



Ingeniería genética. El debate sobre las manipulaciones genéticas durante la década de los setenta del siglo XX

Genetic engineering: the debate on genetic manipulations in the 1970s

Jean-Claude Kaplan

Profesor emérito de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Medicina París Descartes. Francia.

José Luis Solana Ruiz (traducción y adaptación)

Departamento de Antropología, Geografía e Historia. Universidad de Jaén.

RESUMEN

A mediados de la década de los setenta del siglo XX se obtuvieron los conocimientos y los instrumentos biológicos que hicieron posible el nacimiento de la ingeniería genética. En este texto se refieren las preocupaciones y miedos que las posibilidades de 'manipulación genética' suscitaron durante esa década en el seno de la comunidad científica y en la sociedad en general; se resumen los debates éticos y políticos que se generaron por entonces en relación a las nuevas técnicas biogenéticas; y se exponen los controles a los que desde su mismo surgimiento los experimentos genéticos fueron sometidos, así como las reglamentaciones, tanto nacionales como internacionales, que sobre estos se establecieron. Además, el autor hace balance de los riesgos biológicos y éticos que durante esos años se asociaron a la ingeniería genética, discerniendo entre los que carecían de fundamento y los que sí tenían sentido.

ABSTRACT

In the mid-1970s biological knowledge and tools gave rise to genetic engineering. This study examines the concerns and fears which the possibilities of genetic manipulation during that decade raised within the scientific community and society in general. The ethical and political debates that were generated at the time are summarized in relation to new biogenetic techniques, outlining the controls and regulations, both nationally and internationally, placed on genetic experiments since their very emergence. Furthermore, an account is given of the biological and ethical risks associated with genetic engineering during those years, discerning between those that were unfounded and those that had meaning.

PALABRAS CLAVE

ingeniería genética | manipulaciones genéticas | bioética | biopolítica

KEYWORDS

genetic engineering | genetic manipulations | bioethics | biopolitics

We cried wolf without having seen or even heard one.
(Hemos alarmado sobre el lobo sin haberlo visto ni incluso oído).
J. D. Watson (1977)

1. Introducción

La biología dirige sus esfuerzos a comprender la organización y el funcionamiento de los seres vivos. Ciencia experimental por definición, puesto que analiza objetos y fenómenos tangibles, posee múltiples facetas según se ocupe del reino animal o del vegetal, de los seres unicelulares o pluricelulares, de formas (anatomía), funciones (fisiología), transmisión de información en una descendencia (genética), etc. Pero lo que quizás constituye su especificidad, o en todo caso le confiere una carga afectiva considerable, es que el hombre forma parte, en tanto que ser vivo (*homo sapiens*), de los objetos que la biología estudia. El hombre no es ya solamente juez y sujeto, llega a ser parte y objeto.

Juez y parte, sujeto y objeto, investigador e investigado, tal es la doble pertenencia del biólogo, tal es el

contexto en el cual es necesario situar el debate sobre las manipulaciones genéticas. Toda ciencia asume un doble proyecto: comprender “por placer” -se trata de la búsqueda desinteresada del saber- y comprender “para actuar” -por ejemplo, en la lucha contra las enfermedades-. En materia de biología estas dos dimensiones no pueden separarse; se ve claramente en la medicina, donde la problemática es siempre doble: comprender *para* curar. Si de un conocimiento debe nacer un dominio, y si ese conocimiento es nada menos que el de los mecanismos de la vida y de su reproducción, podemos experimentar una determinada angustia metafísica. Así se explica, a mi parecer, la emoción que se apoderó, en el transcurso de la década de 1970, del mundo científico primero, después de la gran prensa y finalmente del público. Luego, el ardor del debate decayó -veremos cómo y porqué- y este pasó a interesar solo, y muy legítimamente, a filósofos, epistemólogos e historiadores.

Con la expresión *manipulación genética* se designa a un conjunto de *métodos*, aparecidos entre 1970 y 1974, que permitieron acceder, gracias a los instrumentos tradicionales de la biología molecular (bioquímica, bacteriología, virología, inmunología, etc.), al conocimiento directo de la estructura y la función del material genético, el ADN, y esto cualquiera que fuese el grado de complejidad del organismo estudiado.

El término *manipulaciones* contiene una connotación inquietante. La nueva metodología de la que forma parte presenta, en efecto, dos particularidades referentes a “la esencia” misma de la vida. La primera: implica la construcción de nuevas combinaciones de ADN, llamadas “recombinantes”, que suponen la yuxtaposición de secuencias de ADN que están normalmente separadas en la naturaleza o que incluso no existen en esta; permite, pues, crear quimeras, genomas artificiales. La segunda: su explotación permite descifrar el mensaje genético de cualquier organismo vivo, desde el más simple virus al más evolucionado de los primates; por consiguiente, afecta al mismo corazón del enigma de la vida.

El término *manipulación*, precisamente porque implica una noción de bricolaje, incluso de alteración biológica, no es neutro. Es preferible hablar de *ingeniería genética* (*genetic engineering*) o de *recombinaciones genéticas in vitro*, expresiones que emplearemos preferentemente en este texto.

La aparición de esta nueva herramienta supuso un verdadero salto cualitativo en la evolución de la biología. Los desarrollos que se podían esperar de dicho instrumento suscitaron a la vez unas inmensas esperanzas y pánicos temores. Sus implicaciones eran múltiples: científicas, económicas, sociológicas, éticas. Mi propósito es exponer los diversos aspectos bajo los que se expresó este problema en las controversias a las que el mismo dio lugar entre los años 1975 y 1979.

2. La genética antes de la ingeniería genética (1866-1970)

El gen fue, hasta la década de 1970, una entidad virtual, inaccesible al análisis bioquímico (véase Jacob 1970). Las leyes de Mendel (1866) revelaron que la herencia de determinados caracteres simples, llamados monofactoriales, podía explicarse por la transmisión de paquetes de información llamados genes. Posteriormente, se supo también, con los trabajos de Avery (1944), que el ácido desoxirribonucleico (ADN) era el soporte biofísico de los genes; con los trabajos de Watson y Crick (1953), que el ADN se estructura en forma de doble hélice, estructura autorreplicativa constituida por enlaces entre bases complementarias (emparejadas A-T y G-C); y con los trabajos de Nirenberg y Khorana (1960-1965), que el encadenamiento de las bases sobre un filamento de ADN contiene por sí sola la información que especifica la secuencia de los ácidos aminos en las cadenas polipeptídicas (“un gen-un-polipéptido”) y que en el código genético un trinucleótido (codón) determinado se corresponde con un ácido amina determinado.

