

# BIOÉTICA Y GENÉTICA

## IMPLICACIONES BIOÉTICAS DE LOS DESCUBRIMIENTOS DEL PROYECTO GENOMA Y SUS APLICACIONES

Pedro José Sarmiento M.\*

### RESUMEN

Los últimos descubrimientos genéticos y los trabajos realizados en la primera parte del proyecto genoma humano poseen serias implicaciones bioéticas, y a su vez repercusiones económicas, sociales y culturales. Para comprender mejor estos aspectos, el autor ha pretendido hacer una síntesis de dichos elementos, que deben ser conocidos por la sociedad, la cual está implicada de modo directo con esos hallazgos y posibilidades. Cuáles fueron los hallazgos del proyecto genoma, cuáles las posibilidades y límites de la terapia génica, así como las implicaciones éticas del *screening* genético y la responsabilidad social frente a este conocimiento, son algunos de los temas examinados por el autor.

**PALABRAS CLAVE:** Proyecto genoma, terapia génica, *screening*.

### ABSTRACT

*Recent genetic advances, as well as research on early stages of Human Genome Project bear crucial bioethical implications along economic, social and cultural sequels.*

*Author offers an outline of these elements to clarify issues related to latest developments on subject matter, which have a direct impact on society.*

*Breakthroughs of Genome Project, boundaries and potential of Gene Therapy, aside ethical implications of Genetic Screening and social accountability before scientific developments, are some of the issues discussed here.*

**Key words:** *Genoma project, gene therapy, screening.*

La Bioética en el contexto de la genética posibilita abrir un nuevo campo de extenso análisis, que involucra varios capítulos y disciplinas. De una parte está la ética de la investigación genética, que comprende la investigación terapéutica y la no terapéutica en humanos y otras especies, la cual –en su dinámica extrínseca o aplicativa– supone la fundamentación y el ejercicio de criterios éticos que comprometen al investigador en el respeto de los sujetos humanos implicados en la investigación, los animales y

el medio ambiente en general, y de otro lado, comprende el análisis de las repercusiones que en materia social suscitan las posibilidades del diagnóstico y prevención de enfermedades. La sociedad ha asimilado estos conceptos, incorporando en su propia dinámica elementos en los que la genética se ve implicada con

\* Médico. Máster en Bioética. Profesor de Bioética, Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Chía, Cundinamarca, Colombia.  
E-mail: pjsm4@hotmail.com

la justicia, la antropología y la sociología. Antes de este análisis es preciso conocer qué hay en el ejercicio de la genética que afecte específicamente lo humano, examinar de qué modo lo afecta, y distinguir así lo lícito de lo ilícito en el contexto del obrar bioético. En este trabajo se ofrece una aproximación a este último propósito.

### ANTECEDENTES DE LA GENÉTICA Y DE LA NUEVA GENÉTICA

Uno de los adelantos más importantes de la primera mitad del siglo XX, y de mayor repercusión en materia social y científica, fue el desarrollo de la genética como ciencia. Los trabajos de Mendel posibilitaron el conocimiento objetivo de eventos relacionados con la herencia, que permitieron la posterior aparición de la genética, una nueva disciplina, la cual profundizando en la estructura química del núcleo celular reconoció en la molécula del ADN y ARN su capacidad informativa.

Mendel, padre y precursor de la genética, nació en 1822 en Heizendorf; ingresó a la abadía de St. Thomas a los 21 años, donde tomó el nombre de Gregor. La abadía agustina requería de profesores de matemáticas para una escuela secundaria local, por lo que fue enviado a la Universidad de Viena, para cursar estudios de ciencias y matemáticas. Mendel fue el primer biólogo-matemático. La síntesis de estas dos disciplinas permitió pensar en el problema genético desde una perspectiva inusual para la época, lo que hizo posible la incorporación de la estadística en la herencia de forma paciente y meticulosa, como se refleja en sus trabajos.

Mendel reunió 34 cepas de plantas de guisantes de viveros de toda Europa, y durante años afinó cuidadosa-

mente sus selecciones, hasta que obtuvo plantas que diferían entre sí en siete pares de rasgos, incluyendo la forma de las semillas y las vainas, su color y longitud de tallo, así como la posición de las flores. El enfoque sistemático y experimental era novedoso para la época, de tal modo que sentó las bases de la disciplina que hoy conocemos con el nombre de genética, la cual apoya su desarrollo en otros conocimientos, como los de la bioquímica y la estadística. La genética solo fue posible con el desarrollo conjunto de otras disciplinas y otros instrumentos. El desarrollo de la microscopía pasó del microscopio primitivo de Robert Hooke –quien introdujo el término célula para describir los poros que veía en los delgados cortes de tejido del árbol del corcho– al microscopio electrónico y a la microscopía molecular, que junto con el desarrollo de la bioquímica sirvieron como base del progreso de la genética.

Con el descubrimiento de los cromosomas –aquello que Mendel llamó “factores”– la ciencia penetró en el mundo de los genes, y luego del asombro y la contemplación, pasó a la manipulación de los ácidos nucleicos.

La genética pertenece casi en su totalidad al siglo XX. Los trabajos de Mendel fueron redescubiertos por Hugó Vries, botánico holandés, quien quedó profundamente impresionado por los trabajos de Darwin y Morgan. Fue Thomas Hunt Morgan –un biólogo norteamericano– quien fundó, en la Universidad de Columbia, el laboratorio de genética más importante a principios de siglo. Morgan inició sus trabajos con la mosca de la fruta (*Drosophila melanogaster*), la cual, con un poco de comida y de calor, cumplía con un ciclo reproductivo de escasas dos semanas, y con un poco de cuidado podía regular los apareamientos entre

individuos de características específicas. Meses de trabajo hicieron posible que los tradicionales ojos rojos de la mosca aparecieran al microscopio con el color blanco, y apareando el macho con otras hembras de ojos rojos, verificó el enfoque establecido por Mendel. Las moscas de la primera generación fueron cruzadas entre sí, y como se esperaba, una proporción de 3 a 1 de ojos rojos y blancos constituyó la segunda generación. Esto mostraba que el rojo ocular era dominante frente al blanco recesivo, presente, como cosa curiosa, en todos los machos.

La correspondencia entre la serie de nucleótidos de los ácidos nucleicos y la serie de aminoácidos de la proteína es mantenida a través de toda la gama evolutiva de los seres vivos. Por esta razón se afirma que el código genético es universal. Es preciso tener en cuenta que el "patrimonio genético" es exclusivo del individuo, mientras que el *código genético* es universal. Así, es un error hablar del código genético del hombre, pues es igual al de la bacteria, el árbol o el simio. Por el contrario, el patrimonio genético es exclusivamente suyo.

El descubrimiento del código genético, lo que constituye el punto clave del llamado dogma central de la biología molecular, consistente en que el ADN→ARN→proteínas<sup>1</sup>, hizo posible tener la llave de la unidad de las formas de vida sobre la Tierra. Junto con esto y el descubrimiento y aplicación de la técnica del ADN recombinante, fue posible alcanzar la puerta de entrada a lo que se denomina la ingeniería genética.

<sup>1</sup> Que del ADN se sintetiza el ARN, y que este permite la síntesis de proteínas.

## ELEMENTOS BIOLÓGICOS

El largo polímero de ADN que se encuentra en el núcleo celular, puede alcanzar 7 cm de longitud en el cromosoma humano No. 1; posee 2,3 nm de espesor, es relativamente inerte dentro del metabolismo celular y se requiere de gran cantidad de energía en su síntesis. La información contenida en el ADN se transfiere al ARN mediante el proceso conocido con el nombre de *transcripción*. El ARN se sintetiza sobre un molde de ADN, y esta nueva estructura de ARN es usada como soporte informativo de otro proceso que se llama *traducción*, el cual consiste en la síntesis de una nueva proteína codificada llamada ARN mensajero. Esta información posibilita la síntesis de proteínas específicas dentro de muchísimas posibles, las cuales a su vez permiten otros complejos procesos intra y extracelulares.

El ADN localizado en el núcleo sirve de molde para la producción de ARN (ácido ribonucleico). El ARN es de menor tamaño que el ADN y pasa del núcleo al citoplasma, con el fin de sintetizar las proteínas que son indispensables para el mantenimiento y realización de procesos vitales, como metabolismo propio de la célula y de los procesos tisulares.

El idioma de la información consta de cuatro caracteres: adenina (A), citosina (C), timina (T) y guanina (G), las cuales son las bases nitrogenadas con el grupo fosfato y el azúcar desoxirribosa, en cuya capacidad de combinación es posible el lenguaje genético.

La molécula entera tiene forma de escalera en caracol, cuyos laterales son los grupos azúcar y fosfato alternantes, y en cuyos escalones se disponen las bases ni-



trogenadas ligadas a los azúcares. La serie de bases ATT, GCC, GAT puede operar en la célula con solo 64 combinaciones posibles y controlando 100 billones de células en el adulto.

Un error o cambio en una base nitrogenada puede llevar al cambio en la naturaleza de la proteína sintetizada. Tal es el caso, por ejemplo, de la molécula de hemoglobina, cuya diferencia en un aminoácido provoca una síntesis anormal, que causa una deficiencia en el transporte de oxígeno y como resultado la aparición de una enfermedad llamada anemia de células falciformes.

Los genes actúan activando el proceso de síntesis proteica celular, pero también activando y desactivando otros genes para que expresen o no su capacidad de información. Considérense, por ejemplo, las células de la retina, las cuales deben sintetizar y producir ciertos pigmentos, encargados de ser sensibles a la luz y permitir la facultad de la visión, y, por el contrario, las células musculares, encargadas de la producción de otras moléculas especializadas para la contracción. En ambos tipos de células existen igual número y tipo de cromosomas, en los que unos genes se activan y otros son desactivados para realizar funciones específicas. Lo propio de la célula muscular es la contracción, a diferencia de las células fotosensibles de la retina. En ambas células se viven los procesos de activación y desactivación de genes.

Se considera que menos del 2% de los genes tienen información útil, es decir, códigos que dirijan la síntesis de proteínas. Aproximadamente 50 millones de bases nitrogenadas son el plan de la vida. El 98% de los genes restantes se consideran "inútiles".

Los descubrimientos de 1970, relacionados con las endonucleasas de restricción aisladas de las bacterias, permitieron fragmentar el ADN, y así combinar genes de diferentes especies y reinos. Por ejemplo, en 1973 Stanley Cohen, de la Universidad de Stanford, insertó genes de sapo africano en células bacterianas. Los genes continuaron funcionando normalmente en las células. Esta combinación, aparentemente inútil, permitió la posibilidad de transferir genes humanos a bacterias, con el fin de hacer posible la síntesis de proteínas útiles para el hombre, lo cual se conoce con el popular nombre de *ingeniería genética*. Algunas de estas moléculas útiles, que pueden ser sintetizadas, son la insulina y el activador del plasminógeno de tejido. Ambas moléculas, junto a otras muchas, están hoy disponibles en forma comercial y benefician a muchos pacientes.

### CONSECUENCIAS DE LOS DESCUBRIMIENTOS BIOLÓGICOS Y SUS IMPLICACIONES BIOÉTICAS

La comprensión de estos fenómenos vitales ha hecho posible la interposición directa de la voluntad humana en la base misma de la vida, con la aspiración de controlar la propia evolución biológica de la especie. Se trata de la sustitución del lentísimo proceso de selección natural por una selección artificial. Este proceso, que ya ha sido llevado en alguna medida en animales y plantas, suscita interrogantes de carácter ético cuando se piensa en el hombre. Los interrogantes se sitúan en la posibilidad de modificación y al mismo tiempo la probabilidad de hacer daño profundo en el hombre.

En escasos 50 años los conocimientos han aumentado vertiginosamente, haciendo posible la aparición del concepto de *evolución participativa*. La adición e inte-

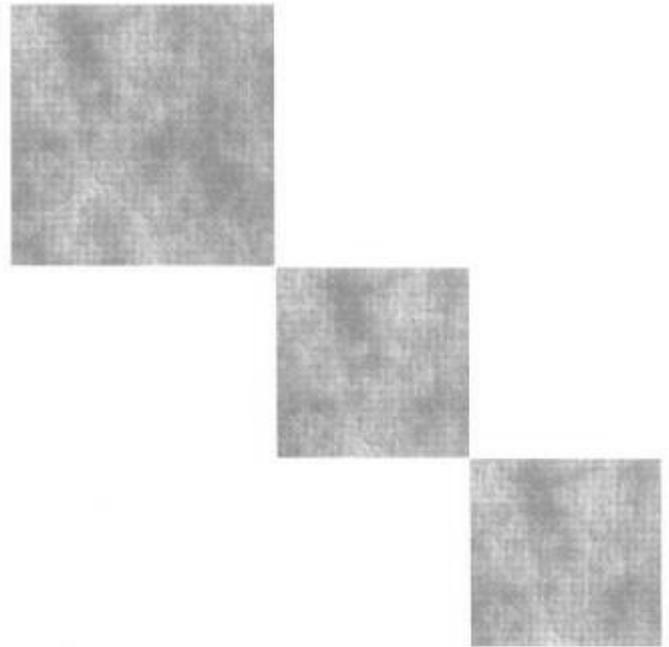
racción de la genética a las técnicas de reproducción asistida ha posibilitado nuevos procedimientos de diagnóstico de enfermedades y determinación de sus raíces genéticas antes de su manifestación, y la aplicación de estas posibilidades a la sociedad ha generado un gran número de problemas, algunos de los cuales serán comentados aquí.

