

TEMA DE ESTUDIO: VIDA HUMANA Y TECNICA, EN LAS FRONTERAS DE LA CIENCIA

El proyecto del genoma humano

José Hernández Yago

*Fundación Valenciana de Investigaciones
Biomédicas*

Una de las características más destacadas de nuestro tiempo es, sin duda, la influencia de la Ciencia en todas las actividades humanas. Se trata de una presencia activa de la ciencia que está produciendo una complejidad social progresiva, con posibilidades nuevas, cada vez más dilatadas, para la vida de los individuos y de los pueblos. Me estoy refiriendo particularmente a las ciencias experimentales, y en un sentido que incluye tanto la investigación científica básica -que trata incesantemente de abrir brecha en el campo de lo desconocido- como la investigación aplicada- que proyecta los hallazgos de la investigación básica hacia una mejora de las condiciones de vida del hombre mediante el desarrollo de la técnica.

No es necesario subrayar, por evidente, la importancia y repercusión de la investigación científica experimental en todos los campos que esta abarca, desde la Física -energía nuclear, investigación espacial, medios de transporte y comunicación- hasta la Bioquímica Molecular y Biomedicina. Nadie mediana-

mente informado, puede dudar hoy en día de la rentabilidad de la ciencia básica. Por poner un ejemplo, piénsese en lo poco que se gastó en el desarrollo de la vacuna contra la poliomielitis (2 millones de dólares) y en los beneficios que reportó en términos estrictamente económicos -billones de dólares ahorrados sólo en gastos asistenciales a los afectados- sin contar las vidas que se han salvado y en la mejora sustancial de las condiciones de vida de tantas personas que, de otro modo, hubieran quedado parcial o totalmente incapacitadas.

Podríamos seguir citando otros muchos ejemplos que como éste ilustrarían la enorme contribución de la investigación científica al bienestar de la humanidad y, también, el vertiginoso desarrollo que ciertos ámbitos de esta investigación han experimentado en pocos años. Este es el caso -para ir centrándonos en el tema a tratar- de la Ingeniería Genética, disciplina basada en la manipulación del DNA, con perspectivas amplísimas y que ha proporcionado resultados, aún escasos, pero espectaculares: la obtención industrial de insulina, de la hormona de crecimiento humano, del interferón alfa y de una vacuna dirigida contra la hepatitis B -y se sigue trabajando en un amplio conjunto de proyectos.

Manipulación del DNA, Ingeniería Genética: Hemos citado un punto clave para llegar a comprender y valorar lo que significa y las

implicaciones que conlleva el desarrollo del Proyecto del Genoma Humano. Para no dar nada por supuesto -y considerando que no todos los presentes están necesariamente familiarizados con los términos de Genoma, Gen, DNA, etc.- trataré de dar cuenta a continuación del significado de estos términos de un modo obligadamente simplista -aunque espero que suficiente-, al tiempo que menciono los hallazgos científicos que han hecho posible el planteamiento de dicho Proyecto.

Desde que a mediados del siglo pasado, el monje austríaco Gregor Mendel demostró que determinados rasgos o caracteres de un ser vivo se heredan, es decir, se reproducen meticulosamente en la descendencia, los temas relacionados con la herencia se van rindiendo poco a poco a la moderna biología. Actualmente se sabe que la información que determina la transmisión de los rasgos individuales reside en entidades especiales llamadas GENES, de forma que para cada diferente carácter heredado existe un gen distinto (o un conjunto de genes) que lo determinan. El conjunto de todos los genes de un organismo recibe el nombre de GENOMA. Los genes son, pues, como diminutos paquetes heredables de información biológica y cada uno de ellos gobierna un rasgo particular del ser vivo, tanto a nivel fisiológico como a nivel funcional o metabólico.

Los genes están constituidos por ácido desoxirribonucleico -nos referiremos a él en adelante como ADN o DNA, indistintamente-, cuya estructura ha permitido explicar cómo se hereda el material genético y cómo los genes dirigen la función celular. El ADN está empaquetado en los cromosomas, entidades presentes en el núcleo de las células que son observables al microscopio óptico

durante la división celular o mitosis. En el ADN se hallan codificados, como en un mapa minucioso, las características biológicas de cada ser viviente, por lo que el Genoma de un individuo puede ser definido como el ADN del que se componen sus cromosomas. Cada célula humana tiene 46 cromosomas distribuidos en 23 pares. Un cromosoma de cada par se hereda del padre y el otro, de la madre. Cada célula contiene pues una copia entera del genoma que caracteriza al organismo completo. Todo el ADN que hay empaquetado en una sola célula de nuestro organismo mide aproximadamente 2 metros. Si tenemos en cuenta que el número de células de una persona adulta es del orden de 10^{14} , la longitud total de ADN de una sola persona supera la distancia de la Tierra al Sol.

