

**INSTITUTO DE ESPAÑA  
REAL ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA**

**GENÉTICA Y SOCIEDAD**

**DISCURSO**

**LEÍDO EN LA SOLEMNE SESIÓN INAUGURAL DEL CURSO  
CELEBRADA EL 13 DE ENERO DE 2011**

por el

**EXCMO. SR. D. JUAN-RAMÓN LACADENA CALERO  
ACADÉMICO DE NÚMERO**



MADRID - 2011

ISBN: 978-84-938172-0-6 - Depósito legal: M. 53.733-2010

---

Impreso en Realigraf, S. A. - Pedro Tezano, 26. 28039 Madrid

*A Isabel,  
en el año de nuestro  
50 aniversario (1961-2011),  
compartiendo alegrías y tristezas.*



## SUMARIO

	<i>Págs.</i>
PREÁMBULO .....	9
GENÉTICA Y SOCIEDAD .....	12
I. INTRODUCCIÓN: LA GENÉTICA ANTES Y DESPUÉS DEL ADN .....	12
II. MANIPULACIÓN GENÉTICA HUMANA .....	16
III. TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN HUMANA ASISTIDA .....	19
III.1. Consideraciones generales.....	19
III.2. La fecundación in vitro, Premio Nobel en Fisiología o Medicina 2010 .....	20
III.3. Diagnóstico genético preimplantacional .....	30
III.3.1. Aspectos generales.....	30
III.3.2. Selección de embriones con fines terapéuticos ....	32
III.4. Reflexiones éticas: del imperativo categórico kantiano al imperativo tecnológico .....	42
IV. GENÓMICA .....	43
IV.1. Proyecto Genoma Humano .....	47
IV.1.1. Aspectos generales.....	47
IV.1.2. El PGH y la Medicina: la Medicina genómica.....	51
IV.1.2.1. Farmacogenómica .....	52
IV.1.2.2. Toxicogenómica .....	55
IV.1.2.3. Genómica nutricional.....	55
IV.1.3. El PGH y el Derecho .....	56

IV.1.3.1.	Privacidad: relaciones laborales, seguros de enfermedad y vida y bancos de datos genéticos .....	56
IV.1.3.2.	Patentes de genes humanos: El genoma humano ¿patrimonio de la humanidad? .....	58
IV.1.4.	El PGH y la Ética .....	60
IV.2.	Genómica ambiental y Metagenómica .....	61
IV.3.	Genómica sintética .....	65
V.	TRANSGÉNESIS .....	71
V.1.	Terapia génica.....	71
V.2.	Plantas y alimentos transgénicos.....	75
V.2.1.	Introducción .....	75
V.2.2.	Plantas y alimentos transgénicos .....	77
V.2.3.	Alimentos transgénicos y salud: aspectos bioéticos.....	81
V.2.4.	Manipulación genética y manipulación social: opinión pública y opinión publicada .....	84
V.2.4.1.	La opinión pública europea y la biotecnología: dos encuestas.....	85
V.3.	Animales transgénicos.....	97
V.3.1.	Introducción .....	97
V.3.2.	Mamíferos transgénicos.....	99
V.3.3.	Animales transgénicos y salud .....	102
V.3.3.1.	Granjas farmacéuticas .....	102
V.3.3.2.	Los ratones “knock-out” como modelo experimental de enfermedades genéticas humanas .....	106
V.3.3.3.	Xenotransplantes .....	114
VI.	LA DÉCADA PRODIGIOSA DE LA GENÉTICA (2001-2009) Y LOS PREMIOS NOBEL: POSIBLES APLICACIONES A LA MEDICINA.....	117
VI.1.	La década prodigiosa de las células troncales (1998-2008) y la Medicina Regenerativa .....	119
VI.1.1.	Células troncales y Medicina Regenerativa .....	120
VI.1.2.	Células troncales embrionarias (ES) .....	126
VI.1.3.	Células troncales adultas .....	130

VI.1.4.	La reprogramación celular: células troncales pluripotentes inducidas (iPS), una esperanza ética para el futuro .....	134
VI.1.5.	Reprogramación directa.....	139
VI.2.	Clonación.....	140
VI.2.1.	Células troncales embrionarias clónicas obtenidas por transferencia nuclear (NT, <i>nuclear transfer</i> ) en primates no humanos y humanos.....	140
VI.2.2.	El estado de la cuestión en la clonación humana por transferencia nuclear: ¿realidad o fantasía? ...	142





## PREÁMBULO

*Excma. Sra. Presidenta de la Real Academia Nacional de Farmacia.*  
*Excmas. Sras. Académicas*  
*Excmos. Sres. Académicos*  
*Señoras y Señores.*

La normativa reglamentaria de la Real Academia Nacional de Farmacia establece un turno rotatorio entre sus distintas secciones para que alguno de sus miembros pronuncie el Discurso Inaugural de Curso, correspondiendo a la Sección 2ª “Biología, Biotecnología y Farmacogenómica”, que me honro en presidir, tal noble obligación para la Sesión Inaugural del Curso 2010-2011. En su reunión del día 3 de diciembre de 2009, la Sección 2ª acordó que fuera yo quien la representara en este acto presentando el Discurso Inaugural que versará sobre el tema “Genética y Sociedad”. Quiero expresar desde esta tribuna mi agradecimiento a los miembros de la Sección 2ª por haberme honrado con su representación.

Me considero afortunado al disponer de esta oportunidad lo mismo que lo fui en los últimos años de mi vida universitaria en activo cuando tuve el honor de pronunciar la Lección Inaugural del Curso Académico 2003-2004 en la Universidad Complutense poco antes de mi jubilación<sup>1</sup>. Si a estos dos discursos uno la Conferencia Plenaria que pronuncié en el Congreso de la Sociedad Española de Genética de 2005<sup>2</sup> en el que, con desconocimiento y gran sorpresa por mi parte, se me rindió un homenaje de despedida con motivo de

---

<sup>1</sup> LACADENA, J. R. (2003) Dichos, refranes y Genética. *Lección Inaugural del Curso Académico 2003-2004, Universidad Complutense, Madrid*, 108 pp.

<sup>2</sup> LACADENA, J. R. (2007) Conmemorando los 100 años del término “Genética” (1905-2005): Una historia “nobelada” de la Genética. *Conferencia Plenaria pronunciada en el Congreso de la Sociedad Española de Genética Almería 2005. Secretariado de Publicaciones, Universidad de León*, VII+109 pp.

mi jubilación universitaria, he de reconocer que no he podido ser más afortunado en mi vida académica docente e investigadora.

Quiero aprovechar esta ocasión especial que me brinda esta Real Academia para hacer una recopilación y actualización de las reflexiones que he venido haciendo en los últimos años sobre estos temas tan apasionantes desde el punto de vista científico y muchas veces controvertidos desde el punto de vista ético y social. Necesariamente, el contenido de mi discurso está basado en numerosos trabajos anteriores míos que abarcan temas muy diversos dentro de la temática general “Genética y Sociedad”. Dado el tema tan amplio elegido para esta disertación, desde estas líneas solicito su indulgencia y comprensión por atreverme a utilizar algunos de mis propios textos ya publicados aunque, eso sí, debidamente actualizados.

Soy consciente de que el tema de mi discurso es excesivamente amplio para ser expuesto en un tiempo razonable; no obstante, dado que el texto completo llegará a sus manos al término de esta Sesión Inaugural, trataré de acotar y acortar los temas en mi exposición oral para ajustarme a un tiempo prudencial en mi exposición. Para facilitar una visión de conjunto del contenido de este discurso inaugural, a continuación se recogen los temas que se van a desarrollar:

- I. Introducción: la Genética, antes del ADN y después del ADN
- II. Manipulación genética humana
- III. Técnicas de reproducción humana asistida
  1. Aspectos generales
  2. La fecundación in vitro, Premio Nobel en Fisiología o Medicina 2010
  3. Diagnóstico genético preimplantacional (DGP)
    - 3.1. Aspectos generales
    - 3.2. Selección de embriones con fines terapéuticos
  4. Reflexiones éticas: del imperativo categórico kantiano al imperativo tecnológico
- IV. Genómica
  1. Proyecto Genoma Humano (PGH)
    - 1.1. Aspectos generales
    - 1.2. El PGH y la Medicina: la Medicina Genómica
      - 1.2.1. Farmacogenómica
      - 1.2.2. Toxicogenómica
      - 1.2.3. Genómica nutricional
    - 1.3. El PGH y el Derecho

- 1.3.1. Privacidad: relaciones laborales, seguros de enfermedad y vida y bancos de datos genéticos
  - 1.3.2. Patentes de genes humanos: El genoma humano ¿patrimonio de la humanidad?
  - 1.4. El PGH y la Ética
  - 2. Genómica ambiental y Metagenómica
  - 3. Genómica sintética
- V. Transgénesis
- 1. Terapia génica (TG)
  - 2. Plantas y alimentos transgénico
    - 2.1. Introducción
    - 2.2. Plantas y alimentos transgénicos
    - 2.3. Alimentos transgénicos y salud: aspectos bioéticos
    - 2.4. Manipulación genética y manipulación social: opinión pública opinión publicada
      - 2.4.1. La opinión pública europea y la biotecnología: dos encuestas
  - 3. Animales transgénicos
    - 3.1. Introducción
    - 3.2. Mamíferos transgénicos
    - 3.3. Animales transgénicos y salud
      - 3.3.1. Granjas farmacéuticas
      - 3.3.2. Los ratones “knockout” como modelo experimental de enfermedades genéticas humanas
      - 3.3.3. Xenotransplantes
- VI. La década prodigiosa de la Genética (2001-2010) y los premios Nobel: posibles aplicaciones a la Medicina
- 1. La década prodigiosa de las células troncales (1998-2008) y la Medicina regenerativa
    - 1.1. Células troncales y Medicina Regenerativa
    - 1.2. Células troncales embrionarias (ES)
    - 1.3. Células troncales adultas (AS)
    - 1.4. La reprogramación celular: células troncales pluripotentes inducidas (iPS), una esperanza ética para el futuro
    - 1.5. Reprogramación directa
  - 2. Clonación
    - 2.1. Células troncales embrionarias clónicas obtenidas por transferencia nuclear (TN) en primates no humanos y humanos
    - 2.2. El estado de la cuestión en la clonación humana por transferencia nuclear: ¿realidad o fantasía?

# GENÉTICA Y SOCIEDAD

## I. INTRODUCCIÓN: LA GENÉTICA, ANTES DEL ADN Y DESPUÉS DEL ADN<sup>3</sup>

En 1900, tres investigadores –el holandés Hugo de Vries, el alemán Karl Correns y el austríaco Erich von Tschermak-Seyseneg<sup>4</sup>– redescubrieron de forma independiente los principios formulados por Gregor Johann Mendel en relación con las leyes de transmisión de los caracteres biológicos hereditarios que había dado a conocer 35 años antes en dos sesiones consecutivas (8 de febrero y 8 de marzo de 1865) de la Sociedad de Naturalistas de Brünn, Moravia (hoy Brno, República Checa) y que fueron publicadas en 1866<sup>5</sup>. Por esta razón, normalmente se data en 1900 la fecha de nacimiento de la Genética. Sin embargo, en mi opinión, deberían hacerse algunas matizaciones.

El nacimiento de una nueva ciencia –la Genética– que diera cuenta de la herencia de los caracteres biológicos habría de producirse cuando fuera capaz de dar respuesta a las dos preguntas fundamentales siguientes: ¿cuáles son las leyes por las que se transmiten los caracteres biológicos de padres a hijos? ¿cuál es la base molecular de la herencia; es decir, qué son los genes? Por ello, podemos decir que el “parto” de la Genética comenzó en 1865, cuando Mendel dio a conocer públicamente los resultados y conclusiones de sus experimentos de hibridación en plantas, y terminó en 1944 cuando Avery, McLeod y MacCarty demostraron por vez primera que la información genética está en forma de ácido desoxirribonucleico<sup>6</sup>. En otras palabras, los genes son ADN.

El año 1944 representa un hito fundamental en la historia de la Genética porque, al interpretar Avery y colaboradores el fenómeno genético de la *transformación bacteriana*, se identificó al ácido desoxirribonucleico (ADN) como la base molecular de la herencia: los genes son ADN. No obstante, la

---

<sup>3</sup> Tomado de LACADENA, J. R. (2000) Conmemorando un siglo de Genética (1900-2000). *Anal. Real Acad. Farm.* 66: 485-540.

<sup>4</sup> de VRIES, H. (1900) Sur la loi de disjonction des hybrides. *Compt. Rend. Acad. Sci.*, 130: 845-847.

de VRIES, H. (1900) Das Spaltungsgesetz der Bastarde. *Berichte der Deutschen Botanischen Gessellschaft.* 18: 83.

CORRENS, K.G. (1900) G. Mendel's Regel über das Verhalten der Nachkommenschaft der Rassenbastarde. *Berichte der Deutschen Botanischen Gessellschaft.* 18: 158-168.

TSCHERMAK, E. (1900) Über Künstliche Kreuzung bei *Pisum sativum*. *Berichte der Deutschen Botanischen Gessellschaft.* 18: 232-239.

<sup>5</sup> MENDEL, G. (1866) Versuche über Pflanzen-Hybriden. *Verh. Des Naturf. Vereines in Brünn (Abhandlungen).* 4: 3-47.

<sup>6</sup> AVERY, O., MacLEOD, C. M.; McCARTY, M. (1944) Studies on the chemical nature of the substance inducing transformation of pneumococcal types. Induction to transformation by a deoxyribonucleic acid fraction isolated from *Pneumococcus* Type III. *J. Expl. Med.* 79: 137-158.

comunidad científica se mostraba reacia a aceptar tal hecho porque estaba muy arraigada la creencia de que los genes tenían que ser proteínas y tuvieron que transcurrir todavía otros ocho años más hasta que, en 1952, otra evidencia experimental distinta (la infección de bacterias con virus radiactivos) ratificaba la identificación del ADN como material hereditario<sup>7</sup>. Al año siguiente, en 1953, fue cuando Watson y Crick propusieron su modelo estructural de la doble hélice<sup>8</sup>. A partir de entonces el progreso de la ciencia Genética ha sido continuo y acelerado, pasando de los abstractos “factores hereditarios” mendelianos a los genes tangibles y manipulables: los genes son fragmentos más o menos largos de ADN que se pueden identificar y aislar de entre toda la masa molecular de ADN que constituye el genoma de un organismo, se pueden caracterizar (es decir, conocer el mensaje genético que llevan), transferir de unas células a otras y de unos individuos a otros, sean o no de la misma especie (*transgénesis*). Se trata, pues, de la *manipulación genética*, entendiendo el término “manipular” como “operar con las manos o con cualquier instrumento”, como lo define la Real Academia Española de la Lengua, y no en algún otro sentido peyorativo posible.

Las consecuencias básicas y aplicadas que se han derivado de la identificación del ADN como material hereditario son de tal envergadura que ha supuesto un cambio de paradigma pocas veces igualado en la historia de la Ciencia. Se puede decir que en la historia de la Genética hay un “antes del ADN” y un “después del ADN” que la dividen en dos lapsos de tiempo más o menos equivalentes: desde 1865 en que Mendel hizo públicos sus experimentos y 1900 en que se “redescubren” las leyes de Mendel hasta 1944 –el “antes del ADN”– y desde 1944 hasta nuestros días, el “después del ADN”.

Este descubrimiento del ADN no sólo ha influido en la Genética en particular, sino también en la Biología en general e incluso en la Sociedad. Con la perspectiva de los años ya transcurridos, los historiadores y filósofos de la Ciencia han incluido ya en su discurso el papel de la *Revolución del ADN* como un hito fundamental en la Historia de la Humanidad junto con otra revolución coetánea con ella como es la *Revolución de la Informática*, lo mismo que en tiempos pretéritos fueron fundamentales la Revolución de la Agricultura o la Revolución Industrial. Así como el desarrollo de la técnica llevó a la Humanidad hacia una Tecocracia, la revolución del ADN está produciendo en cierto modo una “Biocracia” a través de la Biotecnología.

---

<sup>7</sup> HERSHEY, A. D.; CHASE, M. (1952) Independent functions of viral protein and nucleic acid in growth of bacteriophage. *J. Gen. Physiol.* 36: 39-56.

<sup>8</sup> WATSON, J. D.; CRICK, F. H. C. (1953) The molecular structure of nucleic acids. A structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature.* 171: 737-738.

WATSON, J. D.; CRICK, F. H. C. (1953) Genetical implications of the structure of deoxyribonucleic acid. *Nature.* 171: 964-967.

<b>ETAPAS CRONOLÓGICAS DE LA GENÉTICA</b>	
<b>1865 (1900) – 1940:</b>	Leyes de la herencia de los caracteres biológicos, <b>Genética de la transmisión.</b>
<b>1940 – 1960:</b>	Base molecular de la herencia. Naturaleza y propiedades del <b>material hereditario.</b>
<b>1960 – 1975:</b>	<b>Mecanismos de acción génica:</b> Expresión (código, transcripción, traducción) y regulación de los genes. Desarrollo.
<b>1975 – 1985:</b>	<b>Nueva Genética,</b> basada en la tecnología de los ácidos nucleicos (fragmentación, hibridación, secuenciación, amplificación).
<b>1985 – 1990:</b>	<b>Genética Inversa:</b> Análisis genético dirección gen → proteína.
<b>1990 – 2011:</b>	<b>Transgénesis:</b> Transmisión horizontal de la información genética. Plantas y animales transgénicos. Terapia génica.
<b>1995 – 2011:</b>	<b>Genómica:</b> Disección molecular del genoma de los organismos (bacterias, eucariontes, Proyecto Genoma Humano). Genómica estructural y Genómica funcional. Genómica comparada. Genómica ambiental y Metagenómica. Genómica sintética.
<b>1997 – 2011:</b>	<b>Clonación en mamíferos por transferencia de núcleos.</b> Clonación humana reproductiva y no reproductiva.
<b>1998 - 2011:</b>	<b>Reprogramación nuclear: Células troncales y reprogramación directa en mamíferos.</b> Terapia celular y Medicina regenerativa.

Para situarnos mejor en el tiempo, se recoge en el Cuadro siguiente una descripción de las etapas cronológicas de la Genética:

Como se indica en el Cuadro anterior, en la década que abarca de 1975 a 1985 se desarrolló la tecnología de los ácidos nucleicos basada en las técnicas moleculares de fragmentación, hibridación, secuenciación y amplificación del ADN que permiten, respectivamente, 1) cortar moléculas de ADN por donde desea el investigador, utilizando “tijeras enzimáticas” como son las endonucleasas de restricción, 2) localizar genes concretos, hibridando sondas marca-

das de ADN o ARN con sus secuencias complementarias en el ADN original, 3) leer directamente el mensaje genético contenido en forma de secuencia de bases (realizable ya mediante técnicas de secuenciación automática) y 4) multiplicar millones de veces la cantidad de ADN disponible a partir de una muestra ínfima mediante la técnica denominada “reacción en cadena de la polimerasa” (PCR). Esta tecnología de los ácidos nucleicos es la que ha hecho manipulables a los genes y dio lugar a lo que se ha venido en llamar *Nueva Genética*, en palabras del premio Nobel Daniel Nathans. Es la base de la *Manipulación genética*, entendiendo el término “manipular” como “operar con las manos o con cualquier instrumento” y no en algún otro sentido peyorativo posible tal como se ha mencionado anteriormente.