## INGENIERÍA GENÉTICA

Por ingeniería genética debe entenderse el conjunto de técnicas encaminadas a transferir, en la estructura de la célula de un ser vivo, ciertas informaciones genéticas que de otro modo no tendría. Las expresiones "ingeniería genética" y "manipulación genética" provocan en cierto modo incertidumbre y alerta social, en especial cuando se asocian con temores de totalitarismo. No obstante, puede decirse que en parte tienen fundamento y en parte carecen de él. Es preciso reconocer algunos aspectos biológicos, para distinguir la ficción de los verdaderos peligros. Veamos algunos elementos.

### Elementos biológicos en la ingeniería genética

Después del descubrimiento de los mecanismos de las síntesis de proteínas, el descubrimiento de los retrovirus permitió la aplicación de un método de inversión del proceso como se sintetiza el ADN a partir del ARN, invirtiendo el dogma de la biología molecular (ADN→ARN→proteínas). Mediante una enzima conocida con el nombre de *transcriptasa inversa*, este procedimiento es realizado en forma natural por los retrovirus. El uso de esta enzima ha permitido sintetizar el ADN complementario o cADN, que puede ser usado para insertarlo en un vector de clonación y de



este modo multiplicarlo, o para marcarlo radioactiva o inmunológicamente, y de esta manera poder hibridarlo al cromosoma, determinando el sitio relacionado con el gen en cuestión. Mediante este procedimiento, reconocido como *hibridación in situ*, es posible intervenir en el genoma.

En las bacterias, un segmento de cromosoma puede salir del genoma para constituir un plásmido, es decir, un segmento de ADN con una información específica y recubierto por una membrana celular o simplemente proteica. Dicho plásmido puede salir de la bacteria, favoreciendo el paso de información genética de una bacteria a otra. Este proceso es frecuente entre las bacterias en su vida ordinaria y hace posible el paso de información con relación a muchos factores, entre los cuales sobresale la resistencia a antibióticos; ese plásmido puede salir de la bacteria y constituir un virus, y de igual modo puede reingresar al cromosoma e integrarse nuevamente en el ciclo de duplicación, transcripción y traducción, hasta hacer la expresión fenotípica de las características celulares anteriormente ausentes.

Gracias a las bacterias, en especial a la *E. coli*, es posible la síntesis de moléculas como la insulina, con una ventaja inmunológica sobre las insulinas de otras especies, las cuales generan algún tipo de resistencia inmunológica y en consecuencia disminuyen su eficacia.

El cultivo de estas bacterias y el uso de los plásmidos permite la producción industrial de sustancias con aplicaciones farmacobiológicas.

Otra de las características valiosas de los retrovirus es no solo su capacidad para entrar en el citoplasma de las células (en las células linfocitarias, como en el caso del sida), sino también dentro del propio genoma celular. Este evento es temido, porque representa la desaparición del virus y la aparición más o menos próxima de la enfermedad.

Esto constituye el paso de la citogenética a la dimensión molecular de la genética, es decir, la *nueva genética*. Me refiero a la nueva genética, porque dichos procedimientos han podido realizarse apenas desde hace 15 años, lo cual ha abierto una nueva vía en el camino de la genética contemporánea.

Hoy existen en el comercio los llamados sintetizadores de ADN, que están en capacidad de producir no solamente oligonucleótidos, sino secuencias extensas de más de 100 nucleótidos, los cuales pueden unirse en serie y permitir la construcción de genes sintéticos. Gracias a estas posibilidades, las esperanzas en la nueva genética son cada vez mayores.

Durante los años setenta se esperaba de la ingeniería genética la producción de organismos diseñados para procesos industriales, vegetales con capacidad de fija-

ción de nitrógeno, alimentos con composición proteínica superior en calidad alimenticia, clonación de especies vegetales ventajosas, clonación de sistemas celulares capaces de sintetizar proteínas y hormonas, sustancias farmacológicas, etc. De igual modo, la síntesis de tejidos humanos trasplantables, como hueso y páncreas, y el tratamiento de enfermedades.

En 1976 se sintetizó el primer gen artificial, en el Instituto de Tecnología de Massachusetts, en cabeza del investigador Hargorbind Khorana, premio Nobel<sup>2</sup>. Era un gen bacteriano con 126 unidades de nucleótidos, con una señal de iniciación de 56 nucleótidos y una señal de terminación de 25 unidades. En sus extremos llevaba solapas de cadenas simples para unirse al ADN receptor.

El procedimiento de inserción de un gen depende de un sistema enzimático llamado M-R (enzimas de restricción y de modificación), que de modo natural en el metabolismo celular se encarga de eliminar el ADN extraño que puede ingresar a la célula, mediante procesos de digestión o de otros mecanismos, y que puede alterarla. La metodología que usa la naturaleza para proteger el ADN de la destrucción se realiza por la metilación de algunos segmentos, haciendo imposible la destrucción de las enzimas de restricción sobre el ADN. Mediante las enzimas de restricción M-R puede fragmentarse el ADN; el reconocimiento de su actividad permitió que se pudie-

<sup>2</sup> La síntesis de dicho gen correspondió al denominado tARN de la alanina de la levadura, con dos cabos helicoidales y 77 nucleótidos. El examen consistió en introducirlo en una célula carente de dicho gen y provocar su copia *in vitro* con ADN polimerasa, y producir el tARN correspondiente con el gen sintético.

ran cortar genes completos. Como resultado fortuito de esta ruptura se encontró que los segmentos restantes tenían extremos adhesivos, lo cual permitió la creación de genes híbridos, mediante la adhesión de estos segmentos a otros de ADN.

La combinación artificial de genes mediante las enzimas de restricción se llama *formación in vitro* de ADN recombinante o, vulgarmente, empalme de genes. El proceso comprende la toma de ADN donante de diversos orígenes (animal, vegetal o humano) y su fusión con un plásmido bacteriano. Cuando se tiene éxito, la bacteria sintetiza el producto deseado.

La célula bacteriana tiene dos tipos de ADN: un filamento cromosómico de ADN típico y un plásmido. El filamento de ADN lleva la información para la síntesis de todas las moléculas de la bacteria en sus procesos vitales ordinarios. Se realiza con bacterias, porque son más fáciles de manipular que otros tejidos. Los plásmidos son de un tamaño menor, y por esta razón se eligen como los segmentos que pueden ser manipulados. Se rompen mediante las enzimas de restricción y se unen a segmentos mediante enzimas llamadas ligasas con el plásmido.

Usando la técnica llamada *transformación*, se introduce el plásmido dentro de la bacteria mediante el tratamiento de esta con cloruro de calcio, lo cual hace agujeros en la pared bacteriana y permite la introducción del nuevo material genético transformado y, con suerte, la expresión del gen introducido. Hoy es posible la síntesis de insulina humana, somatostatina en la *E. coli*. De igual modo se puede producir interferón, proteínas virales para la elaboración de vacunas sintéticas, etc.

Hasta aquí se evidencia que el trabajo genético presenta serias dificultades técnicas en la determinación de la actividad de los genes, así como de sus alteraciones. No obstante, la pretensión terapéutica de los genes defectuosos tiene sus problemas, algunos de los cuales serán referidos aquí.

Hasta aquí se evidencia que el trabajo genético presenta serias dificultades técnicas en la determinación de la actividad de los genes, así como de sus alteraciones. No obstante, la pretensión terapéutica de los genes defectuosos tiene sus problemas, algunos de los cuales serán referidos aquí.

### LA TERAPIA GÉNICA Y SUS PROBLEMAS

El desarrollo de la genética ha permitido reconocer que gran número de las enfermedades

que hoy se padecen tienen una base genética, y que pueden ser reconocidas en los genes específicos de los cromosomas, con el apoyo de los conocimientos que se tienen del secuenciamiento de genes y de la síntesis de

“LA TERAPIA GÉNICA SE PROPONE LLEVAR UN GEN FUNCIONANTE A LA CÉLULA QUE NO LO TIENE, Y DE ESTE MODO DEVOLVER LA FUNCIONALIDAD CELULAR A LA NORMALIDAD EN LA SÍNTESIS DE PROTEÍNAS”.

los mismos mediante el ADN recombinante, lo cual permite acercarse a la enfermedad desde su originario desarrollo molecular.

Esta técnica se propone llevar un gen funcionante a la célula que no lo tiene, y de este modo devolver la funcionalidad celular a la normalidad en la síntesis de proteínas y, en consecuencia, devolver la fisiología normal tisular específica que estaba ausente.

Algunas técnicas utilizan virus no patógenos como transportadores de ADN, importando genes específicos para enfermedades como la galactosemia, que es provocada por la ausencia de un gen que sintetiza la enzima galactidasa. *In vitro* se ha restituido la capacidad de ciertas células incapaces de sintetizar mediante virus portadores. Algunos casos manifiestan mejoría, en especial el de dos niños con argininemia, en los que la terapia genética provocó una mejoría de síntomas, como convulsiones en presencia de retraso mental y parálisis.

La técnica ya se aplica en animales, pero representa problemas en el hombre, pues no basta con introducir un gen en la célula humana en el lugar correcto, lo cual ya es difícil, sino verificar sus elementos propios de regulación activación-interrupción, su relación con los demás genes de la célula depositaria, así como su eficacia. Para colmo de dificultad, los genes humanos, como todos los genes de los procariotas, poseen segmentos no codificantes, los llamados "intrones", los cuales deben ser correctamente identificados y diferenciados de los exones o segmentos codificantes. Pues bien, insertar en una célula un gen completo, con segmentos codificantes y no codificantes, puede requerir un vector de dimensiones difícil-

mente obtenibles, si se tiene en cuenta, por ejemplo, que el gen de la distrofia muscular de Duchenne tiene aproximadamente dos millones de bases. Los problemas persisten cuando se considera su futuro comportamiento y los posibles efectos adversos *a posteriori*.

Otro de los problemas que tiene la terapia génica se presenta en la célula en la que se pretende introducir. Este procedimiento puede resultar fácil en células del sistema inmune, o incluso en células de médula ósea, pero cuando se trata de células con defectos en el sistema nervioso central, las cosas se hacen más difíciles. Si bien los experimentos se pueden llevar a cabo en células en el laboratorio, es en realidad diferente cuando se tiene delante un paciente con una enfermedad resultante de una expresión genética ya existente y cuyo origen se remonta a las etapas del desarrollo embrional en la conformación de los pares cromosómicos de la meiosis o incluso antes.

Las enfermedades inmunológicas de causa genética son un grupo favorable a la terapia génica. Por ejemplo, la deficiencia de adenosín deaminasa (ADA) sucede de modo visible en los linfocitos T. Se trata de una enzima que cataliza los procesos de detoxificación intralinfocitaria, generando una deficiencia de inmunidad por toxicidad dentro del linfocito. La terapia que pretenda hacerse en esta enfermedad significa un obstáculo de orden ético de no pocas proporciones, pues supone tratar voluntarios con células genéticamente alteradas. En 1990, los experimentos con linfocitos tratados genéticamente con sondas virales "no nocivas" parecieron dar resultados satisfactorios en la respuesta inmune de una niña con ADA.



El futuro traerá noticias sobre la presencia o no de las alteraciones provocadas por este experimento. Desde el punto de vista bioético, lo cierto es que en tales investigaciones no basta el consentimiento informado. La muerte como contraparte de la dicotomía de la experimentación no justifica el correr riesgos genéticos futuros. No obstante, en la terapia de células inmunes existe el problema de la supervivencia celular linfocitaria, que no permite a largo plazo una terapia permanente y definitiva. Es preciso clonar el gen de la ADA en las células madre de la médula ósea, y reinsertarlas con la esperanza de que las células hijas no posean la enfermedad, sean capaces de reproducirse, no sean atacadas por el sistema inmune y, lo más incierto, que su comportamiento sea eficaz en cuanto a la inmunidad, pero sobre todo que no tengan un comportamiento tumoral futuro.

