

**APORTACIONES INTERDISCIPLINARES AL DEBATE SOBRE LAS
IMPLICACIONES JURÍDICAS DEL PROYECTO GENOMA HUMANO**

Dr. Miguel Moreno Muñoz

Profesor de Teoría del conocimiento y Filosofía de la ciencia

«Al jurista nada puede serle ajeno,
por intrincados que sean los vericuetos
del conocimiento científico»¹

Resumen:

El carácter interdisciplinar del debate suscitado en torno al Proyecto Genoma Humano [en adelante PGH] ha hecho confluír en él los intereses de estudiosos y profesionales muy diversos, desde investigadores en biología y medicina hasta expertos en ética, antropología, sociología y derecho penal o civil. Los problemas sociales, éticos y legales planteados por la aplicación de las nuevas biotecnologías en biomedicina han tenido eco en muy diversas áreas de conocimiento. Sin embargo, muchas de las intervenciones en el debate responden a un proceso de elaboración unidisciplinar, con deficiencias importantes en la percepción de los problemas, en la evaluación de su envergadura y en la utilidad de las propuestas. En este trabajo sugiero la necesidad de adoptar nuevos estilos de colaboración inter/trans-disciplinar para minimizar tales deficiencias y conseguir progresos sustantivos en la discusión, como paso previo a la propuesta de medidas sociales y jurídicas eficaces. Una comprensión exacta de los objetivos, desarrollos y posibilidades del PGH es la clave para entender su naturaleza y eventuales repercusiones sociales, éticas o legales.

1. OBJETIVOS, DESARROLLO Y RESULTADOS PREVISIBLES DEL PGH

El Proyecto Genoma Humano pretende obtener la cartografía completa del genoma humano, hasta identificar todos los genes que constituyen la dotación genética de la especie humana/de otros organismos modelo y precisar, en último término, la secuencia de sus nucleótidos. Los objetivos iniciales² fueron paulatinamente racionalizados, e incluyen hoy el desarrollo de nuevas técnicas de secuenciación, instrumentación de laboratorio, tecnología bioinformática, automatización de procesos y análisis del genoma de varios organismos modelo. Se trata, pues, de múltiples proyectos en diversas ramas de la ciencia — Biología Molecular, Genética, Bioquímica,

¹ Cf. José Luis VILLAR PALASÍ, «Introducción jurídica», *El Derecho ante el Proyecto Genoma Humano*, Vol. I, Fundación BBV, Bilbao, 1994: 44. El autor afirma que «un jurista que sólo sepa Derecho, ni Derecho sabe. Porque el Derecho es el fruto del choque de hechos ante la normación de conductas, y de ahí la mutabilidad acelerada de su contenido en nuestros días». La idea, válida también para filósofos y cualquier otro profesional interesado en el debate sobre el PGH, expresa bien el objeto de este trabajo.

Citología, Medicina, Informática, Ingeniería, Ciencias Sociales, etc. — agrupados bajo lo que se conoce como «Proyecto Genoma Humano»³. Previsiblemente, dentro de 8-10 años dispondremos de una ingente cantidad de información genómica, útil para comprender en profundidad las funciones básicas de la biología humana, animal o vegetal, y para detectar las alteraciones genéticas responsables de muchas enfermedades, incluyendo predisposiciones a patologías graves y, eventualmente, propensiones a ciertas alteraciones del comportamiento humano.

1.1. Etapas recorridas y previstas en el desarrollo del Proyecto

- **Período 1984-1986:** Las discusiones previas a su puesta en marcha comenzaron en 1984, como un magniproyecto auspiciado por científicos estadounidenses con experiencia en la *Big Science*. Pronto se sumaron a la iniciativa las dos grandes agencias que dirigen la política científica y la investigación en EE.UU., el DOE (*Departamento de Energía*) y — posteriormente — los NIH (*Institutos Nacionales de Salud*). Fueron decisivos para su lanzamiento definitivo los apoyos de algunos premios Nobel como R. Dulbecco, W. Gilbert y J. Watson, este último con peso específico en el Congreso para convencer a los políticos de los incalculables beneficios científicos, económicos y tecnológicos que la empresa reportaría. El objetivo inicialmente propuesto era la secuenciación pura y dura de los 3.000 millones de pb (3 Gb) que constituyen el genoma humano.

- **Período 1986-1988:** El proyecto se redefine, racionaliza y amplía sus objetivos: conviene primero obtener mapas genéticos⁴, a partir de ellos mapas físicos⁵, para proceder después a la secuenciación sólo de aquellos fragmentos de ADN eventualmente útiles⁶. En este período se hizo evidente la conveniencia de secuenciar genomas completos de otras especies para establecer comparaciones que arrojaran luz sobre las funciones de las secuencias humanas descubiertas.

2 [1º] Obtención de un *mapa genético* humano completo con marcadores STS situados a una distancia media de 2-5 cM. [2º] Elaboración de un *mapa físico* ensamblando los mapas STS de todos los cromosomas humanos para establecer marcadores a intervalos de unos 100.000 pb. [3º] Mejorar los métodos de secuenciación del ADN existentes hasta abaratar el proceso a menos de 0,5 US\$/pb. [4º] Emprender la secuenciación paralela de una amplia variedad de organismos modelo. [5º] Desarrollar a corto plazo nuevas *tecnologías para almacenamiento y análisis masivo de información* en grandes bases de datos. [6º] *Incrementar la transferencia de tecnologías* y facilitar una estrecha colaboración entre investigación e industria. [7º] Diseñar y financiar un completo programa de *formación pre- y posdoctoral* para impulsar investigaciones muy específicas relacionadas con los diversos proyectos. [8º] Destinar un 5-7% del presupuesto global al *estudio de las implicaciones éticas, sociales y legales* de sus resultados. Cf. *Understanding Our Genetic Inheritance. The U.S. Human Genome Project: The First Five Years*, FY 1991-1995. NIH Publication, nº 90-1590, April 1990.

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

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

5 Supone obtener «genotecas», mediante clonación de ADN humano en fagos, cósmidos y cromosomas artificiales de levadura (YACs). El mapa físico se obtiene ordenando los clones solapantes contiguos — *contigs* —

- **Período 1988-1990:** Corresponde a la fase de internacionalización del proyecto. Inicialmente colaboran Estados Unidos, Japón, Gran Bretaña y Francia, sobre todo en aspectos de financiación y desarrollo tecnológico. Posteriormente se constituye la *Human Genome Organization* (HUGO) para coordinar todos los esfuerzos a escala internacional, incluyendo a la Comunidad Europea. El coste total se calculaba en unos 3.000 millones de dólares, a un ritmo de 300 millones por año hasta el 2005.

- **Desde 1991 hasta 1995:** El proyecto se ha ido racionalizando y diversificando, orientado más bien hacia la búsqueda de genes eventualmente útiles, aunque sea identificando sólo parcialmente sus secuencias⁷, e incluyendo el estudio exhaustivo del genoma de otros organismos completos — el gusano *Caenorhabditis elegans*, la mosca *Drosophila melanogaster*, plantas como *Arabidopsis thaliana*, mamíferos como el ratón y el cerdo —. Así podrán establecerse comparaciones y facilitar la comprensión de las secuencias obtenidas. Las mayores inversiones se han dedicado a desarrollar tecnologías automatizadas de cartografía y secuenciación y al perfeccionamiento de sistemas informáticos capaces de manejar el caudal de información obtenida⁸. La coordinación internacional está siendo objeto de profundas reestructuraciones para aprovechar al máximo los recursos, evitar la duplicación de proyectos y facilitar el intercambio de técnicos, investigadores e información entre laboratorios de todo el mundo.

- **Entre 1995-2000:** Se intentarán obtener mapas genéticos y físicos más refinados (1-2 cM) y se emprenderá la secuenciación del genoma humano a gran escala. En esta fase se prevé terminar la secuenciación del genoma de varias especies animales/vegetales piloto.

- **Del 2000 al 2005:** Se espera conseguir la secuenciación completa del genoma humano, exceptuando las regiones de ADN repetitivo. El objetivo final incluye una gran acumulación de datos sobre enfermedades de base genética y de los polimorfismos de las regiones importantes del ADN⁹.

6 Se trata de identificar fragmentos específicos de interés médico, obteniendo muestras de ADN complementario correspondiente a secuencias expresadas — genes funcionales — y el establecimiento de marcadores STS (lugares etiquetados por su secuencia).

7 La necesidad de estrategias «inteligentes» sugerían centrarse sólo en los segmentos genómicos codificantes (*exones*), pues las secuencias intergénicas no codificante (*intrones* o «ADN chatarra») suponen más del 90% del ADN genómico total y la tecnología disponible a comienzos de los 90 desaconsejaba invertir esfuerzos considerables en dichas regiones. Cf. Giorgio BERNARDI, «El Proyecto Genoma Humano: En defensa de la ciencia básica», en *Proyecto Genoma Humano: Ética*. Fundación BBV, Bilbao, 1993²: 254.

8 Cf. Antoine DANCHIN, «La secuenciación de pequeños genomas: hacia la descripción completa de un organismo vivo», *Mundo Científico*, nº 134, vol. 13, 1993: 376-386.

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

1.2. Resultados previsibles del PGH

Muchos coinciden en destacar que la mayor aportación del PGH será al campo de la genética médica¹⁰. Hasta ahora se habían empleado recursos de laboratorio costosísimos y grandes equipos humanos en la búsqueda de genes causantes de las enfermedades hereditarias más comunes, como la fibrosis quística¹¹. En la investigación de las enfermedades genéticas menos comunes no se podían emplear tales recursos, y el PGH ofrece la posibilidad de caracterizar y analizar todo el genoma humano de un modo mucho más coordinado y económico. En prognosis y diagnóstico de enfermedades genéticas la contribución del PGH será, por tanto, decisiva. La identificación de un elevado número de genes implicados en funciones biológicas importantes es el primer paso que permite fabricar sondas para la detección precoz de alteraciones genéticas asociadas a enfermedades humanas de gran incidencia y gravedad¹². Con el tiempo, muchas de las terapias génicas en fase experimental pueden tener éxito en la sustitución de genes anómalos y compensar con agentes terapéuticos las deficiencias de las proteínas codificadas por tales genes; pero, hasta el momento, los resultados han sido poco satisfactorios en la mayoría de los casos¹³. En conjunto, el proyecto aportará abundante información sobre la estructura molecular del cuerpo y cerebro humanos, de suficiente valor como para justificar el programa¹⁴. La comparación de esta información con la obtenida en otros organismos modelo será fundamental para el desarrollo de la biología a corto y medio plazo.

Los avances significativos se están produciendo en la instrumentación de laboratorio, en las tecnologías para manipulación del ADN (extracción, análisis y secuenciación) y en la automatización e informatización de las tareas de investigación más rutinarias. La bioinformática, y especialmente el diseño de bases de datos con gran capacidad de almacenamiento y de manejo sencillo, son las áreas más beneficiadas por el proyecto¹⁵. Es de suponer que todo este desarrollo tecnológico tendrá su refle-

10 Cf. C. Thomas Caskey, «The genome Project and Clinical Medicine», en Mark A. ROTHSTEIN (ed.), *Legal and Ethical Issues Raised by the HGP*. Proceedings of the Conference Held in Houston, Texas, 7-9 March, 1991: 41-68.

11 La fibrosis quística provoca la formación de una capa mucosa en los pulmones y en el sistema digestivo. La mitad de los nacidos con la enfermedad mueren hacia los 20 años, y los que sobreviven llegan hasta los 30. Entre los blancos, uno de cada 20 es portador sano del gen. Su incidencia es de 1/2.500 recién nacidos. Otras enfermedades que podrían beneficiarse a corto plazo de estas investigaciones: el síndrome del X frágil, el síndrome de Lowe y la distrofia muscular de Emery-Dreifuss (ligadas al cromosoma X). En el resto de los cromosomas, la distrofia muscular de Duchenne, el síndrome de Lesch-Nyhan, la enfermedad de riñón poliquístico en adultos, la corea de Huntington, la distrofia miotónica y el síndrome de Marfan, p.ej., cuyos tratamientos — sin terapia posible, sólo paliativos — representan un enorme gasto para el sistema sanitario.