A pesar de estos progresos espectaculares en el desciframiento del mensaje genético, hasta 1970 fue técnicamente imposible aislar y analizar un gen de un organismo superior (eucariótico). Esta imposibilidad provenía de la desproporción entre la longitud de un gen, entonces estimada en algunos

miles de nucleótidos, y la del ADN genómico total (1). Un gen único representa aproximadamente una millonésima de la cinta de ADN humano, y aislarlo específicamente constituía una formidable tarea que chocaba con dos tipos de dificultades. Por un lado, una dificultad analítica: ¿cómo aislar selectivamente un segmento único que representa una millonésima del conjunto?; por otro, una dificultad de orden preparativo: ¿cómo obtenerlo en cantidad suficiente y en estado puro?

3. La ingeniería genética: una revolución metodológica

A partir de 1970, la genética molecular conoció un desarrollo sin precedentes en la historia de la biología, resultado de la aparición fortuita y simultánea de tres instrumentos tecnológicos que permiten:

1) *Transcribir in vitro* una secuencia del ARN mensajero en su equivalente en ADN (ADN complementario) gracias a la transcriptasa reversa (Temin, Baltimore).

2) *Recortar* el ADN en fragmentos mucho más pequeños (del orden del millar de nucleótidos) mediante el ataque de *endonucleasas de restricción*. Estas enzimas, de origen bacteriano, cortan la cadena del ADN en lugares muy específicos cuya naturaleza (se trata de una secuencia de cuatro a seis nucleótidos) varía con cada enzima. El corte es extremadamente fiel: el número y el tamaño de los trozos de ADN obtenidos dependen solo del número y de la distribución de los lugares de reconocimiento. Estas enzimas han sido calificadas justamente como “bisturís de genes”, puesto que para un ADN determinado la fragmentación es perfectamente reproducible y el tamaño de los fragmentos obtenidos es del mismo orden de magnitud que el que se le puede atribuir a un gen.

3) *Insertar* fragmentos de ADN sobre otros ADN más cortos provistos de su autonomía de replicación. Estos ADN vectores son derivados de plásmidos (aproximadamente 5000 nucleótidos) o del bacteriófago lambda (aproximadamente 40.000 nucleótidos). Esta operación de injertar *in vitro* es una *recombinación genética*, puesto que el vector que ha recibido el fragmento de ADN extranjero lo va a perpetuar indefinida y fielmente, una vez reintroducido en un célula huésped fácil de cultivar *in vitro* (se trata de una cepa debilitada de colibacilo). El resultado práctico de tal operación es la amplificación considerable del trozo de ADN que se ha insertado. Gracias a la rápida proliferación de la bacteria portadora del vector recombinado (una generación cada veinte minutos), se puede recuperar en un lapso de tiempo muy corto un millón, incluso mil millones, de veces más que el material de partida. Si se ha partido no ya de una secuencia única sino de una mezcla de secuencias diferentes de las que solamente una, digamos un gen, nos interesa, cada una se multiplicará gracias al vector al que habrá sido recombinada. En este caso, de ello resulta, no solamente una *amplificación*, sino también una *purificación*, puesto que es posible detectar (mediante medios simples sustentados en el principio de la hibridación molecular) el clon bacteriano (2) que porta el gen buscado, y extraerlo de este. Esta operación, llamada *clonación*, permite el aislamiento específico de los genes a partir de cualquier genoma, y es un requisito para su estudio.

4. El interés de la ingeniería genética: perspectivas y realidades

Al hacer accesibles los genes a la experimentación directa, la ingeniería genética abrió la vía a una investigación técnica y a varias aplicaciones prácticas.

4.1. La investigación teórica

Fue posible estudiar la estructura y la organización de los genes normales y patológicos, así como la regulación de su expresión. Al fin pudieron abordarse problemas tan fundamentales como la morfogénesis, la diferenciación celular, el cáncer. Desde 1976, fecha en que las técnicas de la ingeniería genética comenzaron a extenderse, se obtuvieron varios resultados espectaculares: estructura troceada de la mayor parte de los genes de eucariótidas (alternancia de secuencias codantes o *exones* y de

secuencias no codantes, pero transcritas, o *intrones*); noción de familias de genes y pseudogenes (vestigios de la evolución); revelación de secuencias de ADN que regulan la expresión de los genes; comprensión del mecanismo que preside la formación de anticuerpos; descubrimiento del parentesco entre algunos genes de virus de eucariótidas, especialmente cancerígenos, y de genes normalmente presentes en el ADN de las células no cancerígenas (oncogenes celulares); anatomía comparada de genes en las diferentes especies, que permite estudiar la evolución a nivel molecular, etc.

4.2. Las aplicaciones prácticas

De estas nos interesan esencialmente tres dominios: la medicina, la farmacología y la agronomía.

Comenzaremos por las primeras, por las aplicaciones médicas. Como no podía acceder directamente al genotipo de los individuos, el genetista tenía que contentarse con estudiar su reflejo indirecto, y a veces engañoso, el fenotipo. Con la aparición de las primeras secuencias de ADN humano clonado (1978) resultó posible elucidar el mecanismo molecular de las enfermedades genéticas mono e incluso plurifactoriales, efectuar su diagnóstico prenatal -mediante el estudio directo del ADN de las células fetales- y, finalmente, examinar la corrección de algunas de esas enfermedades. Los primeros genes humanos clonados fueron los de la hemoglobina, lo que permitió estudiar enfermedades tales como las talasemias o la drepanocitosis.