En otras enfermedades no existen tales riesgos, o por lo menos son mucho menos evidentes. Por ejemplo, en algunos de los problemas provocados por las enfermedades recesivas, en las que el gen no existe o es inoperante, puede buscarse la forma de suplir la carencia. Por ejemplo, en la enfermedad de von Willebrand, la cual se sabe hoy que es de carácter familiar hereditario autosómico dominante, caracterizada por la carencia del factor VIII de la cascada de la coagulación, puede ser tratada mediante la suplencia exógena de este factor. Lo mismo puede pensarse cuando existe la diabetes tipo I, que se caracteriza porque la síntesis de insulina se encuentra perturbada. En estos casos la ingeniería genética puede diseñar un procedimiento de síntesis del factor o de la hormona; su introducción y actividad corporal no está mediada por la directa intervención sobre genes, sino por la actividad genética de la bacteria. El caso de la síntesis de la insulina es equi-

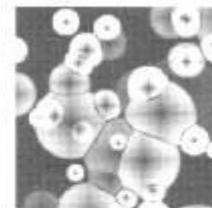
valente para otras enfermedades y para la síntesis de otras sustancias de eficacia inmunológica, como en el caso del interferón. Estos ejemplos puede ser motivantes, en especial por no ofrecer obstáculos éticos directos. No puede afirmarse lo mismo en otro tipo de enfermedades de tipo dominante, en donde el gen se expresa de modo patológico y en las que ciertamente las dificultades técnicas para la terapia continúan y los obstáculos éticos aumentan.

Desde el punto de vista técnico, la peor dificultad que encuentra la terapia génica es la enfermedad poligénica, en la cual puede haber la presencia o ausencia de bloques de genes, o incluso cromosomas enteros ausentes o sobrantes. El elenco de enfermedades hereditarias ha sobrepasado el número de 4500 conocidas y se actualiza periódicamente<sup>3</sup>.

Por esta razón, las aplicaciones de la ingeniería genética en la salud del hombre son todavía muy limitadas en la enfermedad poligénica, por lo que la terapia génica representa una expectativa fascinante, pero en la práctica casi imposible, o por lo menos requerirá de no pocas décadas para su desarrollo.

No obstante, considerando los aspectos éticos y jurídicos, la terapia génica sobre células somáticas, por tratarse de terapia dirigida a ciertas células que no se comprometen directamente con la capacidad reproductiva del individuo, no ofrece reparo alguno desde el punto de vista ético y jurídico, excepto la situación de riesgo ya mencionada, que se presenta por las posibilidades de mutación patológica y lesiva. Aunque esto sea

<sup>3</sup> Ver Mc Kusick, Victor. *Mendelian inheritance in man*, The John Hopkins University Press, Baltimore, 1988.



aparentemente válido, no lo es cuando se consideran con seriedad las posibilidades que existen de que dichas terapias somáticas generen cambios en la conducta celular futura semejantes al cáncer. No obstante, puede afirmarse que desde el punto de vista bioético, la intervención en las células somáticas es aceptable, siempre y cuando se consideren los elementos mencionados, pero en modo absolutamente contrario debe considerarse la intervención sobre células germinales, ya que es gravemente ilícita, desde todo punto de vista. Veamos algunos aspectos bioéticos.

### ILICITUD ÉTICA EN LA TERAPIA DE CÉLULAS GERMINALES

Completamente distinta es la terapia génica que pretende hacerse sobre células germinales (óvulos y espermatozoides). Dicha terapia, hasta ahora hipótesis de trabajo, requiere de una advertencia ética importante, de modo que no se cometan abusos. Alterar el caudal hereditario de estas células significa modificar de modo irreversible el genoma de un nuevo individuo. Lo mismo ocurrirá en caso de que se manipulen los núcleos de las células iniciales del embrión. Para que esto sea posible, será necesaria la experimentación con embriones humanos, y mediante las técnicas de reproducción asistida transferir los embriones manipulados genéticamente. Esto es lo que se conoce con el nombre de *argumento iatrogénico*, según el cual no es admisible la terapia génica en células germinales o embrionales, por el riesgo de generar mutaciones incontrolables del genoma de los individuos. La experimentación con embriones está fuera del perímetro ético de la investigación, pues carece del consentimiento de dichos sujetos y pone en peligro permanente su vida, cuando no lleva en modo directo

a su muerte. De otra parte, la experimentación directa con las células germinales pone en peligro la vida misma del sujeto generado a partir de ellas, pues no se tiene la capacidad de prever las alteraciones irreversibles que dichas intervenciones puedan presentar en el futuro del individuo en la fase embrionaria o en las siguientes etapas del desarrollo<sup>4</sup>.

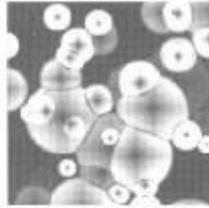
El segundo problema ético que enfrenta la terapia génica es el relativo a la normalidad y la anormalidad. Veamos algunos aspectos.

### LA PROBLEMÁTICA EN TORNO A LA NORMALIDAD Y LA ANORMALIDAD GENÉTICA

La problemática de la normalidad y anormalidad genética es, desde todo punto de vista, interesante. En realidad, existen varias enfermedades que pueden ser diagnosticadas genéticamente, y con probabilidad son cientos las anormalidades cromosómicas y subcromosómicas que esperan ser descubiertas. Los genes son un tanto misteriosos, pero de modo increíble constituyen formas muy concretas de nosotros mismos. Tales estructuras son capaces de predisponer o causar en modo directo daños físicos, funcionales o mentales, de forma particularmente amenazadora, como en el caso de la corea de Huntington, la cual es hereditaria con un patrón específico.

No obstante, la anormalidad, desde el punto de vista genético, es más fácil de determinar que la normalidad, pues esta última puede ser entendida como au-

<sup>4</sup> Ver negativa ante la manipulación de células germinales. Consejo de Europa, 1988. *La terapia génica de la línea germinal no debiera ser contemplada*.



sencia de anormalidad. Luego de la propuesta de Carl Frederich Gauss, la definición de *media de población* como variable cuantitativa, la fórmula se hace muy aceptable en la determinación de la anormalidad genética. Mediante este procedimiento, los genetistas demográficos pueden evidenciar trazos hereditarios de genes deletéreos en materia de salud. Sin embargo, la percepción de salud o enfermedad está condicionada por la apreciación de valores culturales en enfermedades que no comprometen directamente la vida del paciente, pero sí su *calidad*. Esta problemática es de gran importancia cuando se trata de discutir sobre el derecho que aspiran otorgarse algunos a decidir cuándo es intolerable una enfermedad, por lo que sería deseable el aborto, y cuándo no. Nos referimos al diagnóstico prenatal eugenésico, que es cada vez más utilizado, y sus fines eugenésicos todavía más aceptados por las mismas madres. La eugenesia, comprendida como la genética institucionalizada, que pretende mejoras desde el punto de vista de la población, puede incurrir en errores graves cuando se pretende hablar de normalidad y anormalidad. En los casos de síndrome de Down, u otras formas de aneuploidia, se incurre en errores de normalidad y anormalidad de este tipo. Ser portador del gen que codifica para un defecto en la síntesis o acción de la insulina puede tratarse de un defecto de orden genético, con relación a la media poblacional, pero en modo alguno se trata de algo por lo cual no merezca la pena vivir. El síndrome del hijo perfecto, según el cual se desea tener solo los hijos sanos, ha propiciado una deformación de la actividad médica, en la que la genética misma ha desvirtuado su sentido. Se trata de descubrir, diagnosticar, prevenir y en lo posible curar las enfermedades de carácter genético, pero en modo alguno eliminar al enfermo que las padece.

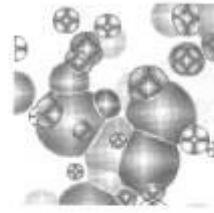
Sobre este particular existen graves violaciones a la justicia, en relación con el examen genético prenupcial. En el caso particular de China, la ley exige obligatoriamente el examen genético prenupcial, y en la eventualidad de que se detecte enfermedad genética o la predisposición a esta, se da lugar a la esterilización obligatoria, con el amparo de la ley<sup>5</sup>. En nuestro medio, el examen genético es también de carácter discriminatorio.

De todas maneras, el objeto de la Bioética a este respecto pretende determinar cuáles de las aplicaciones de las nuevas técnicas genéticas que hoy se ofrecen, y que continúan incrementándose, son aceptables desde el punto de vista ético, y cuáles no.

El diagnóstico prenatal puede reducirse hasta ahora a la citogenética, vale decir, a la limitada detección de la aberración cromosómica, mientras que el diagnóstico prenatal génico se refiere a la detección fenotípica de un gen mutante; esta detección tropieza también con la dificultad de que el gen mutante no es frecuentemente detectado, por ausencia de su expresión, debido a la inmadurez embrional.

Hemos visto el paso de la genética clásica a la genética molecular, y de esta al ingreso en la ingeniería genética. Esperamos que el siguiente paso hacia la terapia genética sea en sentido positivo. No obstante, pueden presentarse situaciones en las que la determinación de la normalidad y la anormalidad sean todavía más ambiguas. Me refiero en especial a casos como que coeficientes intelectuales puedan ser considera-

<sup>5</sup> Ver Bobrow, M. "Leyes en China y la eugenesia". *Journ. Med. Gen.*, 1995, vol. 32, pág. 409.



dos indeseables, del mismo modo que la presencia de enfermedades que no comprometan la vida puedan extender el radio de lo que se considera "normal" o "deseable", bajo criterios vanos y superficiales. A este problema se le suma el de determinar quiénes se otorgan el derecho de establecer qué es o no deseable en materia de enfermedad. Seguir adelante en este razonamiento es desde todo punto de vista un contrasentido, pues de lo que se trata es de asumir la enfermedad o la discapacidad como un problema científico, y no de recortar en la población el grupo de los que la padecen. En tal sentido, las filosofías totalitarias y discriminatorias deben ser consideradas como grandes enemigos de la Bioética, y es precisamente frente a estos peligros ante los cuales se debe estar atentos a la hora de legislar en materia genética.

El manejo de la expresión poligénica de la enfermedad, así como de diferentes características genotípicas y fenotípicas, hacen de la ingeniería genética todavía una parte de la ciencia del futuro, pues la comprensión de la herencia poligénica es hasta ahora primitiva. Por ahora solo es posible la inserción de ciertos genes para la corrección de algunos defectos genéticos monogénicos, que se comporten de acuerdo con la teoría mendeliana, y de los que se conozcan sus mecanismos y su bioquímica. Pero todavía queda un largo camino por recorrer, antes de hacer posible la manipulación de genes que intervienen en las enfermedades genéticas poligénicas de carácter multifactorial. Mucho se ignora todavía de la acción génica, es decir, de los mecanismos que hacen posible la expresión de ciertos genes en las células eucarióticas y los mecanismos de control genético. Lo que se sabe de las células procarióticas (bacterias) no es equivalente en las eucarióticas.

El trabajo consiste en aislar genes entre miles, y que estos sean activos, es decir, funcionales. No hay garantía de que luego de la inserción haya expresión. Apenas buscamos un número estimativo de genes del genoma humano que se acerca a 50.000, en donde se encuentran tres mil millones de bases (PGH, proyecto genoma humano). Lo que se sabe es que los mecanismos de regulación de la expresión génica son en realidad extremadamente complejos, y que incluso intervienen factores ambientales, de los cuales se conoce poco en proporción con lo que en realidad se teme que influyen.

Los primeros intentos conducentes a la terapia génica datan de 1989, y fueron realizados en pacientes con melanoma avanzado, quienes recibieron una carga con sus propios linfocitos marcados genéticamente, con el fin de determinar el curso de estos.

La técnica se llamó "*transferencia génica*" y el procedimiento en modo retrospectivo puede ser examinado bioéticamente; se encontraron también cuestionamientos, en especial por la inserción de células genéticamente alteradas<sup>6</sup>.

<sup>6</sup> Otro problema es el peligro de los efectos secundarios genéticos, como el mismo cáncer, en cuyas teorías sobre sus causas se inscribe como origen el proceso de control génico averiado. La inserción de material genético aumenta las posibilidades de que esa célula sea potencialmente oncogénica y, por supuesto, ello hace estos experimentos cuestionables desde el punto de vista ético. Un gen funcional puede lesionarse por causas externas, como una sonda vírica, la radiación u otros factores, constituyéndose en un oncogén, como lo atestiguan los trabajos de French Anderson, Instituto Nacional de Cáncer, en Massachusetts, Estados Unidos.