El ADN está formado por unas unidades denominadas NUCLEOTIDOS enlazadas linealmente a modo de eslabones de una cadena. Cada nucleótido está formado por una base nitrogenada unida mediante un enlace N-glicosídico a una molécula de 2-desoxirribosa y ésta a su vez, mediante una unión éster, a una molécula de fosfato. El ADN presenta cuatro NUCLEOTIDOS diferentes que designaremos como A, G, C y T, según que la base nitrogenada del nucleótido sea adenina, guanina, citosina o timina. La secuencia de estos eslabones a lo largo de la molécula de ADN proporciona toda la información que caracteriza biológicamente a un individuo. Si se compara con el alfabeto, el código de información del ADN sólo tiene cuatro letras, pero el número de mensajes que es posible escribir con él es prácticamente infinito.

Puede decirse que el DNA es un escrito cifrado en una clave o código -el código genético- con instrucciones para la síntesis en la

célula de ciertas sustancias que son las responsables de que las reacciones propias del metabolismo de la célula se realicen a la velocidad requerida. Me refiero a las proteínas. Las proteínas son, en su mayor parte, catalizadores biológicos (o enzimas) altamente selectivos: reacciones distintas son catalizadas por proteínas diferentes que reconocen el compuesto sobre el que tienen que actuar. Una proteína está formada por la unión de otras unidades más pequeñas llamadas aminoácidos de los que hay 20 distintos y el número y orden en que se unen variará de una proteína a otra. La especificidad y función de cada proteína le viene dada por la composición que tiene en aminoácidos y el orden en que estos aminoácidos están unidos en la proteína. Una alteración en esa secuencia de aminoácidos puede conducir a que la proteína afectada cumpla deficientemente su función o sea inoperante lo que conduce a la existencia de una patología o sencillamente puede hacer inviable la vida de la célula.

El flujo de información desde el ADN, que está confinado en los cromosomas del núcleo celular, hasta el citoplasma, que es donde tiene lugar la síntesis de proteínas, se realiza vía moléculas de ácido ribonucleico (ARN) que contienen la información necesaria para la síntesis de proteínas específicas (más propiamente, cadenas polipeptídicas). Este tipo de ARN se denomina ARN-mensajero. Su tamaño es mucho más pequeño que el del ADN del cromosoma, porque sólo copia -transcripción- la información justa para la síntesis de una sola proteína (cadena polipeptídica), y ello le permite pasar desde el núcleo al citoplasma de la célula, donde -como ya se ha mencionado- su información dirige la síntesis de dicha proteína determinando la se-

cuencia precisa de aminoácidos que la componen (traducción). La estructura química del ARN es semejante a la del ADN excepto que sus nucleótidos contienen ribosa en vez de desoxirribosa y la base nitrogenada timina es sustituida por otra análoga, uracilo.

A partir de este conjunto de conocimientos que hemos tratado de condensar, pasemos a comentar escuetamente cuáles han sido los descubrimientos clave, en las últimas décadas, que han permitido el desarrollo de la Ingeniería Genética y el planteamiento del Proyecto del Genoma Humano.

a) En 1953, Watson y Crick desvelan al mundo, en un artículo de una sola página en la revista *Nature*, la estructura en doble hélice del ADN: El ADN consiste de dos cadenas simples complementarias, pero no idénticas, que se disponen en hélice y que se mantienen juntas por enlaces de hidrógeno que se establecen entre las bases nitrogenadas de una y otra cadena. Estos enlaces sólo se forman entre la adenina de una cadena y la timina de la otra, y análogamente entre la guanina y la citosina, de modo que la secuencia de nucleótidos de una cadena determina la de la complementaria. Es oportuno indicar en este punto que la replicación del ADN y la síntesis de los ARN a partir del ADN (transcripción) son procesos que se rigen de acuerdo con estas afinidades de complementariedad entre bases nitrogenadas, teniendo en cuenta que en el caso de la síntesis de ARN la base complementaria a la adenina del ADN será el uracilo.

b) En 1961, Marmur y Doty descubren el fenómeno de la renaturalización del ADN, confirmando el modelo propuesto por Watson y Crick estableciendo la posibilidad de hibridación entre cadenas simples de ADN que sean complementarias. El proceso de re-

naturalización del ADN consiste en el hecho de que si separamos las dos cadenas de una doble hélice -fenómeno denominado desnaturalización y que se produce elevando la temperatura o el pH- y después restauramos las condiciones iniciales, ambas cadenas vuelven a reconstruir la doble hélice. Lo mismo puede afirmarse respecto a la posibilidad de hibridación de una cadena simple de ADN y otra de ARN que sea complementaria de aquella.