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

13 Cf. Ronald G. CRYSTAL, «Transfer of Genes to Humans: Early Lessons and Obstacles to Success», *SCIENCE*, 270, 20 Oct. 1995: 404-410.

14 Cf. Benno MÜLLER-HILL, «El espectro de la injusticia genética». *Mundo Científico* 143, vol. 14, 1994: 154-157.

15 Cf. Ch. CANTOR, «The Challenges to Technology and Informatics» y Leroy HOOD, «Biology and Medicine in the Twenty-First Century», en D.J. KEVLES y L. HOOD, *The Code of Codes. Scientific and Social Issues in the Human Genome Project*. Cambridge-London, Harvard University Press, 1993: 98-111 y 136-163 resp.

jo en todas las ramas de la biomedicina y, antes o después, arrojará resultados de aplicación directa en la atención sanitaria cotidiana.

1.3. Resultados científicos de relevancia obtenidos hasta la fecha

• *Identificación de las mutaciones responsables de alteraciones genéticas importantes:* El esfuerzo investigador colectivo, iniciado con anterioridad al PGH pero acelerado y optimizado tras él, condujo a resultados tan importantes como la localización e identificación precisa del gen causante de la fibrosis quística (mucoviscidosis), la enfermedad de Tay-Sachs, la distrofia muscular de Duchenne, el síndrome de Lesch-Nyhan, la deficiencia de ornitina transcarbamilasa y la corea de Huntington¹⁶, entre otras muchas. Recientemente se han identificado genes implicados en (no “responsables de”) ciertas variantes de la enfermedad de Alzheimer — las de aparición temprana — y del cáncer de mama¹⁷.

• *Biocomputación:* Los progresos en este terreno son enormes. Destacan, sobre todo, la creación y perfeccionamiento de nuevas bases de datos especializadas, con información genética sobre organismos individuales (*Caenorhabditis elegans*, *E. coli*, *Arabidopsis thaliana*, levadura, *Drosophila*, ratón, etc.); cromosomas humanos o moléculas útiles (enzimas de restricción, proteínas, etc.), accesibles por red desde cualquier punto del planeta, con información permanentemente actualizada. Se han desarrollado nuevos sistemas informáticos para tratamiento, comparación e intercambio de datos sobre secuencias. En especial, se han desarrollado técnicas para estudiar simultáneamente miles de genes y sus interacciones, aprovechando los nuevos conocimientos sobre modelos dinámicos en bioquímica descubiertos en el estudio de los circuitos/redes genéticas de organismos simples como el fago lambda¹⁸.

16 B.S. KEREM, *et al.*, «Identification of the Cystic Fibrosis Gene: Genetic Analysis», *Science* 245, 1989: 1073-1080 (aunque todavía se desconocen muchas de las mutaciones que contribuyen a la aparición de la enfermedad); E. ARPAIA *et al.*, «Identification of an Altered Splice Site in Ashkenazi Tay-Sachs Disease». *Nature* 333, 1988: 85-86; J.S. CHAMBERLAIN *et al.*, «Multiplex PCR for the Diagnosis of Duchenne Muscular Dystrophy», in M. INNIS *et al.* (eds.), *PCR protocols: A Guide to Methods and Applications*. Orlando, Academic Press, 1990: 272-281; R.A. GIBBS *et al.*, «Multiplex DNA Deletion Detection and Exon Sequencing of the Hypoxanthine Phosphoribosyltransferase Gene in Lesch-Nyan Families». *Genomics* 7, 1990: 235-244; M. GROMPE, D.M. MUZNY y C.T. CASKEY, «Scanning Detection of Mutations in Human Ornithine Transcarbamilase by Chemical Mismatch Cleavage», *Proceedings of the National Academy of Sciences* 86, 1989: 5888-5892; HUNTINGTON'S DISEASE COLLABORATIVE RESEARCH GROUP, *Cell*. 72, 1993: 971-983. [La enfermedad de Huntington, una devastadora enfermedad neurodegenerativa, autosómica dominante, para estar muy ligada a una repetición expansiva de poliglutamina en el gen IT15, codificador de la huntingtina. Se conocen ya algunas proteínas — la HAP-1, p.ej. — cuya unión con la huntingtina parece favorecida por la repetición de poliglutamina y que guarda cierta relación con la edad de aparición de los síntomas. Cf. XIAO-JIANG LI, *et al.*, «A huntingtin-associated protein enriched in brain with implications for pathology», *Nature*, 378, 23 Nov. 1995: 398-402; Yvon TROTTIER *et al.*, «Polyglutamine expansion as a pathological epitope in Huntington's disease and four dominant cerebellar ataxias», *Nature*, 378, 23 Nov. 1995: 403-406.]

17 Cf. R. SHERRINGTON, I. CHUMAKOV *et al.*, «Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease», *Nature*, 375, 29 June 1995: 754-760; E.I. ROGAEV, R. SHERRINGTON, I. CHUMAKOV, D. COHEN *et al.*, «Familial Alzheimer's disease in kindreds with missense mutations in a gene on chromosome 1 related to the Alzheimer's disease type 3 gene», *Nature*, 376, 31 Aug. 1995: 775-778; N.N. Dewji and S.J. Singer, «Genetic Clues to Alzheimer's Disease», *Science*, Vol. 271, 12 Jan./1995: 159-160; J. Hall, M.K. LEE *et al.*, «Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21», *Science*, 250, 1990: 1684-1689; R. Wooster, M. Stratton *et al.*, «Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2», *Nature*, Vol 378, 21/28 Dec./1995: 789-792.

• *Los progresos en cartografía genética humana* corresponden a los objetivos prioritarios del PGH en su primera fase: [1º] Weissenbach y grupos del CEPH/NIH elaboraron un mapa con unos 1.500 marcadores en total, que abarca un 90% del genoma humano, a una resolución de 5 cM¹⁹. [2º] David Page y cols. construyeron un mapa continuo de YAC del cromosoma Y, útil para la investigación sobre genes y secuencias implicadas en la determinación de las características sexuales. [3º] Construcción de un mapa continuo de YAC del cromosoma 21, empleando STS como puntos de referencia que, en solapamiento, cubren la totalidad del brazo largo del cromosoma 21 (21q). El trabajo de los investigadores en diferentes centros fue coordinado por Daniel Cohen (CEPH, Francia)²⁰. [4º] Obtención de un mapa genético físico completo de baja resolución (2-5 cM) por los laboratorios franceses Génethon. Emplearon unos 33.000 clones con una longitud media de 0.9 Mb y que cubren el equivalente de 10 genomas haploides. La «genoteca» fue analizada con más de 2.000 marcadores genéticos, distribuidos de forma prácticamente uniforme sobre el 90% del genoma 21. [5º] Obtención del primer gran «directorio» del genoma humano, con información parcial sobre aproximadamente unos 80.000 genes humanos y mapas de gran resolución de los cromosomas 3, 12, 16 y 22²². No obstante, el propio editor del volumen en *Nature* lo considera sólo el principio. Se requiere todavía mucho trabajo para rellenar los huecos, incluso en los mapas de cromosomas singulares, y quedan muchos cromosomas por conocer con el mismo detalle que el 16²³. Se espera, además, un importante aumento del número de ESTs. [6º] Por último, recientemente se informó de la construcción de un mapa físico del genoma humano, con 15.086 STSs situados a una distancia media de 199 kb. Combina la información de un mapa de ruptura de híbridos por radiación y analizados mediante PCR con 6.193 *loci*; de un mapa de ligamiento genético del genoma humano con 5.264 *loci* y de otra genoteca en YACs con 10.850 *loci*, para obtener un mapa integrado con una cobertura física del 94% del genoma humano o del 99% mediante híbridos por radiación. Representa un importante paso en el proyecto internacional de construir un mapa de transcritos (ESTs) del genoma humano, con más de 3.235 ESTs localizados, de enorme utilidad como preámbulo para el comienzo de la secuenciación a gran escala del genoma humano²⁴.

18 Cf. Harley H. McADAMS and Lucy SHAPIRO, «Circuit Simulation of Genetic Networks», *Science*, 269, 1995: 650-656.

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

20 Cf. Xavier ESTIVILL y Assumpció BOSCH, «Genoma humano: cromosoma 21», *INVESTIGACIÓN Y CIENCIA*, abril 1993: 40-41. Este trabajo permite ahora iniciar el clonaje posicional, es decir, la identificación de un gen en función de su alojamiento en el genoma y, posteriormente, el aislamiento de genes implicados en cualquier enfermedad asociada al cromosoma 21 (síndrome de Down, algunas manifestaciones del Alzheimer, epilepsia mioclónica progresiva y esclerosis lateral amiotrófica, entre otras).

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

22 Cf. *NATURE*, vol. 377, suplemento de 28 de septiembre de 1995: 1. En realidad, contiene la descripción de unas 80.000 ESTs (etiquetas de secuencia expresada), de las cuales casi 30.000 pueden ser combinadas en contigs denominados «secuencias de consenso humano provisional» y un mapa que cubre tres cuartas partes del genoma humano con *contigs* de YACs.

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

24 Cf. Th. HUDSON, L.D. STEIN, D.C. PAGE, E.S. LANDER et al., «An STS-Based Map of the Human Genome», *Science*, Vol. 270, 22 Dec./1995: 1945-1954; J. KAISER, «A New Guide to the Human Genome», *ibid.*, pp. 1919-1920.

Todo esto significa que se han dado pasos importantes; pero será necesario combinar las ventajas de los diferentes procedimientos de cartografía para adquirir información sobre todo el genoma de manera uniforme y con la máxima resolución prevista en cada fase.

- La cartografía genética del nematodo "*Caenorhabditis elegans*" comenzó en 1984. En octubre de 1995, la cartografía física mediante YACs (3.500) estaba muy avanzada, con apenas siete huecos en el mapa de escasa importancia. Sin embargo, el mapa de *contigs* de cósmidos (17.500) contiene alrededor de 520 huecos y el fragmento más largo cubierto por cósmidos solapantes no llegaba a los 2.000 pb²⁵. Ha sido descifrada completamente una quinta parte de la secuencia total del organismo (22,5 Mb), y se dispone de otros 15,5 Mb de secuencia bruta. Se espera disponer de la secuencia completa para 1998²⁶. Por la simplicidad de su organización anatómica y genómica este organismo se ha convertido en uno de los principales sistemas modelo para el estudio de problemas fundamentales de la biología y la medicina. Está siendo utilizado como un banco de pruebas para el desarrollo y aplicación de nuevas tecnologías de secuenciación, así como para la interpretación y uso de la información conocida sobre secuencias. Sobre todo, se están estudiando las homologías con genes de vertebrados y comprobando los dominios de proteínas conservados. El estudio funcional de los genes mediante mutaciones inducidas y noqueo está contribuyendo al rápido establecimiento de correlaciones entre estructura y función y al descubrimiento de interacciones y trayectos de información genética²⁷.

- La crucífera *Arabidopsis thaliana* fue el organismo modelo escogido para analizar los procesos complejos en vegetales mediante técnicas de genética molecular. Recientemente se dio a conocer un mapa físico del cromosoma 4, construido en clones de YAC. La cobertura mediante *contigs* de YAC es de un 65% para el cromosoma I, de un 80% para el II, de un 60% para el III, de un 90% para el 4 y de un 85% para el V²⁸. La cartografía de la región nuclear organizadora y del centrómero integra los mapas físico y citogenético. Una comparación detallada entre las distancias físicas y las distancias genéticas muestra una variación importante en la frecuencia de recombinación, a lo largo de todo el cromosoma. Otro detalle importante tiene que ver con el descubrimiento de ocho familias de secuencias repetidas, apiñadas alrededor del centrómero, probablemente relacionadas con la ausencia de recombinación en torno a esta región²⁹.

- El mapa genético de ratón contiene unos 14.000 marcadores, incluyendo 700 *loci* mutantes, 3.500 genes y 6.500 polimorfismos de la longitud de secuencia sim-

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

26 Cf. R. WATERSON and J. SULSTON, «The genome of *Caenorhabditis elegans*», *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, vol. 92, Nov. 1995: 10836-10840.