Es conocido el dicho de que “a nuevos avances científicos, nuevos retos éticos”. Por esta razón, Erwin Chargaff (1905-2002) –cuyas famosas “reglas de Chargaff”<sup>9</sup> que establecían la equiproporcionalidad de las bases adenina y timina, por un lado, y guanina y citosina, por otro lado, en la composición del ADN fueron uno de los pilares que utilizaron Watson y Crick para llegar a proponer en 1953 el modelo estructural del ADN de la doble hélice– fue siempre un científico muy crítico. Poco antes de morir, había dicho que “hay dos núcleos que el hombre no debió haber tocado jamás: el núcleo atómico y el núcleo celular. Y la ingeniería genética va a traer consecuencias mucho peores que la energía atómica”. Con estas palabras recordaba, quizá, lo que Fred Hoyle (1915-2001) –famoso astrónomo de la Universidad de Cambridge– profetizó hace muchos años previendo el enorme poder que iba a tener la manipulación genética: “dentro de 30 años –dijo Hoyle– los físicos nucleares, que sólo fabrican inofensivas bombas de hidrógeno, trabajarán en libertad mientras que los genéticos moleculares trabajarán detrás de alambradas eléctricas”. Lo que Hoyle predijo entonces era el enorme poder que iba a tener la Genética al poder manipular lo genes. Salvando las distancias, se podría hacer la siguiente comparación: lo mismo que el poder y el peligro de la Física se alcanzó cuando los científicos fueron capaces de “tocar” los átomos –me refiero a la física atómica y la energía nuclear–, el poder y el peligro potencial de la Genética se han hecho realidad cuando los científicos han podido “tocar” los genes; es decir, manipularlos.

Realmente, la potencialidad de la Genética es enorme y eso hace que el ciudadano –la Sociedad– perciba la Genética como una ciencia todopoderosa y considere al ADN como una nueva piedra filosofal de la Biología, aunque algunos, ante el mal uso que pueda hacerse de las técnicas genéticas, puedan considerar a la doble hélice del ADN como una “molécula de doble filo”<sup>10</sup>.

---

<sup>9</sup> CHARGAFF, E. (1950) Chemical specificity of nucleic acids and mechanism of their enzymatic degradation. *Experientia*. 6: 201-209.

<sup>10</sup> LACADENA, J. R. (1990) El ADN, la molécula de doble filo. III Curso Universitario de Verano, Universidad de Santa Catalina (1550/1841), El Burgo de Osma, 33 pp.

En la presente revisión se hará referencia a algunos de los temas más candentes de la investigación genética actual desde el punto de vista de sus implicaciones con la Sociedad.

## **II. MANIPULACIÓN GENÉTICA HUMANA**

Cuando en Biología se quiere analizar de forma exhaustiva un determinado problema, éste debe abordarse desde los cuatro niveles de organización biológica: molecular, celular, individual y poblacional. Por ello, cuando se trata de reflexionar sobre los problemas bioéticos de la manipulación genética humana, hay que considerar los cuatro aspectos siguientes: manipulación del ADN humano, manipulación de células humanas, manipulación de individuos humanos y manipulación de poblaciones humanas.

Para facilitar una visión de conjunto, se recoge a continuación de forma esquemática una amplia casuística de los diferentes aspectos que implica la manipulación genética humana, cada uno de los cuales implica diferentes problemas éticos:

### **Manipulación del ADN humano**

- Análisis molecular del genoma humano
  - Secuenciación del genoma humano: Relaciones laborales, seguros, patentes de genes humanos.
  - Identificación por “huellas dactilares” del ADN: Genética forense y Genética legal.
  - Bancos de datos genéticos, poblaciones vulnerables.
- Utilización de genes humanos
  - Introducción en organismos no humanos.
    - Obtención de proteínas humanas.
    - Efecto exclusivo en el organismo animal.
  - Terapia génica.

### **Manipulación de células humanas**

- Células somáticas: cultivos celulares.
- Células germinales: experimentación con gametos.
- Hibridación celular interespecífica.
  - Fusión de células somáticas: localización de genes.
  - Fecundación interespecífica in vitro: el test del hámster, el test porcino.
  - Transferencia nuclear interespecífica.

### **Reproducción y manipulación de embriones humanos**

#### **➤ El comienzo de la vida humana**

- El estatuto del embrión humano (ontológico, ético, jurídico, teológico).



### ➤ **Técnicas de reproducción asistida**

- Inseminación artificial (IAC, IAD).
- Transferencia intratubárica de gametos (GIFT).
- Gametos: crioconservación y experimentación.
- Fecundación in vitro (FIV): experimentación con embriones.
- Fecundación in vitro con transferencia embrionaria (FIVTE): clásica, inyección intracitoplásmica de espermatozoides (ICSI).
- Selección de embriones: Diagnóstico genético preimplantacional (DGP).
- Embriones sobrantes: Congelación de embriones, células troncales embrionarias.
- Variantes reproductivas:
  - Clonación reproductiva y no reproductiva: el embrión somático.
  - Partenogénesis.

### **Manipulación de individuos humanos**

#### ➤ **Eugenesia positiva**

- Transferencia de genes: Terapia génica somática y germinal
  - Genes humanos.
  - Genes no humanos.
- Construcción de mosaicos genéticos
  - Trasplantes de órganos humanos (somáticos, gónadas)
  - Trasplantes de órganos somáticos no humanos (xenotrasplantes).

#### ➤ **Eugenesia negativa**

- Evitar descendencia genéticamente defectuosa.
  - Asesoramiento genético.
    - Evitar matrimonios (uniones) con riesgo genético
    - Control de natalidad
      - Evitar el embarazo (preservativo, anticonceptivos, DIUs, píldora del día siguiente).
      - Esterilización (vasectomía, ligamiento de trompas).
- Eliminar descendencia genéticamente defectuosa.
  - Diagnóstico genético preimplantacional (DGP).
  - Diagnóstico prenatal: Aborto eugenésico (amniocentesis, biopsia vellosidades coriónicas, ecografía, fetoscopia). Infanticidio.

### **Manipulación de poblaciones humanas**

- Eufenesia.
- Poblaciones vulnerables.
- Bancos de datos genéticos: privacidad.
- El hombre, mediatizador de la evolución. Mutagénesis y Sociedad
  - Bioética global

Aunque en el esquema anterior se recoge con gran amplitud lo que es la manipulación genética humana, sin embargo en el presente trabajo solamente se hará referencia a algunos aspectos concretos como son las técnicas de reproducción humana asistida (fecundación *in vitro*), la genómica, la transgénesis (terapia génica, plantas transgénicas, animales transgénicos y los ratones *knockout* como modelo experimental de enfermedades humanas), las células troncales y la clonación.

Ante la muy variada casuística que implica la manipulación genética humana, me parece interesante recordar que, desde el punto de vista de la reflexión bioética, existe la dificultad añadida de la ambigüedad con que se utilizan términos como “ser humano”, “individuo”, “persona” y “dignidad humana”. ¿Qué entendemos por cada uno de ellos? Una manifestación de esta dificultad se puede encontrar en algunos textos legales o declaraciones institucionales del más alto rango, tal como se indica a continuación (la *cursiva* es mía):

- Tratado sobre la Constitución Europea  
Art. II-61: “La *dignidad humana* es inviolable. Será respetada y protegida.”  
Art. II-62.1: “Toda *persona* tiene derecho a la vida.”  
Art. II-63.1: “Toda *persona* tiene derecho a su integridad física y psíquica.”  
Art. II-63.2: “En el marco de la medicina y la biología se respetarán en particular: b) la prohibición de las prácticas eugenésicas, en particular las que tienen como finalidad la selección de las *personas*”.
- Constitución Española  
Art. 10.1: “La *dignidad* de la *persona*, los derechos inviolables que le son inherentes...  
Art. 15: “*Todos* tienen derecho a la vida...”
- Convención de Derechos Humanos y Biomedicina 1997  
Art. 1: “Las partes protegerán la *dignidad* de todo *ser humano*.”
- Declaración Universal de la UNESCO sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos 1997  
Art. 2: “Cada *individuo* tiene derecho al respeto de su *dignidad*”.
- Declaración Universal de la UNESCO sobre Bioética y Derechos Humanos 2005.  
Art. 1. a): “La Declaración trata de las cuestiones éticas relacionadas con la medicina, las ciencias de la vida y las tecnologías conexas aplicadas a los *seres humanos*”.  
Art. 2: “Los objetivos...iii) promover el respeto de la *dignidad humana*... respeto de la vida de los *seres humanos*”.  
Art. 3. a): “...respetar plenamente la *dignidad humana* b)...el bienestar de la *persona*...prioridad con respecto al interés exclusivo de la ciencia o la sociedad”.

Como he tenido ocasión de decir en otras ocasiones, estas declaraciones suenan muy bien, pero la cuestión está en la ambigüedad con se utilizan muchas veces los términos: ¿qué entendemos por *dignidad humana*? ¿qué entendemos por *humano*, por *ser humano*, *persona*, *individuo*, *todos*? ¿cuál es la razón por la que en estos importantes documentos no se han unificado los términos utilizando uno solo, el mismo, en todos ellos? ¿la utilización de términos diferentes implica que existen matices distintos en cuanto a su significado? Por ejemplo, ¿a un embrión preimplantatorio se le puede atribuir el término de ser humano, de individuo o de persona? ¿cuándo en el ciclo vital humano se es persona o se deja de ser persona? Por citar algunos ejemplos, cuando la Constitución Española dice que *todos* tienen derecho a la vida, es evidente que ese “todos” no incluye a los *seres humanos* no nacidos, lo mismo que cuando la UNESCO en su Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos de 2005 habla del “respeto de la vida de los *seres humanos*” tampoco parece que incluya a los no nacidos.

### III. TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN HUMANA ASISTIDA

#### III.1. Consideraciones generales

##### Aspectos generales

Por razones de espacio, únicamente se hace una presentación esquemática de los aspectos técnicos y los problemas éticos y jurídicos que se plantean<sup>11</sup>:

##### Técnicas

- Inseminación artificial (IAC, IAD).
- Fecundación in vitro (FIV).
- Inyección intracitoplásmica de espermatozoides (ICSI).
- Transferencia intratubárica de gametos (GIFT).
- Congelación de gametos (espermatozoides y ovocitos).
- Congelación de embriones.
- Clonación reproductiva mediante transferencia de núcleos (TN).
- Partenogénesis (¿?).

---

<sup>11</sup> Los temas enunciados en el presente esquema han sido ampliamente tratados por el autor: LACADENA, J. R. (2002) *Genética y Bioética* (Caps. 2, 3, 4, 5). *Colección Cátedra de Bioética, nº 6, Universidad Pontificia Comillas, Madrid, Ed. Desclée de Brouwer, Bilbao, 719 pp.*

LACADENA, J. R. (1998-2008) Página web “Genética y Bioética, *Centro Nacional de Información y Comunicación Educativa (CNICE), Ministerio Educación y Ciencia*, <http://w3.cnice.mec.es/tematicas/genetica>.

## Problemas éticos y jurídicos

- Hiperestimulación ovárica.
- Selección de embriones: Diagnóstico genético preimplantacional (DGP).
  - Características genéticas del propio embrión.
  - Selección del sexo.
  - Viabilidad.
  - Fines terapéuticos para terceros.
- Investigación con gametos.
  - Espermatozoides (test del hámster y similares).
  - Ovocitos.
- Embriones sobrantes: destino.
- Experimentación con embriones: obtenidos ex profeso o sobrantes de programas FIV.
  - Células troncales embrionarias.
    - embriones sobrantes FIV.
    - embriones somáticos TN.
    - embriones partenogenéticos (¿?).
- Maternidad tardía.
- Maternidad subrogada.
- Donación de gametos masculinos o femeninos.
- Donación de embriones.
- Consentimiento informado.
- Clonación mediante transferencia de núcleos con fines reproductivos y clonación con fines terapéuticos.

De todos los temas indicados, únicamente me voy a referir en el presente trabajo, por su especial relevancia y actualidad, a la fecundación in vitro y al diagnóstico genético preimplantacional (DGP) en general y, más en concreto, a la selección de embriones con fines terapéuticos.

### III.2. La fecundación in vitro, Premio Nobel en Fisiología o Medicina 2010<sup>12</sup>

El 4 de octubre de 2010, la Asamblea Nobel del Instituto Karolinska de Estocolmo decidió otorgar el Premio Nobel en Fisiología o Medicina 2010 al fisiólogo Robert G. Edwards “por el desarrollo de la fecundación in vitro”. En este caso, el título del Premio Nobel “en Fisiología o Medicina” responde

---

<sup>12</sup> Ponencia presentada por el autor en la Sesión Científica de la RANF el 2 de diciembre de 2010 conmemorativa de los Premios Nobel 2010 en Fisiología o Medicina y en Química publicada en los *An. R. Acad. Nac. Farm.*, 76 (4) (en prensa).

perfectamente a la doble realidad porque el área científica del galardonado es la Fisiología y su investigación ha tenido gran repercusión en la Medicina.

Robert G. Edwards, nació en 1925 en Batley, Inglaterra. Desmovilizado del Ejército al término de la Segunda Guerra Mundial, decidió estudiar Biología en la Universidad de Bangor, Gales del Norte, y fue al cabo de varios años de su carrera, en 1951, cuando se dio cuenta que se había equivocado en la vocación inicial hacia la Agricultura porque, según sus propias palabras, no sentía un interés especial por las semillas de trigo, de cebada o de avena y, menos todavía, por la cantidad que es preciso plantar, para conseguir un rendimiento óptimo, en cada acre de tierra. Entonces decidió pasarse al Departamento de Zoología pues se sentía más interesado por la “simiente animal” –es decir, por los óvulos y los espermatozoides– que por las semillas de plantas. Su desconcierto inicial se materializó en unos exámenes poco brillantes y en una graduación sin mención honorífica alguna. Aconsejado por un amigo, decidió solicitar la admisión para seguir un curso de postgrado en Genética Animal en la Universidad de Edimburgo, Escocia, que impartía el famoso profesor Waddington experto en Embriología y Genética. A pesar de su poco brillante expediente y con gran sorpresa por su parte, fue admitido en el Instituto de Genética Animal. Allí cambió su destino científico porque en 1955 se doctoró con una tesis sobre el desarrollo embriológico del ratón bajo la supervisión de Alan Beatty. Su trabajo experimental lo realizó en “la casa de los ratones” de Douglas Falconer, uno de los pioneros mundiales en Genética Cuantitativa. Después de una estancia de un año en California, en 1958 se trasladó al National Institute for Medical Research en Londres y en 1963, tras una corta estancia en la Universidad de Glasgow, fue al Physiological Laboratory de la Universidad de Cambridge, de donde es Profesor Emérito.

Como antecedentes científicos hay que mencionar que los primeros estudios del proceso de fecundación *in vitro* en mamíferos se remontan a 1935 cuando Pincus<sup>13</sup> estableció las condiciones experimentales que permitían la maduración *in vitro* de los ovocitos de coneja. Un cuarto de siglo después, en 1959, Chang<sup>14</sup> obtuvo embriones viables de conejo tras la fecundación *in vitro* de ovocitos madurados *in vitro* que daban lugar a descendencia viable al ser transferidos al útero. Aunque al principio se creyó que era necesaria la activación (capacitación) de los espermatozoides *in vivo* (dentro del útero de la hembra), sin embargo se demostró en hámster que los espermatozoides podían ser capacitados en medios adecuados *in vitro* sin necesidad de una activación *in vivo*<sup>15</sup>.

---

<sup>13</sup> PINCUS, G.; ENZMANN, E. V. (1935) The comparative behaviour of mammalian eggs *in vivo* and *in vitro*: I. The activation of ovarian eggs. *J. Exp. Med.* 62: 665-675.

<sup>14</sup> CHANG, M. C. (1959) Fertilization of rabbit ova *in vitro*. *Nature*. 184: 466-467.

<sup>15</sup> YANAGIMACHI, R.; CHANG, M. C. (1963) Fertilization of hamster eggs *in vitro*. *Nature*. 200: 281-282.

Como se ha mencionado anteriormente, el galardonado Dr. Edwards estuvo trabajando durante varios años en la década de 1950 en Edimburgo en temas de fisiología reproductiva del ratón, especialmente en la maduración de ovocitos. Por ello, su formación era la adecuada cuando al final de la década de los 50 se le encargó en el National Institute for Medical Research de Londres que desarrollara un método que pudiera aliviar el problema de la infertilidad humana.

Para afrontar con éxito el proceso de fecundación in vitro en la especie humana había que solucionar varios problemas: 1) controlar el proceso de maduración de los ovocitos, 2) conseguir extraerlos en el estadio de desarrollo adecuado para la fecundación, 3) activar (capacitar) los espermatozoides in vitro, 4) definir las condiciones experimentales que promueven la fecundación y las primeras etapas del desarrollo embrionario in vitro, y 5) poner a punto las técnicas que permitan transferir los embriones obtenidos al útero de la mujer. Los primeros frutos de sus investigaciones los obtuvo Edwards en 1965 cuando descubrió que los ovocitos humanos necesitan 24 horas de incubación in vitro antes de iniciar el proceso de maduración<sup>16</sup> y en 1969 cuando utilizó con éxito las condiciones de cultivo para la capacitación de los espermatozoides que les permitiera la fecundación de ovocitos madurados in vitro<sup>17</sup>. Sin embargo, los embriones obtenidos no progresaban más allá del estadio de dos células. Por ello decidió que los ovocitos a utilizar deberían completar su proceso de maduración in vivo, pero el nuevo problema radicaba en cómo extraer de los ovarios los ovocitos maduros. Este obstáculo fue resuelto cuando se asoció con el ginecólogo Dr. Patrick C. Steptoe quien, en 1968, había puesto a punto la técnica de laparoscopia que permite extraer de los ovarios de la mujer ovocitos madurados in vivo<sup>18</sup>. No tengo la menor duda de que, si hubiera vivido, el Dr. Steptoe habría compartido el Premio Nobel con el Dr. Edwards.