Precisamente estos procesos de hibridación proporcionan la posibilidad de usar un fragmento de ADN convenientemente marcado -isotópicamente o por otros medios- como sonda para determinar si hay un ADN idéntico a él en un determinado organismo, o cromosoma, o fragmento del mismo. Esta tecnología es extremadamente útil para diagnosticar rápidamente enfermedades con una base genética si se posee el ADN del gen afectado, o del gen normal. Puede servir también un fragmento de ADN de una zona próxima al gen, que vaya asociada al mismo y cuya secuencia de nucleótidos sea asimismo diferente en el caso normal y en el patológico. Por ejemplo, la leucemia mielocítica crónica es una enfermedad que está asociada a un intercambio de ADN entre los cromosomas 9 y 22. En un porcentaje muy elevado de casos tal intercambio se puede diagnosticar fácilmente porque afecta a un fragmento muy grande de ADN que supone un cambio en la morfología de los cromosomas -cromosoma Philadelphia- fácilmente identificable examinando los cromosomas al microscopio óptico. Sin embargo hay casos en los que la cantidad de ADN intercambiado no es detectable por este método. La identificación y aislamiento de la región de ADN normal en la que se

produce ese intercambio ha permitido su utilización como sonda para detectar si el ADN de un paciente es normal o, por el contrario, presenta alguna alteración.

c) En 1962, Arber pone en evidencia por primera vez la existencia de enzimas de restricción -endonucleasas de restricción- que reconocen secuencias específicas de nucleótidos en la doble hélice de ADN y la cortan a ese nivel. Se conocen varias decenas de estas enzimas cada una reconociendo secuencias diferentes de nucleótidos.

El uso de estas enzimas hace posible en la actualidad determinar inequívocamente la identidad de una persona a partir de una muestra reducida de sus células, puesto que los fragmentos de ADN que se obtienen tras su tratamiento con un conjunto de este tipo de endonucleasas presentan unos tamaños característicos de cada individuo, y la ordenación de dichos fragmentos de acuerdo con su longitud mediante electroforesis ("mapa de restricción") constituye a modo de un código de barras específico de dicho individuo. El interés que esta técnica ha despertado en medios judiciales es enorme, máxime si se considera que actualmente se puede multiplicar la cantidad de ADN presente en unas pocas células (técnica PCR, iniciales de "polymerase chain reaction").

d) En 1966, Nirenberg, Ochoa y Khorana descifran el código genético en una carrera apasionante de investigaciones que fueron posibles gracias al descubrimiento por el grupo de Ochoa, en 1955, de la polinucleótido fosforilasa. Este enzima cataliza la síntesis de ARN a partir de nucleótidos simples y se utilizó para su síntesis "in vitro" -base de los experimentos mencionados- a partir de la mezcla de nucleótidos presentes en el medio

de reacción. Este enzima fué precisamente la "piedra Rosetta", en palabras de Severo Ochoa, que permitió el deciframiento del código genético.

La información genética contenida en el ADN se transmite al sistema celular de síntesis de proteínas de modo que una cierta secuencia de nucleótidos del ADN dirige la formación de una proteína con una secuencia única de aminoácidos. El mecanismo por el cual se transmite esa información es el siguiente: Cada secuencia de 3 nucleótidos contiguos en el ADN especifica a un aminoácido concreto. De este modo la información contenida en el ADN es más que suficiente para especificar 20 aminoácidos, ya que el número de permutaciones de cuatro nucleótidos distintos, tomados de 3 en 3, asciende a 64, mientras que el número de aminoácidos es sólo de 20.

e) En 1967, Gellert descubre el enzima ADN-ligasa que permite soldar fragmentos de ADN.

f) En 1972-73, Boyer, Cohen y Berg desarrollan las técnicas de clonado de ADN.

g) En 1975-77, Sanger y Barrel, así como Maxam y Gilbert desarrollan métodos de secuenciación rápida del ADN.

Con todos los descubrimientos reseñados tenemos los medios precisos para abordar proyectos interesantísimos de Ingeniería Genética y también el "Proyecto del Genoma Humano" que no es otra cosa que tratar de ubicar los aproximadamente 100.000 genes que poseemos en los diferentes cromosomas, y determinar cual es la secuencia de los 3000 millones de pares de bases, o de nucleótidos que componen todo el ADN del ser humano.