El ADN clonado, verdadera sonda específica, permitió la detección, por hibridación molecular, de genes patológicos. Tras la digestión del ADN del enfermo (una mínima muestra de sangre es suficiente) por enzimas de restricción, se pudo en lo sucesivo descubrir el gen anormal y *ver* si estaba ausente (delección) o modificado (mutación puntual). Esta metodología permitió, también, descubrir un polimorfismo individual en la secuencia de los nucleótidos, tanto en el interior de los genes como entre ellos (polimorfismo de restricción intra y yuxtapéptica). Se consiguieron, así, marcadores genéticos de un nuevo tipo, y su explotación abrió unas perspectivas inmensas al permitir la detección prenatal de las enfermedades genéticas, entre otras: el estudio y diagnóstico de enfermedades hereditarias monofactoriales cuyo gen responsable no había podido todavía ser identificado (miopatía de Duchenne, mucoviscidosis, corea de Huntington), el establecimiento del mapa genómico humano completo y la creación de una genética de poblaciones fundada en el estudio directo del ADN (antropología molecular). El problema esencial fue disponer del máximo de sondas humanas diferentes de manera que se pudiese cubrir todo el genoma. A finales de la década de 1980 aún se estaba lejos de ello, con una cincuentena de secuencias clonadas, lo que suponía aproximadamente 1/100.000 del ADN humano total. Además de las enfermedades genéticas propiamente dichas, fue posible estudiar el ADN de células cancerígenas gracias a los sondeos específicos de oncogenes celulares (1982). La ingeniería genética, por consiguiente, proveyó a la medicina de un instrumental de diagnóstico incomparablemente poderoso.

Se habló de eugenismo en relación a las aplicaciones *terapéuticas*. Pero un coloquio que tuvo lugar sobre este asunto en la primavera de 1982 puso claramente de relieve las innumerables dificultades teóricas, prácticas y éticas que se oponían a la corrección de las anomalías genéticas por medio de la ingeniería genética (Williamson 1982: 416). Por entonces, y duramente largo tiempo, no fue posible introducir con resultados positivos genes en un organismo superior y obtener de ellos una expresión apropiada, es decir, en el lugar y el momento adecuados (3). De hecho, no hubo necesidad urgente de ello en la medida en que era posible asegurar la prevención de la mayoría de las enfermedades genéticas graves mediante un diagnóstico *in utero* seguido de la interrupción del embarazo. Las leyes de Mendel nos han enseñado que las parejas con riesgo tienen tres posibilidades sobre cuatro de tener un niño clínicamente normal (para las enfermedades recesivas autosómicas). Con la garantía del diagnóstico prenatal, se puede por consiguiente animarlas a que intenten la posibilidad de nuevos embarazos, utilizando para ello los métodos naturales que han demostrado su capacidad...

Pasamos seguidamente a las aplicaciones farmacológicas. Puesto que fue posible introducir un gen humano en una bacteria, era lógico que se pensase en hacerla trabajar, es decir, en que se expresase el gen en cuestión. Se consideró, por ejemplo, la producción bioindustrial de proteínas humanas que tenían

interés médico, como la insulina, la hormona del crecimiento, la interferona. En caso de obtener resultados, se podría al fin tratar la diabetes con la insulina humana (las insulinas animales utilizadas eran a veces inmunógenas), tratar el enanismo hipofisiario (existía penuria mundial de hormona del crecimiento humano preparada a partir de muestras de la autopsia), estudiar y utilizar las propiedades antivíricas y eventualmente anticancerosas del interferón humano (proteína que no había podido obtenerse en estado puro mediante los medios de la química clásica). Para materializar esos proyectos era necesario clonar los genes en cuestión (lo que se consiguió en 1979-1980) y obtener su expresión en la bacteria. Este último punto constituyó un verdadero escollo, pero fue salvado a finales de la década de 1980. Otra vía muy prometedora era la clonación y la expresión bacteriana de determinados genes víricos, que permitían confeccionar vacunas contra virus que no se podían cultivar (virus de la hepatitis B, por ejemplo).

Finalmente, por lo que a las aplicaciones agronómicas se refiere, digamos que modificando el programa genético de algunas especies vegetales utilizadas en agricultura, como los cereales, mediante un injerto de genes que los haría capaces de fijar el nitrógeno atmosférico (4), se abrió la posibilidad de librarse del costoso empleo de abonos nitrogenados. Se pensaba que un éxito en este campo podía revolucionar la economía de los países del tercer mundo.

5. Riesgos de las manipulaciones genéticas: potencialidades y conjeturas

De pronto, los científicos imaginaron que la ingeniería genética podía comportar riesgos. Podemos clasificar esos riesgos en específicos y generales.

Los riesgos específicos corresponden a las recombinaciones genéticas que podían conferir a las bacterias una nueva resistencia a los antibióticos, un nuevo poder patógeno, incluso un poder cancerígeno (por clonación del ADN de virus cancerígenos). Se temió mucho que bacterias recombinadas pudiesen infectar a los investigadores que las manipulaban y, a través de estos, a la población, pudiendo ocasionar así epidemias catastróficas.

Los riesgos generales estaban asociados al difuso temor de trastornar la biosfera. Al violar las “leyes de la Naturaleza”, es decir, al crear recombinaciones “contra natura” de nuevos genes, ¿no corremos el riesgo de fabricar especies nuevas cuya diseminación modificaría los equilibrios ecológicos y perturbaría irremediabilmente los mecanismos de la evolución?

La reacción inmediata del mundo científico fue la protección. Incluso antes de saber si los riesgos específicos descritos eran reales, los experimentos que habrían podido comportarlos fueron proscritos en julio de 1974 (moratoria de Berg). Esta prohibición fue respetada. En julio de 1976, un conjunto de reglas de seguridad muy estrictas fueron dictadas por el *National Institute of Health* (NIH) americano y difundidas en el mundo entero. El objetivo principal de este reglamento era impedir que los organismos recombinados se escapasen del laboratorio (el ADN, una vez extraído de la célula, está inerte y puede ser manipulado sin precaución alguna.). Se imaginaron dos clases de confinamiento. Una, un confinamiento *físico*, que comportó cuatro niveles de seguridad (P1 a P4), desde la disposición de locales que funcionan con un simple equipamiento para laboratorio de bacteriología corriente, hasta la cámara de seguridad equipada para la manipulación de organismos más patógenos. La otra, un confinamiento *biológico*, que comportaba tres niveles de seguridad intrínseca de no-diseminación, según la naturaleza del sistema huésped (cepa bacteriana) y del vector (plásmido o bacteriófago). En la práctica, se trataba de utilizar bacterias más débiles, incapaces de sobrevivir fuera del tubo de ensayo, y vectores estables no inclinados a la reconjugación. Todos los tipos de recombinaciones que podían considerarse tenían que censarse en una lista exhaustiva y se estableció una jerarquía de peligrosidad. Cuanto más peligroso en potencia era el experimento, mayor debía ser el confinamiento físico y biológico. Finalmente, los experimentos, antes de dar cualquier paso hacia su ejecución, debían ser comunicados a una comisión nacional que obraría bajo la tutela de un gran organismo científico (NIH en Estados Unidos, DGRST en

Francia). Los criterios de clasificación estaban fundados no sobre una experiencia real, sino sobre unas conjeturas que en seguida se demostró que eran infundadas, y ulteriormente las reglas de seguridad fueron progresivamente revisadas a la baja. A finales de la década de 1980, la reglamentación en vigor era ya mucho más flexible, y se hablaba de suprimirla pura y simplemente para reemplazarla por un código general de buena conducta aplicable a cualquier manipulación de bacterias o de virus, fuesen recombinantes o no.