El premio se le concedió al Dr. Edwards casi cuarenta años después de que publicara en 1970 y 1971 en colaboración con el Dr. Steptoe los primeros trabajos científicos que describían la obtención de embriones humanos por fecundación in vitro (FIV) que eran capaces de desarrollarse hasta la fase de 8-, 16 células e, incluso, blastocisto<sup>19</sup>. Tras estos éxitos científicos solicitaron una

---

<sup>16</sup> EDWARDS, R. G. (1965) Maturation in vitro of mouse, sheep, cow, pig, rhesus monkey and human ovarian oocytes. *Nature*. 208: 349-351.

EDWARDS, R. G. (1965) Maturation in vitro of human ovarian oocytes. *The Lancet*. 2: 926-929.

<sup>17</sup> EDWARDS, R. G.; BAVISTER, B. D.; STEPTOE, P. C. (1969) Early stages of fertilization in vitro of human oocytes matured in vitro. *Nature*. 221: 632-635.

<sup>18</sup> STEPTOE, P. C. (1968) Laparoscopy and ovulation. *Lancet*. 2: 913.

<sup>19</sup> STEPTOE, P. C.; EDWARDS, R. G. (1970) Laparoscopic recovery of preovulatory human oocytes after priming of ovaries with gonadotrophins. *Lancet*. 1: 683-689.

EDWARDS, R. G.; STEPTOE, P. C.; PURDY, J. M. (1970) Fertilization and cleavage in vitro of preovulator human oocytes. *Nature*. 227: 1307-1309.

subvención a largo plazo al Medical Research Council para continuar sus investigaciones que, sin embargo, les fue denegada en abril de 1971 “...debido a que se tienen serias dudas sobre los aspectos éticos de dicha investigación en seres humanos, muy en especial de los experimentos relacionados con la implantación de los óvulos fecundados in vitro en las mujeres...También se han expresado reservas sobre la legitimidad del usar la laparoscopia con objetivos puramente experimentales. En consecuencia, hemos tenido que dar por desestimada su solicitud” (transcrito en referencia<sup>22</sup>, págs. 140-141). Para seguir adelante necesitaron fondos privados.

Tras más de cien intentos fallidos de transferencia de embriones al útero de la mujer, en 1976 transfirieron a una mujer un embrión FIV que no llegó a término porque se produjo un embarazo extrauterino<sup>20</sup>; sin embargo, más tarde, el 25 de julio de 1978 nació en el Hospital de Oldham Louise Joy Brown –el primer “bebé probeta” del mundo– sin anomalía alguna<sup>21</sup>. Es interesante resaltar que, años después, la propia Louise Joy Brown ha sido madre sin tener que recurrir a las técnicas de fecundación in vitro. Edwards y Steptoe escribieron en 1980 una narración autobiográfica de gran interés sobre los primeros años de sus investigaciones<sup>22</sup> cuya lectura es apasionante.

En los años siguientes Edwards y Steptoe, que habían creado su propia clínica en Cambridge (Bourn Hall Clinic), refinaron la técnica y la extendieron por todo el mundo: en 1983 habían nacido ya por FIV en su clínica 139 niños, llegando a 1.000 en 1986. Por esta época habían nacido otros mil niños FIV en otros países. Ante el impacto social que supuso el nacimiento de Louise Joy Brown, el Gobierno del Reino Unido puso en marcha la Comisión Warnok para que analizara la cuestión. Al Informe Warnok hecho público en 1984 siguió la aprobación en 1990 de la *Human Fertilisation and Embryology Act* en el Reino Unido y la creación en 1991 de la *Human Fertilisation and Embryology Authority* como organismo responsable en dicho país de los temas referentes a la reproducción humana.

La concesión del Premio Nobel, a pesar de los años transcurridos, fue para honrar en vida al Dr. Edwards (tenía entonces 85 años) y reconocer al mismo tiempo que la fecundación in vitro basada en sus pioneras investigaciones junto con el Dr. Steptoe han supuesto un paso importante en la Medicina Reproduc-

---

STEPTOE, P. C.; EDWARDS, R. G.; PURDY, J. M. (1971) Human blastocysts grown in culture. *Nature*. 229: 132-133.

<sup>20</sup> STEPTOE, P. C.; EDWARDS, R. G. (1976) Reimplantation of a human embryo with subsequent tubal pregnancy. *Lancet*. 1: 880-882.

<sup>21</sup> STEPTOE, P. C.; EDWARDS, R. G. (1978) Birth after the reimplantation of a human embryo. *Lancet*. 2: 366.

<sup>22</sup> EDWARDS, R.; STEPTOE, P. C. (1980) A matter of life, *Hutchinson & Co. (Publishers) Ltd., London* (traducido al español por J. Adsuar, “Cuestión de vida”, *Editorial Argos Vergara, S. A., Barcelona*, 1980).

tiva. Las estadísticas mundiales indican que un 10% o más de las parejas son infértiles, que el 30-40% de los tratamientos FIV tiene éxito y que en muchos países con buen nivel médico los nacimientos mediante la técnica FIV suponen el 2-3% del total de nacimientos. Al día de hoy se estima que han nacido en el mundo unos 4.000.000 de niños por las técnicas de fecundación in vitro.

En España, el primer nacimiento por fecundación in vitro (la niña Victoria Anna) se produjo el 12 de julio de 1984 en el Instituto Dexeus de Barcelona (Dr. Pedro Barri, ginecólogo, y Dra. Anna Veiga, bióloga). Desde entonces y hasta 2009 se han producido más de 8.000 nacimientos por FIV en dicho Instituto. Según el estudio realizado por Barri y Veiga<sup>23</sup> al conmemorarse los 25 años del nacimiento de Victoria Anna, actualmente, la edad media de la mujer que se somete a una FIV es de 36,7 años, aunque más de la cuarta parte superan los 40 años. En 2008, solamente el 8,4% de las mujeres atendidas en el Instituto Dexeus eran menores de 30 años, el 40,6% mayores de 35 años y el 26,6% mayores de 40 años. Como causas de la infertilidad se atribuyen en un 37,8% a la mujer, en el 36,7% al varón, en un 9% a ambos y en un 16,4% a causas desconocidas. Así como hace 25 años la tasa de embarazo tras FIV era de un 15-20%, hoy se ha duplicado al 35-40% (la tasa media europea se estima en un 30%), que son cifras superiores a las del rendimiento reproductivo natural de la especie humana. Obviamente, la edad de la mujer influye mucho en el resultado de la técnica: en menores de 35 años el éxito es de un 46% mientras que en mayores de 40 años se reduce a un 10%. Finalmente, la tasa de embarazos múltiples ha disminuido: en 2008, el 78,1% de los embarazos fue de feto único, el 20,1% fue embarazo gemelar y el 1,8% fueron trillizos.

En Europa, los últimos datos estadísticos de 20 países publicados por la Sociedad Europea para la Reproducción y Embriología Humana (ESHRE, 2010)<sup>24</sup>, corresponden a 2006, habiéndose obtenido los siguientes resultados:

- En 998 clínicas de 32 países se utilizaron técnicas de reproducción asistida en 458.759 ciclos: FIV, 117.318 ciclos; ICSI, 232.844; transferencia de embriones congelados (DCT), 86.059; donación de ovocitos (ovodonaciones), 12.685; ovocitos congelados, 3.498; maduración de ovocitos in vitro, 247; diagnóstico genético preimplantacional (DGP), 6.561.
- Inseminación artificial con semen de pareja (IAC), 134.261 ciclos (9,2% de partos en mujeres de menos de 40 años); Inseminación artificial con semen de donante (IAD), 24.339 ciclos.

---

<sup>23</sup> BARRI, P. N.; VEIGA, A. (2009) Victoria Anna, la primera niña concebida por fecundación in vitro en España, cumple 25 años. *Página web Salud de la Mujer Dexeus, Departamento de Obstetricia, Ginecología y Reproducción, USP Institut Universitari Dexeus, Barcelona.*

<sup>24</sup> ESHRE (J. de MOUZON *et al.*). (2010) Assisted reproductive technology in Europe, 2006: results generated from European registers by ESHRE. *Human Reproduction*. doi:10.1093/hum-rep/deq124, pp. 1-12.



- En 20 países, con un total de 422,5 millones de habitantes, se utilizaron técnicas de reproducción asistida en 359.110 ciclos (850 ciclos por millón de habitantes). Las tasas de gestación clínica para la FIV fueron 29,0% por aspiración y 32,4% por transferencia realizadas, mientras que para la ICSI fueron 29,9% y 33,0%, respectivamente. La proporción de partos simples, dobles y triples en las técnicas FIV e ICSI fue del 79,2%, 19,9% y 0,9%, respectivamente.
- En 2006, España era el tercer país europeo en FIV, solamente por detrás de Francia y Alemania: se hicieron más de 50.000 tratamientos FIV que dieron lugar a unas 26.000 transferencias embrionarias, resultando más de 5.600 partos.

En España, los últimos datos estadísticos de la fecundación in vitro (FIV, ICSI, DCT, ovodonación, DGP) corresponden al año 2008 y están recogidos en el último registro de la Sociedad Española de Fertilidad (SEF) del año 2010<sup>25</sup>. A pesar de que la normativa legal exige a los centros acreditados de Reproducción Humana Asistida que proporcionen los datos clínicos, la realidad es otra puesto que de 185 centros acreditados en el año 2002, el informe estadístico final realizado por la SEF solamente ha podido utilizar los datos de 90 centros (menos del 50%), 66 privados y 24 públicos. Se recogen a continuación algunos datos relativos al año 2008:

- Se sometieron a estimulación hormonal de la ovulación un total de 22.053 pacientes y 3.015 donantes.
- Número de ciclos: FIV/ICSI, 26.246 (68,6%); DCT, 6.997 (18,3%); ovodonación, 4.068 (10,6%); DGP, 721 (1,9%); ovocitos congelados, 199 (0,5%); maduración de ovocitos in vitro, 14 (0,03%).
- 19.721 ciclos con transferencia de embriones: FIV, 2.197; ICSI, 15.447; FIV+ICSI, 2.077. La inyección intracitoplásmica de espermatozoides (ICSI) fue la técnica más utilizada (78,1%).
- Ciclos con transferencia de DCT (descongelación y criotransferencia): 5.764 transferencias embrionarias procedentes de 6.973 descongelaciones (82,7%).
- Transferencia de embriones procedentes de ovodonación: 3.880 (FIV, 295; ICSI, 3.241; FIV+ICSI, 344).
- Causas de esterilidad: Factor tubárico/femenino: 20,1%; factor masculino, 29,5%; causas mixtas, 24,4%; causas desconocidas, 12%.
- Número de embriones transferidos en ciclos FIV/ICSI: 41.105 embriones transferidos en 19.721 transferencias (2,1 embriones/transferencia). En el

---

<sup>25</sup> REGISTRO SEF. (2010) Registro FIV-ICSI de la Sociedad Española de Fertilidad. Año 2008.

- 14,2% de los casos sólo se transfirió un embrión, en el 63,2% de los casos se transfirieron 2 embriones y en el 22,6% se transfirieron 3 embriones.
- Número de embriones transferidos en ciclos de DCT: 11.559 embriones transferidos en 5.764 transferencias (2 embriones/transferencia). En el 21,5% de los casos se transfirió un solo embrión, en el 56,5% de los casos se transfirieron 2 embriones y en el 22% se transfirieron 3 embriones.
  - Número de embriones transferidos en ciclos de ovodonación: 8.328 embriones transferidos en 3.880 transferencias (2,1 embriones/transferencia). En el 5,4% de los casos sólo se transfirió un embrión, en el 74,6% de los casos se transfirieron 2 embriones en el 20% se transfirieron 3 embriones.
  - Distribución de pacientes (ciclos) por grupos de edad:

<b>Edad (años)</b>	<b>Óvulos propios (FIV, ICSI, FIV+ICSI) (N=24.447)</b>	<b>DCT (N=6.294)</b>	<b>Receptoras de ovocitos (N = 4.008)</b>
≤ 29	8,0%	6,4%	2,4%
30-34	34,9%	31,9%	11,5%
35-39	43,7%	39,1%	28,8%
40-44	12,8%	17,7%	39,9%
≥ 45	0,7%	4,9%	17,3%

- Tasas de embarazo (%) en los ciclos FIV/ICSI:

	<b>FIV</b>	<b>ICSI</b>	<b>FIV+ICSI</b>	<b>Total</b>
Total embarazos	793	5.881	937	7.611
% embarazo/ciclo	27,2	30,6	37,7	30,9
% embarazo/punción	31,4	33,9	41,6	34,4
% embarazo/transferencia	36,1	38,1	45,1	38,6

- Tasas de embarazo (%) en ciclos DCT:

	<b>FIV</b>	<b>ICSI</b>	<b>FIV+ICSI</b>	<b>Total</b>
Total embarazos	190	1.203	196	1.589
% embarazo/descongelación	21,5	22,7	24,6	22,8
% embarazo/transferencia	26,8	27,5	29,1	27,6

- Tasas de embarazo (%) por ciclo en la ovodonación con embriones FIV/ICSI:

	<b>FIV</b>	<b>ICSI</b>	<b>FIV+ICSI</b>	<b>Total</b>
Total embarazos	165	1.676	206	2.047
% embarazo/ciclo	54,6	49,3	55,8	50,3
% embarazo/transferencia	55,9	51,7	59,9	52,8

- Tasas de embarazo (%) por ciclo por grupos de edad:

<b>Edad (años)</b>	<b>Embarazos en fresco</b>	<b>Embarazos por DCT</b>	<b>Embarazos por ovodonación</b>
≤ 29	813 (40,4%)	95 (23,5%)	47 (48,5%)
30-34	3.205 (36,8%)	515 (25,7%)	234 (50,9%)
35-39	3.018 (27,8%)	506 (20,6%)	576 (50,7%)
40-44	543 (18,0%)	230 (20,7%)	790 (49,4%)
≥ 45	5 (3,4%)	64 (20,8%)	371 (53,4%)

- Tasa de embarazo de maduración ovocitaria in vitro:

Total embarazos	8
% embarazos /aspiración	57,1%
% embarazos/transferencia	57,1%

- Tasa de embarazo con ovocitos congelados:

Total embarazos	48
% embarazos/descongelación	24,1%
% embarazos/transferencia	26,2%

- Evolución de las gestaciones:

	<b>FIV</b>	<b>ICSI</b>	<b>FIV+ICSI</b>	<b>DCT</b>	<b>Ovodonación</b>
Gestaciones clínicas	787	5.859	926	1.589	2.046
Abortos	126 (16,6%)	950 (17,9%)	174 (20,3%)	370 (24,8%)	378 (19,9%)
Ectópicos	13 (1,7%)	73 (1,4%)	15 (1,7%)	77 (5,2%)	62 (2,7%)
Evolución desconocida	26 (3,4%)	542 (10,2%)	68 (7,9%)	96 (6,4%)	147 (7,7%)

- Multiplicidad de las gestaciones:

	<b>FIV</b>	<b>ICSI</b>	<b>FIV+ICSI</b>	<b>DCT</b>	<b>Ovodonación</b>
Gestaciones	774	5.786	911	1.512	1.994
Gestación simple	602 (77,8%)	4.417 (76,3%)	653 (71,7%)	1.262 (83,5%)	1.411 (70,8%)
Gestación doble	158 (20,4%)	1.274 (22,0%)	238 (26,1%)	244 (16,1%)	552 (27,7%)
Gestación triple	14 (1,8%)	95 (1,6%)	20 (2,2%)	6 (0,4%)	31 (1,6%)

- Multiplicidad de los partos:

	<b>Ciclos en fresco</b>	<b>Ciclos DCT</b>	<b>Ciclos ovodonación</b>	<b>Totales</b>
Partos totales	4.522	854	1.277	6.653
Simple	3.405 (75,3%)	691 (80,9%)	874 (68,4%)	4.970 (74,7%)
Doble	1.075 (23,8%)	159 (18,6%)	388 (30,4%)	1.622 (24,4%)
Triple	42 (0,9%)	4 (0,5%)	15 (1,2%)	61 (0,9%)

- Ovocitos totales: Usados en reproducción en fresco, 155.072; crioconservados, 515.
- Parámetros de excelencia en ciclos en fresco: Como parámetro de excelencia en ciclos en fresco se ha considerado el cociente del número de partos entre el número de embriones transferidos (independientemente del número de niños nacidos en un parto):
  - Total de embriones transferidos en ciclos en fresco: 41.105, en 19.721 transferencias (2,1 embriones/transferencia).
  - 2.793 transferencias de un solo embrión (14,0%); 12.474 transferencias de 2 embriones (63,0%), 4.456 transferencias de 3 embriones (23,0%).
  - 7.611 gestaciones (39 gestaciones por cada 100 transferencias); 5.672 gestaciones únicas (29 gestaciones únicas por cada 100 transferencias).
  - 4.522 partos (23 partos por cada 100 transferencias; 59 partos por cada 100 gestación); 3.405 partos únicos (7 partos únicos por cada 100 transferencias); 1.075 partos dobles (55 partos dobles por cada 1.000 transferencias); 42 partos triples (21 partos triples por cada 10.000 transferencias).

Ante la nueva realidad social española se han promulgado sucesivas normativas legales: Ley 35/1988, sobre Técnicas de Reproducción Asistida; Real Decreto 415/1997 por el que se crea la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida; Ley 45/2003, por la que se modifica la Ley 35/1988; Ley 14/2006, sobre técnicas de reproducción humana asistida y la Ley 14/2007 de investigación biomédica que he tenido ocasión de comentar desde el punto de vista bioético en trabajos previos<sup>26</sup>.

Finalmente, hay que señalar que las investigaciones de los Dres. Edwards y Steptoe han sido la herramienta de trabajo utilizada por muchos científicos en campos como el del manejo de las células troncales pluripotentes embrionarias humanas<sup>27</sup>.

La concesión del Premio Nobel a la fecundación in vitro humana, personalizada en su descubridor el Dr. Edwards, ha reavivado el debate bioético sobre la utilización de dicha técnica. El problema bioético es muy complejo y aunque no es esta la ocasión de abordar el tema en profundidad, no puedo eludir hacer algún comentario.

En primer lugar hay que resaltar que la obsesión científica del Dr. Edwards era solucionar el problema de la infertilidad en las parejas humanas, aliviando su sufrimiento vital; por ello, hizo frente a las muchas presiones que, por motivos éticos, recibía en contra de sus investigaciones. En relación con la valoración ética de la “prueba y error” en la investigación clínica humana es importante reconocer que los primeros experimentos clínicos suelen conducir al fracaso: en el caso de Edwards y Steptoe, más de cien intentos antes de que naciera Louise Joy Brown. Cuando se argumenta que son muchas vidas humanas perdidas no debe olvidarse que el 60-70% de vidas humanas concebidas normalmente abortan espontáneamente en distintas fases de desarrollo embrionario. Por otro lado, habría que valorar positivamente que gracias a la FIV han nacido 4.000.000 de personas que sin la técnica en cuestión no hubieran existido. A mí me resultó impactante leer los comentarios y agradecimientos dirigidos al Dr. Edwards aparecidos en la página web de la Fundación Nobel con ocasión del premio.