El Proyecto del Genoma Humano parece haber tenido varios orígenes (CANTOR,

1990:49). Uno de ellos se remonta a un *meeting* celebrado en Alta (Utha, USA) en 1984, cuando un grupo de científicos (entre ellos Ray White y Mortimer Mendelsohn) reunidos bajo los auspicios del Departamento de Energía de los Estados Unidos con el fin de desarrollar métodos que permitieran detectar niveles de mutaciones producidas por exposición a radiaciones de baja energía y agentes ambientales, llegaron a la conclusión que lograr su objetivo -ser capaces de detectar una base alterada en el ADN de entre 10^8 - suponía casi tanto trabajo como secuenciar el genoma completo.

Otros orígenes significativos incluyen: un *meeting* organizado por Robert Sinsheimer en Santa Cruz, en 1985, y un artículo de Renato Dulbecco, en 1986, publicado en Science. Todas estas raíces parecen converger por primera vez en 1986 en Cold Spring Harbor que es cuando cristaliza el modelo actual del Proyecto que se presenta como resultado de un esfuerzo cooperativo multinacional implicando a un amplio conjunto de centros de investigación.

Se trata de un proyecto mastodóntico pero posible, con una duración previsible de unos 15 años y un presupuesto total que en USA asciende a 3000 millones de dólares.

El Instituto de Investigaciones Citológicas de Valencia, del que soy investigador, ha colaborado muy activamente en la organización de los dos primeros *Workshops* -que han tenido lugar en Valencia- sobre "Cooperación Internacional en el Proyecto del Genoma Humano" fundamentalmente a través de Santiago Grisolia y, aunque el Instituto no lleva a cabo investigaciones que estén implicadas en el desarrollo de este Proyecto, sí puedo dar un testimonio directo de algunos de los aspectos

tratados en estas reuniones que, a tenor del número, procedencia y altura científica de los participantes en las mismas, podríamos calificarlas de relevantes y altamente ilustrativas de lo que se pretende conseguir con este Proyecto.

A la primera reunión celebrada en Octubre de 1988, asistieron unos 200 científicos de primerísima línea a nivel mundial incluyendo varios Premios Nobel: Ochoa, Anfinsen, Smith y Dausset. La reunión tenía dos objetivos fundamentales:

1°.- Definir el estado actual de la Ciencia en la elaboración de mapas del Genoma humano.

2°.- Estimular la cooperación internacional en los proyectos del Genoma.

Razones que mueven a la realización de este Proyecto:

El conocimiento exhaustivo del genoma -como todo conocimiento científico- es positivo. Pero además, con esta información, desde un punto de vista médico se habrá dado un paso de gigante para practicar una medicina más que preventiva, predictiva, en cuanto que se podrán, por ejemplo, pronosticarse riesgos de adquirir determinados tipos de enfermedades: se poseen evidencias claras de que hay predisposiciones genéticas para muchas enfermedades, incluyendo bastantes tipos de cáncer, diabetes, ciertas enfermedades mentales, etc. Asimismo se señala que actualmente se conocen unas 3500 enfermedades genéticas, es decir hereditarias, derivadas de alteraciones muy concretas del ADN, muchas de las cuales podrían evitarse al poderse identificar la ubicación del gen que provoca tal anomalía.

Sin embargo el planteamiento de este proyecto ha suscitado también interrogantes. No

han faltado voces que consideran que el desarrollo de este proyecto irá en detrimento del fomento de otras investigaciones más prioritarias, más urgentes. En un artículo publicado el pasado año en la revista TIBS (RECHSTEINER, 1991:455) se afirma que "la cartografía del genoma y los proyectos de secuenciación son inapropiados y malgastan preciosos fondos que deberían ir a investigación. Orientados a descifrar secuencias de nucleótidos, los proyectos del genoma enfatizan los productos de la ciencia, no el proceso de la ciencia. Es dudoso que la mayor parte de la información que se consiga aporte nuevas luces sobre enfermedades humanas o procesos biológicos fundamentales. La naturaleza rutinaria de la secuenciación del genoma hace inadecuada esta labor para la formación de jóvenes científicos. Proyectos así pueden también impedir la educación de futuros investigadores al desviar fondos para investigación desde las universidades hacia los centros y firmas comerciales implicados en dicho proyecto."