## BIOÉTICA DE LA MANIPULACIÓN GENÉTICA CON FINES INVESTIGATIVOS

### Hibridación y recombinación introgénica

Corce Aden y Koprowski han utilizado células híbridas de ratón-hombre, con el fin de infectarlas con algunos virus tumorales; esto ha permitido conocer que en el cromosoma 7 existen genes responsables para la transformación e integración del virus, como el SV 40. Este fue un paso interesante para el conocimiento de la fisiología genética del cáncer. No obstante, el serio problema ético que se debe considerar es el peligro de los efectos secundarios genéticos, como el mismo cáncer, en cuyas teorías sobre sus causas se inscribe como origen el proceso de control génico averiado. La inserción de material genético aumenta las posibilidades de que esa célula sea potencialmente oncogénica y, por supuesto, ello hace estos experimentos cuestionables, desde el punto de vista ético. Un gen funcional puede lesionarse por causas externas, como una sonda vírica, la radiación u otros factores, constituyéndose en un oncogén. El caso del retinoblastoma muestra cómo puede provocarse cáncer, no por la presencia de virus, sino por la ausencia de activación de los genes que detienen el crecimiento. Y esto puede suceder por la intervención directa sobre genes de activación-desactivación.

Se han hecho otros experimentos con trasplantes de genes, que muestran la reacción de los virus en presencia de genes animales dentro de bacterias. Los experimentos en la *E. coli*, con trasplantes de genes de rana, ratón y de la mosca de la fruta, han sido numerosos. Estos procesos pueden arrojar luz sobre el cáncer vegetal, pero la posibilidad de abusos es imprede-

cible. Por ejemplo, Cohen y Berg, en Estados Unidos, han logrado fabricar un híbrido entre un colibacilo y un estafilococo, con una producción de toxinas altamente agresiva. Ante esta posibilidad, queda decir que los riesgos de abusos con las técnicas genéticas son evidentes, aunque dudosamente pueden progresar en la constitución de nuevas especies, tal como hoy son comprendidas. En realidad, se considera que los riesgos en la aplicación de la llamada manipulación genética son inagotables. Veamos algunos aspectos.

### Riesgos de la manipulación genética

El uso del ADN recombinante ha sido considerado por muchos como equivalente al descubrimiento de la fisión nuclear del átomo. El poder de bien y mal de ambas tecnologías es virtualmente ilimitado, pero en realidad bien desconocido. Las posibilidades entre lo real y la ficción se sitúan en amplia gama, desde la producción de agentes nocivos, hasta la síntesis de virus como el sida mismo, en la tesis expuesta por Jacob Segal, ex director del Instituto de Biología de la Universidad de Berlín.

Los experimentos genéticos pueden provocar accidentes moleculares no ostensibles, que generarán una patología. De ahí la ilicitud de la terapia de células germinales. Más allá de los serios reparos que suscita la terapia génica en el embrión, por las razones explicadas, según las cuales el riesgo de mutación, la experimentación con riesgo de muerte o con la muerte de muchos embriones, la transferencia de estos al útero de una mujer para dar lugar al nacimiento de criaturas de características impredecibles luego de una intervención humana, existen riesgos en el contexto social más amplio, es decir, en el conjunto de toda la huma-

nidad futura, que deben ser considerados por la Bioética. El primero de los conflictos será otorgar al genetista el poder de decidir cuál enfermedad es grave. El científico se mueve en el ámbito de lo técnico, y no puede decir a lo técnico que le marque la determinación entre lo lícito y lo ilícito. Se estima que existen alrededor de tres mil enfermedades monogénicas, con escasa frecuencia de aparición. En tal perspectiva, la erradicación de las enfermedades está íntimamente ligada con el mejoramiento de la raza. ¿Qué podemos afirmar de enfermedades compatibles con la vida e incompatibles con los criterios de calidad de vida de algunos sectores de la cultura, en especial en relación con el síndrome de Down? ¿Qué decir de afecciones de aparición tardía, como la enfermedad de Alzheimer o la corea de Huntington? Este es el problema del diagnóstico genético interpretado como una sentencia de muerte y no como una pregunta que estimule el desarrollo de la ciencia.

#### Algunas enfermedades genéticas identificadas\*

1. Corea de Huntington.
2. Deficiencia de alfa-1 antitripsina.
3. Distrofia miotónica.
4. Distrofia muscular de Duchenne.
5. Drepanocitosis, enfermedad de Gaucher.
6. Enfermedad de Lesch Nyhan.

\* Las enfermedades genéticas se clasifican en tres grupos: 1. Las que siguen un patrón de herencia mendeliana o monogénica, las cuales presentan solo un gen mutante y son menos frecuentes que las anomalías de herencia multifactorial; 2. Las anomalías de herencia multifactorial o poligénica, y 3. Las enfermedades con base citogenética o cromosómica. Hay enfermedades cromosómicas (como el XO síndrome de Turner, XXY síndrome de Klinefelter), moleculares y enzimopatías, como el albinismo, la alcaptonuria, fenilpirruvina enfermedad de Gaucher, Niemann-Pick, enfermedad de Tay-Sachs, enfermedad de

7. Enfermedad de Nieman-Pick.
8. Enfermedad de Wilson.
9. Enfermedad de von Willebrand.
10. Enfermedad de Tay-Sachs.
11. Enfermedad granulomatosa crónica.
12. Enfermedad de von Hippel-Lindau.
13. Fenilcetonuria.
14. Fibrosis quística.
15. Hemofilia.
16. Hemoglobinopatías.
17. Neurofibromatosis tipo I.
18. Retinoblastoma.
19. Síndrome de Kallman.
20. Síndrome del X frágil.
21. Talasemia.
22. Trisomía 21.

Fabry, enfermedad de Lesch Nyhan (perturbación del metabolismo de las purinas) y en especial la fibrosis quística.

La enfermedad de Alzheimer parece tener relación con un gen en el cromosoma 21, responsable del depósito anormal de proteína en el cerebro. Otras enfermedades cromosómicas son la trisomía 21 o mongolismo, la trisomía 23 o síndrome de Patau. También existen enfermedades moleculares, como la enfermedad de Wilson, talasemias y drepanocitosis, la enfermedad de von Willebrand (autosómica dominante) y el síndrome hemofílico, que es recesiva, al igual que la deficiencia de celuloplasmianina en esquizofrénicos. Se citan cerca de 4000 enfermedades debidas a un patrimonio genético deficiente. Algunas se manifiestan en la edad temprana, otras en edades posteriores a los primeros meses. Otras son más tardías, como la miopatía de Duchenne. Las enzimas sustitutivas que pueden ser sintetizadas poseen un serio obstáculo en relación con el sistema inmune, el cual rechaza toda enzima que no es producida dentro el organismo. No obstante, los intentos de terapia génica se basan en estudios que pretenden introducir genes en células con genes defectuosos. Hasta ahora son pocas las enfermedades que pueden tratarse, entre las que sobresalen la deficiencia combinada de la enzima adenosín deaminasa (ADA), la deficiencia de la enzima purina nucleósido fosforilasa (PNP) y la enfermedad de Lesch Nyhan, consistente en la deficiencia de la enzima hipoxantina fosforibotril transferasa (HPRT).

23. Trisomía 23.  
24. Tumor de Wilms.

La relación del genoma con la vejez es interesante. Se dice que el genoma actúa como un reloj biológico, el cual es responsable de las variaciones a lo largo de la vida. No obstante estos grandes esfuerzos, realizados con el concurso de muchos, son en realidad pequeños pasos en el largo camino que hay que recorrer para llevar a cabo la pretendida terapia génica, y estos dejan entrever grandes obstáculos técnicos y no pocas objeciones en la aplicación ética de dichas técnicas.

#### EL SCREENING GENÉTICO Y LA MEDICINA PREDICTIVA

Las pruebas para determinar los portadores de genes deletéreos o la presencia de la enfermedad en la población se conocen con el nombre de *screening*. Como método, consiste en examinar la secuencia de las bases de segmentos específicos del ADN de la persona examinada de modo genérico en sus fines. El test de *screening* puede dar lugar al conocimiento de una base genética deletérea, desde cuatro puntos de vista: 1. En el caso de hallar una secuencia genética, que solo en conjugación con ciertos factores no genéticos desembocará en una patología; 2. Puede informar sobre una base genética deletérea, que sin la conjugación con otros factores, tarde o temprano desembocará en una enfermedad (por ejemplo, las ataxias); 3. Puede desenmascarar enfermos que padecen enfermedades genéticas, y 4. Puede determinar meros portadores de genes deletéreos, que son los más abundantes.

Los requisitos puntualizados para la realización del *screening*, según la OMS<sup>7</sup>, enfatizan algunos aspectos éticos sobresalientes:

1. Debe tratarse de un problema importante de salud, entendiendo por esto dos conceptos: a) que la enfermedad resultante de la homocigosis sea causa directa de muerte o de vida insoportable, y b) que exista una notable incidencia poblacional de la enfermedad en el grupo de estudio.
2. Que se trate de una enfermedad sobre la que haya un adecuado conocimiento de su curso clínico.
3. Que se trate de un test de uso simple, tanto para el médico que lo realiza como para el paciente en el que se aplica, además de ser de sencilla comprensión para la comunidad y fácil acceso económico.
4. Que sea posible algún tipo de acción, sobre la base de la información proporcionada por dicho test.

A esto se suma la real dificultad que existe en países como el nuestro, en los que las dificultades sociales y económicas ponen un peso todavía mayor en la determinación de enfermedades de la población.

No obstante, debe distinguirse el *screening* genético de una búsqueda masiva de patología genética en los embarazos en curso. La extensión indiscriminada de los análisis genéticos de diagnóstico prenatal puede constituirse en una estrategia de rastreo de enfermedad, con el propósito de eliminar al enfermo y no de curarlo, como en realidad se trata. Tal propósito, que busca

<sup>7</sup> Ver *Nature Genetics*, 93/3: 195-201.

la muerte en razón de una deficiente calidad de vida futura, es otra manifestación de la mentalidad eugénica, reprobable éticamente, por contradecir la vocación terapéutica natural de todo examen, incluido el genético.

### DESCRIPCIÓN DE ALGUNAS ENFERMEDADES CONOCIDAS QUE SON OBJETO DEL SCREENING

*Fibrosis quística.* Se trata de una enfermedad hereditaria, que afecta pulmones, páncreas y glándulas sudoríparas, cuyos síntomas aparecen en la infancia. A nivel celular, la enfermedad se manifiesta como un defecto en los poros de la membrana, lo que impide la entrada de calcio y cloruro en la célula. Como resultado, un mucus grueso obstruye los canales pancreáticos e interfiere directamente con la respiración, por lo cual se presentan infecciones repetidas, que de manera crónica llevan a la muerte, con un promedio de 25 años de vida. La frecuencia de aparición está en 1/1800 en raza blanca y 1/17 000 en raza negra. Se ha establecido que uno de cada dos blancos portan el gen recesivo. Investigadores japoneses<sup>8</sup> situaron el defecto en el cromosoma 7, estudiando el patrón de herencia de varias familias afectadas. El área genética flanqueada dentro del cromosoma 7 fue aislada, por la combinación de híbridos de células de humano y roedor, mediante enzimas de restricción asistida por gel-electroforesis. Se clonaron fragmentos de ADN de una biblioteca genómica ordenada por fluorescencia. En 1988, la distancia entre los marcadores había sido reducida a 1,5 millones de pares de bases. Restaba cami-

nar en este largo segmento, en busca de este gen defectuoso.

La caminata se realiza mediante una sonda, que se hibrida con un segmento de ADN. La sonda sirve como punto de partida, para tratar de aislar el gen específico de la enfermedad. Se aísla un clon de una biblioteca genómica que contenga un segmento del genoma que corresponda a la sonda. Se toma una porción del clon que esté más lejos del sitio de hibridación de la sonda y se utiliza este para reexaminar la biblioteca, en busca de nuevos clones que se superpongan con él, pero que estén aún más lejos que la primera sonda. Se repite este proceso muchas veces, "caminando". En 1989 se redujo el camino a solo 300 000 pares de bases. En este momento se usó el ARN mensajero de glándulas sudoríferas, el cual sirvió de sonda, y se encontró que al gen de 250 000 pares de bases le faltaban solo tres bases nitrogenadas, que codificaban la inserción de la fenilalanina en la posición 508 en el polipéptido.

*Enfermedad de Huntington.* Se trata de un trastorno raro, que se caracteriza por el degeneramiento de las células nerviosas, cuyo inicio puede ser a los dos o a los 80 años, pero que usualmente presenta síntomas mortales en la mitad de la vida, provocando corea, espasmos, movimientos musculares azarosos, demencia y muerte. La aparición de los síntomas se hace evidente luego de que el paciente ha procreado, y es frecuente la aparición en el 50% de los niños portadores del gen. Se han referido grupos afectados en Venezuela y Australia, con antecedentes genealógicos atractivos, pero con patrones de herencia con cuatro variantes posibles en las familias afectadas. Aún sigue siendo objeto de

<sup>8</sup> Ver Lap-Chee, Tsui, y Riordan, John. Hospital de Niños de Toronto, Canadá, 1985.



investigación la localización del gen de la enfermedad de Huntington.