27 Cf. HODGKIN, *ibid.*, pp. 413-414.

28 Cf. H.M. Goodman, J.R. Eckers and C. Dean, «The genome of *Arabidopsis thaliana*», *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, Vol. 92, Nov. 1995: 10831-10835.

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

ple (SSLPs). Faltan todavía algunos años para obtener un mapa físico completo. Tampoco se han iniciado todavía proyectos de secuenciación a gran escala en este mamífero. Puesto que el ratón es el mejor sistema modelo para el estudio de la genética y fisiología en mamíferos, el análisis comparativo de secuencias en humanos y ratón proporcionará, muy probablemente, información de enorme valor sobre la estructura y regulación genética³⁰.

- *La secuenciación completa del genoma de la levadura "Saccharomyces cerevisiae" está prevista para el primer o segundo trimestre de 1996. El trabajo ha sido repartido entre docenas de laboratorios, en un ambicioso proyecto de carácter internacional cuyo objetivo último era la secuenciación de los 14 millones de pb del organismo, distribuidos en 16 cromosomas. De momento, ya está disponible el 70% de la secuencia en la base de datos pública del Martinsried Institute for Protein Sequences (Alemania)*³¹.

En relación con el PGH, tienen un interés especial dos logros recientes:

1º. *La determinación de la secuencia completa de la bacteria Haemophilus influenzae Rd*: Un numeroso equipo de colaboradores, con presencia mayoritaria del *Institute for Genomic Research (TIGR)*, ha conseguido lo que se considera uno de los resultados más importantes de los últimos años en biología molecular, tanto por la estrategia seguida como por los recursos técnicos empleados. El desciframiento de la secuencia completa de la bacteria *H. influenzae Rd* (1.830.137 pb) es fruto de un enfoque del análisis genómico basado en la secuenciación y ensamblaje al azar de fragmentos de ADN procedentes de todos los cromosomas, obviando así la necesidad de construir otros tipos de mapas previos. El procedimiento parece aplicable a una amplia serie de especies microbianas para las cuales no disponemos de mapas genéticos³². Incluso antes de haberse completado la secuencia, los datos disponibles han permitido estudios comparativos de enorme interés para la biología molecular básica y aplicada³³.

2º. *Determinación de la secuencia nucleotídica completa de 'Mycoplasma genitalium'*: Otro equipo amplio, en coordinación también con J. Craig Venter en el TIGR, descifró recientemente la secuencia completa del genoma de *Mycoplasma*, el más pequeño de los organismos independientes conocidos (580.070 pb). La estrategia adoptada fue similar a la seguida con *H. influenzae*. Se identificaron un total de 470 regiones codificadoras, que contenían los genes necesarios para la replicación del

30 Cf. W.F. DIETRICH *et al.*, «Mapping the mouse genome: Current status and future prospects», *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, Vol. 92, Nov. 1995: 10849-10853.

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

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

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

ADN, la transcripción y traducción, reparación del ADN, transporte celular y metabolismo de la energía. Las primeras comparaciones con el genoma de *influenzae* indican que pequeñas diferencias en el contenido genómico están relacionadas con profundas diferencias en la fisiología y capacidad metabólica entre ambos organismos³⁴.

Basándose en estos resultados, algunos investigadores son partidarios de iniciar ya la secuenciación a gran escala de todos los genomas complejos incluidos en el PGH³⁵.

2. LO QUE NO ES EL PGH

• *El debate sobre el PGH no debe confundirse con el debate sobre los experimentos con ADN recombinante:* Lo dicho hasta ahora debería permitir situar en su justo lugar el sentido y la finalidad del PGH. Aunque se trata de una iniciativa que requiere manipular ADN para su análisis, no consiste primaria y fundamentalmente en un «proyecto de ingeniería genética» [en adelante IG] orientado al desarrollo de tecnologías de ADN recombinante, como las que permiten, por ejemplo, obtener ratones o peces transgénicos con tamaños y ritmos de crecimiento superiores a lo normal. No le son aplicables, más que de manera indirecta y sólo en ciertos aspectos, las reflexiones ético-legales motivadas por el debate sobre las técnicas de ADN recombinante a comienzos de los 70³⁶. Esto significa que, en relación con el PGH, no son pertinentes las continuas referencias al debate sobre bioseguridad contra eventuales riesgos por liberación al medio ambiente de organismos genéticamente modificados, salvo que la intención expresa sea confundir a la opinión pública y despertar una actitud hostil hacia toda investigación que lleve el calificativo de «genética». A decir verdad, los centros avanzados aplican hoy rutinariamente la tecnología del

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

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

36 Cf. Stephen P. STICH, «The Recombinant DNA Debate», *PHILOSOPHY & PUBLIC AFFAIRS*, 7, 1978/3: 187-205; David A. JACKSON and Stephen P. STICH, *The Recombinant DNA Debate*. Englewood Cliffs, Prentice-Hall, (1978?); D. BALTIMORE, «Genetic engineering: The future; potencial uses», *Research with Recombinant DNA*, Natl. Acad. Sci. USA, Washington, D.C., 1977; I. RABINO, «The Impact of Activist Pressures on Recombinant DNA Research», *Science, Technology and Human Values*, 16, 1/1991: 70-87. La moratoria sugerida por científicos de EE.UU., sobre todo a instancias de los Nobel Paul Berg y Jim Watson, centró la atención del público en los riesgos asociados a esta clase de experimentos, dado el potencial de la nueva tecnología molecular disponible. Se temía, sobre todo: (i) La utilización bélica de microorganismos mortales genéticamente programados para resistir a cualquier tipo de antibiótico o vacuna conocida; (ii) La diseminación incontrolada de plásmidos bacterianos o de bacterias mutantes de *Escherichia coli*, presente en el tracto intestinal humano y utilizada frecuentemente como soporte biológico para el clonado de moléculas de ADN recombinante; (iii) Una distorsión del equilibrio ecológico por la irrupción descontrolada de las «neobacterias» creadas para absorber el nitrógeno atmosférico, disolver las mareas negras o impedir la formación de cristales de hielo sobre las hojas de la patata, por ejemplo. (v) El peligro de degradar a la persona humana y convertirla en un objeto más de experimentación o manipulación. Cf. la «Carta de Berg» a la revista *Science* [nº 188, 1975: 991-994; tb. P. Berg *et al.*, *Nature*, 255, 1975: 422-444]. La carta facilitó el acuerdo para la Conferencia de Asilomar (1975), cuyas recomendaciones sirvieron de base para las directrices que han regulado los experimentos con ADN desde 1976. Cf. tb. Norton D. ZINDER, «The Berg letter: a statement of conscience, not of conviction», *Hastings Center Report* 10, 1980: 14-15.

ADN en áreas como la cirugía (trasplantes), la medicina (detección y “terapias” [transferencias génicas] contra el cáncer), pediatría (diagnósticos genéticos) y obstetricia/ginecología (diagnosís prenatal)³⁷. Pero los proyectos de cartografía genética se centran en identificar genes, localizarlos con precisión en sus lugares cromosómicos respectivos y determinar su secuencia nucleotídica. El resultado final consiste en grandes cantidades de información genómica almacenadas en bases de datos, cuyo estudio y análisis detenido precisará todavía años de trabajo y servirá de base para otros proyectos de investigación básica y aplicada en biomedicina³⁸. La información genómica puede ser de mucha utilidad para eventuales experimentos con ADN recombinante, pero se trata de dominios diferentes en lo que al debate atañe³⁹.

• *La reflexión sobre los problemas planteados por el recurso masivo a las técnicas de fecundación in vitro (FIV/FIVTE) y el debate sobre el PGH se sitúan en dominios diferentes:* Sólo intersectan cuando el conocimiento de información genética específica resulta pertinente para adoptar opciones reproductivas responsables. Esto significa que los problemas fundamentales y la casuística difieren cuando saltamos de uno a otro, puesto que la mayoría de las situaciones típicas o previsibles requieren argumentos y reflexiones específicas. Esta mezcla de dominios⁴⁰ no tiene sentido habitualmente más que a la hora de tratar cuestiones genéricas como «biotecnología y sociedad», «el impacto de las nuevas tecnologías en biomedicina», «dilemas éticos en la medicina actual», etc. Pero es obvio que ningún análisis sensato de tales

37 Cf. C.T. CASKEY, «DNA-Based Medicine: Prevention and Therapy», en D.J. KEVLES y L. HOOD, *The Code of Codes. Scientific and Social Issues in the Human Genome Project*. Cambridge-London, Harvard University Press, 1993: 111-135. Desde sus inicios, la tecnología del ADNrec se aplicó inmediatamente al estudio de los mecanismos de la enfermedad y a la producción de nuevos medicamentos. Aceleró la cartografía y localización de genes responsables de enfermedades hereditarias, el diseño de fármacos mediante ingeniería genética, el aislamiento de oncogenes, los procedimientos de genética inversa, la obtención de vacunas recombinantes y el logro de la expresión prolongada de genes insertados en células somáticas. Hoy permite diagnosticar trastornos heredados como la anemia falciforme o enfermedades genéticas adquiridas como el cáncer y múltiples neoplasias. Sin ella, sería mucho más difícil y costoso obtener agentes terapéuticos como la insulina (*ibid.*, p. 113).

38 Cf. M.S. GUYER and F.S. COLLINS, «How is the Human Genome Project doing, and what have we learned so far?», *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, Vol. 92, Nov. 1995: 10841-10848; A. GOUFFEAU, «Life With 482 Genes», *Science*, 270, 20 Oct. 1995: 445-446; Claire M. Fraser, J. Craig VENTER *et al.*, «The Minimal Gene Complement of *Mycoplasma genitalium*», *Science*, 270, 20 Oct. 1995: 397-403; R. NOWAK, «Bacterial Genome Sequence Bagged», *Science*, 269, July 1995: 468-470.

39 Sorprende, pues, que en una introducción jurídica al debate sobre el PGH se dedique notable espacio a glosar aspectos como la clonación, la TG mediante vectores víricos o retrovíricos, la manipulación de embriones, la producción de «quimeras», las aplicaciones bélicas de la ingeniería genética o los riesgos ecológicos que supondría la liberación incontrolada de organismos genéticamente modificados, evocando las resoluciones y recomendaciones conocidas: *Parlamento Europeo*, Res. sobre los problemas éticos y jurídicos de la manipulación genética, de 16 de marzo de 1989 (doce 96, de 17 de abril de 1989: 165); Rec. del Consejo sobre el Registro de los experimentos que impliquen ADNrec (doce 231, de 21 de julio de 1982: 15); Propuesta de Directiva del Consejo sobre liberación internacional en el medio ambiente de organismos modificados genéticamente (doc. COM 88, 160, de 14 de diciembre de 1988) y otras (cf. José Luis Villar Palasí, «Introducción jurídica», *El Derecho ante el Proyecto Genoma Humano*, Vol. I, Fundación BBV, Bilbao, 1994: 61-64).

40 Me refiero, p.ej., a la inclusión del artículo de la prof^a. M^a Dolores Vila-Coro, «Falacia legislativa», en la monografía *El Derecho ante el Proyecto Genoma Humano* (Vol. I, Fundación BBV, Bilbao, 1994: 293-311) y sus comentarios sobre las leyes 35/1988 Sobre Técnicas de Reproducción Asistida y 42/1988 De Donación y Utilización de Embriones y Fetos Humanos o de sus Células, Tejidos u Órganos, en un trabajo que pretende afrontar los problemas jurídicos planteados por el PGH.

cuestiones podrá hacerse sin distinguir a continuación dominios, tecnologías, aplicaciones y ámbitos de problemas concretos, que desde el punto de vista ético o jurídico requieren un tratamiento diferenciado. Por lo tanto, todos los intervinientes en el debate sobre el PGH deberían precisar con claridad en qué sentido y para qué fines conviene extrapolar reflexiones y propuestas relacionadas con las técnicas FIV/FIVTE al PGH, porque la mera yuxtaposición de unas junto a otras en el debate no justifica una relación directa⁴¹.