¿El Dr. Edwards abrió una puerta que nunca debió abrirse? En Bioética sabemos que cuando se abre una puerta, no se vuelve a cerrar y que además existe el problema del “plano resbaladizo”; es decir, es muy difícil parar. Por

---

<sup>26</sup> LACADENA, J. R. (2006) La Ley 14/2006 sobre Técnicas de Reproducción Humana Asistida: consideraciones científicas y éticas. *Rev. Der. Gen. H.* 24: 157-184.

LACADENA, J. R. (2007) La Ley 14/2007 de Investigación Biomédica: algunos comentarios sobre aspectos éticos y científicos. *Rev. Der. Gen. H.* 27: 13-35.

<sup>27</sup> THOMSON, J. A.; ITSKOVITZ-ELDOR, J.; SHAPIRO, S. S.; WAKNITZ, M. A.; SWIERGIEL, J. J.; MARSHALL, V. S.; JONES, J. M. (1998) Embryonic stem cells derived from human blastocysts. *Science.* 282: 1145-1147.

otro lado, sabemos que “a nuevos progresos científicos, nuevos retos éticos”. Por eso, cuando se valora éticamente el descubrimiento de una nueva técnica es importante distinguir lo que es la técnica en si y lo que es el uso que se haga de ella. No se puede negar que en el caso de la fecundación in vitro los aspectos conflictivos que se han derivado son éticamente importantes: embriones sobrantes (crioconservación), selección de embriones (diagnóstico genético preimplantacional), utilización de embriones en experimentación (células troncales embrionarias), etc.

### III.3. Diagnóstico genético preimplantacional

#### III.3.1. Aspectos generales

No cabe duda que la fecundación in vitro (FIV) es un avance clínico importante para la sociedad moderna porque contribuye a remediar muchos de los casos de infertilidad que con tan alta frecuencia se dan entre las parejas humanas. Siguiendo la máxima de que “a nuevos progresos científicos, nuevos retos éticos”, la FIV plantea una serie de problemas bioéticos importantes, como son la *experimentación con los embriones sobrantes* de los programas de reproducción asistida o la *selección de embriones* tras un *diagnóstico genético preimplantacional* (DGP).

En la técnica de fecundación in vitro, el DGP se realiza extrayendo una o dos células (*blastómeros*) de un embrión en estadio de 4-6-8 células que pueden ser analizadas posteriormente mediante técnicas cromosómicas (por ejemplo, *hibridación in situ con fluorescencia*, FISH) o moleculares (*reacción en cadena de la polimerasa*, PCR). La viabilidad del embrión no se ve afectada por la escisión de uno o dos blastómeros. Una vez realizado el diagnóstico se decide su eliminación si es desfavorable o su transferencia al útero de la mujer si es favorable. Es importante señalar que puede existir un error en el diagnóstico pues, por ejemplo, en el caso de utilizar la técnica PCR se estima que puede haber hasta un 8% de fallos.

En España, la Ley 14/2006, sobre técnicas de reproducción humana asistida, en el artículo 12.1 dice que

“Los centros debidamente autorizados podrán practicar técnicas de diagnóstico preimplantacional para:

a) La detección de enfermedades hereditarias graves, de aparición precoz y no susceptibles de tratamiento curativo posnatal con arreglo a los conocimientos científicos actuales, con objeto de llevar a cabo la selección embrionaria de los preembriones no afectados para su transferencia.

b) La detección de otras alteraciones que puedan comprometer la viabilidad del preembrión.

La aplicación de las técnicas de diagnóstico preimplantacional en estos casos deberá comunicarse a la autoridad sanitaria correspondiente, que informará de ella a la Comisión Nacional de Reproducción Humana.”

Obsérvese que dice que se “informará a la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida” (CNRHA), no que ésta tenga que hacer un informe previo y menos aún que dicho informe sea favorable. Se trata de informar a posteriori; de hecho, el artículo 20.5 dice que

“la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida deberá ser informada, con una periodicidad al menos semestral, de las prácticas de diagnóstico preimplantacional que se lleven a cabo conforme a lo dispuesto en el artículo 12.1”.

El artículo 3.4 del Real Decreto 42/2010, de 15 de enero (BOE de 4 de febrero de 2010) por el que se regula la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida, dice que entre sus funciones está la de

“estudiar, actualizar y proponer listas de enfermedades genéticas y hereditarias que puedan ser objeto de diagnóstico genético preimplantatorio, reúnan dudas o incertidumbres acerca de su inclusión en los supuestos recogidos en el artículo 12.1 de la Ley 14/2006.”

Esas “dudas o incertidumbres” que menciona el Real Decreto pueden referirse a la interpretación de los términos “grave” o “precoz” o bien a aquellos casos en los que la constitución genética (genotipo) no determina de forma inexorable un fenotipo de enfermedad.

Siguiendo la literalidad de la ley, el DGP sólo podría aplicarse en casos de “enfermedades hereditarias graves, de aparición precoz y no susceptibles de tratamiento curativo posnatal”, asumiendo que se trata de enfermedades monogénicas y que, por tanto, los individuos con fenotipo mutante padecerían inexorablemente la enfermedad. Así, podrían citarse algunas distrofias musculares, la corea de Huntington, enfermedades de la sangre como la beta-talasemia o la anemia de Fanconi, enfermedades ligadas al cromosoma X como la hemofilia o la agammaglobulinemia, etc. De hecho, en España se han descrito ya un centenar de casos de aplicación del DGP en programas de fecundación in vitro de hospitales públicos en los que se seleccionan los embriones sanos para ser transferidos al útero de la mujer. Ante esta normativa legislativa, ya se han producido varios casos en los que, utilizando el lenguaje de los medios de comunicación, “se ha roto la cadena familiar de muchas patologías” o “se ha liberado a las familias de un gen deletéreo”.

Otra situación distinta es cuando la mutación génica puede originar la enfermedad con una cierta probabilidad, pero no con certeza. Este es el caso, por ejemplo, del cáncer de mama producido por las mutaciones BRCA1 y BRCA2. Se ha comprobado que en España la mutación BRCA1 apareció en más de un 5% de los 16.000 cánceres de mama analizados. No obstante, la relación causa-efecto (gen-enfermedad) no es del 100% pues se estima que so-

lamente un 60% de las mujeres portadoras de la mutación desarrollarán cáncer de mama y un 20% cáncer de ovario.

Con estos precedentes, en abril de 2009 la CNRHA autorizó por primera vez la aplicación del DGP a una mujer con antecedentes familiares de un cáncer de mama muy agresivo producido por la mutación BRCA1: seis mujeres de su familia lo habían padecido a edades muy tempranas y tres de ellas habían fallecido. La CNRHA autorizó que a esta mujer se le pudiera seleccionar un embrión sin el gen BRCA1. La cuestión bioética que se plantea es la siguiente: ¿por qué esta mujer iba a exponer a una futura hija al riesgo de padecer un cáncer de mama, pudiendo evitarlo? No obstante, como decía un cibernauta en la red al comentar este caso<sup>28</sup>, “la auténtica paradoja es que si los padres de esta mujer hubieran hecho lo que ella quiere hacer, no tendría este dilema porque no existiría. Habría que preguntarle a ella si prefiere ser ella misma, aún con la amenaza de ese posible cáncer, o preferiría no haber existido en absoluto.” El problema bioético es evidente si aceptamos que el fin no justifica los medios.

Desde el punto de vista jurídico, la decisión tomada por la CNRHA (y repetida en términos análogos en marzo de 2010) bordea el límite establecido por la ley ya que, por un lado, el cáncer, con toda su gravedad, tiene su tratamiento terapéutico con tasas crecientes de éxito y, por otro lado, la relación causa-efecto no es absoluta sino que se manejan probabilidades (predisposición o susceptibilidad a contraer la enfermedad). En este último aspecto, es posible que una probabilidad del 70% o del 60% de desarrollar la enfermedad parezca razonable para justificar la autorización del DGP, pero la cuestión es hasta qué cifra se podría rebajar esa frontera de la probabilidad: ¿el 50%, 40%, 30% o incluso inferior?

### ***III.3.2. Selección de embriones con fines terapéuticos<sup>29</sup>***

El tema de la selección de embriones con fines terapéuticos lo he tratado ya en dos ocasiones diferentes: en 2004<sup>30</sup>, cuando surgió en España la contro-

---

<sup>28</sup> BENITO, E. de; PRATS, J.; AMBROJO, J. C. (2009) Probablemente sanos. *El País Digital*, *Madrimasd*, 23/04/2009. <http://www.madrimasd.org>

<sup>29</sup> El presente apartado está tomado de LACADENA, J. R. (2009) Selección de embriones con fines terapéuticos: una reflexión bioética. *Moralia*. 32: 69-84.

<sup>30</sup> LACADENA, J. R. (2004) Controversia en España sobre la utilización del diagnóstico genético preimplantacional en la selección de embriones con fines terapéuticos. *Página web "Genética y Bioética"*, Centro Nacional de Información y Comunicación Educativa (CNICE), Ministerio de Educación y Ciencia. <http://w3.cnice.mec.es/tematicas/genetica> (Junio 2004).

LACADENA, J. R. (2004) Comentario al debate sobre la reforma de la ley de reproducción asistida (Selección de embriones humanos con fines terapéuticos), en: J. MASÍÁ (ed.) Pruebas genéticas. Genética, Derecho y Ética. *Col. Dilemas Éticos de la Medicina Actual*, Univ. Pontificia Comillas - Editorial Desclee de Brouwer, Madrid - Bilbao, pp. 169-186.

LACADENA, J. R. (2004) La selección de embriones con fines terapéuticos: Un nuevo debate en torno al diagnóstico genético preimplantacional. *Vida Nueva*. 2.428: 8-10.



versia y la presión social a favor de la legalización de la técnica, y en 2008<sup>31</sup>, cuando se anunció el nacimiento en España del primer bebé obtenido por fecundación in vitro (FIV) y seleccionado genéticamente por ser sano e histocompatible con un hermano enfermo al que se trataba de curar. Necesariamente tendré que basar este artículo en aquellos.

La historia de la selección de embriones con fines terapéuticos comenzó el 29 agosto de 2000 con el nacimiento en Denver, Colorado, USA, de Adam Nash el primer niño genéticamente seleccionado concebido para curar a su hermana Molly de 6 años afecta de anemia de Fanconi.

La anemia de Fanconi es una enfermedad hereditaria rara (por ejemplo, en España se estima que la padecen 120 niños) producida por una mutación autosómica recesiva. Esto quiere decir que si los dos miembros de una pareja son sanos pero portadores de la mutación (es decir, son heterocigotos *Aa*, hablando en términos genéticos), la probabilidad de que un hijo suyo (niño o niña) padezca la enfermedad por ser homocigoto recesivo (*aa*) es de un 25%. Ante esta situación, Jack y Lisa Nash, que querían salvar a su hija enferma, decidieron concebir un hijo sano que pudiera ser donante de su hermana. Pero ¿cómo podían tener la certeza de que el nuevo hijo naciera sano ante esa elevada probabilidad del 25% de que padeciera también la anemia de Fanconi como su hermana? Para ello recurrieron a la FIV y selección de embriones.

En el caso de la familia Nash, al parecer la pareja produjo 15 embriones de los cuales 13 se descartaron por tener la anomalía genética y de los otros dos sanos uno se transfirió al útero de la madre, dando lugar a una gestación normal que culminó el día 29 de Agosto con el nacimiento de Adam, sano y genéticamente compatible con su hermana Molly. Un mes después (el 27 de Septiembre) se realizó el trasplante de células troncales del cordón umbilical de Adam a su hermana enferma. Generalmente, se considera que la probabilidad de curación puede ser alta (80-90%).

Desde el punto de vista científico-técnico es importante indicar que cuando se trata de buscar el nacimiento del nuevo hijo que, además de no padecer la enfermedad recesiva (la anemia de Fanconi, por ejemplo), tenga un genotipo HLA<sup>32</sup> (*haplotipo*) compatible con su hermano enfermo para que sea efectivo el trasplante de células troncales hematopoyéticas procedentes de la sangre de su cordón umbilical, entran en juego las siguientes probabilidades:

- la probabilidad de que el embrión producido por la pareja *Aa* x *Aa* sea sano –es decir, que no sea homocigoto recesivo *aa*– es  $\frac{3}{4}$ ;

---

<sup>31</sup> LACADENA, J. R. (2008) El fin no justifica los medios. *El Mundo* (15 octubre 2008).  
LACADENA, J. R. (2008) Selección de embriones con fines terapéuticos: El fin no justifica los medios. *Vida Nueva*. 2. 633: 35.

<sup>32</sup> El sistema HLA (por *human leucocyte antigen*) o *sistema principal de histocompatibilidad* es responsable del sistema inmune.

- la probabilidad de que el nuevo embrión sea histocompatible con su hermano enfermo es, en el mejor de los casos,  $\frac{1}{4}$  porque si para el sistema HLA los padres son  $A_1A_2$  y  $A_3A_4$ , los genotipos de la descendencia pueden ser  $A_1A_3$ ,  $A_1A_4$ ,  $A_2A_3$  y  $A_2A_4$ , donde  $A_1$ ,  $A_2$ ,  $A_3$  y  $A_4$  en realidad representan combinaciones génicas de los loci *HLA-A*, *HLA-B*, *HLA-C* y *HLA-D* entre los cuales podría haber recombinación, en cuyo caso la probabilidad de encontrar el haplotipo compatible disminuiría;
- la probabilidad de que el embrión seleccionado por ser sano y compatible llegue a nacer tras ser transferido al útero de la madre se puede estimar en un 25% ( $\frac{1}{4}$ ).

En consecuencia, la probabilidad final teórica resultante de tener el niño que interesa (sano e histocompatible) es  $\frac{3}{4} \times \frac{1}{4} \times \frac{1}{4} = \frac{3}{64}$ ; es decir, aproximadamente el 5% (1 de cada 21) de los embriones obtenidos por FIV. Este dato es importante porque hay que tenerlo como referente en la discusión ética y legal de la cuestión.

Otro dato científico-técnico adicional interesante es que se estima que la probabilidad de que dos personas cualesquiera no emparentadas genéticamente presenten un genotipo HLA compatible es de  $\frac{1}{20.000}$ ; de ahí la conveniencia de buscar la histocompatibilidad entre hermanos. Por otro lado habría que mencionar también la importancia de los bancos de muestras de cordón umbilical porque si la muestra llega a ser muy numerosa, entonces la posibilidad de obtener una muestra con haplotipo compatible haría innecesaria la técnica de selección de embriones. ¿Por qué no se introduce esta valoración en la controversia social suscitada?

Años más tarde, en mayo de 2004, Verlinski y colaboradores<sup>33</sup> informaron del nacimiento de 5 niños sanos e histocompatibles para curar a hermanos afectados de diferentes enfermedades (leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide aguda y anemia de Diamond-Blackfan). Su estudio implicó a 9 parejas de las que se obtuvieron 199 embriones genéticamente sanos de los que 45 (23%) resultaron ser HLA histocompatibles (HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-D) con sus hermanos enfermos. De los 45 embriones, 28 fueron transferidos al útero de las correspondientes madres y sólo 5 llegaron a término (2,5% de los 199 iniciales). El total de la experimentación clínica se basó en 12-13 ciclos por mujer con 10-15 embriones por ciclo experimental. Con estos datos, se podría hacer la estimación teórica de que el número total de embriones manejados en esta experimentación clínica oscilaría entre un mínimo de 1.080 (9 mujeres x 12 ciclos x 10 embriones) y un máximo de 1.755 (9 mujeres x 13 ciclos x 15 embriones). Estas cifras estimativas son útiles para hacernos caer en la cuenta

---

<sup>33</sup> VERLINSKY, Y.; RECHITSKY, S.; SHARAPOVA, T.; MORRIS, R.; TARANISSI, M.; KULIEV, A. (2004) Preimplantation HLA testing. *JAMA*. 291: 2079-2085.

de que cuando se habla de “embriones seleccionados”, que es el aspecto positivo, no se habla de los numerosos embriones eliminados o perdidos que es la cara negativa de moneda.

Datos actuales indican que a nivel mundial no existen más que unos 20 niños seleccionados genéticamente mediante DGP nacidos para curar a un hermano enfermo<sup>34</sup>, lo cual indica la dificultad de aplicar la técnica.

### *La selección de embriones con fines terapéuticos en España*

En el presente contexto, lo primero que hay que decir es que en España la sociedad es proclive a la técnica del diagnóstico genético preimplantacional (DGP) como lo prueba la encuesta hecha pública en julio de 2003 por la Fundación BBVA<sup>35</sup> respecto a la opinión en la sociedad española sobre la realización del DGP en un programa de FIV. Se consideraron las tres situaciones siguientes: 1) para saber si el futuro niño o niña puede padecer alguna enfermedad genética grave y en ese caso evitar su implantación y desarrollo en el útero; 2) para que una pareja con enfermedades genéticas pueda saber el hijo o hija tendrá la misma enfermedad y, en su caso, no seguir adelante con su implantación; y 3) para conocer el sexo de los hijos y, si no coincidiera con el sexo que se quiere tener, poder decidir que el embrión no se implante en el útero de la madre. Los valores medios de aceptación de tales técnicas de los 1.500 ciudadanos encuestados fueron, respectivamente, de 7,5; 7,4 y 2,7 (todos ellos sobre 10). En una encuesta posterior sobre células troncales y embriones humanos hecha pública en 2008 por la misma fundación se aprecia que la opinión de los españoles sigue “cosificando” al embrión humano, siendo más partidarios de su utilización en experimentación<sup>36</sup>.

Las respuestas respecto a la selección o eliminación de los embriones obtenidos por FIV “por causas genéticas justificadas” eran coherentes con la valoración moral que los mismos encuestados hacían sobre el embrión en sus primeras fases de desarrollo (embrión preimplantatorio), tal como tuve ocasión de comentar en otros escritos previos<sup>37</sup>. Nos guste o no, esta es la realidad

---

<sup>34</sup> Dato mencionado en el diario *El País* (www.elpais.com, 28 octubre 2008).

<sup>35</sup> FUNDACIÓN BBVA, UNIDAD DE ESTUDIOS DE OPINIÓN PÚBLICA, *Estudio Europeo de Biotecnología*, 2003.

<sup>36</sup> LACADENA, J. R. (2008) Actitudes hacia la investigación con células troncales embrionarias: II Estudio de Biotecnología de la Fundación BBVA (2008). *Página web “Genética y Bioética”*, Centro Nacional de Información y Comunicación Educativa (CNICE), Ministerio de Educación y Ciencia. <http://w3.cnice.mec.es/tematicas/genetica> (Febrero, 2008).