### LOS PROBLEMAS BIOÉTICOS DEL SCREENING

Tanto el diagnóstico preimplantatorio como el prenatal, junto con el *screening* genético, son una manifestación clara del conmovido encuentro de la tecnociencia con la sociedad. El primero de los problemas que se relaciona con el *screening* genético es la conexión de este con el aborto. Se trata de la aplicación de una genética negativa, esto es, una genética que detecta la enfermedad y la elimina, atentando directamente contra la vida del paciente o la posibilidad de su descendencia; por otra parte, se evidencia la omisión de una genética en sentido positivo, que podría examinar la base de la enfermedad y de este modo ponerse en el trabajo de encontrar la cura, o asegurar una vida más o menos normal al portador del gen mutante, como de hecho se verifica en el caso de la fenilcetonuria.

No obstante, se realiza un aborto en una paciente con un diagnóstico cuya precisión no es del 100%, pues son múltiples las mutaciones que puede provocar la fenilcetonuria. El análisis de estas mutaciones "reconocidas" puede tener además falsos positivos, con lo que se suma una ilicitud mayor. Para el caso de la fenilcetonuria, por ejemplo, se vio que, para pesar de la humanidad, más de 40 mutaciones eran capaces de provocar la fenilcetonuria, con implicaciones diferentes en razas y regiones geográficas. Por ejemplo, en Dinamarca, el 90% de las mutaciones implicaban la pérdida de la fenilalanina, mientras que en Israel solo el 30% de los pacientes con fenilcetonuria presentaban esta pérdida. En septiembre de 1990 se publicó la noticia espectacu-

lar que refería el uso de dos tipos de virus que lograron "infectar" genes normales en células pulmonares con fibrosis quística, en el laboratorio. Los genes empezaron a fabricar proteínas que no estaban presentes en los pacientes con fenilcetonuria. El significado de este hallazgo hace serios cuestionamientos bioéticos a la pretendida licitud de eliminación de embriones afectados de fenilcetonuria, bajo el criterio de la calidad de vida, pues el progreso ha permitido hasta ahora un manejo encaminado a su supervivencia.

Sobre esto, en la conciencia de muchos sobrevive el criterio de preservación de los que ya nacieron, pero, increíblemente, la mayoría de la sociedad acepta la eliminación de quienes no han nacido, no solo en los portadores de los defectos genéticos auténticos, sino también en los probables. Tal es el caso de la eliminación que se hace en los embriones o fetos masculinos hijos de madre portadora del gen deletéreo que provoca la distrofia muscular de Duchenne, aun sabiendo que en el 50% de los casos puede estar ausente la enfermedad. A esto se suma la posibilidad de error diagnóstico, lo cual agrava su ilicitud ética.

El segundo problema que emerge del *screening* se relaciona con la confidencialidad. Es verdad que la reserva de los datos es un valor que debe tenerse en cuenta, pero su uso puede causar daños. Cuando se habla de confidencialidad, emergen grandes interrogantes: ¿hablamos de confidencialidad con relación a sujetos?, ¿a compañías aseguradoras? ¿Existe el derecho de no ser informado en el caso de padecer alguna enfermedad de futura aparición? ¿Confidencialidad con relación a los datos individuales o respecto de todos los datos aportados por el *screening*? Compañías de cobertura médica, aseguradoras o empleadoras

pueden propiciar abusos de discriminación en contra de sujetos enfermos o portadores. ¿Tiene un empleador derecho a conocer la información genética de su empleado? Se hace necesario reflexionar sobre cuál confidencialidad se espera en el *screening* genético, pues en este caso, como en otros, el secreto, éticamente lícito, puede ser usado en perjuicio de otros, lo cual constituye una forma de abuso.

Otro problema es que no todos los tests son sensibles a los portadores sanos de genes deletéreos. Esto hace del *screening* un proceso costoso, que no goza de la adecuada sensibilidad en el diagnóstico de enfermedades, y, por lo tanto, puede afirmarse que si el diagnóstico de enfermedades socialmente relevantes es impreciso, qué decir de aquellas aún desconocidas.

El cuarto punto sugerido por la OMS invita directamente al aborto, como una acción franca contra el posible mal genético, en los países en los que el aborto es legal. El procedimiento sería la detección del portador sano, el examen de sus padres para determinar si ellos constituyen una pareja de riesgo. De determinarse que se trata de una pareja en riesgo, se procede a un examen genético precoz de los embriones hijos, para llevar a cabo un aborto en caso de que se evidencie una situación de homocigosis en el embrión. El otro método es mediante la FIVET, que analiza en forma directa los embriones antes de ser implantados, y elige exclusivamente los sanos. En 1995, un grupo colombiano especializado en fertilidad asistida publicaba, en un diario nacional, una noticia de absoluto fraude a la sociedad, según la cual "gracias a la ciencia" se había podido curar la hemofilia, cuando en realidad

<sup>9</sup> Ver diario *El Tiempo*, Colombia, 1995.

se hizo una discriminación de los embriones enfermos<sup>9</sup>. Dicho procedimiento antiterapéutico es inaceptable en materia ética, pues no investiga la enfermedad, sino que la reconoce para eliminar al individuo que la padece, y es realizado sin el amparo de la ley, como consecuencia del abuso en la aplicación del conocimiento genético.

En el caso de las parejas portadoras de genes deletéreos, el consejo genético frecuentemente se orienta, luego de la concepción, al aborto. El examen y consejo preconcepcional es naturalmente impreciso, al tratarse de posibilidades frente a cierta enfermedad conocida, y se encuentra ciertamente de espaldas a cientos de miles de enfermedades desconocidas. La genética clásica afirma que una pareja portadora de genes deletéreos, de modo recesivo tiene la probabilidad del 25% de tener un descendiente enfermo. Cuando en la pareja uno es enfermo y el otro portador, la probabilidad aumenta al 50%, y si ambos son enfermos, sus descendientes serán enfermos. Ante estas cuestionables evidencias, las probabilidades en materia genética son realmente impredecibles en la gran mayoría de casos, y la sociedad considera equivocadamente que casi todo es diagnosticable y predecible. De otra parte, un factor adicional que debe considerarse es la gran cantidad de enfermedades genéticas que cursan con problemas de esterilidad o infertilidad, lo cual hace inválido, en cierta medida, el consejo genético.

El tercer problema aparece con el llamado *derecho a no saber*. La sociedad de derechos, en la que se debate el hombre contemporáneo, ha postulado como irrefutable el derecho a no saber que se padece una enfermedad de origen genético. Arguyendo razones

de orden psicológico o de posibles represiones que puedan tomarse en materia laboral, o incluso conyugal y familiar, se ha postulado como derecho el *derecho a no saber*. La validez de este argumento es un serio problema bioético, en especial cuando se trata de enfermedades de herencia recesiva. La pregunta se puede formular de la siguiente manera: *¿tengo derecho a ignorar ser portador de una enfermedad que puede provocar una enfermedad incurable en mis descendientes?* Ante este derecho se antepone teóricamente el deber de saber, para poder actuar de manera responsable en decisiones procreativas. Estas acciones recaerán directamente sobre la sociedad, en sentido general, y sobre las personas particulares que padecerán la enfermedad. Surge la pregunta: ¿pueden, quienes no existen, ser sujetos de derecho a la salud, y constituir nuestro deber de saber? La respuesta está en la responsabilidad que tenemos con las futuras generaciones, de preservar el planeta, y de las transferencias génicas en la línea germinal<sup>10</sup>, esto es, la prohibición de alterar la composición genética de las células sexuales del embrión antes de su diferenciación, justamente porque se le reconoce a las futuras generaciones el derecho de poseer un patrimonio genético inalterado.

El *screening* ordenado por hospitales públicos de países desarrollados, para la detección de portadores del gen de la fibrosis quística (mutación delta F 508), mutación que en estado de homocigosis provoca la enfermedad mortal conocida como fibrosis quística, se hace a través del análisis de los recién nacidos de la institución, en virtud de una posible ley vigente. Esto puede

generar problemas bioéticos. Por un lado, es opinión común que el test debe ser voluntario, y por otro, es una práctica habitual en los recién nacidos. Sin embargo, se realiza de modo automático, como otros exámenes ordinarios de laboratorio. Otro tanto sucede con las pruebas de HIV en los hospitales. Puede argüirse que los menores no son libres de decidir, pero en la práctica tampoco se solicita permiso a los padres.

### LA MEDICINA PREDICTIVA

En cuanto a la medicina predictiva, es de afirmar que no se trata del diagnóstico de una enfermedad existente, sino de la búsqueda de un gen o grupo de genes que predican diversos niveles de enfermedad futura. Dentro del grupo de afecciones que pueden predecirse, desde el punto de vista genético, están las enfermedades cardiovasculares, el enfisema pulmonar, la diabetes y la enfermedad mental. En el caso de estas, se sabe que aproximadamente 20 genes pueden regular los niveles de colesterol en la sangre, de modo que es posible determinar quiénes tienen mayor riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares, como arteriosclerosis coronaria e infarto del miocardio. Otro tanto se puede hacer con el cáncer, la diabetes, la enfermedad maniaco-depresiva, la esquizofrenia y la enfermedad de Alzheimer. Esto supone de antemano afirmar que esta posibilidad obliga a pensar en la medicina predictiva como preventiva, no discriminatoria, ante el riesgo de enfermedad. Sin embargo, esta actitud no es evidente en pensamientos sociobiologistas contemporáneos, en los que desde hace más de un siglo sobrevive el siguiente pensamiento de Darwin: "Los miembros débiles de la sociedad propagan su especie; nadie que haya ayudado en la crianza de animales domésticos dudará que esto debe ser altamen-

<sup>10</sup> Recomendación 834/52, Asamblea del Consejo de Europa, 3ª sesión sobre la transferencia génica en la línea germinal.

te injurioso para la raza humana... casi nadie es tan ignorante como para permitir que sus peores animales se reproduzcan"<sup>11</sup>. A pesar de la crítica pública ante los intentos eugenésicos, la historia reciente de estas pruebas tiene varios ejemplos de eugenismo. Hitler ordenó, en 1923, la esterilización eugenésica, la cual fue reafirmada por otra ley en 1933 ("ley para la prevención de enfermedades hereditarias de generaciones futuras"), haciendo posible 56 000 órdenes de esterilización. En 1935, esta mentalidad eugenética fue mucho más allá, mediante la esterilización y prohibición de matrimonios, e incluso la promoción del asesinato de los enfermos mentales, además de las muertes judías. Norteamérica también ha pretendido la eugenesia, en especial en el Centro Cold Spring Harbor, en la búsqueda de los mejores genes humanos; el Parlamento europeo insistió en que los estudios sobre el genoma humano financiados por la Comunidad económica europea estuvieran abiertos al escrutinio público, para prevenir de este modo cualquier tipo de "neoeugenesia". Esto demuestra que pese a las declaraciones y las manifestaciones sociales en contra del eugenismo, este sobrevive un grave temor a la violencia, expresada en términos de eugenesia, racismo y genocidio, de los cuales fue víctima sobresaliente todo el pasado siglo.

### PROYECTO GENOMA HUMANO (PGH)

El proyecto genoma es en realidad el resultado de la evolución de la ciencia y del esfuerzo de muchos en este campo. La breve historia de la genética es densa en pasos de dificultad y de duda. El pretendido proyecto fue en los ochenta una gran ilusión, pero solo fue

iniciado hasta el 1 de octubre de 1990 por la HUGO (Human Genome Organization), con gran resonancia mundial. No obstante, el proyecto genoma ha sido un lugar de convergencia de la retórica con el poder. Son innumerables las páginas que se han escrito con relación al proyecto genoma y al desarrollo de la genética, en manos de periodistas, juristas y políticos. En aras del desarrollo de la ciencia, en relación con sus bondades y sus peligros, el proyecto genoma se ha convertido sin duda en un lugar común desde hace más de una década.

El proyecto genoma es equivalente a los demás proyectos emblema de la ciencia. Al igual que el proyecto Apolo, el superacelerador superconductor y el proyecto de la estación espacial NASA, hace parte de esas empresas financiadas por el gobierno con un liderazgo internacional, y de igual modo, goza de críticas similares al referir su exagerado costo.

La meta de este proceso internacional, finalizado en su primera parte en julio pasado, consistió en determinar la ubicación precisa y los detalles moleculares de todos los genes y segmentos de los cromosomas humanos, con el propósito de sondear las patologías humanas desde su nivel genético de aparición.

### ¿CUÁLES HAN SIDO SUS HALLAZGOS?

Los hallazgos que conmocionaron a la opinión pública en julio pasado hicieron posible expresiones, en boca del presidente de la monopotencia norteamericana, como estas: "Hemos descubierto el lenguaje con el que Dios crea la vida"... "Se trata del mapa más importante producido jamás por la humanidad, cuyas consecuencias cambiarán el curso de la medicina para siempre"...

<sup>11</sup> Darwin, Charles. *La descendencia del hombre*, 1871.