• *El debate sobre el PGH no debería confundirse con la discusión sobre la aceptabilidad de las terapias somáticas y germinales en humanos:* Es cierto que una justificación frecuente del PGH consiste en evocar sus eventuales beneficios en relación con el desarrollo de sondas para un diagnóstico preciso de alteraciones genéticas asociadas a enfermedades o de predisposiciones a padecerlas, y que este conocimiento se considera el punto de partida para el desarrollo de eventuales terapias génicas. Pero esto no pasa de ser una justificación del PGH a medio y largo plazo, puesto que los resultados inmediatos no corresponden en absoluto a lo que las perspectivas iniciales sugerían. Los desarrollos inmediatos se están produciendo en infraestructura tecnológica, procedimientos de secuenciación y tratamiento automatizado de procesos e información genómica, como hemos dicho⁴². En genética clínica, el diagnóstico de enfermedades genéticas — hereditarias o no — se está viendo favorecido directa/indirectamente por el PGH. No obstante, la práctica médica general se ha beneficiado muy poco de estos métodos basados en el ADN, disponibles con frecuencia sólo en los centros académicos⁴³. Por el momento, la situación respecto a la mayoría de las enfermedades genéticas — ojalá me equivoque — es y seguirá siendo de *diagnósticos sin terapia*⁴⁴.

41 Una excelente sistematización como la hecha por Noëlle LENOIR en «La bioética en la comunidad europea» (cf. *El Derecho ante el Proyecto Genoma Humano*, Vol. I, Fundación BBV, Bilbao, 1994: 85-96), en un volumen que se supone monográfico sobre el PGH, puede inducir a eventuales lectores no especialistas a considerar que existe una relación directa y evidente entre el PGH y los demás temas tratados por la autora (TG, ingeniería genética de plantas y animales, eutanasia, patentes de seres vivos, utilización y patentabilidad de animales transgénicos, medio ambiente, experimentación con embriones, protección del consumidor, lucha contra la polución, respeto de los valores humanistas y la producción mediante ingeniería genética de la hormona bovina del crecimiento [BST]). Estas asociaciones temerarias son, por cierto, frecuentes en tertulias y literatura divulgativa periódica, y contribuyen a generalizar la confusión y el desconcierto sobre tales cuestiones (cf., p.ej., el supl. sobre Ciencia de EL MUNDO, 3^a sem., sept. 1995: 792; o las insistentes aportaciones de la revista MUY INTERESANTE en esta dirección [cf. nº 175, dic./1995]).

42 Cf. CANTOR y HOOD (cit. en nota ⁹), *ibid.*; tb. N. LENOIR, *ibid.*

43 Cf. CASKEY, *ibid.* Para esta inevitable transferencia de tecnología, los médicos generales necesitarán un drástico reciclaje y entrenamiento en genética y biotecnología, dado que en los planes de estudio de la Universidad española la «Genética» ni siquiera figura como asignatura. Pero también los destinatarios de la atención médica deberían ser conscientes de las nuevas direcciones en medicina que los métodos biológicos moleculares hacen posible, y de los nuevos problemas que la gestión médica seguramente tendrá que afrontar en el futuro próximo. Las aproximaciones jurídicas han prestado muy poca atención a las cuestiones relacionadas con la formación de profesionales y el esfuerzo educativo necesario.

44 El defecto molecular responsable de la anemia falciforme se conoce desde hace bastantes años, pero hasta ahora no ha servido para conseguir importantes beneficios terapéuticos. Algunos autores estiman que los beneficios terapéuticos y preventivos derivados del descubrimiento de genes para una enfermedad podrían llegar con un retraso de veinte, incluso de cincuenta años, respecto al diagnóstico (cf. CANTOR, o.c. [nota ³⁹], p. 104).

Esto significa que en el debate sobre el PGH tampoco son pertinentes las reflexiones ético-legales sobre la licitud de la terapia génica (en adelante TG) somática o germinal en humanos. El PGH tiene un carácter fundamentalmente descriptivo y analítico, mientras que las TTGG son técnicas indudablemente intervencionistas. Como criterio general, las reflexiones deberían basarse en un conocimiento de las posibilidades «reales» de esta tecnología, sin mezclarlas nunca con expectativas o temores extraídos de la literatura de ciencia ficción sobre nuestra capacidad para diseñar «genios», «bebés a la carta» o «cyborgs»⁴⁵. Esta falta de claridad puede precipitar prohibiciones o restricciones indebidas y ocultar, por otra parte, elementos importantes en orden a elaborar una legislación ajustada a la naturaleza de los problemas. En este sentido, y puesto que es un tema recurrente — no pertinente — en el debate, me parece oportuno incluir tres observaciones que considero fundamentales para cualquier aproximación ética o jurídica a las terapias génicas (no al PGH):

1ª. Terminológica: En este ámbito de la biomedicina han proliferado las propuestas de ensayos clínicos que difícilmente podríamos considerar «terapéuticos» en sentido estricto, es decir, *destinados a curar o aliviar el sufrimiento producido por enfermedades graves asociadas a alteraciones genéticas, hereditarias o no*. No deberíamos considerar «terapias génicas» las destinadas a prevenir el desarrollo de enfermedades hereditarias, conforme a los datos derivados de un análisis genético «revelador de propensiones» a las mismas; ni las de carácter preventivo, contra infecciones generalizadas de origen viral; o las transferencias génicas destinadas a identificar los fenómenos (genéticos, fisiológicos, cromosómicos, etc.) implicados en la etiología de una enfermedad específica (su fin primario es el diagnóstico, que en muchas ocasiones de poco sirve para la terapia). Aunque la expresión «terapia génica» significa, en su origen, “introducción de material genético exógeno (natural o recombinante) en sujetos humanos para corregir deficiencias celulares expresadas en el nivel fenotípico”, con el tiempo se ha ido «ensanchando» hasta incluir transferencias génicas de naturaleza preventiva y aquellas que contribuyen al avance de la investigación médica⁴⁶. Probablemente no existan confusiones al respecto entre los especialistas, y todos sepan reconocer cuándo se usa en sentido estricto y cuándo en sentido amplio. Pero frecuentemente no tienen en cuenta el hecho de que, además de ellos, también hablan de «terapia génica» expertos en bioética, abogados, filósofos, políticos, representantes de organizaciones sociales y religiosas, etc., muchos de los cuales desconocen su significado preciso en genética clínica y recurren al significado más común. No debería extrañar, pues, que muchos asocien a dicha expresión algo más que «intervenciones estrictamente terapéuticas en el ser humano»; ni que en las sociedades contemporáneas, las intervenciones etiquetadas como «terapia génica» susciten temores, celos y animadversión⁴⁷.

45 Tampoco son pertinentes las referencias a *Un Mundo Feliz* de Aldous HUXLEY, porque alarman innecesariamente a profanos e impiden a muchos formarse una idea exacta de los problemas que a corto y medio plazo interesa solventar o prevenir (cf. VILLAR PALASÍ, o.c. [nota ³⁹], p. 46).

46 Cf. Juan Manuel TORRES, «The Importance of Accurate Terminology in the Field of Human Gene Transfer», *Human Gene Therapy*, 6, Feb. 1995: 133.

47 Cf. John FLETCHER, «Evolution of ethical debate about human gene therapy», *Human Gene Therapy*, 1, 1990: 55-68; R. NELSON, «The role of religions in the analysis of the ethical issues of human gene therapy», *Human Gene Therapy*, 1, 1990: 43-48.

Este solapamiento de significados (estricto/amplio) es visto por algunos como una vía para colar subrepticamente, bajo la etiqueta saludable de «terapia», lo que no pasan de ser intervenciones genéticas difícilmente justificables desde el punto de vista científico y (por lo mismo) ético, como transferencias de carácter preventivo u orientadas al diagnóstico clínico. Una reflexión similar parece dar la razón a quienes se oponen a este tipo de técnicas basadas en el argumento de la «pendiente resbaladiza» [*slippery slope*]: Si se acepta cualquier tipo de TG, será muy fácil dar el salto de intervenciones «razonables» a otras mucho más controvertidas, simplemente ampliando el rango de connotaciones de la expresión «terapia génica».

Las situaciones confusas inciden particularmente en las legislaciones que comienzan «desde cero», y en relación con la TG muchos países están obligados a legislar *ex nihilo*. Esto significa que pueden imponerse restricciones excesivas a la investigación basadas en malentendidos muy difundidos y, entre otras cosas, cerrar la puerta a cualquier tipo de medicina predictiva o crear serios problemas de interpretación legal para el futuro. Torres y otros han propuesto incluso eliminar una expresión tan ambigua como «terapia génica», y buscar expresiones alternativas para cada tipo de intervención. Pero nadie sabe *a priori* el tipo de intervenciones que serán posibles en el futuro⁴⁸. Por eso propone Torres esta clasificación elemental:

- 1º. Desde el punto de vista biológico, deberíamos hablar de “transferencia génica”, que puede ser “en línea germinal” o “en línea somática”.
- 2º. Atendiendo a sus objetivos, tendríamos que hablar de “transferencia génica”:
 - [1] Con finalidad médica (prevención, investigación — diagnóstico clínico — y terapia);
 - [2] Con finalidad no médica (ingeniería genética humana orientada a la mejora [*enhancement*] de características o a la eugenesia).

2ª. Sobre la eficacia de las TG realizadas hasta ahora: Los artículos más recientes que evalúan la eficacia de las primeras TG y sus efectos a largo plazo inducen a pensar que, hasta ahora, más que «terapia génica» se ha estado practicando «ingeniería genética humana» con intención supuestamente terapéutica, escasamente avallada por los resultados⁴⁹. En este sentido, el riguroso informe sobre terapias génicas encargado por Harold Varmus, director de los NIH (EE.UU.) a un comité *ad hoc* de 14 expertos, daba un diagnóstico acertado de la situación: «los investigadores saltan inmediatamente, en algunos casos, del descubrimiento del “gen de una enfermedad” a intentar una terapia génica, sin utilizar previamente el hallazgo como base de trabajo para tratamientos más convencionales». No se duda de que esta investigación será de enorme utilidad algún día. Pero «debe dedicarse más esfuerzo a intentar contestar preguntas básicas en el laboratorio y menos a probar terapias en pacien-

48 Cf. TORRES, o.c., p. 134. Contrástense este apartado y los dos siguientes con la cita recogida en nota⁵².

49 Cf. Eliot MARSHALL, «Gene Therapy’s Growing Pains», *Science*, 269, 25 Aug. 1995: 1050-1055: «So far, there has been no unambiguous evidence that genetic treatment has produced therapeutic benefits. Even data from the pioneering ADA trials are not decisive» (p. 1050).

tes»⁵⁰. El informe reconoce que “a rush of prematurely optimistic publicity risks eroding public confidence and damaging the field” y aconseja a los investigadores mostrarse “more restrained” en la comunicación de sus hallazgos y a la hora de suscitar expectativas relacionadas con la TG. Según Stuart Orkin (Harvard Medical School), “there was a uniform feeling that there has been an overselling of current research in the field, which has led to an inaccurate perception of success”. *Despite anecdotal claims to the contrary, clinical efficacy has not been definitively demonstrated in any gene therapy protocol*⁵¹. Por eso no entiendo cómo personas supuestamente conocedoras de la cuestión juegan a despertar expectativas injustificadas que pueden contribuir a motivar decisiones reproductivas irresponsables en posibles destinatarios: «De una forma un poco arbitraria podemos dividir las aplicaciones médicas más inmediatas del conocimiento del genoma en diagnósticos y terapéuticas. Estas últimas se puede subdividir en directas (terapia génica propiamente dicha) y en indirectas (farmacología)»⁵².