Por otra parte el proyecto presenta otro aspecto que es necesario dejar bien patente: la vertiente ética: el simple conocimiento del genoma de una persona puede comportar evidentes implicaciones con consecuencias negativas: por ejemplo, problemas en el mercado de trabajo al ser puesta en evidencia -en un informe pedido por la empresa- alguna tara genética que hace predecible una mayor susceptibilidad a un determinado tipo de enfermedad o una esperanza mayor o menor de vida; problemas derivados de un mayor control sobre la persona por parte del Estado; problemas, si las compañías de seguros piden el informe genético de los clientes. El ser humano corre el peligro de convertirse en un ser

de cristal, sin intimidación biológica. Por otra parte la tecnología del ADN recombinante proporciona a los científicos la capacidad de insertar ADN de un organismo (o simplemente ADN "sintetizado" en el laboratorio) a otro organismo, lo que suscita legítimas preocupaciones sobre el correcto uso de estos conocimientos.

La aceleración del conocimiento sobre el genoma humano planteará una serie de cuestiones de carácter ético, algunas de las cuales se comentan sucintamente a continuación (para revisiones sobre el tema ver: "Human Genome Project: Ethics", 1992; FRANCHMENEU, 1991; MURRAY, 1991).

La investigación sobre el genoma humano nos va a permitir conocer, entre otros aspectos, la propensión de los individuos a ciertas enfermedades. En muchos casos esta información nos permitirá predecir la probabilidad -y, en algunos casos, la certeza- de adquirir o tener una enfermedad, años o décadas antes de poder disponer de un tratamiento eficaz.

La enfermedad de Huntington es hereditaria y el gen defectuoso es dominante. Los primeros síntomas suelen aparecer entre los 30 y 40 años, es decir después de que las personas afectadas han podido tener hijos. La enfermedad es progresiva e invariablemente fatal, causando movimientos incontrolados y demencia. El gen aún no ha sido descubierto pero se conocen marcadores próximos con una frecuencia de recombinación de un 1%, lo que permite llevar a cabo un test indirecto de la presencia del gen responsable de la enfermedad. Esta posibilidad de test presintomático, ilustra la dinámica psicológica y las dificultades éticas que van a plantearse en la diagnosis de predisposiciones genéticas a

ciertas enfermedades. La experiencia ha demostrado que el proceso de explicar los riesgos genéticos es complejo; la comprensión del problema llega lenta y penosamente, las cargas psicológicas son tremendas y nadie quiere conocer su propio riesgo. Por otra parte el uso de este tipo de análisis plantea problemas adicionales porque se basa en el estudio de muestras de DNA de parientes afectados y sanos de la persona que se desea diagnosticar, lo que supone obtener información acerca de los riesgos de otros miembros de la familia los cuales pueden no desear conocer su propio status, y al no participar puede conducir a conflictos familiares.

Este caso que acabamos de describir es sin embargo una enfermedad poco frecuente y los individuos con riesgo de tenerla posiblemente lo sospechan. Pero existen otras enfermedades genéticas cuyo gen responsable es recesivo y que pueden afectar a gran número de personas si incluimos a aquellas que, aunque sanas, son portadoras del gen defectuoso. Este es el caso de la fibrosis quística, cuyo gen ha sido identificado y clonado. En USA, esta enfermedad se presenta en con una frecuencia aproximada de 1 por cada 2500 nacidos vivos en poblaciones blancas, lo que implica una probabilidad de ser portadores de la enfermedad de 1/25. Sólo el mercado potencial en USA para llevar a cabo un test para identificar individuos portadores es enorme y llevar a cabo una prospección de esta enfermedad tan extendida provoca cuestiones de tipo ético. En primer lugar, cuestiones de grado de precisión o seguridad de los análisis. ¿Identifica este test tanto a los portadores del gen de la enfermedad como a los que no lo son? Por ejemplo: si un test sólo detecta a un 75% de los portadores, sólo estarían identificadas un

56% de las parejas que van a tener hijos, y en las que tanto el padre como la madre son portadores. Una segunda serie de consecuencias éticas se deriva de otras prospecciones llevadas a cabo con otras enfermedades recesivas que han conducido a malentendidos, estigmatización de las personas portadoras y otros problemas, debido al modo inapropiado de diseñar este tipo de análisis masivos. En efecto, un aspecto crucial a tener en cuenta en este tipo de programas de prospección de una determinada enfermedad es atender adecuadamente a las personas para proporcionarles una explicación adecuada del problema y el consejo necesario. Si se tiene en cuenta que existe una desinformación pública acerca de la genética y que muchos médicos tampoco tiene una información sólida en este materia, se calcula que, en USA, la puesta en marcha de un programa de identificación de portadores de la fibrosis cística requeriría unas 651.000 horas sólo contando el tiempo requerido para informar y aconsejar a futuros padres que son portadores. Dado que el número de personas capacitadas para realizar esta labor se estima en USA en unas 1000, entre consejeros genéticos y genéticos clínicos, se aprecia la gran desproporción para atender tan gran demanda.