“Se trata de un nuevo poder para curar”... Todas estas expresiones invitaron a la ensoñación. En realidad, el eco propiciado por los medios de comunicación, en conjunto con la resonancia política de los hallazgos de la empresa Celerom Genomics, provocaron no poca inquietud y una gran esperanza. Veamos un poco más en profundidad en qué consistieron:

El genoma humano es un cordón de ADN, enrollado sobre sí mismo, que conforma los cromosomas; comprende entre 50 000 a 100 000 genes, es decir, tres mil millones de bases. Es preciso ubicar con exactitud los lugares genéticos que codifican para procesos específicos. La vista de los cromosomas en la lente del microscopio es análoga a la mirada del astronauta al planeta. No se ven individuos, ni casas ni domicilios. Hacer una cartografía de todos los genes, para relacionarlos con su actividad, es el gran objetivo del proyecto genoma, y de este modo evidenciar la relación de estos con las patologías.

En 1985 Robert Sinheimer, rector de la Universidad de California, en Santa Cruz, tomó en serio la idea del secuenciamiento del genoma humano y reunió a un grupo de científicos, con el propósito de encontrar elementos importantes en la investigación sobre el cáncer. Otros científicos tomaron también la idea, como Charles DeLisi, director de la Oficina de Salud e Investigación Ambiental del DOE (Departamento de Energía de los Estados Unidos). EL DOE fue en realidad quien se tomó en serio el proyecto genoma, que no dejó de sorprender a muchos. Casi todos los científicos sabían que el plan genético de una célula bacteriana tiene casi cinco millones de pares de bases nitrogenadas, y que la levadura tiene cerca de 15 millones de esos mismos pares. En el humano hay cerca

de tres mil millones de bases nitrogenadas, que pretendió determinar el proyecto genoma.

El propio James Watson, hoy director del Cold Spring Harbor Laboratory, estuvo al frente de la propulsión del proyecto molecular del *Homo sapiens* en 1986.

Los humanos compartimos muchos genes idénticos con una gran multitud de organismos. Aunque estamos separados de los primeros primates por al menos 30 millones de años de evolución, nuestros cromosomas difieren de los de los chimpancés en solo el 1% de los genes. Como afirma Thomas Lee: “Una pequeña porción de genes es la diferencia entre los animales del zoológico y los guardianes del mismo”.

A comienzos de los años setenta era casi impensable proyectar la determinación de la secuencia del ADN. Llevaba casi un año producir 10 a 20 pares de bases de la secuencia. Gracias a Sanger –famoso por el secuenciamiento de la molécula de insulina– se diseñaron los primeros métodos de secuenciamiento de ADN directamente, lo que llevó a la implementación y perfeccionamiento de la técnica de PCR. Un gen defectuoso puede poseer un código incorrecto para secuenciar las bases nitrogenadas que informan la síntesis de un polipéptido particular. El mensaje incorrecto se expresa en una secuencia incorrecta de aminoácidos, haciendo la proteína naciente incapaz para llevar a cabo la función catalizadora. Si esta función es defectuosa, la reacción química intracelular queda bloqueada, y como consecuencia, todas las reacciones intracelulares dependientes de esta función catalizadora quedan bloqueadas o disfuncionales. Un ejemplo típico de este problema se ve en el gen defectuoso que codifica la reacción catalizada por una proteína defectuosa, que

es incapaz de convertir el aminoácido fenilalanina en tirosina. El resultado es la fenilcetonuria. El gen portador de este defecto puede ser dominante. Dominante significa que puede ejercer su acción en condición heterocigótica. O puede ser recesivo, si solo es activo en la condición homocigótica. Algunas enfermedades genéticas están asociadas con alelos dominantes; por ejemplo, la acondroplasia (enanismo de miembros cortos) y la enfermedad de Huntington, la braquidactilia y la hipercolesterolemia. La hemofilia y la distrofia muscular de Duchenne resultan de anomalías ligadas al cromosoma X, lo que realfirma que las mujeres muy rara vez presentan la enfermedad, y frecuentemente se convierten en portadoras de la enfermedad que padecen los hombres. No obstante, la mayoría de las enfermedades genéticas causadas por un solo gen pertenecen a alelos recesivos. Se conoce que los matrimonios entre primos dan aproximadamente el 20% de los niños albinos y casi el 53% de la enfermedad de Tay-Sachs.

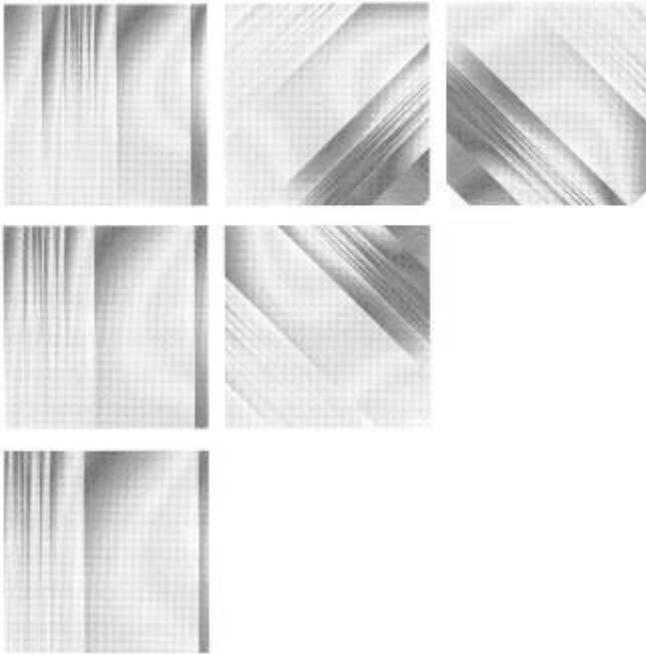
En 1990, el uso de secuenciadores de ADN automatizados redujo el costo del secuenciamiento y logró operar a una velocidad de 10 mil bases por día, un récord todavía demasiado lento y costoso para secuenciar tres mil millones de pares de bases, pero notablemente mejor que el procedimiento de dos años antes.

La búsqueda del conocimiento del proceso molecular de todas estas enfermedades será conocido mediante el desarrollo de la segunda parte de este proyecto. Hasta ahora tenemos todas las letras del genoma humano. Ahora es preciso descifrar las palabras, sus espacios y su significado. Un célebre ejemplo, en boca del genetista colombiano Jaime Bernal Villegas, expresa con lucidez estos hallazgos cuando afirma que tene-

mos todas las letras del libro de Cervantes, *El ingenioso hidalgo don Quijote de la Mancha*; ahora es preciso ordenarlas y reconocer su sentido: *enunlugardelamanchadecuyonombrenoquieroacordarme*; adquiere sentido cuando se conocen las palabras y los espacios entre ellas. Es necesario el orden y los espacios para darle sentido a la inmortal frase de Cervantes; de modo análogo, es preciso entrar en el significado de los genes humanos y sus espacios de expresión y de silencio, en un largo recorrido de cerca de tres millones de pares de bases. Mucho de este trabajo se ha realizado gracias a la fusión de la tecnología aplicada a la biología y la informática. Sin duda, el proyecto genoma no habría podido ser concluido en su primera parte en ausencia de las computadoras y de una seria motivación económica. Las consecuencias de estas interacciones con la sociedad suscitan grandes interrogantes, desde el punto de vista bioético.

El primero de los problemas se relaciona con la intimidad y el consentimiento individual. ¿Debe considerarse esta información genética como una estadística numérica o, por el contrario, el contenido de información biológica de una persona debe tratarse con los derechos de la intimidad personal, es decir, que no debiera ser buscada ni entregada sin el consentimiento del individuo?

Ante este interrogante, debe sostenerse que el conocimiento de la información genética que se puede obtener mediante las técnicas genéticas contemporáneas no es en sí mismo malo. Se trata de una información que soporta las características particulares de un individuo. Como sucede con frecuencia, el problema está en el uso que se haga de esta información, como es el caso del diagnóstico prenatal con fines discriminato-



rios o directamente abortivos, lo cual es éticamente ilícito. Cuando se trata de enfermedades de posible aparición tardía, esta información es en extremo valiosa, desde el punto de vista científico, si se pretende una recta intención, ante un diagnóstico de enfermedad hasta hoy incurable. El esfuerzo científico se debe encaminar a la obtención de información para tomar las medidas correctivas o paliativas del caso. Con relación a la intimidad personal, la conducta no es diferente del manejo que se da ante una enfermedad ordinaria. La enfermedad "genética" se refiere al origen o sustrato patológico, no a una enfermedad de otro orden, que deba recibir distinto manejo en el contexto de la relación médico-enfermo.

No obstante, fuera de la relación médico-enfermo, la información puede ser usada con fines ilícitos por personas o instituciones, como, por ejemplo, compañías aseguradoras, que pueden pretender no responder ante la responsabilidad de atención a pacientes con enfermedades genéticas. Este es un terreno de ética pública y social, que debe examinarse y considerarse de modo serio para evitar discriminaciones y abusos.

La siguiente pregunta que debe formularse es en relación con los riesgos de la manipulación. ¿Cuáles son los peligros inherentes a la manipulación de los genes, entendiendo por esta la inserción de genes sintéticos, aplicación de sondas virales y otros procedimientos de laboratorio, en el momento de introducir dichos cambios en células madre, implantes o torrente circulatorio de personas? ¿Cuál es su efecto a largo plazo? ¿Cuál es la metodología ética en dichas investigaciones? ¿Cómo se cuantifica y se acepta el riesgo? ¿Qué medidas se toman antes de asumirlo? ¿Es válido el simple consentimiento informado? En el caso de la investigación genética terapéutica, la respuesta a estos interrogantes dará pautas específicas en la validez ética de la experimentación genética determinada. No se puede hablar de manipulación genética o experimentación genética sin más. Es preciso definirla, y precisar los pasos de cada procedimiento, determinando los valores implicados. El proyecto genoma tiene en realidad un lugar de excelencia en el desarrollo de la ciencia, y por sí mismo no solo es admirable sino necesario, dada la aproximación que se tiene a la enfermedad en el momento. El problema bioético, como en la mayoría de los descubrimientos, está en el uso que se dé sobre los mismos. El conocimiento genético aporta luces sobre la especie, acerca de los mecanismos moleculares de la vida misma, pero a la vez sobre la persona. El conocimiento genético del individuo posee delicadas dimensiones personales, que deben ser tenidas en cuenta, y a la vez serios interrogantes. Uno de los más difíciles de responder es el de determinar el límite entre la normalidad y la anormalidad. Con la información genética obtenible en cada individuo, todo sujeto sometido a examen genético queda en condición de paciente o futuro paciente, pues en alguna medida podemos ser portadores de genes de-

fectuosos. No solo es difícil determinar si estos genes son realmente defectuosos, es decir, si sean causa de una auténtica enfermedad, si se expresen en el futuro o no, o si serán causa de enfermedad en nuestros hijos futuros. Todavía caben otros interrogantes en la certeza de que provocarán enfermedad: ¿no vale más la vida que la enfermedad? ¿Qué podemos hacer para evitar esta enfermedad o curarla? La detección de la enfermedad es apenas un proceso diagnóstico, que obliga a la terapéutica. ¿Qué es posible hacer para evitar que un diagnóstico de enfermedad sea sinónimo de discriminación o sentencia de muerte?

Otros interrogantes que pueden formularse en este contexto podrían ser: ¿cuáles son las implicaciones éticas de permitir que los padres determinen la dotación genética de sus hijos? ¿A qué se llama, desde el punto de vista fenotípico y genotípico, genes "buenos" y genes "malos", y quién decide sobre esto? ¿Existe el derecho de renunciar a los beneficios de la genética? ¿Cómo se articula el peligroso combustible de ciencia pura y empresa? ¿Es ético traspasar las fronteras de los reinos vegetal y animal en la biotecnología?

Estos avances, producidos en un siglo en el que la economía y la ciencia van de la mano, obligaron también a hacerse una pregunta definitiva y característica de nuestro siglo: ¿quién es el dueño del genoma humano?

### ¿QUIÉN ES EL DUEÑO DEL GENOMA HUMANO?

La problemática sobre el genoma humano ha llevado a la convergencia entre las ciencias biológicas y las ciencias humanas. La sociedad se manifiesta expectante ante el progreso de la genética. ¿Qué puede decirse de la información que deben o no compartir los

científicos en materia genética, en especial con relación a las patentes?

El progreso de la biotecnología provocó un impacto importante sobre el derecho de propiedad intelectual. La voluntad de patentar genes sintéticos amenaza de modo directo la estructura de la filosofía de la propiedad. La concesión de patentes en este campo compromete aspectos sociales de gran sensibilidad. Entre 1981 y 1995 se concedieron 1175 patentes para secuencias de ADN en todo el mundo<sup>12</sup>. No obstante, la interpretación legal de dichas patentes es oscura, pues aún no se sabe si la patente se refiere solo a las secuencias designadas o si abarca todas las formas posibles del gen.