6. Manipulaciones genéticas y sociedad: el gran debate (1974-1980)

El problema de las manipulaciones genéticas, llevado al ámbito público por los científicos desde 1974, dio lugar a un debate que desbordó poco a poco los medios especializados para interesar a la totalidad de la sociedad. La razón profunda de la amplitud del debate proviene no solo de la importancia de lo que se juega en el asunto, sino también, y sobre todo, de la actitud de los mismos científicos. Por primera vez en la historia de las ciencias, los mismos que habían forjado un nuevo instrumento de conocimiento expresaban su aprensión hacia el mismo (moratoria de P. Berg, 1974), y animaban a sus colegas a reflexionar sobre riesgos enteramente nuevos y sobre las medidas a tomar (conferencia internacional de Asilomar, 1975). Haciendo esto, apelaban a la conciencia universal antes incluso de que el menor hecho concreto hubiese llegado a alimentar su inquietud. Además, el mundo científico se revelaba desde el principio dividido en sus análisis. ¿Cómo reaccionar ante los riesgos hipotéticos? ¿Era necesario proscribir pura y simplemente las manipulaciones genéticas, sabiendo plenamente que siempre podría haber un individuo, incluso un país, que eludiesen la prohibición? ¿Era necesario, por el contrario, ir hacia adelante, en nombre del superior interés de la ciencia, sin preocuparse de los riesgos eventuales? ¿Era necesario explorar minuciosamente los riesgos, evaluando sus probabilidades y consecuencias, y jerarquizarlos?

Esta incertidumbre de la ciencia fue muy mal experimentada y el temor expresado por algunos científicos de jugar a aprendices de brujo suscitó una ansiedad creciente en el público. Los científicos dedicados al estudio de la energía atómica no habían desencadenado en su época reacción parecida. En efecto, sabían desde el principio dominar la nueva energía que acababan de liberar (se *sabía* que la primera bomba atómica experimental no haría saltar por los aires al planeta). Contrariamente a una opinión difundida con demasiada frecuencia, la revolución genética no podía compararse con la revolución nuclear. Los riesgos de la nuclear no eran hipotéticos, sino bien reales, conocidos, confirmados, cuantificables. Nada de todo esto ocurría con los riesgos imaginados a propósito de las manipulaciones genéticas. Los adversarios del nuevo instrumento biológico eran incapaces de articular otra cosa que temores, sin poder afirmar la realidad de los riesgos supuestos. Los escenarios más o menos catastrofistas no eran más que hipótesis. Pero ¿cómo evaluar su validez sin justamente arriesgar una catástrofe? Era un asunto de opiniones subjetivas.

En el debate que se instauró a propósito de las manipulaciones genéticas durante las décadas de 1970 y 1980, podemos distinguir varias fases [\(5\)](#).

6.1. Primera fase: la incubación (1970-1974)

Durante este periodo, los métodos de la ingeniería genética fueron puestos a punto en el silencio de los laboratorios (menos de una decena de laboratorios americanos). En 1971, a raíz de un coloquio habido en Cold Spring Harbor, un investigador del equipo de P. Berg anunció su intención de clonar en un colibacilo el ADN del virus SV40, un virus cancerígeno en el mono. Uno de los investigadores presentes, R. Pollack, se alarmó vivamente por ello (“estamos en la víspera de un Hiroshima biológico”) y disuadió a Berg para que no realizase el experimento. En enero de 1973 se decidió celebrar una conferencia sobre los riesgos inherentes a la investigación biológica en general, conferencia que pasó completamente

desapercibida.

En julio de 1973, en la Gordon Conference anual sobre los ácidos nucleicos, se presentaron los resultados de las primeras recombinaciones genéticas *in vitro* y, sobre todo, de una nueva técnica que permitía, gracias a las enzimas de restricción, efectuar sin dificultad la recombinación de cualesquiera fragmentos de ADN. Los investigadores presentes tomaron conciencia del alcance considerable de estas técnicas y de los riesgos que eventualmente podían resultar de las mismas. En una carta destinada al presidente de la *National Academy of Sciences* de Estados Unidos, los dos presidentes de la Gordon Conference, M. Singer y D. Soll, expresaban en términos moderados su inquietud y demandaban la creación de un comité de reflexión. Esta carta se publicó simultáneamente en dos de las principales revistas científicas internacionales, *Science* y *Nature*, y conllevó la mención siguiente: “La mayoría de los participantes en la Gordon Conference ha expresado el deseo de dar a esta carta una amplia difusión”.

Un comité con los once especialistas más eminentes fue instaurado por la *National Academy of Sciences* y comenzó su trabajo de reflexión. Su primera acción pública fue expresar sus opiniones en una carta abierta publicada en julio de 1974 en las revistas *Science* y *Nature*. Es la famosa moratoria de Berg (se trata de P. Berg, D. Baltimore, H. W. Boyer, S. N. Cohen, R. W. Davis, D. S. Hogness, D. Nathans, R. Roblin, J. D. Watson, S. Weissman y N. Zinder). Los firmantes pedían en sustancia: la suspensión momentánea de algunos tipos de experimentos, la organización de una reunión internacional donde se discutían los problemas de seguridad inherentes a las nuevas técnicas de recombinación genética, y el establecimiento de una reglamentación bajo la égida de un gran organismo científico. Esta declaración tuvo una resonancia mundial.