3ª. En relación con el empleo de sondas de ácidos nucleicos antisentido⁵³: Esta técnica fue presentada en sus comienzos como «terapia antisentido», por más que se hallaba en fase de estricta experimentación inicial. Conforme a las previsiones, tendría un gran impacto en el tratamiento de las principales enfermedades humanas (cáncer, enfermedades cardiovasculares, inmunes — alergias — y autoinmunes, etc.), reforzado por el conocimiento detallado de la secuencia de todos los genes humanos que aportaría el PGH⁵⁴. Después de haberse aplicado a humanos en varios protocolos recientes, las últimas conclusiones sugieren, una vez más, que

50 Cf. *El País*, 9 de diciembre de 1995: 26. Estas conclusiones provisionales, por lo demás, ponen de manifiesto las limitaciones del paradigma mayoritario de investigación en biomedicina, centrado casi exclusivamente en las bases genéticas de la enfermedad. Se trata de una aproximación necesaria pero a todas luces insuficiente, como tuve ocasión de documentar con abundantes ejemplos en Miguel MORENO, *El debate sobre las implicaciones científicas, éticas, sociales y legales del Proyecto Genoma Humano. Aportaciones epistemológicas*. Tesis Doctoral, defendida en el Dpto. de Filosofía de la Univ. de Granada, el 11.1.96.

51 Cf. M. WADMAN, «Hyping results ‘could damage’ gene therapy», *Nature*, Vol. 378, 14 Dec./1995: 655

52 Cf. Santiago GRISOLÍA, «Introducción científica», en *EL DERECHO ANTE EL PROYECTO GENOMA HUMANO*, Vol. I, Fundación BBV, Bilbao, 1994: 38. Cf. tb. «La terapia génica curará el cáncer y el sida», *EL PAÍS*, supl. “domingo”, 14 de enero de 1996: 18. Y el tono de las afirmaciones de W. French ANDERSON, pionero en el tratamiento de la inmunodeficiencia severa combinada por deficiencias en la producción de adenosina desaminasa (ADA), en una revista de divulgación científica: «El experimento fue un éxito. Tras recibir cuatro transfusiones en cuatro meses, las constantes de Ashanti [una niña de cuatro años] mejoraron. Con una atención combinada esporádica, aquella niña en perpetua cuarentena, siempre enferma, se ha transformado en una saludable chica de nueve años, que ama la vida y hace de todo» (W.F. ANDERSON, «Terapia génica», *Investigación y Ciencia*, nº 230, Nov./1995: 60). Compárese con las conclusiones a las que llegan sus colegas — en un artículo que también firma Anderson — respecto a los resultados de la investigación realizada, en una revista especializada: «Although many components remain to be perfected, it is concluded here that gene therapy can be a safe and effective addition to treatment for some patients with this severe immunodeficiency disease» (R. Michael BLAESE, W. French ANDERSON *et al.*, «T Lymphocyte-Directed Gene Therapy for ADA SCID», *Science*, 20 Oct. 1995: 475). Lo justo sería decir que, si bien se han dado pasos importantes, queda mucho por avanzar para conseguir resultados inequívocamente satisfactorios. Cf. Claudio BORGIGNON *et al.*, «Gene Therapy in Peripheral Blood Lymphocytes and Bone Marrow for ADA- Immunodeficient Patients», *Science*, 270, 20 Oct. 1995: 471-475.

53 Consiste en la inyección de secuencias cortas de nucleótidos o sondas de ácidos nucleicos anti-sentido, obtenidas por síntesis química, que se unen al ARN nuclear y bloquean su procesamiento o salida desde el núcleo. Otras veces se unen directamente al gen para impedir su transcripción en ARN.

donde se dijo «terapia» sólo hubo «ingeniería», con un desconocimiento alarmante de aspectos básicos del ensayo que debieran haberse estudiado *in vitro* más exhaustivamente. Me remito, de nuevo, a las últimas impresiones de varios expertos directamente implicados en la investigación: «lo mejor que se puede decir es que “los compuestos antisentido no funcionan tal y como los investigadores esperaban”; (...) “estamos diseñando oligonucleótidos que no interactúan con nada más allá de su objetivo”; (...) “muchos temen que buena parte de los efectos positivos dados a conocer se deban no precisamente a mecanismos antisentido sino a otros mecanismos adicionales implicados”⁵⁵. Y, otra vez *a posteriori*, los lamentos: “Es demasiado pronto para aplicar estas técnicas a humanos, cuando ni siquiera sabemos cómo funcionan en el tubo de ensayo”. De cara al futuro inmediato no se proyectan «terapias», sino «ensayos de ingeniería genética» destinados a aplicar las lecciones aprendidas con humanos y animales⁵⁶. Y la corrección del enfoque inicial apunta hacia una aproximación no exclusivamente genómica: no basta dirigir los oligonucleótidos al gen diana, sino que será preciso diseñar moléculas antisentido capaces de interactuar con las proteínas asociadas al gen, implicando más mecanismos y niveles que el genético⁵⁷.

• *El PGH no es un proyecto de investigación eugenésica*: La información proporcionada por el PGH podrá ser muy útil a la hora de afrontar decisiones reproductivas responsables o irresponsables; en la elección de los medios y financiación necesaria para desarrollar eventuales programas de diagnóstico genético prenatal o posnatal; o para el conocimiento de alteraciones genéticas asociadas con posibles enfermedades o propensiones a las mismas. Esto significa que el PGH no guarda relación directa con una investigación de naturaleza y objetivos eugenésicos, como lo haría un proyecto de transferencia génica dirigido a bloquear la expresión de un gen defectuoso en embriones u otro orientado a introducir “genes potenciadores de la inteligencia”, si hubiese tales genes y la tecnología permitiera cosas así. En consecuencia, los recelos ante posibles iniciativas eugenésicas deben dirigirse no contra el PGH, sino hacia posibles usuarios/destinatarios de la información genética, en una situación de desinformación generalizada sobre las posibilidades reales del diagnóstico genético y cargada de prejuicios genéticos «pseudo-científicos», que pueden servir de pretexto a intereses discriminatorios, insolidarios y antisociales⁵⁸.

54 «These approaches are in the earliest stages of exploration, but if they are successful anti-sense therapy will be strikingly specific, in that it will enable the regulation of specific genes to be precisely controlled. These approaches may have important implications for many major human diseases including cancer, cardiovascular disease, immune disease such as allergies, and autoimmune diseases. Clearly the delineation of the 100,000 human genes will provide vital DNA sequence information for the anti-sense strategies». Cf. Hood, o.c. (nota 3), p. 160.

55 Cf. Gura, Trisha, «Antisense Has Growing Pains», *Science*, 270, 27 Oct. 1995: 575 [trad. mía].

56 «It too early to take these things to human beings... when we don't even know how they are working in a test tube» (*ibid.*, p. 575). Empresas como Hybridon, Isis, y Gilead «are applying the lessons they are learning from animal studies and early clinical trials to try to come up with better and less toxic compounds» (*ibid.*, p. 577).

57 *Ibid.*

58 Cf. Miguel Moreno, «Sondeo sobre “La percepción social de los avances en Genética y sus implicaciones éticas”. Evaluación y propuestas para su tratamiento en el sistema educativo», *III Congreso Internacional Educación y Sociedad* (Granada, 16-19 de noviembre de 1994), [en prensa todavía!], 1994; Luis MORENO, L. LEMKOW y A. LIZÓN, *Biología y sociedad. Percepción y actitudes públicas*. Ministerio de Obras Públicas y Transportes, 1992; SÁNCHEZ MORALES, M^a Rosario, «Repercusiones sociales de la Biotecnología humana», *Arbor*, CLII, 598-599, oct.-nov. 1995: 73-90 (esp. 85-89).

Las reflexiones ético-jurídicas prestas a exigir un control férreo de la investigación relacionada con el PGH por sus connotaciones eugenésicas pecan de distraídas y olvidan que la ambivalencia inherente a toda nueva tecnología de gran potencial la hace tan susceptible de usos saludables como de abusos, por lo que el mayor esfuerzo debería ir destinado a proporcionar información y difundir los criterios científicos, éticos y legales necesarios para fomentar un uso responsable de la misma, incluso aunque las medidas legales fuesen incapaces de garantizarlo. Esta segunda alternativa tiene un buen argumento a su favor: es más fácil cortar los fondos estatales para una línea de investigación prometedora aunque ambivalente — porque deja de ser electoralmente rentable ante una opinión pública confusa y desinformada, p.ej. — que impedir la aparición de publicaciones descaradamente eugenistas (admiten más calificativos), cuyos efectos sociales negativos son innegables y previsibles. Como ejemplo de que los riesgos eugenistas tienen menos que ver con el PGH que con los prejuicios sociales y la desinformación general valga esta referencia:

“La hostilidad de la élite blanca hacia los negros no es infrecuente y un factor clave en ello «es la creciente sospecha de que hay diferencias raciales básicas que explican las lagunas sociales y económicas que separan a blancos y a negros, y especialmente desequilibrios genéticos en inteligencia». (...) Puesto que la mezcla racial es mínima en EE.UU., la diferencia de 15 puntos en CI entre blancos y negros constituye un desequilibrio que se perpetuaría genéticamente. Esto explicaría quién tiene éxito en la América de los 90 y quién no, quién sale adelante y quién queda atrapado en el círculo vicioso de la pobreza y la miseria. «El éxito y el fracaso en la economía norteamericana, y todo lo que ello implica, son cada vez más un asunto de herencia genética». (...) El Gobierno pierde tiempo y dinero con los programas de ayuda, teniendo en cuenta que la naturaleza, es decir, los genes, tiene mucho más que ver con el éxito que la educación. Más todavía: esos programas son la raíz del mal, porque mantienen la dependencia y contribuyen a la propagación de los bajos coeficientes intelectuales.”⁵⁹

59 Cf. Charles MURRAY and Richard J. HERRNSTEIN, *The Bell Curve*, (Harvard?) 1994, aunque la referencia está sacada de *El País*, 20 de octubre de 1994: 33. Por cierto, forman legión las publicaciones de parecido tenor que han visto la luz en los dos últimos años: Seymour W. ITZKOFF, *The Decline of Intelligence in America*. Westport, CT, Praeger, 1994; Jerome KAGAN, *Galen's Prophecy: Temperament in Human Nature*. Basic Books, New York, 1994; Robert WRIGHT, *The Moral Animal*. Pantheon, New York, 1994; J. Phillippe RUSHTON, *Race, Evolution and Behavior*. Transaction Books, New Brunswick, 1994; etc.

60 En opinión de D. Kevles, uno de los mejores conocedores de las teorías y prácticas eugenésicas, pocas investigaciones eugenésicas en la herencia humana merecieron crédito y la mayoría resultaron carecer de valor y rigor científico. Los eugenistas combinaban imprudentemente la teoría mendeliana con especulaciones temerarias, favoreciendo explicaciones simples en términos de genes singulares mendelianos, y negando el hecho de que muchos rasgos están influenciados por más de un gen, fenómeno ya conocido en las primeras décadas del siglo. Prestaron además poca atención a las influencias ambientales, culturales y económicas sobre las capacidades mentales. Y muchos de los rasgos comportamentales que creían genéticamente determinados eran vagos o absurdos, surgidos más bien de prejuicios de clase y raza. Cf. D.J. KEVLES, «Out of Eugenics: The Historical Politics of the Human Genome», en D.J. Kevles - L. Hood (eds.), *The Code of Codes. Scientific and Social Issues in the Human Genome Project*, Harvard Univ. Press, Cambridge, Mass., 1993: 11-12; Íd., *In the Name of Eugenics: Genetics and the Use of Human Heredity*. New York, Knopf, 1985.

Puesto que la mayoría de los movimientos eugenésicos se inspiraron en una pésima literatura de divulgación científica, producida fundamentalmente por individuos de escasa o nula capacitación profesional⁶⁰, biólogos y genéticos moleculares o sus asociaciones profesionales deberían empeñarse seriamente en fomentar una literatura de divulgación científica rigurosa y ponderada. De lo contrario, corremos el riesgo de que sean periodistas y tertulianos de asombrosa ligereza mental quienes suministren el bagaje y la cultura pseudo-científica con la que de hecho, la mayor parte de la población «funciona» en la vida cotidiana⁶¹.

3. DESAFÍOS ÉTICO-LEGALES PLANTEADOS POR EL PGH

En otro lugar me he ocupado con más detalle de la casuística relacionada con eventuales usos de la información genética⁶². Otros muchos autores han tratado el asunto y sus derivaciones con admirable competencia⁶³ (incluyendo análisis de las insuficiencias detectadas en la legislación nacional y europea). Me limitaré aquí a recordar las prioridades del debate:

1^a. Garantizar la justicia y la imparcialidad de las decisiones que tienen en cuenta información genética personal. En este contexto, «justicia» significa libertad frente a la discriminación sobre la base del genotipo.