¿Cuál es el fundamento de las patentes en el campo de la genética? Algunos sostienen que las patentes son una forma de reservarse el derecho del mercado futuro de las nuevas moléculas, y que en dicha intención existiría lesión alguna al derecho. Otros sostienen que es preciso encontrar un retorno adecuado a los esfuerzos económicos que se hicieron con el propósito de descubrir estas moléculas.

En este contexto, existen principios éticos que rigen la legislación patentaria. El derecho de propiedad intelectual ha evolucionado, hasta poder consagrar recaudos objetivos de patentabilidad indispensables para la concesión de la patente.

En la actualidad, los criterios para el patentamiento de genes se rige según las patentes de moléculas químicas usadas con fines terapéuticos. Aquí comienza un

<sup>12</sup> Thomas, S. M. et al. "Ownership of the human genome". *Nature*, 1996, 386: 387.

problema serio. Se trata de distinguir la molécula química del ADN de las moléculas químicas con fines terapéuticos, bien sean "naturales", como es el caso de la insulina producida mediante el ADN-recombinante, o farmacológicas, en estricto sentido.

Cuando se descubre una molécula capaz de beneficiar un proceso fisiológico determinado, existe, según algunos, una doble invención, que debe ser amparada en el caso de que se pueda patentar: de una parte está la molécula como tal, cuya síntesis significó más o menos esfuerzo tecnológico, y de otra parte, su concreta actividad terapéutica. Con alguna frecuencia se encuentra que una molécula puede tener efectos benéficos en otra patología. En términos de justicia, es proporcionado que el inventor de esta molécula obtenga ciertos derechos sobre la nueva utilización, porque estos nuevos beneficios no se habrían podido alcanzar sin su fuerza inventiva y su apoyo económico. Tal es el caso de la molécula conocida como sildenafil, o "viagra", cuyos efectos eran inicialmente el manejo de problemas vasculares, y como efecto inesperado se evidenció su eficacia en la disfunción eréctil. Pese al abuso comercial que, transgrediendo la ética de la sexualidad, ha propiciado esta molécula, debe afirmarse que los beneficios económicos de este nuevo uso no pueden ser omitidos.

En el caso del genoma la situación es diferente. No existe una actividad inventiva propiamente dicha, al aislar un gen patológico y restituirlo por uno sintético. Lo que sí puede considerarse como objeto de patente, hasta cierto punto, es el método de obtención. No obstante, estos criterios van cambiando con el tiempo, a medida que la tecnología progresa. La realidad demuestra que procedimientos que eran para una época

sofisticados y complejos, son superados con ventaja por otros, de modo que la inventiva metodológica es asumida como procedimiento ordinario.

Debe considerarse también el hecho de que la lógica patentaria no puede extenderse de modo indefinido. El progreso de la ciencia ha sido posible gracias a un antiguo aporte gratuito a nuestra época. Muchos de los conocimientos actuales significaron grandes sacrificios para generaciones enteras de individuos, que incrementaron el saber sin la esperanza de que otras épocas reconocieran su merecido tributo. No obstante, la genética aparece en una época en donde la relación de la ciencia con la economía es tan estrecha como inseparable.

En Estados Unidos existe una corriente que tiende a patentar de modo irrestricto las secuencias de ADN. Con frecuencia se reconoce también el método para producir el gen. No obstante, los tribunales han dado un gran viraje manifestando que los métodos para el secuenciamiento del ADN son irrelevantes para decidir si una molécula determinada es patentable.

En Europa los criterios son diferentes. La EPO (Oficina Europea de Patentes) cree que no deben patentarse los genes inductores ni las secuencias de terminación, pues consideran que son parte del genoma humano; por lo tanto, tales patentes son ilegales<sup>13</sup>.

En el contexto de la propiedad industrial, ciertas líneas celulares han sido patentadas, como algunas invencio-

<sup>13</sup> Cuet, P. "¿Pueden patentarse las secuencias extraídas del genoma humano?", *Rev. del Derecho y del Genoma Humano*, 1995 (3): 209.

nes de ADN recombinante, junto a diversas secuencias de ADN que codifican para ciertas proteínas<sup>14</sup>.

La sociedad se ha manifestado opuesta a las patentes genéticas. Desde activistas religiosos, hasta comités nacionales de ética y agrupaciones políticas han abanderado una lucha a muerte en contra de las patentes. Los argumentos que se esgrimen desde hace casi una década destacan la no comercialización del cuerpo humano ni de sus partes. Se afirma que el genoma es patrimonio de la humanidad, que debe ser almacenado para la disposición libre de la comunidad científica, y de modo especial que el saber científico es inapropiable<sup>15</sup>.

Dichos argumentos son válidos hasta cierto punto. De una parte, es cierto que el cuerpo no es comerciable, y que vender partes corporales constituye un atentado contra la dignidad de la persona. Pero, de otro lado, los genes procedentes de la copia del ADN, y su uso con fines terapéuticos, no constituyen un material estrictamente personal; esto es, los genes pertenecen al proceso de constitución corporal de la persona, de su fisiología celular, y por el hecho de estar presentes de modo increíblemente numeroso (100 billones de células de un individuo adulto poseen cada una igual información genética), no puede decirse que tales genes “pertenezcan” al individuo, como pertenece su corazón o sus riñones. Simplemente, el genoma celular está presente en los aproximadamente 100 billones de células, y la ciencia hace uso de él. Lo que importa es que este uso sea ético y en su beneficio. De ser aprovechable de modo terapéutico dicha información en beneficio de la humanidad, incluida la dinámica social

<sup>14</sup> Bergel, Salvador. *Bioética*, 97/5/2, pág. 246.

<sup>15</sup> Ver Juan Pablo II, Plenaria Academia Pontificia de las Ciencias/94.

y económica que significa su apropiación, es válido éticamente el procurarse ese conocimiento.

No obstante este punto de vista, las consecuencias de esta discusión llevan –como lo afirma la Sociedad Norteamericana de Genética Humana– al detrimento del proyecto genoma, ya que este nace con el sentido de ser el producto de una cooperación internacional y no de una competencia económica entre laboratorios de genética.

Sin embargo, es innegable que se requieren límites en el proceso de patentes. En especial es necesario establecer una distinción entre el descubrimiento y el invento en el campo genético. En este espacio cabe una reflexión en materia de recaudos de novedad y aplicación industrial.

## LA RELACIÓN ENTRE GENÉTICA Y RESPONSABILIDAD SOCIAL

Frecuentemente las reflexiones éticas relacionan la genética con el poder. Es un hecho que el conocimiento –en especial el genético– es una especie de poder, que expresado de modo diverso en el ámbito social posibilita nuevas formas de progreso, pero a su vez nuevas expresiones de violencia y sufrimiento. Pero también es verdad que el poder es ante todo una fuerza que puede ser ejercida en diversos sentidos. Como fuente propulsora de progreso real, que redunde en un modo de vida de mejor calidad, entendiendo por este concepto un genuino significado, o como fuente de un falso progreso, portador de violencia y discriminación.

El conocimiento no solo es una forma de poder, sino también una manera de reconocer elementos definitivos,

como los arrojados por los hallazgos del proyecto genoma. El hecho de saber que nuestros genes distan de los demás humanos en una cantidad poco significativa, es un factor biológico a favor de la igualdad real, que como principio debe regir las relaciones humanas. *Congénere*, del latín *congénere*, significa precisamente eso: que somos del mismo origen, que compartimos iguales *genes*.

Que somos iguales es un hecho corroborado ahora por la genética, el cual pone en entredicho la discriminación vivida en otros años y las grandes diferencias contemporáneas. No existe derecho a la discriminación por razones éticas, y ahora por razones genéticas.

La genética nos ha puesto de cara a nuestra propia identidad biológica como sujetos, pero, de modo inesperado, también nos ha dispuesto en condición de pacientes: todos somos objeto de un análisis genético que revele nuestra enfermedad como una predisposición, como presencia real, como portadores o como sujetos sanos en espera de los siguientes descubrimientos. Los secretos biológicos de nuestro ser se revelan ahora en los archivos informáticos, que contienen las secuencias de nuestro propio ADN, compartido en gran medida con otras especies.

Los hallazgos iniciales del proyecto genoma revelan la pertenencia e interacción del hombre consigo mismo, sus congéneres y el ecosistema. Ayer, como hoy, estamos frente a igual situación: el conocimiento como instrumento de transformación y beneficio real, o como instrumento de poder declarado de los fuertes contra los débiles.

Es preciso declarar, con toda la insistencia posible, que la detección del lugar genético y la causa molecu-

lar de una enfermedad no pueden ser la puerta abierta a la discriminación o a la muerte. El conocimiento arrojado en la primera etapa por el proyecto genoma debe orientarse indefectiblemente a la terapia. Es inaceptable éticamente la desarticulación entre el diagnóstico y la terapia, pues todo diagnóstico es el punto de partida para la terapia.

En el fondo, es la libertad individual la que, ante un enfermo, opta por la difícil –azarosa y con frecuencia costosa– búsqueda de curación, o la que reconociendo la enfermedad de modo arbitrario y anticientífico, opta por declarar la presencia de enfermedad, para privar al sujeto que la padece de asistencia científica, de contrato laboral, o, en ocasiones con el apoyo de la ley, para privarlo de su libertad para procrear. He aquí las consecuencias de tal desarticulación, contrarias a la dignidad natural de la persona.

La información que nos revela el proyecto genoma es necesario que se vincule indisolublemente con la responsabilidad frente a la humanidad, en un mundo global, desequilibrado económicamente y requerido de los hallazgos desinteresados de la ciencia para ser aplicados en su beneficio. El mundo requiere con urgencia no tanto de información, como de sensibilidad y voluntad de resolver, con una escala de prioridad, nuestros propios problemas. La expansión global del sida, por ejemplo, que cruzó al nuevo siglo de modo vertiginoso, demuestra esta insensibilidad y desproporción: el 95% de los enfermos de sida se encuentran en países subdesarrollados y el 95% de los recursos en medicamentos se hallan en los países ricos.

Tal desproporción, presente en otros ámbitos, hace necesario el cuestionamiento auténtico y eficaz, de ca-

rácter político –en el verdadero sentido de la política, como forma de buscar el bien para la mayoría–, y también en sentido económico, de la aplicación de los recursos científicos. El mundo global, que bajo una filosofía de corte pragmático se pretende instaurar como paradigma de un acelerado desarrollo científico, toma posición en un extremo de prosperidad sin precedentes, e imponiendo una comprensión debilitada de lo humano, es indiferente, e incluso indolente, ante el otro extremo, de pobreza y enfermedad de sus propios congéneres.

Asimismo, es verdad que la desproporción tiene también una dimensión local: mientras ahora consideramos el tema del genoma, nuestro país naufraga en ilimitada violencia. Nuestros hospitales cierran sus puertas por falta de recursos, y nuestros problemas sociales se han convertido en un objeto sobre el que no queremos detener nuestra atención, a la espera de que otros resuelvan nuestros conflictos. A esto se suma otra verdad de difícil reconocimiento, que consiste en que la academia misma perdió su vocación social.

La tarea del auténtico investigador es la de orientar su trabajo, no precisamente a la competitividad, sino a la solución auténtica y real de los problemas de una sociedad.

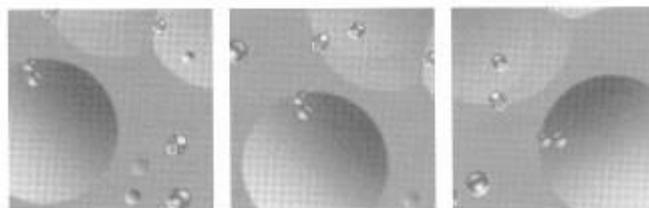
La Universidad contemporánea y la empresa Celerom Genomics comparten un elemento en común: ninguna de las dos alberga el deseo de saber desinteresado, al que se referían los antiguos griegos, sino que viven un egoísmo de corte liberal en las coordenadas económicas del siglo XXI. El saber como tal no es la empresa de la Universidad, sino todo lo contrario: la Universidad se ha convertido en una empresa de saber, como producto que se orienta por móviles económicos, no de cono-

cimiento. Prueba de esto es que la mayoría de las patentes en materia genética pertenecen a las universidades. No en vano el trabajo del filósofo Habermas, en su obra titulada *Conocimiento e interés*, hace ya varios años cuestiona estas complejas relaciones. La empresa Celerom también espera retribución económica de sus hallazgos, hasta ahora iniciales. Celerom Genomics es el reflejo de la fusión de una época que vinculó el dinero con el conocimiento. A gusto o disgusto, el vértice de esta fusión ha sido la Universidad, sin la que no habría sido posible este progreso.