6.2. Segunda fase: la conferencia de Asilomar y la primera reglamentación (1975-1976)

En febrero de 1975, se celebró en Asilomar, en la costa californiana, una conferencia que acogió a 140 científicos provenientes del mundo entero, la mayoría no implicados activamente en la ingeniería genética. Su título fue “Conferencia internacional sobre el ADN recombinante”. La gran prensa, alertada por la moratoria de Berg, envió numerosos periodistas; entre ellos, M. Rogers, de la revista *Rolling Stone*, quien ofreció un sabroso relato del ambiente particular de la conferencia (Watson y Tooze 1981, y Rogers 1979).

El trabajo realizado por los participantes, bajo la observación de P. Berg, fue considerable y condujo a la elaboración de un proyecto de reglamentación que comportaba especialmente la nueva noción de *confinamiento biológico*. De hecho, incluso a pesar de que una mayoría se había retirado en el momento del voto de la moción final, los científicos estaban divididos sobre la actitud que debía adoptarse. La mayor parte de ellos eran partidarios de una libertad estrechamente vigilada por una reglamentación estricta. Un pequeño número era resueltamente partidario de una prohibición pura y simple. Por último, otros, entre ellos J. D. Watson (6), el codescubridor de la doble hélice, consideraban que las recombinaciones genéticas *in vitro* no comportaban riesgo alguno, y eran feroces adversarios de toda reglamentación.

La conferencia de Asilomar tuvo una gran resonancia en los medios científicos y, por primera vez, en el gran público. Gracias al formidable poder amplificador de los medios de información, el gran público fue puesto al corriente de los aspectos benéficos de las manipulaciones genéticas, pero también de sus aspectos “maléficos”. Entre estos últimos, no se vaciló en hablar de la creación de monstruos y del avasallamiento del género humano mediante algunos trasplantes de genes. ¡En cada biólogo dormitaba un Dr. Folamour! ¿Cómo sorprenderse, entonces, de que algunos sabios de gran renombre (entre ellos, E. Chargaff, uno de los pioneros de la bioquímica del ADN; G. Wald, premio Nobel por sus trabajos sobre la bioquímica de la retina; J. Beckwith, el primero en haber logrado aislar un gen bacteriano, mediante medios bioquímicos tradicionales ciertamente) uniesen sus voces y militasen activamente por la

prohibición de todas las experiencias de ingeniería genética sin excepción? La corriente *anticientista*, incluso anticientífica, alimentada por los horrores de la guerra nuclear y reavivada por las preocupaciones de los ecologistas que se inquietaban ante los desarrollos de la biotecnología, se encontró de ese modo considerablemente reforzada (Thomas 1977 constituye un análisis muy penetrante del contexto sociopsicológico que rodeó a ese movimiento de contestación militante).

En enero de 1976, tras una larga y difícil elaboración que duró casi un año y en la que participaron numerosos especialistas, el *National Institute of Health* (NIH) publicó la primera reglamentación, que ya he descrito antes. Las reglas eran más restrictivas que las recomendaciones de la conferencia de Asilomar. Exigían que la clonación del ADN de los organismos superiores, especialmente de las primates y del hombre, fuese efectuado en unos sistemas huéspedes-vectores de alta seguridad (llamados EK3) que no existían aún. Esta exigencia volvía a impedir el estudio del genoma humano. Casi simultáneamente, Gran Bretaña, bajo la égida de un organismo creado en 1976, el *Genetic Manipulation Advisory Group* (GMAG), dictaba sus propias reglas, bastante parecidas a las del NIH, si bien menos rígidas. En Francia, desde 1975, la DGRST había puesto en funcionamiento una comisión de control que aplicó las reglas del NIH hasta la redacción en 1977 de su propia reglamentación (además, una comisión de ética del INSERM se hizo cargo del problema). La nueva reglamentación francesa, favorecida por un mayor distanciamiento, era ya menos restrictiva y, entre 1977 y 1979, se pudieron realizar en Francia experimentos prácticamente prohibidos al otro lado del Atlántico (la clonación del ADN del adenovirus, por ejemplo, efectuada en el Instituto Pasteur por P. Tiollais y L. Philipson).

6.3. Tercera fase: la agitación (1976-1979)

Fue durante el periodo que siguió a la publicación de una reglamentación en los Estados Unidos, Gran Bretaña y Francia cuando la intensidad del debate alcanzó su paroxismo. Sin embargo, en los medios científicos la controversia tomó un cariz cada vez más objetivo. Varios experimentos muy completos demostraron que la cepa de colibacilo empleada para las recombinaciones genéticas *in vitro* (E. Coli K12), así como los vectores especialmente puestos a punto, ofrecían todas las garantías de no-diseminación (conferencia de Falmouth, junio de 1977). Se pudo demostrar la inocuidad de la clonación de un virus cancerígeno animal, el poliovirus (7). Se descubrió que la presencia de intrones en el ADN de las eucariotas impide la expresión tras la clonación en un procariótido. Se evaluaron las probabilidades de catástrofe accidental examinando cuidadosamente las probabilidades parciales, es decir, aquellas inherentes a cada uno de los acontecimientos de la cadena (Holliday 1977: 339). Estas probabilidades eran mucho más débiles que las relativas a las manipulaciones bacteriológicas o virológicas ordinarias. Devino progresivamente evidente que las reglamentaciones dictadas en 1976 eran excesivas, y los partidarios de una relajación normativa se hicieron cada vez más numerosos. Esto condujo a una primera revisión de las reglas del NIH, en enero de 1979. Por primera vez en los Estados Unidos, se autorizó la clonación de virus animales. Una relajación similar se siguió en Gran Bretaña y Francia.

Pero, cuando las aprensiones de los especialistas se calmaban (8), el movimiento de contestación se radicalizó. En Estados Unidos, varios ecologistas y pacifistas, que militaban en organizaciones como *Friends of the Earth*, *Science for the People*, y *Coalition for Responsible Genetic Research*, y con la garantía científica de E. Chargaff, G. World y J. Beckwith, lanzaron una vigorosa campaña de prensa. Consiguieron que se asumiese que las manipulaciones genéticas afectaban a la ciudadanía en general, por lo que esta debía estar representada en las instancias de control donde hasta entonces solo se sentaban científicos interesados en la continuidad de sus experimentos. Exigieron y obtuvieron que la reglamentación del NIH estuviese acompañada de una declaración oficial de conformidad (*Environmental Impact Statement*) en la ley sobre la protección del medio ambiente. Por último, exigieron que se promulgase una verdadera legislación, y varios proyectos de ley fueron depositados tanto en el Senado como en la Cámara de representantes.