El test genético para la diagnosis presintomática de enfermedades y de individuos portadores son dos de las posibles aplicaciones de los conocimientos derivados del desarrollo del Proyecto del Genoma Humano. Otra es el diagnóstico genético prenatal con toda la carga ética que conlleva la posibilidad de que el simple conocimiento de que un feto esté afectado o sea portador de una enfermedad genética pueda convertirse en causa de aborto (eugenesia).

Pero existen además otros intereses en juego, aquellos en los que el conocimiento genético de los individuos es requerido por ciertas organizaciones -por ejemplo, empresas o compañías de seguros-.

El debate acerca de si es ético, o no, el realizar un test genético a los empleados de una empresa se puede centrar en cuatro puntos: investigación, diagnóstico, información y exclusión. Los tests genéticos, como otros muchos procedimientos, pueden ser de gran ayuda en diagnosis e investigación. Su uso en este contexto se rige por la ética de la diagnosis y tratamiento éticos y la ética de investigaciones con seres humanos. En este sentido no surgen aspectos éticos nuevos si la información obtenida se usa para estos propósitos.

Cuando los tests genéticos se usan antes de contratar a una persona para un determinado puesto de trabajo con el fin de revelar una predisposición genética que suponga para el individuo un mayor riesgo de adquirir un determinado tipo de enfermedad asociado a las circunstancias del trabajo que va a desarrollar, cabe considerar dos supuestos: que el test sea voluntario u obligatorio. El primer supuesto no plantea un problema ético en cuanto que las personas que solicitan el empleo deberían ser las primeras interesadas en conocer dicho riesgo y decidir si aceptan, o no, el puesto de trabajo. Sin embargo, el test genético obligatorio dirigido a la posible exclusión de las personas afectadas por una determinada predisposición genética presenta nuevos matices: se puede violar la autonomía del individuo y, además, la información obtenida podría utilizarse de un modo inadecuado. Por ejemplo, un test genético para la anemia falciforme, seguido de la exclusión de aquellos individuos que, aunque sanos, sean

portadores del gen causante de la enfermedad supondría excluir a uno de cada ocho candidatos negros en USA. Por otra parte en aquellos lugares con abundancia de mano de obra este tipo de test conduciría a las empresas a eliminar a individuos susceptibles más que a invertir en nuevos equipamientos que disminuyeran la exposición a los factores nocivos para la salud. La perspectiva de tales efectos indeseables junto con el respeto debido a la libertad de la persona hace de este tipo de tests obligatorios una cuestión éticamente problemática.

Más importante aun desde el punto de vista ético resulta el uso de la información genética para rechazar a aquellas personas que solicitan un trabajo por su propensión a determinadas enfermedades comunes, no relacionadas con el trabajo a realizar (infarto, depresiones, enfermedades mentales, cáncer...). Tales individuos pueden verse relegados no sólo a un desempleo temporal sino a un desempleo definitivo.

Por su parte, las compañías de seguros han empezado a considerar su postura acerca de los tests genéticos de sus futuros asegurados, conscientes de que cuando estos tests estén al alcance de la práctica médica, los individuos pueden ser analizados privadamente para conocer si tienen especiales riesgos a contraer ciertas enfermedades y, si ese es el caso, se dirigirán con mayor probabilidad que los demás a las compañías de seguros para firmar una póliza por la mayor cantidad de dinero que les sea posible.

El otro grupo de cuestiones éticas que plantea el desarrollo del Proyecto del Genoma Humano se centra en la manipulación genética, especialmente en lo que concierne a la llamada terapia génica. Muchas enferme-

dades humanas son causadas por genes anormales. Una terapia que permitiera reemplazar, corregir o suplementar el gen disfuncional sería sin duda el modo más eficaz de corregir tal deficiencia genética. Se trata de una campo todavía en sus inicios pero que ha sido motivo de importantes reflexiones éticas. La principal diferencia éticamente significativa entre terapia génica y cualquier otro tipo de terapia reside en el hecho de que el resultado de la terapia génica puede afectar a la progeñie, mientras que las demás sólo afectan al individuo que la recibe. Esta consideración ha conducido a una distinción crucial a la hora de valorar éticamente la investigación de la terapia génica según se trate de células somáticas o de células germinales. Sólo las alteraciones genéticas de las células germinales pueden pasar a la progeñie mientras que los cambios genéticos en las células somáticas desaparecerán con el individuo. En este sentido, adoptadas las debidas precauciones que deben regir la experimentación en seres humanos, la terapia génica en células somáticas es éticamente análoga a los demás tipos de terapias. No ocurre lo mismo con la terapia génica de células germinales cuyos efectos sobre el patrimonio genético de la descendencia plantean justamente una profunda preocupación, lo que ha conducido a que las instituciones públicas consideren la conveniencia de ser cautos y no emprender investigaciones en este ámbito por el momento. Por otra parte cualquier tipo de terapia de células germinales que impliquen la fertilización *in vitro* resulta éticamente inaceptable (SERRA, 1992: 135).