El debate que hoy nos convoca no es otra exposición más de lo que ya tanto se ha hablado, sino un pretexto para estimular un cuestionamiento en el escenario académico, que haga brillar la verdad sobre la vieja dicotomía entre progreso y conocimiento, en beneficio del hombre o en su contra, y el papel del dinero en dicha enreucijada.

La sociedad civil, plural y globalizada, reclama adecuada información, pero ante todo auténticos beneficios. Los actuales beneficios descritos se ubican en su mayoría en el plano de la posibilidad. La terapia real del individuo enfermo –antes llamado paciente, hoy *cliente* de una aseguradora de servicios de salud– está distante de estos anunciados beneficios. Por el contrario, está estrechamente vinculado a temores, cuando no a auténticos riesgos. Se afirma con aire triunfalista una conquista aún no adquirida, cuya aplicación práctica en la situación real del paciente con enfermedad es muy reducida. La escasa aplicación está ya viciada por el error de la discriminación.

Es preciso un gran esfuerzo para reconocer qué hay de auténtico beneficio en lo que se llama progreso.



Dicho beneficio solo es alcanzable bajo una decidida intención de perseguirlo, depurando en dicho esfuerzo el afán de lucro.

Es precisa una gran voluntad para no ceder ante la tentación del dinero. Este esfuerzo debe ser realizado por el científico-investigador, la Universidad y la empresa privada comprometida con la ciencia. La hipertrofia del deseo de lucro contamina a la ciencia de intereses ajenos a su origen y a su fin. Este empeño debe ser realizado primeramente por la Universidad, de modo que oriente sus esfuerzos a realizar su auténtica vocación transformadora de la sociedad y se aparte críticamente del afán de lucro como denominador común de la sociedad liberal.

### CONSEJO GENÉTICO

El consejo genético tiene por fin informar a los individuos enfermos, o portadores de genes deletéreos, cuáles son las probabilidades de generar descendientes enfermos y cuáles sus opciones y métodos para evitar situaciones indeseables. Debe explicar la diferencia entre padecer una enfermedad genética y ser simple portador sano, desterrar temores y culpas infundadas en el caso de la presencia de patologías en sus descendientes.

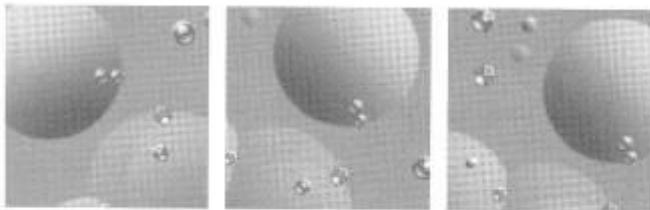
Un número considerable de genetistas, entre los que sobresale el criterio de John Opitz, coinciden en afirmar que los médicos contemporáneos no están adecuadamente preparados en genética, lo que los dispone en condiciones de incapacidad para afrontar la revolución genética. Uno de los errores, que tiene implicaciones bioéticas serias, consiste en que los médicos aprendan que a pesar de poseer una predisposi-

ción o padecer una enfermedad, puede cultivarse la salud mediante hábitos saludables, que podrían mejorar o incluso prevenir los efectos deletéreos de una predisposición genética específica. No siempre se puede decir esto de todas las enfermedades genéticas conocidas, pero de un gran número sí.

De modo desacertado, se ha atribuido a la enfermedad genética un carácter de sentencia, para la que no hay otra alternativa distinta que la muerte. En realidad, todos llevamos entre cinco y diez genes deletéreos. Por ejemplo, en algunas comunidades europeas, el gen que en estado de homocigosis produce la fibrosis quística (mutación del gen CF, que instruye la síntesis de la proteína CFTR) está en proporción de uno por cada 25 individuos. En una circunstancia como esta es imprescindible el consejo genético.

Dar a los progenitores la posibilidad de que sean capaces de evitar concebir hijos con males profundos e incurables, como la enfermedad de Lesch Nyhan, constituye una herramienta válida desde el punto de vista ético. Tal test de *screening* da la posibilidad de que las parejas obren con total conocimiento y responsabilidad en sus acciones. Este es el contexto de la paternidad responsable, en relación con la enfermedad genética.

Una opinión difundida es que el test genético debe ser voluntario. Aunque esto es razonable acerca del test individual, no lo es con respecto al *screening*. El origen de este criterio de libertad parece descansar en la opinión según la cual el genoma se considera parte de la intimidad de la persona, y que nadie tiene potestad de ordenar que el individuo revele su intimidad; además, que existe un claro derecho de no ser compulsi-



vamente examinado, a no ser que exista un riesgo de contagio o de epidemia.

El sentimiento de intimidad se apoya principalmente en que el *screening* puede ofrecer información genética de posibles enfermedades futuras, y es frecuente la resistencia a conocer la causa de una futura enfermedad o de nuestra propia causa de muerte.

El derecho de no ser examinado puede ser ejercido solo si no existe la posibilidad de contagio a terceros o si el test involucra, por ejemplo, gastos inabarcables. El clásico axioma, según el cual el bien común debe prevalecer sobre el bien individual, somete al acto libre de elegir ser o no sometido al test, como dependiente directamente de si es relevante para el bien común.

Otro aspecto que toca de modo directo al consejo genético, es precisamente el diagnóstico genético de enfermedad. Con alguna frecuencia se presentan casos reales de falla diagnóstica. Tales errores pueden conducir a decisiones directa o indirectamente en contra de la vida de sujetos. En tal situación, cabe la pregunta por la licitud de la demanda por los falsos diagnósticos genéticos.

## BIOTECNOLOGÍA

Es una realidad que la biosfera está interesada en los avances y los progresos de la ingeniería genética. En parte por razones científicas, en otra gran medida por motivos de tipo económico. La Bioética debe extender su mirada a este nuevo campo, en que el hombre y la ciencia se comprometen con el reino vegetal y animal, y de modo directo es responsable del futuro de la humanidad, por la posibilidad de cambios que puede propiciar. Los recursos científicos de cambio son po-

derosos. Por una parte están los derivados de la física nuclear, y por otra, la química farmacéutica, la genética y el conjunto de disciplinas que convergen en lo que hoy se conoce bajo el concepto de biotecnología.

Los cambios que se han suscitado en el terreno de la agricultura son notorios. De una agricultura artesanal, en la que había un contacto directo entre el hombre y la tierra, hemos realizado un tránsito mediatizado por la técnica, en busca de productividad, hasta alcanzar una agricultura mecanizada, dependiente de fitofármacos y pesticidas. El último paso que ahora vive la agricultura es la oferta de la ingeniería genética, en la conformación de nuevas especies vegetales que se pretenden en la búsqueda de la productividad.

Estamos a la búsqueda del animal fruto de la ingeniería, resistente a la enfermedad y a la plaga, todo lo cual lleva a relaciones distintas con el medio ambiente, y un cambio sobresaliente de la orientación de la industria misma. Precisamente, para la Bioética es una gran veta de trabajo entablar la armonía ética del desarrollo científico en relación con el mundo de lo humano en evolución y más aún con los países en vías de desarrollo. El avance de la ciencia experimental y de la tecnología compromete de modo directo la vida humana. El desarrollo pasado en materia económica y civil, no entrañaba el riesgo que hoy estamos afrontando. Es preciso generar una conciencia de optimismo prudente frente a los progresos de la tecnología. No podemos cerrar los ojos a lo que está sucediendo y ceder el paso al temor irracional. Es necesario evaluar, mediante la Bioética, la licitud de dichos procedimientos, y seguir adelante en este proceso, que sin duda reportará grandes beneficios, del mismo modo que otros esfuerzos en siglos pasados.

## B R E V E G L O S A R I O

**ADN:** ácido desoxirribonucleico; es el material genético de los seres vivos, que existe en el núcleo celular en forma de doble hélice.

**Alelo:** forma particular de un gen, en un locus génico de un cromosoma.

**Aminoácido:** cualquiera de las 20 moléculas que pueden combinarse en series diferentes, para formar la amplia variedad de proteínas.

**Autosoma:** cromosoma no sexual. El genoma humano está formado por 22 pares de autosomas y dos cromosomas sexuales.

**Biblioteca:** colección de clones de ADN, cuyas relaciones pueden establecerse mediante cartografía física.

**Biología:** cualquier tecnología que utilice organismos vivos, o partes de organismos, para hacer o modificar productos que mejoren plantas o animales, o desarrollen microorganismos para usos específicos.

**Cariotipo:** exhibición fotográfica del número, formas y tamaño de los cromosomas de un organismo.

**Clonación:** la producción de múltiples copias de una célula o de su ADN.

**Cromosoma:** estructura de la célula que porta los genes.

**Diploide:** un conjunto completo de cromosomas, cuya mitad pertenece a cada progenitor. El número diploide del ser humano es de 46 cromosomas.

**ADNc:** es el ADN complementario, que se fabrica usando el ARN complementario, mediante las técnicas de ADN recombinante y que es usado con frecuencia como sonda.

**Doble hélice:** es la configuración de la molécula de ADN.

**Dominante:** es un alelo cuyo efecto es el mismo en condición de homocigoto que de heterocigoto.

**Exón:** parte de la molécula de ADN, que posee información para la síntesis de una proteína.

**Gen:** se considera gen al segmento de la molécula de ADN que contiene el código para una proteína particular. El genoma es el conjunto de estos genes. El código oculto de estos genes es lo que el proyecto genoma espera descubrir.

**Genoma:** es el total del material genético individual. Es la parte celular que controla la herencia.

**ARN:** ácido ribonucleico. Desempeña un papel activo en la síntesis de proteínas en tres de sus formas: ARN mensajero, ARN de transferencia y ARN ribosómico.

2. Price, Donald L., et al. "Enfermedad de Alzheimer", *Ann. Rev. of Genetics*, 1998, No. 32, pág. 461.
3. Abella, José. *El derecho ante el proyecto genoma*, Bilbao, BBV, 1994.
4. Blanco Rodríguez, J. *Genética general*, Madrid, Morban, 1994.
5. Cuet, P. "¿Pueden patentarse las secuencias extraídas del genoma humano?", *Rev. del Derecho y del Genoma Humano*, 1995 (3): 209.
6. Curtis, Helena. *Biología*, Bogotá, Panamericana, 1992.
7. Darwin, Charles. *La descendencia del hombre*, 1871.
8. Fletcher, J. *The Ethics of Genetic Control*, Gardens City, N. York, 1988.
9. Haering, Bernard. *Ética de la manipulación*, Barcelona, Herder, 1990.
10. *Journ. Med. Gen.*, 1995, vol. 32, pág. 409.
11. Lee, Thomas. *The Human Genome Project*, Plenum, Pub. Corporation, 1991.
12. Lewin, Benjamin. *Genes*, Barcelona, Reverté, 1995.
13. Lisker, et al. *Introducción al genoma humano*.
14. Mansfield, Betty, et al. "Human genome", *News*, N. York, 1990.
15. *Mapping and Sequencing the Human Genome*, Washington D.C., National Academy Press, 1998.
16. Maris Martínez, Stella. "Quién es el dueño del Genoma Humano", *Rev. Bioética*, 95/5/2, pp. 221-30.
17. Mc Kusick, Victor. *Mendelian inheritance in man*, The John Hopkins University Press, Baltimore, 1988.
18. Milani-Comparetti, Marco. *Introduzione alla nuova genetica. Ingegneria genetica e biotecnologie nell futuro*, Milano, Vita e Pensiero, 1998.
19. Nossal, G. *Los límites de la manipulación genética*, Barcelona, Gedisa, 1988.
20. ONU, *Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos*, 3, Dic. 1997.
21. Santos Ruiz, A. *Instrumentalización genética*, Palabra, Madrid, 1987.
22. Sarmiento, Augusto. *Ética y genética*, Pamplona, Eunsa, 1996.
23. Sgreccia, Elio, y Mele, Vincenza. *Ingegneria Genetica e Biotecnologie nell Futuro dell'Uomo*, Milano, Vita e Pensiero, 1995.
24. Solari, Alberto. *Genética humana*, Buenos Aires, Panamericana, 1999.
25. Suzuki, D., and Griffiths, T. *Introduction to Genetic Analysis*, N. York, 1991.
26. Suzuki y Knudson. *Genética: Conflictos entre la ingeniería genética y los valores humanos*. Madrid, Tecnos, 1991.
27. Thomas, S. M. et al. "Ownership of the human genome", *Nature*, 1996, 386: 387.
28. Victor A. McCusick. "Mapping and sequencing the human genome", *N. E. J. of Med.*, abril, 1989, 910-915.
29. Weaver. *Basic Genetics*, Iowa, Brown Pub., 1995.

## B I B L I O G R A F Í A

1. Mahowald, M. B., et al. "Consejo Genético", *Ann. Rev. of Genetics*, 1998, No. 32, pág. 547.