- En la obtención de cobertura social y empleo.
- En relación con las expectativas personales de vida.
- En lo que a opciones reproductivas se refiere.

61 En este sentido, las [tardías] aclaraciones del panel de expertos de los NIH de EE.UU. sobre *Implicaciones Éticas, Sociales y Legales (ELSI)* del PGH ante posibles instrumentalizaciones de los resultados del PGH por partidarios de las tesis de Murray-Herrnstein son de agradecer: «Puesto que las aportaciones de la genética no son deterministas, no proporcionan información útil para decidir si conviene o no desarrollar programas para mejorar las capacidades de diferentes miembros de la sociedad. Esas decisiones son morales, sociales y políticas». Recuerdan una vez más que «la investigación de la compleja relación entre genética e influencias ambientales sobre las capacidades cognitivas todavía está perfilándose y afronta serias dificultades metodológicas». Reiteran que «la carencia de fiabilidad predictiva [en genética] es la norma, y no la excepción», por lo que estiman que «los planteamientos simplistas sobre la herencia de un rasgo complejo como sería una capacidad cognitiva son inadmisibles; además, como refleja la historia de la eugenesia, son peligrosos». Otros expertos admiten que están comenzando a tomar conciencia de hasta qué punto el público tiende a interpretar los descubrimientos genéticos de una manera determinista, y que con ello «we have a big problem here». Cf. [NEWS], «Genome research risks abuse, panel warns», *Nature*, 378, 7 Dec./1995: 529.

62 Cf. Miguel Moreno, «Implicaciones éticas, sociales y legales del Proyecto Genoma Humano», *Proyección*, nº 178, julio-sept. 1995: 179-200.

63 Cf. G. Friedman y R. Reichelt, «ELSI: Ethical, Legal and Social Implications», en N. Grant COOPER, *The Human Genome Project: Deciphering de Blueprint of Heredity*. University Science Books, Mill Valley, California. 1994: 302-311; Mark A. Rothstein (ed.), *Legal and Ethical Issues Raised by the Human Genome Project*. Health Law and Policy Institute, Univ. of Houston, Texas, 1991; Carlos M. Romeo Casabona, «El Proyecto Genoma Humano: Implicaciones jurídicas», en J. GARCÍA (ed.), *ÉTICA Y BIOTECNOLOGÍA*, UPCO, Madrid, 1993: 167-201; L. ZARRALUQUI, «Estatuto jurídico del genoma humano», en D. BORRILLO (ed.), *Genética, Derecho y Sociedad*. Anthropos, Barcelona, 1994; Daniel BORRILLO, «La genética humana en el orden jurídico europeo», *Arbor*, 590, feb. 1995: 41-82. Los dos volúmenes editados por la Fundación BBV contienen numerosos trabajos que constituyen aportaciones sustanciales y clarificadoras al debate (cf. *El Derecho ante el Proyecto Genoma Humano*, Vols. I y II, Bilbao, 1994).

- Contra la asignación de «techos» laborales o sociales en virtud del genotipo individual.
- En el acceso a procedimientos de diagnóstico o preventivos.

2^a. Garantizar la confidencialidad de la información genética privada/personal. «Confidencialidad» aquí significa un control del individuo sobre la obtención y desvelamiento de información genética relativa a él/ella.

- Ante eventuales programas de cribado genético masivo, especialmente entre individuos pertenecientes a minorías étnicas que ya afrontan problemas de discriminación.
- Contra la instrumentalización política o racista de los resultados sobre condiciones genéticas de especial incidencia en colectivos étnicos o sociales minoritarios.
- Profesionalizando en lo posible la obtención, tratamiento e interpretación de información genética de utilidad médico-sanitaria.
- Regulando de manera adecuada el funcionamiento de los bancos o bases de datos genéticos, sean con finalidad médica, forense o militar (si se aprueba su establecimiento).
- Teniendo en cuenta los posibles conflictos entre intimidad o autodeterminación y el interés público o sanitario de la información genética personal.

3^a. Establecer mecanismos que permitan una adecuada difusión — si procede — de los datos originados en la práctica de los médicos, consejeros y laboratorios que obtienen y suministran información genética.

- En especial, la relacionada con el estatuto de portadores heterocigotos.
- Garantizar el derecho a no conocer información genética sobre riesgos o predisposiciones a padecer enfermedades para las que no existan medidas terapéuticas.
- Facilitar el asesoramiento adecuado a individuos con riesgo fundado de padecer enfermedades de manifestación tardía.
- No proporcionar información genética a los hijos de padres con riesgo hasta que alcancen la mayoría de edad y puedan dar consentimiento informado al test.
- Mantener el control sobre las muestras destinadas al análisis de ADN relacionado con la identificación de criminales, delincuentes, violadores, etc.
- Encargar a equipos y laboratorios diferentes la revisión y contraste de resultados dudosos o equívocos obtenidos por un primer equipo.
- Proporcionar a jueces y tribunales el asesoramiento necesario para la correcta interpretación de los resultados estadísticos complejos que proporcionan estas pruebas

4^a. Finalmente, urge proporcionar la educación e información multidisciplinar necesaria para que tanto responsables políticos, profesionales de los cuidados sanitarios, biólogos y sociólogos, así como el público en general; lleguen a ser conscientes de los nuevos conocimientos y de los problemas y oportunidades asociados.

- Partiendo de que las medidas jurídicas no bastan para garantizar un uso adecuado de la nueva tecnología, si no va acompañada de otras medidas educativas complementarias.
- Abriendo vías de reclamación contra eventuales discriminaciones.
- Acordando cómo proporcionar a los encargados del asesoramiento genético la formación adecuada para ejercer de manera eficaz y competente su compleja labor.
- Implicando a las asociaciones profesionales de biólogos, médicos y educadores en la difusión de información rigurosa para contribuir a crear una opinión pública bien informada.
- Teniendo en cuenta las lecciones aprendidas sobre los efectos negativos de la aplicación de nuevas tecnologías que no fueron acompañadas de un control social adecuado (nuclear, etc.).
- Recordando la orientación ideológica y política de los movimientos eugenésicos que impulsaron medidas sociales discriminatorias, instrumentalizando en el pasado supuestas aportaciones científicas de la genética.
- Postulando el autocontrol de los propios investigadores como medida reguladora ideal, aunque exija la introducción en su formación universitaria y profesional de materias que les proporcionen información y entrenamiento en lo que a las implicaciones éticas, sociales y legales de su trabajo se refiere.
- Potenciando los programas de Tercer Ciclo (Doctorado) y masters interdisciplinarios, para garantizar a los interesados en el estudio de las cuestiones complejas enumeradas o por venir una formación básica que les permita comprenderlas en profundidad.
- Introduciendo en todos los niveles del sistema educativo la reflexión interdisciplinaria coordinada sobre Ciencia, Tecnología y Sociedad, con la correspondiente adaptación en función de áreas y especialidades.

Mi contribución al debate sobre las implicaciones jurídicas del PGH pretendía centrarse en las cuestiones agrupadas bajo estos cuatro apartados, pero la bibliografía que comencé a manejar me decantó por las aclaraciones iniciales y las observaciones que ahora siguen.

4. Cuatro observaciones adicionales

(i) Puesto que el PGH proporcionará fundamentalmente información, un terreno abonado para establecer analogías y comparaciones de interés en la reflexión ético-jurídica sería el relacionado con la protección de datos personales almacenados en soporte informático. La información genética puede seguir teniendo durante años

menos interés para las compañías de seguros o las entidades de crédito que otro tipo de datos económicos, sociales o legales de fácil acceso *on-line*. Las garantías de confidencialidad obtenidas sobre este tipo de información darán una idea bastante aproximada de lo que podrá hacerse con la información genética. También es indudable que la información genética almacenada en soporte magnético u opto-electrónico planteará a la misma vez los problemas derivados de su carácter comprometedor y los ligados al fácil acceso — indebido o no — de la información en soporte electrónico⁶⁴. Esto explica la fuerte reacción en Alemania contra la normativa que obliga a los médicos a enviar a la seguridad social los datos con los diagnósticos de sus pacientes en un formulario que permita su lectura por ordenador⁶⁵.

(ii) La discriminación de que son objeto los enfermos de sida marca también la pauta para entender las consecuencias de posibles medidas discriminatorias basadas en la información sobre el genotipo individual. Una deficiente educación sanitaria es el mejor aliado de actitudes excluyentes y discriminatorias, sobre todo cuando los afectados son ya personas que afrontan otro tipo de problemas sociales, étnicos o laborales. En una situación de confusión jurídica — pero también científica, ética y política —, la carencia de adecuada preparación para interpretar la información genómica y la búsqueda de beneficios a toda costa puede llevar en muchos casos a seleccionar sólo a los individuos «más rentables». Ya se conocen importantes episodios — algunos muy recientes — de discriminación de individuos por causa de su perfil genético a la hora de buscar cobertura social⁶⁶.

(iii) Ninguna información genómica personal debería ser considerada trivial. Recientemente se informó de un caso que podría considerarse representativo de

64 Simon DAVIS, director y fundador de la organización *Privacy International*, opina que la unión de los avances en informática, genética y telecomunicaciones puede convertirse en una pesadilla. «La red de información de salud que se está montando en la UE es muy peligrosa. La información clínica de los ciudadanos estará a disposición de médicos de uno y otro país. Será casi pública.» Uno de los proyectos que más le preocupan es la creación de bases de datos supranacionales en la UE, especialmente la idea propuesta por la policía del Reino Unido de crear una base de datos con el test del ADN de todo delincuente condenado. «Encima, la europol quiere que esta base de datos sea de ámbito europeo. Es una de las iniciativas más peligrosas». Por eso advierte que «si no paramos la invasión informática, dentro de diez o veinte años el futuro será del Gran Hermano» (Orwell). Cf. *El País*, 30 dic. 1995: 26.

65 Esos datos pueden incluir información sobre inclinaciones sexuales de los pacientes, estilos de vida, carácter o similares. Algunos hablan ya del enfermo transparente y otros evocan nuevamente los relatos de Orwell (cf. *El País*, 18 de enero de 1996: 33).

66 En los últimos meses han salido a la luz algunos casos de discriminación, por compañías aseguradoras, de individuos con un perfil genético de susceptibilidad a determinadas enfermedades como infarto o cáncer temprano de mama u ovarios. Cf. Kathy L. HUDSON, F.S. COLLINS et al., «Genetic Discrimination and Health Insurance: An Urgent Need for Reform», *Science*, 270, Oct. 1995: 391-393. Los autores proponen: [1] Prohibir a las compañías de seguros hacer uso de información genética para negar/aceptar la cobertura o establecer la prima; [2] Prohibir el establecimiento de tasas diferenciadas o reducciones basadas en la información genética obtenida o en la aceptación de un individuo a pasar por los servicios genéticos cuando la compañía se lo pida; [3] Prohibir a las aseguradoras la exigencia de obtención, almacenamiento y desvelamiento de información genética; [4] Prohibir a las aseguradoras la difusión o intercambio de información genética sin una autorización por escrito del afectado, en la que conste a quién puede serle revelada (cf. p. 303). Otro caso interesante de analizar es el de algunos afectados por el «síndrome de Tourette» (cf. Miguel Moreno, «Implicaciones éticas, sociales y legales del Proyecto Genoma Humano», *Proyección*, n.º 178, julio-sept. 1995: 185).

algunos conflictos por venir: un test genético indicaba que una paciente tenía alteradas las dos copias del gen apo E4, que aumenta el riesgo de padecer enfermedades cardíacas entre un 30% y un 50%; eso explicaba sus niveles alarmantemente altos de colesterol, como herencia de una predisposición familiar a sufrir ataques cardíacos. Pero la misma paciente refirió pérdidas de memoria inequívocamente relacionadas con Alzheimer, lo cual permitió a los médicos inferir una más que probable conexión entre esta alteración genética y la aparición temprana de Alzheimer, que las primeras estimaciones elevan hasta el 90%. De este modo, el progreso en las técnicas de diagnóstico y la continua identificación de nuevos genes puede aportar información de gran relevancia y trascendencia personal o social que otorgue a unos primeros exámenes rutinarios un valor y alcance inesperados. La mayoría de los pacientes no aceptarían someterse a un examen genético si sospechan que puede revelar datos sobre predisposición a enfermedades graves de aparición tardía; pero la posibilidad de obtener esta información de manera indirecta a partir de asociaciones derivadas de nuevos conocimientos nunca puede ser descartada por completo⁶⁷. Un vez más, el carácter específico de la información genética plantea problemas delicados respecto a su control y difusión.