En esa época, el muy serio *New York Times Magazine* reclamó que el premio Nobel no fuese nunca

otorgado a las investigaciones centradas en el ADN recombinante (el premio Nobel de química fue concedido en 1980 a P. Berg, W. Gilbert y F. Sanger por sus trabajos sobre el ADN recombinante). La opinión pública se levantó contra ese tipo de investigaciones y el alcalde de Cambridge (Massachusetts) puso en marcha un procedimiento municipal para prohibir la construcción de un laboratorio de ingeniería genética de categoría P3 en la universidad de Harvard. Tuvo éxito, con lo que dificultó todas las investigaciones en ese dominio durante más de un año (9). Los proyectos de ley estudiados en el Senado y la Cámara levantaron en los partidarios de la ingeniería genética una emoción muy viva. Su adopción, en efecto, habría dificultado considerablemente el desarrollo de la genética molecular en los Estados Unidos, dejando el campo libre a los países de Europa libres de legislaciones de ese tipo. Los especialistas en ingeniería genética se constituyeron, entonces, en un verdadero *lobby*, como ya lo habían hecho sus adversarios, y emprendieron una vigorosa contraofensiva junto a senadores y a sus representantes. Esta campaña duró dos años y terminó con el abandono de todo proyecto de legislación en 1978. En Gran Bretaña, la contestación fue más tranquila y concluyó muy pronto con una participación de los representantes de los usuarios y especialmente de los sindicatos en el organismo de control, el GMAG.

En Francia, la corriente hostil a las manipulaciones genéticas, de tintes mucho más ideológicos, se manifestó sobre todo en los laboratorios. A los ecologistas se asociaron militantes de extrema izquierda y algunos sindicatos. En una obra colectiva publicada bajo el seudónimo de Agata Mendel (1980), representantes de esta tendencia expusieron sus quejas y narraron su lucha, especialmente en el Instituto Pasteur y en el Instituto de investigaciones en biología molecular (Jussieu). Ello tuvo como consecuencia un retraso en la disposición de locales especiales y en el lanzamiento de algunos programas de investigación. Paralelamente, un contradictorio debate fue organizado por el MURS (Movimiento Universal para la Responsabilidad Científica), donde los opositores a la ingeniería genética hicieron valer su punto de vista con mucha más pugnacidad que sus partidarios.

6.4. Cuarta fase: la regulación (a partir de 1980)

La calma retornó a partir de 1980. En los laboratorios reinaba una atmósfera de febril actividad, como si se quisiese recobrar el tiempo perdido. En efecto, en enero de 1980, las reglas del NIH fueron revisadas a la baja por segunda vez, y Gran Bretaña y Francia siguieron esta tendencia. Por primera vez, con el distanciamiento temporal y la experiencia, la ingeniería genética no estaba ya en el banquillo de los acusados. La presunción de culpabilidad cedía lugar a la presunción de inocencia. Los detractores sistemáticos estaban en lo sucesivo obligados a suministrar pruebas, los científicos no tenían ya que demostrar su inocencia.

Con todo, las “manipulaciones genéticas” eran aún con mucha frecuencia acusadas en la prensa de desembocar en prácticas más o menos condenables: “bebés probetas”, “bebés Nobel” o “clonación de individuos”. Conviene denunciar estos abusos del lenguaje. En los casos citados, de ningún modo se trata de manipulaciones genéticas tal como hemos definido estas al comienzo. Podría en rigor hablarse de “manipulaciones biológicas”, las cuales consisten, respectivamente, en una fecundación *in vitro* seguida de reimplantación en el útero de la madre (tratamiento de algunas formas de esterilidad relativa a las trompas de Falopio), en una inseminación artificial por medio del esperma del titular del premio Nobel (experimento absurdo que se basa en el erróneo postulado de que las facultades intelectuales son heredables como un carácter simple), y en la reproducción de un individuo idéntico a partir del núcleo de una de sus células somáticas (experiencia que, afortunadamente, ha sido sacada de la pura ciencia-ficción). Estas manipulaciones, por tanto, quedan fuera de la esfera de nuestro asunto.

7. Un balance de riesgos verdaderos

La controversia surgida a propósito de las manipulaciones genéticas tuvo el mérito de hacer aparecer a la luz del día el problema de los riesgos inherentes a toda investigación biológica y a su aplicación médica. Esos riesgos son de dos tipos: biológicos y éticos.

7.1. Los riesgos biológicos

Toda manipulación biológica, por anodina que sea, conlleva su parte de riesgo accidental. Esto se sabe; por consiguiente, puede aceptarse y el peligro puede ser prevenido mediante medidas de seguridad apropiadas. Los microbiólogos que trabajan con organismos altamente contagiosos y patógenos, ya se trate de virus (de la viruela, la rabia, la fiebre de Lassa, de Marburg) o de bacterias (del carbunco, por ejemplo), lo saben bien. Se toman al respecto precauciones suficientemente estrictas y estas han impedido que el personal de los laboratorios sea víctima de esos organismos, salvo accidentes que por fortuna han sido muy excepcionales y que nunca han degenerado en epidemia.

En cuanto a la ingeniería genética, hemos visto que, lejos de representar un nuevo peligro, comporta unos riesgos bastante menores, tanto en el laboratorio como para el conjunto de la sociedad. En efecto, implica una reducción intrínseca de los riesgos: tras clonación, los fragmentos de un virus altamente patógeno no ofrecen ya peligro de ningún tipo. La bomba queda desmontada, es automáticamente desactivada, y, por proseguir con la metáfora, se puede decir que aquí la ingeniería genética ha permitido operar un trabajo de "artificiero genético" (10). Las posibilidades de producir *inadvertidamente* (11) un organismo nuevo y peligroso al clonar un genoma fragmentado son nulas. En cuanto al peligro de escape y diseminación, es igualmente nulo, no solo en virtud de las precauciones de confinamiento físico, sino sobre todo a causa del confinamiento biológico (ninguna supervivencia de la célula recombinada elegida como huésped es posible en el ecosistema).