LACADENA, J. R. (2009) Actitud social hacia la investigación con células troncales embrionarias en la unión europea. *Revista de Bioética Latinoamericana*, vol. 2, nº 2, <http://www.saber.ula.ve/revistabioetica> (septiembre 2008-febrero 2009).

<sup>37</sup> LACADENA, J. R. (2003) La opinión de los españoles sobre la experimentación con embriones humanos en el contexto europeo. *Página web “Genética y Bioética”*, Centro Nacional de Información y Comunicación Educativa (CNICE), Ministerio de Educación y Ciencia. <http://w3.cnice.mec.es/tematicas/genetica> (Noviembre, 2003).

actual de la sociedad española. De hecho, en España ya la Ley 35/1988 sobre Técnicas de Reproducción Asistida autorizaba el DGP porque en el Artículo 12.1 decía que “toda intervención sobre el preembrión, vivo, in vitro, con fines diagnósticos, no podrá tener otra finalidad que la valoración de *su* viabilidad o no, o la detección de enfermedades hereditarias, a fin de tratarlas, si ello es posible, o de *desaconsejar su transferencia para procrear*” (la *cursiva* es mía).

Por eso, quizá, pueda decirse que es frecuente en los tratamientos de FIV que los padres pidan la realización del DGP, aunque debe quedar bien claro que en ningún caso se deberá hacer en contra de su voluntad. En cualquier caso, es importante desde el punto de vista bioético destacar que un proceso de selección de embriones implica la eliminación de otros. No es extraño que aparezcan en los medios de comunicación historias de familias que han recurrido al DGP para evitar que sus hijos nazcan con enfermedades genéticas de las que los padres son portadores. No hay duda que en la sociedad se está “cosificando” al embrión humano preimplantatorio y, a fuerza de repetirlo, se llega a crear un ambiente social favorable y de aceptación de tales prácticas.

En España, la historia de la selección de embriones con fines terapéuticos empezó en julio de 2003 cuando el Instituto Valenciano de Infertilidad (IVI) solicitó a la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida (CNRHA) la licitud de la aplicación de técnicas de reproducción asistida y posterior análisis de los embriones obtenidos en dos supuestos diferentes: parejas con un hijo afecto de una enfermedad hereditaria y parejas que tienen un hijo afecto de una enfermedad adquirida (no genética). En el primer caso, entre los embriones sanos se seleccionarán aquellos cuyo genotipo para el sistema principal de histocompatibilidad (haplotipo HLA) sea compatible con el de su hermano enfermo; en el segundo caso, solamente será preciso hacer la selección de los embriones en función de su histocompatibilidad puesto que no se trata de una enfermedad genética. Como se mencionaba antes, la técnica consistiría en extraer uno o dos blastómeros de un embrión en estadio de 8 células y realizar el DGP correspondiente.

La solicitud del informe a la CNRHA se debió a que la Ley 35/1988 sobre Técnicas de Reproducción Asistida entonces vigente prohibía realizar el DGP con fines terapéuticos; es decir, no para beneficiar o influir en la transferencia o no del propio embrión sino en función de los intereses –valga la expresión– de un tercero (el hermano enfermo). Por tanto, si se hubiera querido autorizar las técnicas con estos fines debería modificarse la Ley.

---

LACADENA, J. R. (2004) La percepción europea y la realidad española sobre la experimentación con embriones humanos: a propósito de la euro-encuesta de la fundación BBVA y la Ley española de modificación de la Ley sobre Técnicas de Reproducción Asistida, en: F.J. Alarcos (ed.) *La moral cristiana como propuesta. Homenaje al profesor Eduardo López Azpitarte S. J., San Pablo, Madrid*, pp. 431-460.

En numerosas ocasiones he puesto de manifiesto que detrás de la *manipulación genética* también puede haber una *manipulación social*. En efecto, en el mes de mayo de 2004 se vivió en España, a mi juicio, una situación de manipulación social por la presión de los medios de comunicación escritos y audiovisuales en relación con los casos de varias familias españolas que tienen algún hijo afectado de una enfermedad genética (anemia de Fanconi, por ejemplo) o adquirida (leucemia) y querían que se les autorizase el poder seleccionar en un programa de FIV los embriones que, siendo sanos, además fueran HLA compatibles y pudieran ser donantes de sus hermanos enfermos, bien sea utilizando las células troncales del cordón umbilical bien sea actuando ellos mismos como donantes directos para un trasplante posterior de médula ósea. Todos fuimos conscientes de la presión simultánea ejercida “casualmente” por programas de televisión (debates en TVE1, “Informe Semanal” de TVE1, Tele 5), reportajes periodísticos y entrevistas (El País, El Mundo), programas de radio, etc. y muchos de ellos en los días previos al 24 de mayo en que había de reunirse la CNRHA y en el que se iba a tratar el tema en cuestión para elevar un informe al Ministerio de Sanidad y Consumo.

Lo mismo que hace unos años, en el fragor de la batalla legal y social del aborto, se utilizaban a veces películas terroríficas para defender la postura antiabortista, en el debate actual sobre la utilización o no de las células troncales embrionarias en la terapia celular de la Medicina Regenerativa también se han producido situaciones equiparables a la anterior (aunque de signo contrario) cuando se han llevado a personas afectadas por enfermedades que quizá pudieran ser curadas con dicha terapia para que comparecieran como testigos en los foros de debate y que con su presencia pudieran influir en el ánimo de los legisladores. Otro ejemplo de manipulación social fue el anuncio de un *spot* publicitario televisivo en el que el actor (ya fallecido) que encarnaba a Superman, que entonces padecía una tetraplejía a causa de un accidente, aparecía en un silla de ruedas y tras unas palabras en *off* relativas a la utilización de las células troncales en la terapia celular de la Medicina Regenerativa, Superman se levantaba de su silla de ruedas y comenzaba a volar.

En el caso de la selección de embriones con fines terapéuticos, en los reportajes o debates televisivos se presentaban los dramas humanos de tal manera que afectarían a la sensibilidad de los telespectadores y, de esa manera, se fuera preparando el caldo de cultivo social a favor de la aplicación de tales técnicas. Ya he dicho anteriormente, que detrás de la manipulación genética también puede haber una manipulación social.

La cuestión es que hubo que esperar dos años hasta que se aprobó la nueva Ley 14/2006 sobre Técnicas de reproducción humana asistida que en su artículo 12.2 autoriza la técnica “caso por caso”, tal como se recoge a continuación:

Artículo 12. *Diagnóstico preimplantacional*

2. La aplicación de técnicas de diagnóstico preimplantacional para cualquier otra finalidad no comprendida en el párrafo anterior, o cuando se pretendan practicar en combinación con la determinación de los antígenos de histocompatibilidad de los preembriones *in vitro* con fines terapéuticos para terceros, requerirá de la autorización expresa, caso a caso, de la autoridad sanitaria correspondiente, previo informe favorable de la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida, que deberá evaluar las características clínicas, terapéuticas y sociales de cada caso.

Aunque hasta ahora no se ha planteado el caso, podría suceder que “el tercero” fuera uno de los padres y que ellos mismos decidieran tener su nuevo embrión para beneficiarse alguno de ellos o, incluso, que fuera para alguien sin nexo familiar alguno. De cualquier manera, es una medida prudente que el texto legal diga que la autorización correspondiente se dará tras el estudio de las implicaciones éticas y sociales de cada caso que se plantee; es decir, se trata de estudiar caso por caso, sin generalizar la situación y, lógicamente, estos últimos supuestos deberían ser rechazados.

¿Cuál es la situación en España? El 12 de octubre de 2008 nació Javier en el Hospital Virgen del Rocío de Sevilla, el primer niño genéticamente seleccionado nacido en España tras haberse realizado íntegramente en nuestro país todas las técnicas necesarias (fecundación *in vitro* y diagnóstico genético preimplantatorio) para asegurar que era genéticamente sano y tenía un haplotipo HLA que le hacía histocompatible con su hermano Andrés, de seis años, que padece la enfermedad de la beta-talasemia, una grave enfermedad de la sangre. Ello fue motivo de numerosas entrevistas, comentarios y debates en los medios de comunicación social en los que se mostraban las posturas a favor o en contra de lo sucedido.

Este caso de Sevilla fue uno entre las más de treinta solicitudes llegadas a la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida poco tiempo después de ser aprobada la Ley 14/2006 sobre Técnicas de reproducción humana asistida (31 solicitudes de las que sólo 8 fueron autorizadas en principio, 17 sometidas a reconsideración y el resto denegadas por una u otra causa).

Antes que este caso ha habido en España otros cuatro más que se llevaron a cabo en el extranjero (Universidad Libre de Bruselas y Genetics Institute de Chicago), unos porque eran anteriores a la aprobación de la ley española –y por tanto forzosos– y otros porque los padres, para evitar la lentitud de los trámites españoles (varios meses desde que se inicia el proceso), decidieron recurrir a los laboratorios extranjeros. En el cuadro adjunto se indican algunos detalles:

Familia	Año del DGP Laboratorio	Edad hermano enfermo	Enfermedad	Transferencia células troncales
1	2005 RGI Chicago	16 años	Beta-talasemia	Cordón umbilical y médula ósea (2006)
2	2006 RGI Chicago	12 años	Anemia de Fanconi	Cordón umbilical y médula ósea (2007)
3	2007 2008 (mellizas) Univ. L. Bruselas	5 años 11 y 15 años	Síndrome de Duncan Síndrome de Duncan	Cordón umbilical (2007) Pendiente
4	2008 Univ. L. Bruselas	4 años	Leucemia	Cordón umbilical (2008)

Es importante destacar que en dos de los cuatro casos no bastó la transferencia de células troncales de la sangre del cordón umbilical del recién nacido donante y hubo que recurrir a un posterior trasplante de su médula ósea, lo cual supone un agravante ético del problema.

Como dato adicional se puede decir que desde 2005 han sido 40 parejas españolas las que han solicitado información a la Universidad Libre de Bruselas de las que 14 iniciaron el tratamiento, logrando tres hijos. Hubo además 8 embarazos a los que se perdió la pista al regreso a España.

### *Aspectos éticos*

Antes de iniciar cualquier reflexión, debemos tener siempre presente que se trata de situaciones humanas dramáticas y que, como tales, todas las personas implicadas en la discusión merecen nuestro absoluto respeto y comprensión, lo cual no quita que se deba hacer una reflexión serena y objetiva.

Cuando los medios de comunicación se hicieron eco de la noticia utilizaban expresiones como las siguientes: ha nacido el primer bebé seleccionado genéticamente “para” curar a su hermano enfermo o ha nacido “para” curar a su hermano. Por otro lado, la madre declaraba a un periódico que el hermano enfermo, de seis años, “es consciente” de que el hermano recién nacido puede salvarle la vida. Ante tales afirmaciones podemos inferir el problema ético que encierra toda esta cuestión.

Hasta aquí hemos venido relatando simplemente los hechos, pero ¿cuál puede ser su valoración ética? En términos kantianos, *el ser humano es un fin en sí mismo, no un mero medio*. En este contexto, me parece importante matizar que no hay que confundir la expresión kantiana original “...no es un mero medio” con la otra interpretación que a veces se hace “...no es meramente un medio”, que supondría que, además de ser un fin en sí mismo, también puede

ser un medio. Esta afirmación nos lleva a preguntar si es ético concebir un hijo para salvar la vida de un hermano.

Aunque algunos rechazan la selección de embriones con fines terapéuticos por considerarla inmersa dentro de una filosofía utilitarista, otros, por el contrario, la aceptan porque consideran que en este caso el fin sí justifica los medios, en el entendimiento de que el nuevo hijo concebido va a ser querido por sí mismo, independientemente de la intencionalidad con la que fuera concebido y de si su venida al mundo resulta o no eficaz para el fin terapéutico propuesto. De hecho, incluso, la valoración ética de esta decisión puede resultar superior a la de aquellos casos en los que la pareja tiene la descendencia de forma inesperada o, en el peor de los casos, de forma no deseada.

Cuando se plantea el caso de los padres que quieren seleccionar un embrión sano e histocompatible para que pueda ser donante de su hermano enfermo se suele argumentar que normalmente la probabilidad de éxito de la transferencia de las células del cordón umbilical es muy alta (próxima al 90%) y que, por tanto, ahí termina la historia, pero no se hace referencia ni se reflexiona sobre qué ocurriría si ese primer trasplante o transferencia falla (como se ha indicado en el cuadro anterior): ¿quedará el nuevo hermano como “reservorio” vivo permanente para nuevos y dolorosos trasplantes de médula ósea. Ya no es el cordón umbilical del recién nacido, sino el niño de edad creciente que se puede llegar a sentir instrumentalizado en bien de su hermano.

En el presente contexto no hay que olvidar “la carga psicológica de los niños nacidos para salvar vidas” como señalaba Angela Boto<sup>38</sup>, recogiendo diversas opiniones de otros tantos psicólogos:

- “Cuando se decide tener un hijo tiene que haber un deseo; de esta forma los padres le transmiten unas expectativas de futuro. Estos niños [seleccionados] tienen una carga añadida que el resto no tiene. Sus expectativas están unidas a las de su hermano enfermo” (Marta Galligó, Psicóloga infantil y del adolescente de la Associació Parlament, Barcelona).
- “En circunstancias normales es frecuente que los hermanos sanos de niños enfermos se rebelen porque la vida familiar ha estado centrada alrededor del segundo” (M. Galligó). ¿Qué no sucedería en el caso que nos ocupa?
- “La esencia de una infancia feliz es la despreocupación ... imponerle una responsabilidad salvadora pesaría como una losa sobre su crecimiento, dándole la impresión que le han robado la infancia” (Kevin Lluch).
- “Por bienintencionada que haya sido la decisión, [los individuos seleccionados] sentirán el impulso de querer ser otra cosa y vivirán conflictos con los padres y el hermano enfermo en un extremo y la libre realización

---

<sup>38</sup> BOTO, A. (2004) Artículo publicado en el diario *El País* (24 mayo 2004).



personal en el otro. Ello generará una culpabilidad de consecuencias incalculables” (Kevin Lluch).

- “Tener hijos con una finalidad concreta es contrario a la naturaleza humana porque un aspecto fundamental de ésta es la libertad de elección” (José Luis González Rivera, Jefe de Psiquiatría de la Fundación Jiménez Díaz, Madrid).

Ante las opiniones expresadas por los expertos, podría recordarse aquí la película “La decisión de Anne”<sup>39</sup>, estrenada en España en 2010, en la que, a pesar de su corta edad, Anne sabe que fue concebida para salvar a su hermana Kate, enferma de leucemia, planteando las relaciones familiares entre ellas dos, sus padres y su hermano. Anne, que había actuado como donante de su hermana en múltiples ocasiones más o menos dolorosas ante el fracaso del cordón umbilical, denuncia a sus padres y reclama su “emancipación médica”, argumentando que tiene derecho a decidir sobre su propio cuerpo y su salud. En otras palabras, se niega a seguir siendo instrumentalizada. El problema bioético que plantea es el principio kantiano de que “el hombre es un fin en sí mismo, no un mero medio”.

El otro problema ético fundamental que plantea la selección de embriones es, obviamente, que lleva implícita la posible eliminación de los otros embriones que no reúnen el estándar requerido. Es evidente que la valoración ética de la selección preimplantacional dependerá del estatuto ético del embrión preimplantatorio de menos de catorce días, cuando no tiene aún establecidas sus propiedades de *unicidad* (ser único e irrepetible) y de *unidad* (ser uno solo) que caracterizan su individualización. Aquí también habría que plantearse, además, qué hacer con los embriones que, siendo genéticamente sanos, no son histocompatibles. La película antes referida no plantea la cuestión ética de los embriones, únicamente le interesa la cuestión de la “emancipación médica”.

Como ya se ha mencionado anteriormente, aunque hasta ahora no se ha planteado el caso, podría suceder que “el tercero” (beneficiario) que menciona el Art.12.2 de la Ley 14/2006 fuera uno de los padres y que ellos mismos decidieran tener su nuevo embrión para beneficiarse alguno de ellos o, incluso, que fuera para alguien sin nexo familiar alguno. Sin duda, la valoración ética empeoraría.

Cuando se argumenta que ante la vida de un niño cualquier método es válido, podemos preguntarnos si no hay otros medios de buscar su salud como puede ser, por ejemplo, buscar alguna muestra histocompatible en bancos de cordón umbilical. Si la muestra es suficientemente grande, siempre puede encontrarse la adecuada aunque la probabilidad de histocompatibilidad genética

---

<sup>39</sup> NICK CASSAVETES Director, protagonizada por CAMERON DÍAZ, ABIGAIL BRESLIN y ALEC BALDWIN, USA 2009.

entre individuos no emparentados sea muy pequeña. Hasta ahora, los cordones umbilicales de los recién nacidos iban normalmente al cubo de los desperdicios, ¿no sería factible regular jurídicamente la obligatoriedad de conservar muestras de las células troncales extraídas de la sangre del cordón umbilical de todos los recién nacidos aunque el costo sanitario fuera importante?

### III.4. Reflexiones éticas: del imperativo categórico kantiano al imperativo tecnológico

Siempre se ha dicho que “a nuevos avances científicos, nuevos problemas éticos”, pero que intentar detener el avance científico es imposible ya que es como querer poner puertas al campo, porque “todo lo que se pueda hacer, se hará” o, dicho con más contundencia, “porque todo lo que se pueda hacer, hay que hacerlo”, cayendo en el *imperativo tecnológico* de un *fundamentalismo científico*. Cuando muchas veces se oye decir que el fundamentalismo religioso es un obstáculo para el progreso de la ciencia, habría que tener en cuenta también que muchos científicos han hecho de la ciencia su religión cayendo en un auténtico fundamentalismo científico. Así, decía Hans Jonas en su obra *El Principio de Responsabilidad*<sup>40</sup>:

“La tesis de partida de este libro es que la promesa de la técnica moderna se ha convertido en una amenaza, o que la amenaza ha quedado indisolublemente asociada a la promesa ... Lo que hoy puede hacer el hombre —y después, en el ejercicio insoslayable de ese poder, tiene que seguir haciendo— carece de parangón en la experiencia pasada”.

Un ejemplo real de la tesis de Jonas lo podemos encontrar, por ejemplo, en la ley española 14/2007 de Investigación biomédica cuando dice en su exposición de motivos —en definitiva, donde se explica la filosofía de la ley— que “la investigación con gametos, embriones o células embrionarias *se ha hecho imprescindible* [la *cursiva* es mía] en el ámbito de la terapia celular y la medicina regenerativa”, cayendo en el imperativo tecnológico de que “todo lo que se pueda hacer, hay que hacerlo”, como señalaba anteriormente. Éticamente sabemos que “no todo lo que es técnicamente posible, puede que sea éticamente deseable”, que “el fin no justifica los medios” y que “el hombre es un fin en sí mismo y no un mero medio”.