Otro punto de reflexión sobre las implicaciones éticas y legales que se derivarán del conocimiento del genoma humano -quizás el

más importante- se refiere al hecho de que el desarrollo de este proyecto acentuará, sin duda, la tendencia a dar explicaciones genéticas a las diferencias entre individuos y/o grupos sociales, étnicos, etc. por dos vías diferentes. En primer lugar las investigaciones sugerirán que las diferencias genéticas se correlacionan con una amplia variedad de comportamientos, con la tentación subsiguiente de dar una explicación a estos últimos esencialmente genética y, por consiguiente, eludir la responsabilidad del individuo. Por ejemplo se ha tratado de relacionar recientemente un gen que codifica al receptor D₂ de la dopamina y la tendencia al alcoholismo. En segundo lugar, en la acometida inicial de hallazgos de posibles conexiones entre genética del individuo y su comportamiento se puede llegar a exageraciones a la hora de aceptar explicaciones genéticas para un amplio rango de fenómenos desde enfermedades mentales, enfermedades de adicción o debidas al medio ambiente, hasta capacidades para la adquisición de conocimientos de diferentes grupos raciales. La Historia es rica en ejemplos de perspectivas científicas usadas de modo inapropiado.

Así pues no resulta extraño que el segundo *Workshop* sobre el "Proyecto del Genoma Humano" se centrara en los Aspectos éticos del Proyecto y que un 3% de ese presupuesto de 3.000 millones de dólares, al que me he referido antes, se destine al estudio de las implicaciones éticas del Proyecto. A este *Workshop*, celebrado en Valencia en de Noviembre de 1990 asistieron unos 100 participantes de todo el mundo, entre ellos los Premios Nobel Watson (Director del Proyecto en USA), Dausset y Gilbert, así como representantes de diferentes Confesiones religio-

sas, de diversos Gobiernos de países interesados en el desarrollo del Proyecto, y de Organismos Internacionales tales como la C.E.E., y la UNESCO.

Los temas tratados en las diferentes sesiones que se celebraron en este Congreso fueron: Políticas Nacionales (respecto a la realización del Proyecto se entiende, claro), Consideraciones Religiosas, Concepto del Yo, Impacto del Proyecto en Medicina y en Biología, Secreto Profesional y Confidencialidad y algunas más.

El Congreso fué clausurado por S.M. la Reina, que presidió la última sesión en la que se leyeron las Conclusiones del Congreso que se transcriben a continuación:

"1º.- Nosotros, los participantes en el seminario de Valencia, afirmamos que una sociedad civilizada incluye el respeto por la diversidad humana incluyendo las variaciones genéticas. Nosotros reconocemos nuestra responsabilidad para ayudar a asegurar que la información genética se utilice para potenciar la dignidad del individuo, que todas las personas con necesidad tengan acceso a los servicios genéticos, y que los programas genéticos sigan los principios éticos de respeto a la persona, bienestar y justicia.

2º.- Creemos que el conocimiento adquirido de la cartografía y la secuenciación del genoma humano originará un gran beneficio para la salud y el bienestar humanos. Apoyamos la colaboración internacional para la investigación del genoma y requerimos la más amplia participación posible de todos los países del mundo, dentro de los recursos e intereses de cada país.

3º.- Requerimos la colaboración entre las naciones y las distintas disciplinas en el desarrollo de la investigación y en el intercambio

de información y materiales relativos al genoma de los seres humanos y de otros organismos.

4°.- Las cuestiones relacionadas con el uso y abuso de los nuevos conocimientos genéticos han provocado numerosos debates. Además de las discusiones en los círculos científicos, es necesario que tengan lugar de forma urgente debates públicos sobre las implicaciones éticas, sociales y legales de los usos clínicos, comerciales y de otros usos de la información genética.

5°.- Apoyamos todos los esfuerzos encaminados a la educación del público a través de todos los medios posibles, incluyendo la prensa y las escuelas, sobre la cartografía y la secuenciación genéticas, las enfermedades genéticas y los servicios genéticos.

6°.- A la luz del gran crecimiento de la información en los campos de la prognosis y la terapéutica que originará el proyecto del genoma, requerimos un mayor apoyo para la formación de consejeros genéticos y para la educación de otros profesionales de la salud.