7.2. Los riesgos éticos

La necesidad de una deontología apareció muy pronto en medicina, y el Juramento de Hipócrates todavía se presta en nuestros días. Todo acto médico, sea un diagnóstico o un acto terapéutico, comporta un riesgo y el médico tiene la pesada tarea de sopesar en cada caso las ventajas y los inconvenientes de su acción. En sus eventuales aplicaciones médicas la ingeniería genética no escapa a esta regla, y las instituciones existentes en todos los países occidentales para tratar los problemas éticos inherentes a las nuevas terapias, por poco revolucionarias que estas sean (transplantes de órganos, por ejemplo), han de ser frecuentemente juzgadas caso por caso (12). En efecto, estos problemas no pueden ser tratados por un único individuo; lo son por comisiones de ética médica, en las que figuran médicos, biólogos y juristas, que tienen la responsabilidad de la decisión.

El público, contrariamente a la opinión difundida por la corriente anticientífica, no está a la merced de un nuevo Dr. Frankenstein. Este no podría ya actuar solo y las restricciones de infraestructura y organización le obligarían a obrar a la luz del día. A este respecto, el asunto Martín Cline resulta particularmente ilustrativo. En 1980, este reputado médico, jefe del departamento de hematología de la universidad de California en los Ángeles, intentó el primer experimento de corrección genética sobre sujetos aquejados de una enfermedad muy grave, la talasemia mayor, debida a una anomalía del gen *beta* de la hemoglobina. Para esto, tomó de cada uno de los enfermos varias células hematopoyéticas de la médula ósea, incapaces de expresar el gen en cuestión. Estas células fueron incubadas *in vitro*, con el ADN clonado correspondiente al gen deficiente, en condiciones favorecedoras de la supervivencia de las células, que habían incorporado este ADN. Seguidamente, se reinyectaron al enfermo, al mismo tiempo que se instauraba un tratamiento que debía favorecer la toma del injerto de las células recombinadas. Las dos tentativas se saldaron con un fracaso, lo que no era reprehensible en sí, tanto como no lo era el experimento en sí (un experimento similar había sido llevado a cabo con éxito con ratones). Pero las

condiciones éticas en que esas experiencias terapéuticas se intentaron fueron motivo de escándalo en el mundo científico. En efecto, el proyecto de Cline, previamente sometido de forma adecuada y debida a la comisión ética de su institución universitaria, había sido formalmente rehusado, sin duda porque los controles sobre los animales de laboratorio no fueron suficientemente rigurosos, y porque el ADN utilizado para la corrección del defecto genético no estaba suficientemente caracterizado. La experimentación humana se llevó a cabo en Italia e Israel, y parece que las autoridades responsables no fueron informadas de ello. Además, no fue mediante un artículo científico, sino en una entrevista en la gran prensa, como Cline anunció su doble tentativa. El asunto tuvo una resonancia muy grande, Cline fue inmediatamente acusado por sus colegas de haber infringido deliberadamente la prohibición dictada por su universidad y, sobre todo, de haber realizado una operación de publicidad personal. Todos los créditos de investigación de que disponía le fueron retirados, y perdió la dirección de su servicio. Esta historia resulta edificante en la medida en que nuestra que existe una determinada autorregulación en el mundo científico. En nuestros días, incluso la audacia desinteresada no se permite en medicina, y no cabe duda que Jenner y Pasteur no podrían ya permitirse inocular directamente al hombre, sin múltiples controles, uno la vacuna el otro el virus que causa la rabia.

8. Algunos riesgos no previstos al comienzo

Acabamos de ver que los temores formulados al comienzo no poseen fundamento. ¿Quiere decir esto que la ingeniería genética no ofrece más que aspectos prácticos positivos? La respuesta es no. En efecto, riesgos totalmente insospechables al principio, pero bien reales entonces, se han manifestado claramente al cabo de los años: se trata de riesgos vinculados al *valor comercial*

de los descubrimientos de la ingeniería genética y subsidiariamente de sus autores. Desde que estuvo claro que las nuevas técnicas suscitaban grandes esperanzas en el dominio de la biotecnología industrial, se hizo evidente que la ingeniería genética constituía una nueva fuente de beneficios. Al principio, la peritación tecnológica estaba concentrada en muy pocas manos, tal vez algunas decenas o centenas de investigadores en el mundo entero, todos trabajando en varios laboratorios académicos. Asistimos entonces (hecho sin precedentes) a la creación de sociedades privadas por varios investigadores eminentes, jefes de equipos prestigiosos. El capital de esas sociedades estaba formado por variadas aportaciones, privadas y públicas (industrias farmacéuticas, instituciones universitarias), y sus acciones, de las que los científicos fundadores se quedan con una parte, cotizaban en Bolsa. El plan de los científicos accionistas era simple: poseedores de un saber y de un saber-hacer de los que tenían provisionalmente la exclusiva, podrían -antes que las firmas industriales llegasen a ser capaces de ello- clonar genes útiles, como la insulina, la hormona del crecimiento, el interferón, y proteger sus inventos mediante patentes.

La posibilidad de patentar un descubrimiento no es nueva; sí lo es la enormidad del dinero en juego, pues el mercado potencial es considerable. Esta preocupación entrañaba el riesgo de cargar de dudas gravemente a la investigación desinteresada, es decir, académica. Incluso si las instituciones con fines no lucrativos, como las universidades, pudieran ser las principales beneficiarias de esas patentes, la exigencia de secreto que inevitablemente se precisa aquí durante el periodo de elaboración es totalmente incompatible con la marcha normal de la investigación fundamental, en la que la información debe circular libremente.

Un último aspecto suscitó preocupaciones, al menos durante un tiempo: la cotización en el mercado de trabajo de los investigadores formados por la universidad y los grandes organismos de investigación. Dichos investigadores son reclutados a precio de oro por la industria privada, la cual construye a toda prisa (y no podríamos censurarla por ello) su aparato de producción y sus laboratorios de investigación. De ello resulta una inevitable fuga de cerebros desde el sector público hacia el sector privado, difícil de evitar.