En este contexto parece oportuno recordar alguna postura crítica respecto al avance “ciego” de la ciencia, siendo muy paradigmático el caso de Jacques Testart, biólogo francés y padre científico de la primera niña probeta nacida en Francia en 1982. Testart mostró su postura crítica ante los derroteros por los

---

<sup>40</sup> JONAS, H. (1979) *El Principio de Responsabilidad*. Ensayo de una ética para la civilización tecnológica. Editorial Herder, Barcelona.

que han derivado las técnicas de reproducción humana asistida, manifestando su opinión contraria “a cualquier forma de diagnóstico preimplantatorio, esté o no justificada”<sup>41</sup>. Su “*j’arrête*” –“me detengo”– causó un gran impacto en la bioética y en la comunidad científica. Desde entonces se ha mostrado muy crítico con la “eugenesia médica” en relación con la “procreación medicalizada” y el diagnóstico genético preimplantacional<sup>42</sup>.

Su declaración “reivindico una lógica del no descubrimiento, una ética de la no investigación”<sup>43</sup> plantea un nuevo enfoque en la bioética que debería ser analizado y reflexionado en profundidad. En numerosas ocasiones he manifestado el interés que podría tener la confrontación entre la ética de la no-investigación de Testart y la ética de la responsabilidad en relación con los derechos de las generaciones futuras de Hans Jonas. En dicha reflexión habría que tener en cuenta también las consecuencias que una decisión negativa tendría para las generaciones futuras. Por ejemplo, ¿qué pensaríamos las generaciones actuales si, como consecuencia de los primeros fracasos en los trasplantes de corazón hace 43 años, los organismos internacionales hubieran decidido prohibirlos como atentatorios a la ética médica? Actualizando la controversia, por ejemplo, ¿no piensan lo mismo los que actualmente defienden el uso de las células troncales embrionarias en la terapia celular de la Medicina Regenerativa del futuro?

#### IV. GENÓMICA

Todo el mundo sabe que la información genética está contenida en el ADN de los organismos, pero quizá no todos saben que dicha información consiste, sencillamente, en la ordenación secuencial de las bases nitrogenadas (adenina, timina, guanina, citosina) presentes en el segmento de ADN que constituye un gen. Por medio de una clave de codificación (el llamado código genético), la secuencia de bases nitrogenadas en el ADN determina, a través de los procesos de transcripción y de traducción, la secuencia de aminoácidos que constituyen las proteínas que los genes codifican y, por tanto, su especificidad funcional. De ahí la importancia que tuvo el descubrimiento en la década de los setenta del siglo pasado de las técnicas de secuenciación del ADN que permiten “leer” directamente la información genética que lleva el ADN. Sus inven-

---

<sup>41</sup> TESTART, J. (1986) *L’oeuf transparent*, Flammarion Coll. Champs (traducido al español en 1988).

<sup>42</sup> TESTART, J. (1993) *La procréation médicalisée*, Flammarion Coll. Dominos.

TESTART, J. (1998) *La eugenesia médica: una cuestión de actualidad*. *Rev. Der. Gen. Hum.*, 8:21-27.

<sup>43</sup> CONAN, E. (1986) Jacques Testart. *La Nación* (Buenos Aires), 23 octubre 1986.

tores, Sanger<sup>44</sup> y Gilbert<sup>45</sup>, fueron galardonados por ello con el Premio Nobel en 1980.

El término *Genómica* (*Genomics*) fue introducido por Roderick en 1986<sup>46</sup> y hecho oficial por McKusick y Ruddle al año siguiente<sup>47</sup>. La Genómica, nacida como una rama de la Genética en 1995, puede definirse como la “disección molecular del genoma de los organismos” –entendiendo por genoma el total del ADN de un juego cromosómico completo– y con ella se va conociendo la secuencia total de las bases que componen los genomas de los organismos desde las bacterias a los mamíferos, siendo el Proyecto Genoma Humano su máxima expresión. Dentro de la Genómica cabe distinguir la *Genómica estructural* (secuenciación pura y simple de los genomas), la *Genómica funcional* (saber para qué sirven las secuencias conocidas), la *Genómica comparada* (análisis y comparación evolutiva de los genomas de los organismos), la *Genómica ambiental* y la *Metagenómica* (estudio genómico de la biodiversidad invisible) y la *Genómica sintética* (síntesis artificial de genomas con la intención de producir nuevas formas de vida).

Desde sus comienzos en 1995, la Genómica ha seguido una marcha imparable llegando a situarse en el “centro de la Biología”, en palabras de Lander y Weinberg<sup>48</sup> (“Genómica: viaje al centro de la Biología”, parafraseando el título de la conocida novela de Julio Verne). Por su parte, Victor McKusick, uno de los grandes científicos del campo de la Genética Humana, decía<sup>49</sup>:

“los laboratorios genómicos serán el lugar de formación de los científicos del futuro: nueva raza de científicos preparados para capitalizar tanto la revolución de la Genética Molecular como la revolución de la computación. Ellos serán los líderes de la Biología del siglo XXI”.

---

<sup>44</sup> SANGER, F.; COULSON, A. R. (1975) A rapid method for determining sequences in DNA by primed synthesis with DNA polymerase. *J. Mol. Biol.* 94: 441-448.

SANGER, F.; NICKLEN, S.; COULSON, A. R. (1977) DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 74: 5463-5467.

<sup>45</sup> MAXAM, A. M.; GILBERT, W. (1977) A new method for sequencing DNA. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 74: 560-564.

<sup>46</sup> El nombre de Genómica se le atribuye a Thomas H. Roderick con ocasión de un congreso sobre mapeo completo del genoma humano que tuvo lugar en Maryland en 1986, sugiriendo el nombre de “*Genomics*” para una nueva revista científica tal como se mantiene en la actualidad.

<sup>47</sup> MCKUSICK, V. A.; RUDDLE, F. H. (1987) A new discipline, a new name, a new journal. *Genomics.* 1: 1-2.

<sup>48</sup> LANDER, E. S; WEINBERG, R.A. (2000) Genomics: journey to the center of Biology. *Science.* 287: 1777-1782.

<sup>49</sup> MCKUSICK, V. (1992) The Human Genome Project: Plans, status, and applications in Biology. En *Gene mapping. Using law and ethics as guides* (eds. G. J. Annas and S. Elias), Oxford University Press. pp. 18-42.

La investigación biológica actual se puede hacer en sistemas *in vivo*, *in vitro* o, últimamente, *in silico*; es decir, electrónicamente, usando los ordenadores. Esto me recuerda, sin ánimo de ofender a nadie, aquella clasificación de los biólogos en “biólogos de bata” (los que trabajan en el laboratorio), “biólogos de bota” (los que trabajan en el campo) y “biólogos de tecla” (los que realizan su investigación en Bioinformática).

Tras unos antecedentes de secuenciación en los que se aplicaron las técnicas de Sanger a la secuenciación de genomas de virus y ADN mitocondrial (fago  $\Phi$ X174: 5.386 b<sup>50</sup>, ADNmt humano: 16.569 pb<sup>51</sup>, fago  $\lambda$ : 48.502 pb, virus Epstein-Barr: 172.281pb), puede decirse que la Genómica comenzó a partir de 1995 en que se secuenciaron los primeros genomas bacterianos, al día de hoy son más de mil los organismos cuyos genomas han sido secuenciados. A continuación se indican algunos de ellos:

### **Bacterias: primeros genomas secuenciados**

- *Haemophilus influenzae*: 1.830.137 pb (Fleischmann, ..., Venter, 1995<sup>52</sup>)
- *Mycoplasma genitalium*: 580.070 pb (Fraser, ..., Venter, 1995<sup>53</sup>)
- *Methanococcus jannaschii*: 1.660.000 pb (Bult, ..., Venter, 1996<sup>54</sup>)
- *Helicobacter pylori*: 1.667.867 pb (Tomb, ..., Venter, 1997<sup>55</sup>)
- *Escherichia coli*: 4.639.221 pb (Blattner, ..., Shao, 1997<sup>56</sup>)
- *Bacillus subtilis*: 4.214.810 pb (Kunst et al., 1997<sup>57</sup>)
- *Treponema pallidum*: 1.138.006 pb (Fraser, ... Venter, 1998<sup>58</sup>)
- etc. (varios cientos)

---

<sup>50</sup> SANGER, F.; AIR, G. M.; BARRELL, B. G.; BROWN, N. L.; COULSON, A. R.; FIDES, J. C.; HUTCHISON, C. V. III; SLOCOMBE, P. M.; SMITH, M. (1977) Nucleotide sequence of bacteriophage  $\Phi$ X174. *DNA. Nature.* 265: 687-695.

<sup>51</sup> ANDERSON, S.; BANKIER, A. T.; BARRELL, B. G.; DE BRUIJN, M. H. L.; COULSON, A. R.; DROUIN, J.; EPERON, I. C.; NIERLICH, D. P.; ROE, B. A.; SANGER, F.; SCHREIER, P. H.; SMITH, A. J. H.; STANDEN, R.; YOUNG, I. G. (1981) Sequence and organization of the human mitochondrial genome. *Nature.* 290: 457-465.

<sup>52</sup> FLEISCHMANN, R. D. ... VENTER, J. C. (1995) Whole-genome random sequencing and assembly of *Haemophilus influenzae*. *Science.* 269: 496-512.

<sup>53</sup> FRASER, C. M. ... VENTER, J. C. (1995) The minimal gene complement of *Mycoplasma genitalium*. *Science.* 270: 397-403.

<sup>54</sup> BULT, C. J. ... VENTER, J. C. (1996) Complete genome sequence of the methanogenic archeon, *Methanococcus jannaschii*. *Science.* 372: 1058-1073.

<sup>55</sup> TOMB, J.-F. ... VENTER, J. C. (1997) The complete genome sequence of the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Nature.* 388: 539-547.

<sup>56</sup> BLATTNER, F. R. ... SHAO, Y. (1997) The complete genome sequence of *Escherichia coli* K-12. *Science.* 277: 1453-1462.

<sup>57</sup> KUNST, F. et al. (1997) The complete genome sequence of the gram-positive bacterium *Bacillus subtilis*. *Nature.* 390: 249-256.

<sup>58</sup> FRASER, C. M. ... VENTER, J. C. (1998) Complete genome sequence of *Treponema pallidum*, the syphilis spirochete. *Science.* 281: 375-388.

### **Organismos eucarióticos secuenciados**

- Alga unicelular Diatomea (*Thalassiosira pseudonana*): 34,5 Mpb (2004)
- Levadura (*Saccharomyces cerevisiae*): 12.052.000 pb (1996)
- Levadura (*Schizosaccharomyces pombe*): 12.462.637 pb (2002)
- Hongo (*Aspergillus nidulans*): 30.068.514 pb (2005)
- Hongo (*Aspergillus fumigatus*): 27.980.910 pb (2005)
- Hongo (*Aspergillus oryzae*): 37.047.050 pb (2005)
- Hongo añublo del arroz (*Magnaporthe grisea*): 37.878.070 pb (2005)
- Arroz (*Oryza sativa* ssp. *japonica* e *indica*): 420 Mpb y 466 Mpb (2002)
- Álamo negro (*Populus trichocarpa*): 485 Mpb (2006)
- Uva (*Vitis vinifera*): 487 Mpb (2007)
- Sorgo (*Sorghum bicolor*): 730 Mpb (2009)
- Maíz (*Zea mays*): 2.300 Mpb (2009)
- Soja (*Glycine max*): 1.100 Mpb (2010)
- Trigo (*Triticum aestivum*): 17.000 Mpb (2010)
- Protozoo Ameba (*Dictyostelium discoideum*): 8.100.000 pb
- Protista (*Trichomonas vaginalis*): 160 Mpb (2007)
- Protista (*Giardia lamblia*, parásito intestinal): 11,7 Mpb (2007)
- Gusano nematodo (*Caenorhabditis elegans*): 97 Mpb (1998)
- Nematodo filarial parásito (*Brugia malayi*, elefantiasis): 90 Mpb (2007)
- Insecto mosca del vinagre (*Drosophila melanogaster*): 120 Mpb (2000)
- Insecto Drosophila (*Drosophila pseudoobscura*): ≈120 Mpb (2005)
- Insecto Drosophila (*D. sachellia*, *simulans*, *yakuba*, *erecta*, *ananas-sae*, *persimilis*, *willistoni*, *mojavensis*, *virilis*, *grimshavi*): ≈120 Mpb (2007)
- Insecto mosquito (*Aedes aegypti*, fiebre amarilla, dengue): 1.380 Mpb (2007)
- Insecto abeja (*Apis mellifera*): 236 Mpb (2006)
- Insecto mosquito (*Anopheles gambiae*, malaria): 278 Mpb (2002)
- Protozoo malaria (*Plasmodium falciparum*): 22 Mpb (2002)
- Crustáceo pulga de agua (*Daphnia pulex*): 200 Mpb (2005)

### **Genomas de vertebrados secuenciados**

- Pez globo japonés (*Fugu rubripes*): 365 Mpb (2002)
- Pez globo (*Tetraodon nigroviridis*): 300 Mpb (2004)
- Gallo rojo de la jungla (*Gallus gallus*): 1.000 Mpb (2004)
- Zari güeya (marsupial, *Monodelphis domestica*): 3.475 Mpb (2007)
- Ratón (*Mus musculus*): 2.500 Mpb (2002)

- Rata (*Rattus norvegicus*): 2.750 Mpb (2004)
- Perro (*Canis familiaris*): 2.400 Mpb (2005)
- Cerdo (*Sus scrofa domesticus*): 3.400 Mpb (2009)
- Caballo (*Equus caballus*): 2.700 Mpb (2009)
- Vaca (*Bos taurus*): 2.870 Mpb (2009)
- Macaco rhesus (*Macaca mulatta*): 2.870 Mpb (2007)
- Chimpancé (*Pan troglodytes*): 2.800 Mpb (2005)
- Hombre (*Homo sapiens*): 3.000 Mpb (90% del genoma, 2001; 99%, 2004)

## IV.1. Proyecto Genoma Humano

### IV.1.1. Aspectos generales

Como señalaba McKusick, la obra de Anatomía de Andrés Vesalio (1515-1564) *De fabrica humani corporis* (1543) sirvió de base a la Fisiología de Harvey (1628) y a la Anatomía Patológica de Morgagni (1761), pudiendo considerarse, en definitiva, como fundamento de la Anatomía Moderna. De forma análoga, el mapa genético que se va a conocer a través del Proyecto Genoma Humano (PGH) va a constituir una base importante de la medicina del futuro, la que algunos autores han denominado Medicina Predictiva y Medicina Genómica. El producto final del proyecto será un mapa de referencia y secuencias que constituirá el “libro de consulta” para la biología humana y la medicina de los siglos venideros; todo ello teniendo en cuenta que -a pesar de la variabilidad genética de las poblaciones humanas- parece claro que la cantidad y calidad de variación no es tanta como para producir confusión al ensamblar los datos y construir el mapa de referencia del genoma humano. Decía el premio Nobel J.D. Watson que

“nunca se encontrará un conjunto de libros de instrucción más importante. Cuando sean finalmente interpretados, los mensajes genéticos codificados dentro de nuestro ADN nos proporcionarán las últimas respuestas a los cuestionamientos químicos de la existencia humana. No solamente nos ayudarán a comprender cómo funcionamos como seres sanos, sino que también nos explicarán, a nivel químico, el papel de los factores genéticos en una multitud de enfermedades -como el cáncer, la enfermedad de Alzheimer y la esquizofrenia- que disminuyen la [calidad de] vida individual de millones de personas.”

Cuando se concedió el Premio Príncipe de Asturias de Investigación Científica y Técnica 2001, escribí un breve comentario en un periódico que titulé “Crónica de un premio anunciado”, parafraseando el título de una conocida novela. Lo que quería significar mi comentario es que, por merecido, a nadie pudo extrañar que el premio recayera en cinco investigadores que son los má-

ximos responsables de que el Proyecto Genoma Humano cubriera su primera singladura: la secuencia casi completa (más de un 90%) de los tres mil millones de bases nitrogenadas que constituyen el genoma humano.

En la carrera científica del Proyecto Genoma Humano ha habido dos contendientes; por un lado, el grupo oficial –International Human Genome Sequencing Consortium– coordinado por el norteamericano Francis Collins que incluía veinte grupos de investigación de seis países (USA, Reino Unido, Francia, Alemania, Japón y China) y, por otro lado, la empresa privada Celera Genomics que dirigía el Dr. J. Craig Venter. Junto a estos dos investigadores, la Fundación Príncipe de Asturias galardonó también a los Dres. John Sulston y Jean Weissenbach, creadores del Sanger Center de Inglaterra y del Genoscope de Francia, respectivamente, así como al Dr. Hamilton O. Smith de Celera Genomics. Puede ser interesante mencionar aquí que el Dr. Smith, galardonado con el Premio Nobel en 1978, es un colaborador más del grupo que dirige el Dr. Venter y que ambos tomaron la decisión de trabajar juntos en el Congreso que sobre “El Derecho ante el Proyecto Genoma Humano” tuvo lugar en Bilbao, en 1993, organizado por el Dr. Santiago Grisolfá.

Podría decirse que con el Proyecto Genoma Humano ha concluido la primera etapa de un largo viaje científico: es el final del principio. La segunda etapa es el *Proyecto Proteoma Humano* o *Proteómica*: el descubrimiento del significado funcional de las secuencias ya conocidas; es decir, cuáles son y qué función tienen las proteínas que tales secuencias codifican (genoma → transcryptoma → proteoma). El camino por recorrer será largo, pero su aplicación en la Medicina puede ser fabulosa. Ciertamente, con la *Genómica* se ha iniciado la era de las “ómicas”, como son la *Proteómica*, la *Metabolómica*, la *Citómica*. En este contexto no puedo dejar de mencionar la Monografía publicada en el año 2005 por esta Real Academia Nacional de Farmacia, coordinada, en colaboración, por nuestra académica de número Dra. María Cascales<sup>59</sup>, que trata las “ómicas” como nuevas tecnologías para el desarrollo de fármacos y que contiene además trabajos puntuales de académicos de número de nuestra Corporación como la propia Dra. María Cascales<sup>60</sup> y el Dr. Manuel Ortega<sup>61</sup>.

---

<sup>59</sup> CASCALES, M.; GÓMEZ-LECHÓN, M. J.; O’CONNOR, J. E. (eds.). (2005) Las Ómicas: Genómica, Proteómica, Citómica y Metabolómica. Modernas tecnologías para el desarrollo de fármacos. *Monografía XVII, Real Academia Nacional de Farmacia, Madrid*, 301 pp.