7°.- Como principio general, la información genética sobre un individuo debería ser obtenida o revelada sólo con la autorización de dicho individuo o de su representante legal. Cualquier excepción a este principio requiere una fuerte justificación legal y ética.

8°.- Estamos de acuerdo en que la terapia génica de las células somáticas puede ser utilizada para el tratamiento de enfermedades humanas específicas. La terapia génica de la línea germinal afronta numerosos obstáculos y no ofrece un consenso ético general. Nosotros apoyamos un mayor debate sobre las cuestiones técnicas, médicas y sociales de este tema."

Tras la lectura de estas Conclusiones, el

Premio Nobel Dausset intervino para hacer patente su inquietud por la falta de contundencia de estas Conclusiones que no recogían aspectos que él había propuesto incluir. En pocas palabras lo que el Profesor Dausset vino a decir fué lo siguiente:

Nuestra civilización está basada en el respeto al ser humano. Este respeto nace del hecho de que cada individuo es único. Esta idea que era mera intuición, está ahora demostrada genéticamente. En el estado actual de nuestros conocimientos nosotros somos probablemente incapaces de mejorar la maravilla del ser humano y de su mente prodigiosa, en cambio es muy fácil que lo deterioremos.

Estoy de acuerdo -continuó diciendo Dausset- en lo correcto de un posible uso de una terapia génica de las células somáticas para el tratamiento de enfermedades humanas específicas, pero proponemos una moratoria en la aplicación de estas técnicas en células germinales y en el embrión.

Y ello por dos razones:

1°.- Desconocemos cual sería el resultado de tales experimentos.

2°.- Abriríamos la puerta a un uso erróneo de la genética por parte de ideologías, especialmente ideologías totalitarias.

Por tanto, en el estado actual de nuestros conocimientos el patrimonio genético no debería ser manipulado.

El hecho de que las Conclusiones finales se redactaran de un modo más ambiguo que el utilizado por Dausset refleja ciertas discrepancias entre los científicos respecto a cierto tipo de experimentaciones. En cualquier caso se trata de Conclusiones bastante genéricas a las que todos nos podríamos adherir, y en donde aparecen expresiones muy bonitas ta-

les como: "potenciar la dignidad del individuo", "principios éticos de respeto a la persona, bienestar y justicia". Pero el asunto, en mi opinión, se plantea a nivel de lo que cada uno entiende por "dignidad del individuo" y por "principios éticos de respeto a la persona". Subyace en todo ello el concepto de hombre.

En la mesa redonda que se celebró en este Congreso dedicada a la exposición de las consideraciones éticas a tener en cuenta desde la perspectiva de las diferentes confesiones religiosas (Catolicismo, Islam, Judaísmo, Protestantismo), los diferentes participantes coincidieron en que el conocimiento y la información que se deriven de la investigación del genoma humano no representan *per se* un problema ético. Es el uso que se haga de ese conocimiento el que evidentemente comporta implicaciones éticas.

El representante del judaísmo concluyó su intervención con un pequeño relato del *Midrash* que glosa unos versículos del Génesis: "Cuando Dios creó al hombre, le mostró todos los árboles del jardín del Edén y le dijo: Observa su belleza y lo maravillosos que son. Sé cuidadoso, no dañes ni destruyas mi mun-

do, porque si lo haces, no habrá nadie más después de ti para arreglarlo". (AVIV, 1992:143)

Quiero concluir con una frase de Albareda, tomada de su libro *Consideraciones sobre la Investigación Científica*: "La investigación es la vida de la Ciencia, pero en el mundo hay otros valores que no son la Ciencia: por encima de la vida de la Ciencia, está la Ciencia de la Vida".

BIBLIOGRAFIA

AVIV, H.: "Ethical attitudes of a jewish scientist with regard to genetic intervention", en Fundación BBV, ed., *Human Genome Project: Ethics*, Madrid, 1992, p. 137-143.

CANTOR, C. R.: (1990) *Orchestrating the human genome project*, *Science* 248, 49-51.

DULBECCO, R.: (1986) *Science* 231, 1055.

FRANCH MENEU, V.: (1991) *Proyecto Genoma Humano: Descubrir los secretos de los genes*, Cuadernos de Bioética 7, 3ª, 38-52.

MURRAY, T. H.: (1991) *Ethical issues in human genome research*, *FASEB J.* 5, 55-60.

RECHSTEINER, M. C.: (1991) *The Human Genome Project: misguided science policy*, *TIBS* 16, 455-459.

SERRA, A.: "El punto de vista católico en sus implicaciones éticas", en Fundación BBV, ed., *Human Genome Project: Ethics* (Madrid, 1992), p. 121-128.