9. Biología y sociedad: ¿la conquista del poder por los biólogos?

Es un hecho que la biología triunfó a finales de la década de 1980, y podemos alegrarnos de ello. Fue un triunfo tardío, pues llegó tiempo después del triunfo de las ciencias físicas, y del mismo la medicina ha sido posiblemente la principal beneficiaria. No obstante, la biología no gozaba por entonces de la mejor prensa. Blanco de la corriente anticientífica, fue singularmente puesta en cuestión en el momento en que quiso avanzar en sus experimentos. En una obra tan brillante como incisiva, P. Thuillier (1981) ponía en guardia a la sociedad contra la conquista del poder por los biólogos. Es necesario entender esto. Si se trata de alarmarse contra un modo de pensamiento *político* que trata al hombre como una máquina exclusivamente programada por su ADN, expulsado así totalmente la influencia del mundo exterior sobre la expresión del genoma (véase la teoría socio-biologista de E. O. Wilson, que está en el centro de la crítica de P. Thuillier), no podemos más que aprobar esta actitud crítica. Pero, si se trata además de denegar al biólogo el derecho de descifrar el programa genético de la especie *homo sapiens*, debemos sublevarnos.

No veo obstáculo filosófico alguno en el ejercicio de esa actividad cognitiva, incluso si permite posibilidades de “manipulaciones” genéticas, en el sentido más proyectivo del término, pues, incluso cuando la violación genética del individuo o de la especie fuese posible, el biólogo no habría por ello tomado el poder.

Por fortuna, en la mayor parte de los países existe un arsenal de leyes y reglamentos que protege al individuo contra un eventual atentado médico. Un atentado genético individual solo podría ser perpetrado por un criminal y este crimen no podría preverse, no más que podemos prever que un cirujano trocee a su enfermo en un acceso de locura. Un atentado genético colectivo es propiamente impensable sin la complicidad de la colectividad científica y, sobre todo, sin una voluntad deliberada del poder político. La historia nos ha mostrado muchas veces cómo las supersticiones, las creencias religiosas o filosóficas, las ideologías totalitarias han constituido una amenaza para el género humano. No podemos decir lo mismo del conocimiento científico. Concedamos, pues, a los biólogos una presunción de inocencia.

Notas

El presente artículo fue publicado en el número 6 (febrero de 1982, pp. 72-93) de la revista *Le genre humain* con el título de “La génie génétique”. Traducción y adaptación de José Luis Solana Ruiz. Departamento de Antropología, Geografía e Historia. Universidad de Jaén.

1. He aquí algunos órdenes de magnitud: ADN de los más pequeños virus: algunos millares de nucleótidos; ADN de una bacteria: algunos millones; ADN humano: tres mil millones.

2. Un clon es un conjunto de células que derivan de la multiplicación de una misma célula inicial, de manera que son todas idénticas y poseen el mismo ADN.

3. En cuanto a las manipulaciones genéticas de gametos humanos que desembocarían en una modificación definitiva del patrimonio genético del individuo, se trata de un escenario de ciencia-ficción (véase Kelly 1982).

4. Estos genes están presentes en algunas bacterias que viven en los nódulos de las leguminosas.

5. Watson y Tooze 1981 constituye una notable historia de estos debates. La obra ofrece una exposición

exhaustiva de dichos debates, en la que se reproducen múltiples documentos (artículos, recortes de prensa, cartas, panfletos, proyectos de ley, e incluso algunos dibujos satíricos). El lector interesado encontrará en este libro una apasionante fuente de información.

6. No obstante, Watson había firmado la moratoria de Berg. Después, llegó a ser el apóstol de un liberalismo total y expresó las razones de su radical cambio de postura en una serie de artículos de tono chocante (véase Watson y Tooze 1981).

7. Conferencia de Ascot en enero de 1978, donde se expuso por primera vez que “el efecto patógeno de los virus, organismos cuyo genoma contiene de 5 a 150 genes, resulta de la acción coordinada de la mayor parte de sus genes, y nunca de un solo gen”.

8. Es necesario subrayar la significativa evolución de todos los signatarios de la moratoria de Berg, además de J. D. Watson cuyo cambio había sido muy precoz. Los firmantes barajaron durante un tiempo la posibilidad de retractarse públicamente. Finalmente, decidieron concentrar primero sus esfuerzos en la lucha contra la instauración de una legislación (véase Watson y Tooze 1981).

9. Este mismo alcalde escribió en 1977 al presidente de la *National Academy of Sciences* para pedirle muy seriamente que abriese una investigación para saber si la presencia -señalada en la región por la prensa local- de “criaturas extrañas”, una “con los ojos color naranja”, la otra “velluda y que mide tres metros”, podía ser imputada a los experimentos efectuados con ADN recombinante en los laboratorios de Nueva-Inglaterra.

10. En 1978, en la universidad de Birmingham, hubo dos víctimas accidentales relacionadas con el virus de la viruela, manipulado por las técnicas convencionales y por consiguiente intacto: una técnica muerta de viruela y el jefe del servicio de virología que se suicidó. Este último caso no pudo ser causado por fragmentos de virus clonado.

11. El riesgo *deliberado* consistiría en intentar construir nuevos patógenos con fines militares. Una investigación tal está, por supuesto, oficialmente prohibida. Inaceptable desde el punto de vista ético, parece también poco rentable, pues el arsenal de patógenos naturales es suficientemente variado como para que no sea necesario crear nuevos patógenos con fines de exterminación.

12. Conformándose bastante a la Declaración de Helsinki relativa a las investigaciones biomédicas sobre seres humanos (Helsinki, 1964, revisada en Tokio en 1975).

Bibliografía

Holliday, Robin

1977 “Should genetic engineers be contained?”, *New Scientist*, febrero: 339-401.

Jacob, François

1970 *La logique de vivant. Une histoire de l'hérédité*. París, Gallimard.

Kelly, Françoise

1982 “Les manipulations génétiques d'embryons”, *La Recherche*, nº 135: 832-842.

Mendel, Agata

1980 *Les manipulations génétiques*. París, Le Seuil.

Rogers, Michael
1979 *Biohazard*. Nueva York, Avon Pub.

Thiller, Pierre
1981 *Les biologistes vant-ils prendre le pouvoir? La sociobiologie en question*. Bruselas, Editions Complexe.

Thomas, C. A.
1977 "The fanciful Future of Gene Transfer Experiments", *Brookhaven Symposium in Biology*, nº 29: 348-359, incluido en *The DNA Story*, *op. cit.*

Watson, James D. (y John Tooze)
1981 *The DNA Story. A documentary History of Gene cloning*. San Francisco, W. H. Freeman and Co.

Williamson, Robert
1982 "Gene therapy", *Nature*, nº 298: 416-418.