<sup>60</sup> GÓMEZ-LECHÓN, M. J.; CASCALES, M. (2005) Las ómicas en el desarrollo de nuevos fármacos. En CASCALES, M.; GÓMEZ-LECHÓN, M. J.; O’CONNOR, J. E. (eds.). Las Ómicas: Genómica, Proteómica, Citómica y Metabolómica. Modernas tecnologías para el desarrollo de fármacos. *Monografía XVII, Real Academia Nacional de Farmacia, Madrid*, pp.21-42.

<sup>61</sup> ORTEGA, M. (2005) La incidencia previsible de la medicina genómica en la mejora de la calidad de vida. En CASCALES, M.; GÓMEZ-LECHÓN, M. J.; O’CONNOR, J. E. (eds.). Las Ómicas: Genómica, Proteómica, Citómica y Metabolómica. Modernas tecnologías para el desarrollo de fármacos. *Monografía XVII, Real Academia Nacional de Farmacia, Madrid*, pp. 43-71.



Por razones de espacio, únicamente nos referiremos en este trabajo al Proyecto Genoma Humano, indicando de forma resumida diversos aspectos científicos, éticos y legales del mismo<sup>62</sup>:

#### Aspectos científicos:

##### Pasado (1984 – 1990)

- Revoluciones científicas previas: técnicas de secuenciación del ADN, cromosomas artificiales de levadura (YAC) o de bacterias (BAC), bioinformática
- Planteamiento inicial
- Definición de objetivos
- Lanzamiento internacional

##### Presente (1990 – 2006)

- Mapas genéticos (5cM-2cM)
- Mapas físicos (1ª y 2ª generación, baja y alta resolución)
- Secuenciación 2001-2004 (J.C. Venter, Celera Genomics – F. Collins, International Human Genome Sequencing Consortium)

##### Futuro (2006 - ?)

- Genómica funcional: Proteómica
- Genómica comparada
- Medicina genómica, Farmacogenómica, Toxicogenómica, Genómica nutricional

#### Secuenciación:

Se resumen a continuación los datos esenciales sobre la secuenciación del genoma humano aportados por los dos grupos de investigación:

Celera Genomics (J. Craig Venter *et al.*, 2001<sup>63</sup>)

---

<sup>62</sup> El autor ha tratado de forma detallada este tema en otras ocasiones, a las que remito al lector: LACADENA, J. R. (1996) El Proyecto Genoma Humano: Ciencia y Ética. *Jornadas Iberoamericanas de Ciencias Farmacéuticas, Real Academia de Farmacia*, pp. 5-41.

LACADENA, J. R. (2002) Genética y Bioética (Cap. 7), *Colección Cátedra de Bioética nº 6, Univ. Pontificia Comillas, Madrid, Edit. Desclée de Brouwer, Bilbao*, 719 pp.

LACADENA, J. R. (1998-2008) Página web “Genética y Bioética”, Centro Nacional de Información y Comunicación Educativa (CNICE), Ministerio de Educación y Ciencia, <http://w3.cnice.mec.es/tematicas/genetica>

<sup>63</sup> VENTER, J. C. et al. (2001) The sequence of the human genome. *Science*. 291: 1304-1351 (16 febrero 2001).

La lectura de la autobiografía de J. Craig Venter es enormemente interesante: VENTER, J. C. (2007) *A life decoded, Allen Lane, Penguin Books*, 390 pp (existe una traducción al español por Jesús Fabregat, *Espasa-Calpe, Madrid*, 2008).

- Método *whole-genome shotgun* WGS (escopeta o escopetazo, *guns-hot*)
- Secuencia de consenso de 2.910 millones de pb
- Leído 5,11 veces el genoma
- 26.588 genes (más 12.000 por computación)
- 50% de los genes dispersos en regiones con bajo contenido en G+C y separados por largos espacios no codificadores
- 75% ADN intergénico, 24% intrones, 1% exones
- Duplicaciones de grandes segmentos abundantes
- 2,1 millones polimorfismos SNPs (1/1250 pb). Menos del 1% de los SNPs producen variaciones en las proteínas

International Human Genome Sequencing Consortium (International Human Genome Sequence Consortium, Francis Collins et al., 2001<sup>64</sup>)

- 20 grupos investigación, 6 países
- Secuenciación del 94% del genoma
- 30.000-40.000 genes
- Cientos de genes procedentes de bacterias
- Grandes duplicaciones segmentales
- Más de 1,4 millones de SNPs

Secuenciación final del genoma humano (International Human Genome Sequencing Consortium, 2004<sup>65</sup>)

- 2.851.331 Kpb
- 99% de la eucromatina, 341 gaps (frente al 90% y 150.000 gaps de 2001)
- Error menor 1/100.000
- 20.000 – 25.000 genes
- Duplicaciones segmentales

En el año 2008 se lanzó el “Proyecto 1.000 Genomas” (1000 Genomes Project) a realizar por un consorcio internacional (The 1.000 Genomes Project Consortium) coordinado por Richard M. Durbin, Wellcome Trust Sanger Institute, UK. El objetivo es proporcionar un profundo análisis de las variaciones de la secuencia del genoma humano, caracterizando más del 95% de las variantes que se producen en regiones genómicas presentes con una frecuencia superior al 1% (definición de polimorfismo) en cada una de las cinco grupos

---

<sup>64</sup> INTERNATIONAL HUMAN GENOME SEQUENCING CONSORTIUM, COLLINS, F. et al. (2001) Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*. 409: 860-921.

<sup>65</sup> INTERNATIONAL HUMAN GENOME SEQUENCING CONSORTIUM. (2004) Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature*. 431: 931-945.

principales de la población mundial (Europa, Asia Oriental, Sur de Asia, África Occidental y América). El 28 de octubre de 2010 se publicaron los primeros resultados obtenidos en la fase piloto del proyecto<sup>66</sup>:

- Genomas completos (baja precisión, low-coverage) de 179 individuos de cuatro poblaciones.
- 6 genomas (alta precisión, high-coverage) de dos tríos (padre-madre-hijo), deduciéndose que en la línea germinal se producen mutaciones de sustitución de bases con una tasa de  $10^{-8}$  por pb y por generación.
- 8.140 exones en 697 individuos de siete poblaciones.
- 15 millones de SNPs, 1 millón de inserciones y deleciones cortas, 20.000 variantes estructurales (la mayoría no descrita previamente).
- Por término medio, cada persona es portadora de 250-300 variantes de pérdida de función en genes y 50-100 variantes implicadas previamente en enfermedades hereditarias.

#### ***IV.1.2. El PGH y la Medicina: la Medicina Genómica***

El desarrollo del Proyecto Genoma Humano influirá en la Medicina en algunos aspectos<sup>67</sup>, tales como:

- *La Medicina predictiva*: Hasta ahora, la Medicina ha sido preventiva, diagnóstica y terapéutica, pero a partir del desarrollo del PGH la Medicina puede ser también predictiva. Como señalaba un editorial de la revista *Bioética & Debat*<sup>68</sup>, los conocimientos derivados del PGH pueden cambiar el dicho “más vale prevenir que curar” de la Medicina Preventiva por el de “mejor predecir para evitar” que corresponde a la Medicina Predictiva o Medicina Genómica.
- *El paciente como población*: Se refiere a que la familia del paciente pueda pasar de ser una comunidad de apoyo al enfermo a ser una comunidad de personas afectadas: las familias serán consideradas como focos de enfermedad, como portadores de riesgo conocido o de enfermedad inevitable. Ello llevará consigo que las decisiones reproductivas (tener o no tener descendencia) llegarán a ser tan significativas en el pensamiento terapéutico como lo son ahora la utilización de fármacos o la cirugía. El paciente será visto quizás menos como individuo que como “unidad de población”.

---

<sup>66</sup> THE 1000 GENOMES PROJECT CONSORTIUM. (2010) A map of human genome variation from population-scale sequencing. *Nature*. 467: 1061-1073.

<sup>67</sup> JONSEN, A. R. (1991) El impacto del cartografiado del genoma humano en la relación paciente-médico. En S. Grisolia (coord.) *Proyecto Genoma Humano: Ética*. Fundación BBV, Bilbao, pp. 229-239.

<sup>68</sup> NUÑEZ-CUBERO, P. (1996) Editorial. *Bioética & Debat*, Instituto Borja de Bioética, Barcelona.

- *El problema del in-paciente*: Se refiere a aquellos casos en los que la información genética obtenida del análisis del ADN permitirá conocer a la persona afectada su futuro mucho antes de que se presenten los síntomas de una enfermedad para la cual no existe en el momento actual una terapia eficaz. Es decir, hay que distinguir entre los no-pacientes que no entran en el mundo clínico porque están sanos y los in-pacientes que, pudiendo entrar en el mundo clínico, no pueden ser curados. A este respecto hay que decir que la Asamblea Parlamentaria del Consejo de Europa se manifestó (Avis n 184, 2/2/1995) a favor de que “no se podrá proceder a tests que puedan detectar una predisposición genética a una enfermedad que se manifestará en un momento posterior de la vida y para la que no existe en la actualidad ningún tratamiento, salvo por razones de salud o de investigación científica ligada a la salud”. No obstante, hay que decir que tal voluntad no se ha recogido después en documento oficial alguno, como podría haber sido el Convención sobre los Derechos Humanos y la Biomedicina que fue elaborado por el Consejo de Europa y aprobado por su Comité de Ministros el 19 de Noviembre de 1996 y, finalmente, abierto a la firma en Oviedo el día 4 de Abril de 1997.
- *La información, ¿quién? ¿cómo? ¿cuándo? ¿a quién?*: Ante la posibilidad de saber que una persona es portadora de un gen que en el transcurso de los años desarrollará una enfermedad, se plantea la cuestión de quién, cómo, cuándo y a quién se transmite la información. Por otro lado, ¿cuáles serán las reacciones psicológicas del paciente? ¿de agresividad hacia sus progenitores? ¿de desánimo personal al sentir su vida frustrada? ¿de responsabilidad hacia su descendencia?

Las aplicaciones que ha generado el Proyecto Genoma Humano tiene que ver con lo que ha venido en llamarse *Medicina personalizada*; es decir, tener en cuenta las características del genoma de cada individuo tanto en la administración de fármacos (*Farmacogenómica*) y la toxicología (*Toxicogenómica*) como en la alimentación (*Nutrigenómica*).

#### *IV.1.2.1. Farmacogenómica*

La Farmacogenómica<sup>69</sup> se puede definir como el estudio de los efectos de los medicamentos sobre los genomas de los individuos. La Farmacogenómica constituye una poderosa estrategia en la comprensión de la enfermedad y en la caracterización de las respuestas biológicas a los medicamentos, tanto

---

<sup>69</sup> BAILEY, D. S. et al. (1999) Pharmacogenomics – it’s not just pharmacogenetics. *Curr. Opin. Biotech.* 9: 595.

desde la perspectiva de su eficacia y toxicidad como de la identificación de las diferencias entre los tejidos normales y los patológicos<sup>70</sup>. La Farmacogenómica puede tener un gran impacto en el descubrimiento de nuevos medicamentos incidiendo en diferentes áreas del proceso ya sea en la identificación de los compuestos químicos que pueden llegar a ser fármacos potenciales ya sea en la modificación y adaptación de su estructura molecular asegurando la seguridad y eficacia clínica.

Las compañías farmacéuticas de los Estados Unidos invirtieron en I+D en el año 2000 más de 26.000 millones de dólares (un 10% más que en 1999), equivalentes al 20% de los ingresos por ventas. Se estima que, por término medio, cada nuevo fármaco que se produce implicaba entonces una inversión de 500 millones de dólares (hoy se calculan 800 millones de dólares) desde que se inicia la investigación hasta que se pone en el mercado. A pesar de los elevados costos de producción los rendimientos compensan, como demuestran las estadísticas en los Estados Unidos donde se estima una prescripción media de cada medicamento por valor de 1,3 millones de dólares diarios, habiendo algún medicamento que genera ingresos por valor de 11,2 millones de dólares diarios, como ocurre con el Prilosec<sup>®</sup> que es un medicamento anti-ulceroso. En este universo farmacéutico de I+D nadie duda de que la Farmacogenómica va a jugar un papel especial.

El Proyecto Genoma Humano ha puesto de manifiesto que los genomas de dos personas distintas coinciden en el 99,9% de sus bases. En otras palabras, la variación en el 0,1% del genoma es lo que diferencia genéticamente a dos personas. De la comparación de los genomas de diferentes individuos se podrá llegar a establecer la posible relación entre determinadas regiones del genoma y la predisposición genética a ciertas enfermedades, así como identificar mutaciones que puedan explicar las diferencias entre las respuestas individuales ante la enfermedad y los tratamientos con medicamentos.

En este contexto hay que decir que el Proyecto Genoma Humano ha puesto de manifiesto la existencia de un *polimorfismo de simples nucleótidos* (SNPs) que puede ser asociado con ciertas enfermedades y respuestas a medicamentos, lo cual ha llevado a desarrollar una tecnología que permite identificar SNPs sobre secuencias de genes determinados responsables de enfermedades concretas; por ejemplo, el receptor del tromboxano A2 en el asma bronquial o la citoquina interleuquina-6 en la enfermedad de Alzheimer. Existe un amplio catálogo de SNPs en las bases de datos correspondientes.

Como se ha mencionado anteriormente, en el año 2008 se lanzó el “Proyecto 1000 Genomas” (1000 Genomes Project) a realizar por un consorcio in-

---

<sup>70</sup> FURNESS, M; POLLOCK, K. (2001) Industry and the human genome. En *Ethical eye: the human genome* (coord. J-F. Mattei), Council of Europe Publishing. pp. 85-107 (traducido al español por la Editorial Complutense).

ternacional (The 1000 Genomes Project Consortium). Con los primeros datos del proyecto, utilizando más de 6 millones de variantes genéticas, se han analizado caracteres tan dispares como el tabaquismo<sup>71</sup> o la esclerosis múltiple<sup>72</sup>.

Especial relevancia ha adquirido en los últimos años el estudio del “Genoma del cáncer”<sup>73</sup>, habiéndose constituido grandes grupos de trabajo (por ejemplo, The Cancer Genome Atlas Project, International Cancer Genome Consortium, Cancer Genome Atlas Research Network<sup>74</sup>). Un medio poderoso para descubrir los genes decisivos en los procesos oncogénicos es identificar las regiones genómicas que cambian frecuentemente en los cánceres humanos. Así, el grupo liderado por Meyerson y Lander<sup>75</sup>, analizando 3.131 individuos con 26 tipos de cáncer diferentes, identificó 158 regiones genómicas que están afectadas en muchos de los cánceres analizados de las que 122 no podían ser explicadas por la presencia de algún gen responsable del cáncer ya conocido. De cada individuo se analizó el ADN de su genoma y el de sus muestras tumorales, concluyendo que el 75% de los genes que están alterados en el cáncer son comunes a los distintos tipos, mientras que el 25% son diferentes para cada tipo de cáncer.

La Farmacogenética no es lo mismo que la Farmacogenómica. La Farmacogenética se puede definir como el estudio del efecto de los cambios en la secuencia de un gen sobre la actividad o función de la proteína que tal gen codifica. Finalmente, habría que mencionar también el papel que la Farmacogenética puede jugar en el análisis de los genes que intervienen en los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción de los medicamentos (genes denominados genéricamente ADME). Las diferencias en la respuesta clínica a diversos fármacos pueden ser atribuidas a la variación genética existente en las poblaciones humanas en los genes ADME. Por ejemplo, un 30% de los pacientes no responde a tratamientos para bajar el colesterol o un 35% no responden a los beta-bloqueantes.

---

<sup>71</sup> LIU, J.bZ. et al. (2010) Meta-analysis and imputation refines the association of 15q25 with smoking quantity. *Nature Genet.* 42: 436-440.

<sup>72</sup> SANNA, S. et al. (2010) Variants within the immunoregulatory *CBLB* gene are associated with multiple sclerosis. *Nature Genet.* 42: 495-497.

<sup>73</sup> STRAUSBERG, R. L.; SIMPSON, A. J. G. (2010) Whole-genome cancer analysis as an approach to deeper understanding of tumour biology. *British Journal of Cancer.* 102: 243-248.

<sup>74</sup> CANCER GENOME ATLAS RESEARCH NETWORK. (2008) Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and core pathways. *Nature.* 455: 1061-1068.

<sup>75</sup> BEROUKHIM, R.; MERMEL, C. H.; ... LANDER, E. S; GETZ, G.; SELLERS, W. R.; MEYERSON, M. (2010) The landscape of somatic copy-number alteration across human cancers. *Nature.* 463: 899-905.

#### IV.1.2.2. Toxicogenómica<sup>76</sup>

La toxicogenómica se puede definir como la aplicación de una tecnología -la Genómica- al estudio de la Toxicología. Uno de sus fines es explorar los efectos tóxicos de nuevas moléculas y agilizar la selección y desarrollo de productos candidatos como nuevos fármacos libres de efectos indeseables. En la práctica experimental se puede tratar de analizar la respuesta diferencial a modelos experimentales así como de investigar los mecanismos de toxicidad.

#### IV.1.2.3. Genómica Nutricional: Nutrigenética y Nutrigenómica<sup>77</sup>

En 1999, della Penna analizaba la *genómica nutricional*<sup>78</sup> como la manipulación de micronutrientes vegetales para mejorar la salud humana. La genómica nutricional estudia la interacción de los alimentos y sus componentes con el genoma a nivel molecular, celular y sistémico; el objetivo es utilizar la dieta para prevenir o tratar la enfermedad. La genómica nutricional incluye dos aspectos: la *nutrigenética* y la *nutrigenómica*<sup>79</sup>.

Como definen Ordovás y colaboradores, la nutrigenética estudia el efecto de la variación genética en la interacción entre la dieta y la enfermedad, incluyendo la identificación y caracterización de las variantes génicas asociadas a las diferentes respuestas frente a los nutrientes o responsables de ellas. La nutrigenética tiene como fin formular recomendaciones en relación a los riesgos y beneficios de dietas concretas o de componentes dietéticos aislados. Se trata de una *nutrición personalizada*. Se piensa que en un futuro más o menos próximo, la nutrigenética proporcionará la base para unas recomendaciones dietéticas personalizadas basadas en la constitución genética de cada individuo y en el conocimiento del genoma y los polimorfismos SNP.

La nutrigenómica analiza el efecto de los nutrientes sobre el genoma, el proteoma y el metaboloma. En algunas enfermedades monogénicas la dieta

---

<sup>76</sup> VERICAT, J. A. (2005) Toxicogenómica: una aproximación integradora para explorar efectos tóxicos de nuevas moléculas y agilizar la selección de candidatos a desarrollo farmacéutico. En CASCALES, M.; GÓMEZ-LECHÓN, M. J.; O'CONNOR, J.E. (eds.). 2005. Las Ómicas: Genómica, Proteómica, Citómica y Metabolómica. Modernas tecnologías para el desarrollo de fármacos. *Monografía XVII, Real Academia Nacional de Farmacia, Madrid*. pp. 73-95.