(iv) Ideas eugenésicas como las de Murray-Herrnstein nunca desaparecen del todo, y afloran especialmente en períodos de crisis social, con una regularidad calculada. Por razones de espacio no puedo incluir aquí toda la argumentación necesaria. Pero esta tesis debería quedar clara: *Toda apelación a causas y factores biológicos para explicar las diferencias entre individuos remite a las aportaciones de la genética como criterio último. Ni la genética clásica ni la molecular pueden explicar las diferencias entre grupos sociales en cuanto a capacidades intelectuales, éxito económico o estatus social alcanzado. Este recurso explicativo a la genética coincide con el tirón inercial de las modas científicas, para servir de pretexto a claros intereses ideológicos y antisociales, cuyos presupuestos científicos son contrarios a las aportaciones de la literatura experimental tanto en biología molecular como en genética de la conducta*⁶⁸.

5. Aportaciones epistemológicas de relevancia jurídica

La difusión en los últimos años del recurso al análisis de ADN como prueba decisiva para establecer la culpabilidad o inocencia de un acusado en los tribunales puede haber generalizado, más allá del ámbito forense, la idea de que la genética es igualmente precisa en todas sus aplicaciones y que sus métodos permiten establecer asociaciones entre características genéticas y otros rasgos de un individuo con una fiabilidad cercana al 100%. A decir verdad, el recurso a los análisis de ADN en contex-

67 Cf. *El País*, 4 de diciembre de 1995: 33. Esta mera noticia podría alarmar a individuos con los problemas cardíacos similares a la paciente del caso, pues les permitiría deducir por sí mismos su riesgo de padecer Alzheimer. No obstante, una «predisposición» incrementa las posibilidades, a veces drásticamente, pero no «determina» la aparición de la enfermedad.

68 Cf. M. Moreno, «La determinación genética del comportamiento humano. Una revisión crítica desde la Filosofía y la Genética Molecular», *Gazeta de Antropología* (edita el Laboratorio de Antropología, Univ. de Granada), nº 11, enero de 1995: 46-58.

to forense ha sido objeto de intensa polémica hasta hace muy poco tiempo⁶⁹, aunque su utilidad — si son realizados por personal bien entrenado y en un laboratorio con los medios adecuados — parece hoy fuera de toda duda⁷⁰. No obstante, tengo la impresión de que profesionales del Derecho poco conocedores de los vericuetos experimentales de la “Nueva Genética” esperan de ella más de lo que puede dar y han depositado en sus aplicaciones forenses expectativas injustificadas. Veamos algunos ejemplos:

1º. «La identificación del mapa genético de la humanidad, es decir, de la serie completa de instrucciones para la construcción de un ser humano, y la posibilidad de encontrar la identidad genética en cada uno de nosotros, además de las repercusiones en la medicina genética, cuando se completen las investigaciones que lleven a esos objetivos, obligan a reflexionar sobre su relación con la idea de dignidad humana y con los grandes valores, como la libertad, que están en la base de la concepción de la cultura jurídica y política modernas...

[...] El determinismo genético, signo de influencia de la mentalidad darwiniana, que identifica a la persona con sus genes, en una especie de predestinación biológica, es una falsa idea, que se sitúa en una perspectiva iusnaturalista que identifica al hombre con su naturaleza, y que ha traído decisiones políticas horribles, desde perspectivas eugenésicas...»⁷¹

El autor importa acríticamente reflexiones de sesgo determinista y claramente metafórico, frecuentes en biólogos moleculares algo locuaces, dando por supuesto que basta el disponer del mapa genético para «construir un ser humano». Esto supone afirmar que basta la dotación genética para tener un ser humano, atribuyendo rango de suficiente a un factor sólo necesario, por lo que encuentra aquí un importante obstáculo a la idea de libertad, básica en la reflexión jurídica. Buena parte del artículo la dedica el autor a reflexionar sobre los diversos conceptos de libertad y el tratamiento que merece como dato antropológico, pero intentando luchar contra un enemigo que, por su escaso fundamento científico, tiene el rostro desfigurado y será fuente de distorsiones importantes en la argumentación posterior.

2º. «Llegará un momento, de aquí a 5 ó 10 años, en el que se podrá afirmar que podemos tener un ser humano en un disco compacto. Esto

69 Cf. M. MORENO, o.c. (nota 66), pp. 188-189; R.C. Lewontin, «The Dream of the Human Genome». *The New York Review*, 28/5/1992: 31-40; D.J. BALDING y P. DONNELLY, «How convincing is DNA evidence?», *Nature* 368, 1994: 285-286.

70 Cf. Ángel CARRACEDO, catedrático de Medicina Legal y Director del Departamento de Ciencias Forenses (Univ. de Santiago de Compostela), ponencia «Genética Forense», en el *Seminario Nacional sobre «El Consejo Genético»*. Salamanca, 8-10 de abril de 1994; Vicente Torralba Soriano, «De las pruebas biológicas de paternidad y el artículo 632 de la LEC», *El Derecho ante el Proyecto Genoma Humano*, Vol. I, Fundación BBV, Bilbao, 1994: 405-414 [excelente].

71 Cf. G. PECES BARBA, «La libertad del hombre y el genoma», *El Derecho ante el Proyecto Genoma Humano*, Vol. I, Fundación BBV, Bilbao, 1994: 202-203 y 207.

va a suponer una conmoción filosófica. Como científicos, añade W. Gilbert, hemos tenido que aprender a vivir, a lo largo de los años, con el hecho de que nuestros cuerpos tenían un dictado genético, que gran parte de nuestra estructura y de nuestro comportamiento era producto de los genes heredados de nuestros progenitores. Pero el mundo todavía no es consciente de esto. El mundo tendrá que luchar para no sucumbir ante un determinismo genético superficial — obré así por culpa de mis genes — y además tendrá que encontrar un equilibrio entre los genes como determinantes estructurales del cuerpo y del cerebro del individuo y nuestras opiniones, nuestra libertad, nuestra autodeterminación y nuestro valor como individuos.»⁷²

El autor da por sentado que estas son las posibilidades reales de la tecnología requerida por el PGH y encuentra justificados, en la exposición ulterior, los recelos sociales, éticos y religiosos contra ellas. Pero no se le ocurre pensar que Gilbert, por Nobel que sea, pueda estar dando una visión falseada o metafórica de la realidad, y llegar a conclusiones que contradicen importantes aportaciones de la literatura experimental reciente. En concreto, *es falso que los genes determinen nuestras opiniones, nuestra libertad y nuestra autodeterminación como individuos*, amén de expresarlo con una formulación ambigua.

3º. «El conocimiento del genoma puede revelarnos enfermedades, genes mutantes, capaces de producir dolencias hereditarias o portadores de predisposición a males físicos o psicopatológicos, o características individuales como inclinaciones o capacidades»⁷³. El autor incluye esta cita de Robert Wright: “durante la próxima década, podemos empezar a tropezar con genes que sorprendentemente sean fuentes determinantes de conocimiento, afecto y otros aspectos de la función y de la apariencia humana”, aunque a continuación resalta la importancia del ambiente y circunstancias que rodean al ser humano. Más abajo afirma:

«La mayor o menor tendencia o propensión a graves desórdenes de conducta o enfermedades mentales [...] o, incluso, la perspectiva de otros trastornos físicos que dificultan materialmente el ejercicio de la custodia de los hijos, detectados a través de los tests genéticos, podrían sin duda, ser de trascendental ayuda y apoyo para la toma judicial de decisiones relativas a la patria potestad o custodia.

En los casos de adopción, a la difícil hora de evaluar la bondad de la elección de los padres, las pruebas genéticas pueden revelar condiciones y circunstancias de los mismos de muy señalada influencia. [...]

72 Cf. Fernando Garrido Falla, «El derecho a la intimidad y el uso de la información genética», *El Derecho ante el Proyecto Genoma Humano*, Vol. I, Fundación BBV, Bilbao, 1994: 337 [el artículo, por lo demás, es excelente].

73 Cf. Luis Zarraluqui Sánchez-Ezarrriaga, «Pruebas genéticas y matrimonio», *El Derecho ante el Proyecto Genoma Humano*, Vol. I, Fundación BBV, Bilbao, 1994: 422.

...precisamente en la adopción, existe el riesgo de que se apliquen estos tests, no ya a los adoptantes, sino a los menores internados en establecimientos públicos a la espera de su adopción, con la consiguiente exposición de sus resultados a los futuros adoptantes, que sin duda rechazarían algunos niños ante los riesgos a que estén expuestos, revelados a través de los tests. Un niño susceptible de defectos o enfermedades o, incluso, de tendencias o inclinaciones de conductas desordenadas, difícilmente será querido para su adopción, lo cual produce resultados discriminatorios rechazables.»⁷⁴ Más adelante, reflexionando sobre la obligatoriedad de someterse a los tests, afirma: «...su contenido amplio permite a cada uno de los futuros esposos adquirir un conocimiento mayor de las células somáticas y, por tanto, de su predisposición a ciertas anomalías y enfermedades o a ciertas conductas»⁷⁵. Y por último cita afirmaciones de Eric Lander: «Una vez iniciada, la clasificación de todos los recién nacidos puede conducir a la creación de una base nacional de datos de ADN, que especifique no sólo el mosaico identificador de cada individuo, sino también sus características médicas y posiblemente de conducta»⁷⁶.

Una falsa percepción — carente de contrastación científica — de la influencia que tiene el genotipo individual en la configuración de los rasgos complejos lleva al autor a desarrollar toda una casuística disparatada, capaz de alarmar a todo el que lea sobre tales cosas por primera vez. De manera explícita o difusa, muchos juristas interesados en las implicaciones legales del PGH dan por supuesto que la información aportada por el PGH constituye una amenaza contra la libertad humana. Y si los conocimientos genéticos amenazan la libertad, amenazan también la responsabilidad y la atribución de culpabilidad. Quizás esto explique las 22 ponencias/comunicaciones que se dedican expresamente al asunto en los dos volúmenes publicados por la Fundación BBV. Pues bien, sostengo que estos temores obedecen a una falta generalizada de formación interdisciplinar y al desconocimiento de aportaciones básicas de la literatura experimental reciente en Biología Molecular y Genética de la Conducta, entre otras disciplinas. Muy brevemente, conviene señalar *por qué los genes no determinan conductas humanas complejas y por qué este no es el problema más importante que plantea el PGH*:

- Hacia mediados del siglo XIX Mendel descubrió que se transmiten dos elementos hereditarios, procedentes uno del padre y otro de la madre (*alelos* les llamamos hoy). Podemos describirlos como las dos formas alternativas que tiene un gen en cada cromosoma del par cromosómico (el ser humano tiene sus 46 cromosomas agrupados en 23 pares, puesto que heredamos 23 del padre y otros 23 de la madre). Se denomina *locus* al lugar donde están situados los alelos dentro del cromosoma. Mendel dedujo que los alelos no se mez-

74 *Ibid.*, p. 426.

75 *Ibid.*, pp. 429-430.

76 *Ibid.*, p. 433.

clan durante la herencia, como era opinión común. Por el contrario, mostró que los alelos tienen efectos discretos que pueden aparecer en generaciones posteriores. Señaló el carácter dominante de algunos alelos y el recesivo de otros. Un alelo recesivo sólo manifiesta sus efectos cuando el individuo lo tiene en el mismo *locus* de los dos cromosomas. El individuo portador de un alelo recesivo asociado a una enfermedad no manifestará síntomas de la misma, pero puede transmitir ese alelo a su descendencia y manifestar ésta la enfermedad si del otro progenitor recibe el mismo alelo asociado a la enfermedad. Los portadores de alelos recesivos asociados a enfermedades son individuos sanos porque los efectos del alelo defectuoso son compensados normalmente por el alelo «sano», que produce la proteína o enzima necesaria en cantidades suficientes. Pero el funcionamiento e interacción de los alelos es normalmente mucho más complicado. Hay genes que operan sistemáticamente de manera «aditiva», es decir: los alelos en muchos *loci* deben sumar sus efectos para que el efecto del gen sobre el individuo o su conducta sea apreciable. Rasgos de un ser humano como la altura, el talento musical, la percepción espacial o la inteligencia no responden, en absoluto, a la acción de un gen singular o de unos pocos, operando según el esquema «dominante-recesivo». Por el contrario, todas las evidencias apuntan a la existencia de cientos de genes cuyos efectos superpuestos y coordinados contribuyen al desarrollo orgánico, metabólico, neuronal y sensitivo imprescindible para la manifestación de esas cualidades⁷⁷.

- Gracias a Mendel, se hizo clara la distinción entre *genotipo* (referido a los alelos/constitución genética) y *fenotipo* (características observables, resultado de la expresión de un/os gen/es o de la interacción entre estos y factores ambientales). Desde entonces, el punto central de la genética de la conducta ha sido establecer la correspondencia entre diferencias en el genotipo y diferencias en la conducta. No obstante, la tarea resulta bastante compleja porque muchas diferencias fenotípicas entre individuos no tienen nada que ver con sus diferencias genotípicas; son el producto final de la interacción variable entre genotipo y ambiente. Con el paso del tiempo, se abandonó el esquema lineal para expresar la relación genotipo-fenotipo (1 gen — 1 proteína, 1:1) y se introdujeron los términos *poligenia* (varios genes — 1 rasgo fenotípico) y *pleiotropía* (1 gen — varios rasgos fenotípicos)⁷⁸. Los conocimientos en genética de la conducta, de momento, permiten mostrar la relación existente entre ciertas alteraciones genéticas y algunas enfermedades hereditarias; pero sólo existen informaciones parciales, dispersas y en muchos casos necesitadas de ulterior contrastación, sobre la relación entre genes y conducta compleja en el ser humano.

77 Cf. Robert PLOMIN, *Nature and Nurture. An introduction to Human Behavioral Genetics*. Brooks/Cole Publishing Company, Pacific Grove, California, 1990: 11-19.

78 Los fenómenos de pleiotropía y poligenia fueron descubiertos en la primera década de 1900. La escuela de Morgan demostró experimentalmente que no existe una relación biunívoca entre genes y rasgos fenotípicos y sostuvo que los genes no actúan de manera aislada, sino combinando sus efectos para dar lugar, en último término, a rasgos fenotípicos.

- Aunque espontáneamente se utiliza a menudo la expresión «genes para algo» [literatura inglesa] o «genes de algo» [castellana] (por ejemplo: «genes para/de la altura», «genes para/de la esquizofrenia»), sería más exacto hablar de *influencias genéticas sobre las diferencias individuales* en altura, en el comportamiento del esquizofrénico, etc. Normalmente, cuando se habla de las bases genéticas de una enfermedad estamos aludiendo a «genes asociados al cáncer de mama» o «implicados en la enfermedad de Alzheimer», por ejemplo. Heredar una predisposición a padecer tales enfermedades no implica la aparición inexorable de los síntomas, puesto que algunos individuos con la misma predisposición no llegan a manifestarlos, y un estilo de vida adecuado puede contribuir a ello. En todo caso, debe quedar claro que las evidencias disponibles hasta el momento no justifican el hablar de «genes para la conducta». Más taxativamente: no existen «genes de la conducta», como tampoco hay «genes para la belleza» ni «genes para la capacidad atlética»⁷⁹. Los genes son estructuras químicas que desempeñan funciones reguladoras o codifican secuencias de aminoácidos, las cuales interactúan con todos los componentes celulares, orgánicos y estructurales, e indirectamente pueden afectar extremos tan complejos como la conducta; pero *no hay genes para un tipo de comportamiento particular. Los genes no se correlacionan directamente con el fenotipo, sino con un nivel inferior, el de las cadenas polipeptídicas*, puesto que a partir de ellas podemos establecer la existencia de los genes correspondientes⁸⁰.
- Se han localizado unos tres mil genes cuyas alteraciones pueden interrumpir el desarrollo normal de un individuo y provocar efectos en el fenotipo. Pero no se conoce un solo gen individual que dé cuenta de una porción significativa de las diferencias individuales en ningún tipo de conducta compleja. Esto no sorprende a los investigadores en genética de la conducta, puesto que sólo en el movimiento normal de una bacteria están implicados más de 40 genes, y una mutación en cualquiera de ellos puede alterar seriamente su capacidad motora. Es

79 Ha sido frecuente la aparición de estudios afirmando la identificación de genes individuales responsables de la esquizofrenia, la homosexualidad o la conducta criminal. Pero ningunos resultados han podido ser contrastados hasta ahora o los propios autores revisaron sus primeros estudios. Cf. E. MARSHALL, «NIH's "Gay Gene" Study Questioned», *Science*, 268, 30 June/1995: 1841 (Dean Hamer, quien afirmó haber descubierto un factor genético gay en el cromosoma X [SCIENCE, 16 July 1993: 291-321] reconoce que los distintos grupos implicados en el mismo tipo de investigación no se ponen de acuerdo en las conclusiones). Cf. tb. Declan BUTLER, «Geneticist quits in protest at 'genes and violence' claim», *Nature*, 378, 16 Nov./1995: 224; Wade ROUSH, «Conflict Marks Crime Conference», *Science*, 269, 29 Sep./1995: 1808-1809; MARSHALL, E., «Dispute Splits Schizophrenia Study», *Science*, 268, 12 May/1995: 792-794; Leena PELTONEN, «All out for chromosome six», *Nature*, 378, 14 Dec./1995: 665-666.

80 Cf. B. LEWIN, *Genes II*. John Wiley & Sons, New York, 1985: 84; Marga Vicedo, «La evolución del concepto de gen como unidad atómica de la herencia». *Arbor* 566, 1993: 51. El alcoholismo ilustra perfectamente el problema: Puede ocurrir que los factores genéticos influyan sobre la sensibilidad individual al alcohol, de manera que algunos necesiten beber más para «colocarse», y que por esa razón tengan una mayor propensión al alcoholismo. Pero la única intervención razonablemente eficaz para prevenirlo y curarlo es — y parece que seguirá siendo — de tipo ambiental. Casi todas las investigaciones publicadas en revistas importantes que aseguraban haber descubierto genes asociados al alcoholismo, la esquizofrenia y la maniaco-depresión han sido objeto de duras críticas metodológicas y no han encontrado confirmación posterior ni siquiera por sus propios autores. No obstante, fueron aireados por los medios de comunicación como descubrimientos revolucionarios. Cf. Benno MÜLLER-HILL, «El espectro de la injusticia genética». *Mundo Científico* 143, vol. 14, 1994: 154-157.

fácil imaginar el elevado número de genes que intervendrían hasta en las conductas más simples de un ser humano. En este contexto, *poligenia* significa que las variaciones normales de la conducta están influidas por muchos genes, cada uno de los cuales contribuye aportando pequeñas porciones de variabilidad a las diferencias de comportamiento entre individuos; y la *pleiotropía* recuerda los efectos múltiples e indirectos de un mismo gen en diversos comportamientos.

- El cerebro humano contiene más de 50.000 millones de neuronas, cada una capaz de establecer entre 1.000 y 10.000 conexiones (sinapsis) para intercambiar señales con las demás. En cada sinapsis hay un millón de moléculas neurotransmisoras que podrían afectar a la neurona. Esta complejidad hace muy improbable el hecho de que las diferencias entre individuos en su actividad neuronal estén significativamente determinadas por la acción de un único gen individual, o por la de unos pocos. Cualquiera de los genes implicados puede alterar el comportamiento de un individuo, pero el rango normal de variaciones en la conducta está probablemente orquestado por un sistema epigenético en red de muchos genes, cada uno con efectos pequeños y en ocasiones redundantes, así como por influencias ambientales. Se heredan siguiendo los mecanismos hereditarios descubiertos por Mendel, y en su transcripción y traducción responden a las reglas de la genética molecular. Pero sus efectos se coordinan de manera compleja e implican más dominios que el genético, como podía esperarse, dada la complejidad de la conducta en mamíferos superiores⁸¹.

CONCLUSIÓN

Considerar las eventuales restricciones de la libertad individual como las implicaciones jurídicas más inmediatas del PGH es, sencillamente, un desatino. Supone un desconocimiento abrumador de los problemas que realmente están en juego y del tipo de información básica necesaria para abordarlos. Sólo de profesionales del Derecho con una formación interdisciplinar y un estilo de trabajo trans-disciplinar coordinado pueden esperarse aportaciones interesantes al debate sobre las innumerables implicaciones jurídicas del PGH. Esto requiere, naturalmente, diferenciar el PGH de otras iniciativas biotecnológicas y familiarizarse con los campos de problemas afines. Por eso me pareció tan necesaria una descripción positiva del PGH ("lo que es") como la negativa ("lo que no es").

Por lo demás, los debates sobre cuestiones complejas reclaman de los participantes toda una serie de destrezas y actitudes, en aras de resultados y soluciones

81 Cf. PLOMIN, o.c., 1990: 21-22; Miguel MORENO, «El lastre de modelos metafóricos computacionales en el desarrollo de la genética humana y sus implicaciones éticas», en BUSTOS, ECHEVARRÍA *et al.* (comps.), *Actas del I Congreso de la Sociedad Española de Lógica, Metodología y Filosofía de la Ciencia*. Dpto. Repr. UNED, Madrid, 1993: 436-441. Excelentes y clarificadores son los trabajos de Richard Strohmán, «Epigenesis: The missing Beat in Biotechnology», *Biotechnology*, vol. 12, feb. 1994: 156-164; Íd., «Ancient Genomes, Wise Bodies, Unhealthy People: Limits of Genetic Thinking in Biology and Medicine», *Perspectives in Biology and Medicine*, 37/1, 1993: 112-145.

satisfactorias: (i) Evitar las «actitudes reverenciales» y las expresiones de sorpresa injustificada, que pueden llevar a magnificaciones grandilocuentes de aplicaciones o avances técnicos muy parciales; (ii) Moderar en lo posible las manifestaciones de temor, inquietud y preocupación ante aplicaciones tecnológicas cuyas consecuencias exactas se desconocen, porque pueden contribuir a precipitar la animadversión social o política contra líneas de investigación prometedoras. (iii) No invertir esfuerzos excesivos en reflexiones generalistas e inconcretas, destinadas más al acopio de buenas intenciones y evocación de los grandes principios que a la aclaración/solución de problemas relevantes. (iv) No aceptar nunca “datos” científicos aislados como indiscutibles y definitivos, sin una previa contrastación con la literatura experimental reciente. (v) Adoptar, en lo posible, estilos de trabajo y reflexión inter/transdisciplinarios, intercambiando opiniones y contrastándolas con quienes tienen otros puntos de vista profesionales. (vi) Evitar el enfoque exclusivamente jurídico o «legalista» en cuestiones que requieren un amplio debate social e interdisciplinar previo a su regulación. (vii) Imponerse un absoluto rigor en el conocimiento del estado de la cuestión y la naturaleza de los problemas antes de urgir «restricciones», prohibiciones o «moratorias», además de una evaluación ponderada de sus consecuencias. (viii) Negarse a intervenir sólo «para hacer curriculum» o por «petición del compilador», excepto si se tiene algo interesante y claro que decir⁸².

82 Debo agradecer al prof. Dr. Enrique Iáñez Pareja (Dpto. de Microbiología, Fac. de Ciencias, Univ. de Granada) muchas sugerencias y comentarios que subyacen a párrafos de todo el artículo, además de su empeño por fomentar estilos de reflexión interdisciplinarios.