<sup>77</sup> ORDOVÁS, J. M.; CARMENA, R. (dirs.). (2006) Nutrigenética y Nutrigenómica. *Monografías Humanitas, nº 9, Fundación Medicina y Humanidades Médicas. Barcelona*.

<sup>78</sup> della PENNA, D. (1999) Nutritional genomics: manipulating plant micronutrients to improve human health. *Science*. 285: 375-379.

<sup>79</sup> ORDOVÁS, J.M.; CARMENA, R. (2006) Nutrigenética. En ORDOVÁS, J. M.; CARMENA, R. (dirs.) Nutrigenética y Nutrigenómica. *Monografías Humanitas, nº 9, Fundación Medicina y Humanidades Médicas. Barcelona*, pp. 319.

ORDOVÁS, J. M; CARMENA, R.; CORELLA, D. (2006) Nutrigenómica. En ORDOVÁS, J. M.; CARMENA, R. (dirs.) Nutrigenética y Nutrigenómica. *Monografías Humanitas, nº 9, Fundación Medicina y Humanidades Médicas. Barcelona*, pp. 21-44.

tiene un papel determinante como sucede en el caso de la fenilcetonuria, la galactosemia, la intolerancia a la lactosa, la enfermedad celíaca o la hipercolesterolemia familiar.

El 20 de agosto de 2010, el Consejo de Ministros, a propuesta del Ministro de Educación, aprobó un Real Decreto (1071/2010, BOE núm. 232 de 24 de septiembre de 2010) por el que se crea la Real Academia Española de Gastronomía como corporación de derecho público de ámbito nacional (aunque no incluida en el Instituto de España) y se aprueban sus estatutos desarrollados en 29 artículos. Como precedentes históricos de la corporación, cabe decir que en 1980 fue fundada la Academia Española de Gastronomía como una asociación cultural sin ánimo de lucro, adaptándose posteriormente a la Ley Orgánica 1/2002, de 22 de marzo, reguladora del Derecho de Asociación. Mediante un comunicado de la Casa de S.M. el Rey se le concedió el 19 de noviembre de 2008 el título de Real. En el presente contexto, me parece oportuno señalar que para potenciar su desarrollo académico científico (Art. 2 de los Estatutos) no estaría de más que entre sus miembros hubiera también expertos en nutrición y en nutrigenómica.

### ***IV.1.3. El PGH y el Derecho***<sup>80</sup>

#### *IV.1.3.1. Privacidad: relaciones laborales, seguros de enfermedad y vida y bancos de datos genéticos*

El desarrollo del PGH ha producido recelos en el campo de la privacidad de los datos genéticos tanto en el ámbito de las relaciones laborales como en el de la contratación de seguros de enfermedad y vida.

Es norma muy extendida y socialmente aceptada que las empresas privadas y la Administración Pública realicen un reconocimiento médico de la persona antes de formalizar el contrato o el nombramiento correspondiente. ¿Por qué, entonces, nos rasgamos ahora las vestiduras cuando algunas empresas han pretendido en los Estados Unidos conocer el ADN de los candidatos a un puesto de trabajo? Podría decirse que si antes era considerado ético el reconocimiento médico previo al contrato laboral, también, en esencia, lo sería el pedir ahora el análisis del ADN puesto que no se trata más que de utilizar los nuevos avances tecnológicos. Hay, sin embargo, una diferencia esencial

---

<sup>80</sup> GRISOLÍA, S. (coord.). (1994) El Derecho ante el Proyecto Genoma Humano, Vols. I, II, III y IV, (Reunión Internacional Bilbao, 24-26 mayo 1993), *Fundación BBV Documenta, Bilbao*.

LACADENA, J. R. (1999) El Proyecto Genoma Humano. Parte II: Aspectos éticos y legales, Página Web “Genética y Bioética”, Centro Nacional de Información y Comunicación Educativa (CNICE), Ministerio Educación y Ciencia, <http://w3.cnice.mec.es/tematicas/genetica> (enero, 1999).



que es importante señalar: un diagnóstico molecular del ADN puede impedir un contrato laboral por una enfermedad que el individuo pueda desarrollar en el futuro pero que ni la ha padecido con anterioridad ni la padece en la actualidad. La diferencia es, sin duda, importante desde el punto de vista ético.

En el caso de los seguros de vida o enfermedad, la problemática ética tiene una doble vertiente: por un lado, la compañía de seguros no querrá contratar una póliza o determinará una prima muy elevada si, al exigir un análisis previo del ADN, predice la probable existencia de una enfermedad futura; por otro lado, una persona sana podría contratar una póliza de seguro sabiendo, porque conoce su diagnóstico de ADN, que tiene una elevada probabilidad de padecer una enfermedad grave (por ejemplo, un cáncer de mama o de colon) en un futuro quizás no muy lejano. Y en este caso, evidentemente, estaría jugando con ventaja con las “cartas marcadas”.

Finalmente, ante la preocupación de la sociedad de la vulnerabilidad de datos genéticos sensibles en los bancos correspondientes, la UNESCO elaboró en 2003 una Declaración Internacional sobre los Datos Genéticos Humanos<sup>81</sup> cuyo objetivo y alcance es (artículo 1):

“a) Los objetivos de la presente Declaración son: velar por el respeto de la dignidad humana y la protección de los derechos humanos y las libertades fundamentales en la recolección, el tratamiento, la utilización y la conservación de los datos genéticos humanos, los datos proteómicos humanos y las muestras biológicas de las que esos datos provengan, en adelante denominadas ‘muestras biológicas’, atendiendo a los imperativos de igualdad, justicia y solidaridad y a la vez prestando la debida consideración a la libertad de pensamiento y de expresión, comprendida la libertad de investigación; establecer los principios por los que deberían guiarse los Estados para elaborar sus legislaciones y políticas sobre estos temas; y sentar las bases para que las instituciones y personas interesadas dispongan de pautas sobre prácticas idóneas en estos ámbitos.

b) La recolección, el tratamiento, la utilización y la conservación de datos genéticos y datos proteómicos humanos y de muestras biológicas deberán ser compatibles con el derecho internacional relativo a los derechos humanos.

c) Las disposiciones de la presente Declaración se aplicarán a la recolección, el tratamiento, la utilización y la conservación de datos genéticos, datos proteómicos humanos y muestras biológicas, excepto cuando se trate de la investigación, el descubrimiento y el enjuiciamiento de delitos penales o de pruebas de determinación de parentesco, que estarán sujetos a la legislación interna que sea compatible con el derecho internacional relativo a los derechos humanos.”

---

<sup>81</sup> UNESCO, DECLARACIÓN INTERNACIONAL SOBRE LOS DATOS GENÉTICOS HUMANOS Aprobada, por unanimidad y por aclamación, por la 32ª sesión de la Conferencia General de la UNESCO, el 16 de octubre de 2003.

#### IV.1.3.2. Patentes de genes humanos: El genoma humano ¿patrimonio de la humanidad?

La *Declaración Universal de la UNESCO sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos* (1997) dice en su Artículo 1 que “...en sentido simbólico, el genoma humano es el patrimonio de la humanidad.” ¿Qué significado tiene el proclamar que, en un sentido simbólico, “*el genoma humano es patrimonio común de la Humanidad*”? Como señalaba Gros Espiell<sup>82</sup>, el concepto “patrimonio común de la Humanidad” tiene un significado jurídico que ha venido incubándose lentamente desde hace más de un siglo:

- Andrés Bello, en la primera mitad del siglo XIX, habla ya de “patrimonio indivisible de la especie humana” como concepto aplicable a ciertos bienes comunes que pueden “servir a todos sin menoscabarse ni deteriorarse”.
- De Lapradelle (1898) utiliza la expresión “patrimonio de la Humanidad” al referirse al estatuto jurídico del mar.
- En el preámbulo del Tratado sobre la Antártida (1 Diciembre 1959) se habla de “los intereses de la ciencia y la Humanidad”.
- En la Asamblea General de las Naciones Unidas, que tuvo lugar el 1 de Noviembre de 1967, el gobierno de Malta proponía que los fondos marinos y oceánicos más allá de la jurisdicción nacional deberían declararse “patrimonio común de la Humanidad”.
- La incorporación del concepto “patrimonio común de la Humanidad” al Derecho Internacional se estableció en el “Acuerdo que debe regir las actividades de los Estados en la luna y otros cuerpos celestes” (18 Diciembre 1979) y en la «Convención sobre el Derecho del Mar» (10 Diciembre 1982) en el párrafo 1 del Artículo 1.
- El término “*patrimonio*” sugiere la posesión de un bien, o el derecho a algo, por alguien en razón de su nacimiento o de lo que se recibió de sus antepasados. La expresión “patrimonio común de la Humanidad” ha adquirido un contenido jurídico innegable.

Como dice Gros Espiell,

“[...] el hecho de que se proclame que el genoma humano es un patrimonio común de la Humanidad, reafirma los derechos y deberes de cada ser humano sobre su patrimonio genético, que en su individual intransferible e irrenunciable, interesa a la Humanidad entera que a su vez, en cuanto sujeto de Derecho y en cuanto Comunidad Internacional jurídicamente organizada, lo protege, garantiza y asegura que no pueda ser objeto de ninguna apro-

---

<sup>82</sup> GROS ESPIELL, H. (1995) El patrimonio común de la Humanidad y el genoma humano. *Rev. Der. Gen. H.* 3: 91-103.

GROS ESPIELL, H. (1996) El Proyecto de Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos de la Persona Humana de la UNESCO. *Jornadas Iberoamericanas de Ciencias Farmacéuticas, Junio 1996, Real Academia de Farmacia, Madrid*, pp. 43-87.

piación o disposición por ningún otro individuo ni por ninguna otra persona colectiva, llámese Estado, Nación o Pueblo”.

A pesar de todo lo dicho anteriormente, no cabe duda de que, al anteponer en el texto de la Declaración que se trata de un “sentido simbólico”, desde el punto de vista práctico pierda gran parte de su fuerza moral a la hora de pronunciarse en contra de las patentes de genes humanos.

Más adelante, en el artículo 4, la Declaración dice que “el genoma humano en su estado natural no puede dar lugar a beneficios pecuniarios.” Una de las controversias más enconadas de la actualidad tiene que ver con las *patentes de genes humanos*. Mi único comentario al respecto es que tengo constancia de que en las discusiones habidas en la elaboración de los borradores de la Declaración hubo países que advirtieron que votarían en contra si se condenaba explícitamente en ella a dichas patentes. Ante las presiones de uno y otro signo, la Declaración ha incluido un Artículo 4 -a mi juicio un tanto ambiguo, como no podía ser de otra forma- que dice que “el genoma humano *en su estado natural* (la cursiva es mía) no puede dar lugar a beneficios económicos”. La cuestión que se plantea una vez más es si las secuencias de ADN humano que se pretende patentar en muchas ocasiones corresponden al estado natural en que se encuentran en el genoma humano; por ejemplo, como sucede al intentar patentar las secuencias de ADN copia (ADNc) obtenido a partir del ARN mensajero presente en las células (es decir, correspondientes a exones de genes expresados). Aquí podría recordarse que el Convenio Europeo sobre los Derechos Humanos y la Biomedicina, abierto a la firma en Oviedo, España, el 4 de Abril de 1997, tampoco se pronunció sobre las patentes de genes humanos, pasándole la “patata caliente” a la Directiva del Parlamento Europeo y del Consejo relativa a la protección jurídica de las invenciones biotecnológicas aprobada en Julio de 1998. De hecho, el *Convenio de Derechos Humanos y Biomedicina* (1997) únicamente recoge en el artículo 21 que “el cuerpo humano y sus partes no deben ser, *como tales* (la cursiva es mía), fuente de lucro”. Como en los casos anteriormente comentados, el haber introducido entre comas el “como tales” elude el tema de las patentes de genes humanos porque entraríamos en la discusión de si los genes son partes del cuerpo humano como lo son los órganos.

Finalmente, la *Ley 10/2002, que modifica la Ley 11/1986 de Patentes* que incorpora al Derecho español la Directiva 98/44/CE relativa a la protección jurídica de las invenciones biotecnológicas dice:

Art. 5: No podrán ser objeto de Patente:

“...4. El cuerpo humano, en los diferentes estadios de su constitución y desarrollo, así como el simple descubrimiento de uno de sus elementos, incluida la secuencia o secuencia parcial de un gen.

Sin embargo, un elemento aislado del cuerpo humano u obtenido de otro

modo mediante un procedimiento técnico, incluida la secuencia o secuencia parcial de un gen, podrá considerarse como una invención patentable, aun en el caso de que la estructura de dicho elemento sea idéntica a la de un elemento natural. La aplicación industrial de una secuencia total o parcial de un gen deberá figurar explícitamente en la solicitud de patente.”

Ante la desconcertante redacción de la norma legal (no, pero sí), queda claro que las secuencias de genes humanos humanos son patentables porque reúnen las tres condiciones básicas de la patentabilidad: son invenciones (no simples descubrimientos), son novedosas (aportan alguna novedad respecto al estado del arte de la cuestión) y tienen una utilidad práctica.

Desde el punto de vista bioético me permito cuestionar si en las posturas que defienden en la comunidad científica y en la sociedad el ADN humano como “patrimonio de la humanidad” no hay una especie de “sacralización del ADN humano” mientras que muchas veces, por el contrario, hay una “reificación (cosificación) del embrión humano”.

#### *IV.1.4. El PGH y la Ética*<sup>83</sup>

En 1990, Fletcher<sup>84</sup> expuso la necesidad de elaborar un Código Internacional de Ética para la Genética Humana, basando su argumentación en las cuatro premisas siguientes: 1) el Proyecto Genoma Humano debe tener y tendrá éxito [dicho esto en 1990 era más bien una profecía que una constatación]; 2) los Servicios Genéticos llegarán gradualmente a formar parte de los Planes Nacionales de Sanidad de los países desarrollados y en vías de desarrollo; 3) el conocimiento genético llegará a ser una parte normal de la vida diaria porque la información genética transformará la práctica médica y porque la nueva generación será educada en el convencimiento de que “es bueno querer conocer” las características genéticas propias para prevenir daños importantes a uno mismo, a la descendencia inmediata y a las futuras generaciones; y 4) existe ya un núcleo de acuerdos éticos entre los especialistas de muchos países sobre el uso del conocimiento genético en el contexto médico y social.

Partiendo de estas cuatro premisas, Fletcher ponía de manifiesto que los problemas éticos con que se enfrentan los genéticos clínicos y sus pacientes no son nuevos sino que realmente existían ya en los tiempos de la “Vieja Genética”; lo que sucede es que, con el advenimiento de la “Nueva Genética”,

---

<sup>83</sup> GRISOLÍA, S. (coord.). (1991) Proyecto Genoma Humano: Ética. II Seminario sobre Cooperación Internacional para el proyecto Genoma Humano (Valencia, 12-14 noviembre 1990), *Fundación BBV Documenta, Bilbao*.

<sup>84</sup> FLETCHER, J. (1991) Ética y genética humana una vez cartografiado el genoma humano. En S. Grisolia (coord.) Proyecto Genoma Humano: Ética. II Seminario sobre Cooperación Internacional para el proyecto Genoma Humano (Valencia, 12-14 noviembre 1990), *Fundación BBV Documenta, Bilbao*, pp. 287-297.

basada en el dominio de la tecnología de los ácidos nucleicos, los problemas éticos se han magnificado enormemente en alcance y complejidad.

Utilizando como triple criterio de jerarquización los resultados de una encuesta internacional, los datos sobre frecuencia de discusión entre expertos en genética y en ética médica y, en tercer lugar, en términos del número de personas cuyo bienestar está afectado negativamente por el problema, Fletcher presentaba los siguientes problemas éticos clasificados en orden de importancia:

- *Igualdad de oportunidades* de acceso a los Servicios Genéticos, pero dando preferencia a los que tienen riesgos genéticos altos.
- *Elección sobre el aborto*, respetando también la elección de los padres para llevar a término el embarazo de un feto con anomalías genéticas.
- *Confidencialidad*, aunque no en términos absolutos cuando el paciente se niega a comunicarlo a los parientes que pueden verse afectados.
- *Protección de la privacidad frente a terceros*, estableciendo normas legales efectivas que impidan la discriminación de los trabajadores en su contratación y la repercusión de la información genética en las pólizas de seguros de vida o de enfermedad.
- Dilemas sobre la *revelación de los datos genéticos*: a quién y cómo informar.
- Indicaciones para el *diagnóstico prenatal* solamente cuando se trata de la salud del feto.
- *Prospección genética masiva* (a nivel de grandes poblaciones) voluntaria y obligatoria, ésta última sólo cuando se disponga de tratamiento clínico adecuado accesible a toda la población.
- El *asesoramiento genético* debe ser siempre *no-directivo*, a menos que se trate de personas incapacitadas y haya un claro riesgo para otras personas.

En el contexto ético del Proyecto Genoma Humano, hay que mencionar la *Declaración Universal de la UNESCO sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos*, a la que antes hemos aludido, que fue aprobada por unanimidad y aclamación por la 29ª sesión de la Conferencia General de la UNESCO, el 11 de noviembre de 1997. Asimismo, el texto fue adoptado también por la Asamblea General de las Naciones Unidas en Nueva York el 9 de diciembre de 1998, con motivo de la conmemoración del 50º aniversario de la Declaración Universal de los Derechos Humanos (10 de diciembre de 1948).

## IV.2. Genómica Ambiental y Metagenómica

En el período 2001-2002, cuando la carrera científica de la secuenciación del genoma humano había terminado prácticamente, Venter tomó una doble decisión; por un lado, abandonar la Compañía Celera Genomics y, por otro lado, plantearse dos nuevos retos científicos que, en su opinión, podrían tener

más trascendencia aún que el propio Proyecto Genoma Humano: en primer lugar, la aplicación de la genómica al medio ambiente (*Genómica ambiental* y *Metagenómica*), analizando la diversidad en el medio marino (“Proyecto Genoma Océano”) y en el aire de las ciudades (“Proyecto Genoma Aire”), y, en segundo lugar, el desarrollo de vida sintética (*Genómica sintética*) para tratar de llegar a reproducir los acontecimientos ocurridos en los océanos hace miles de millones de años que dieron lugar a nuevas clases de vida<sup>85</sup>.

Señalaba Venter que la primera preocupación en aquel período de su vida fue poner en marcha su proyecto de genómica ambiental. Ante la evidencia científica de que anualmente se lanzan a la atmósfera 3.500 millones de toneladas de dióxido de carbono que hacen la vida moderna insostenible, pensaba que su contribución podía ser algo más que reducir simplemente su consumo de gasolina o instalar un panel solar: la genómica tenía algo único que ofertar. Por ello decidió aplicar su método de secuenciación del escopetazo (*shotgun*), que tan buen resultado le había dado en el Proyecto Genoma Humano, para “secuenciar el océano, sacando una instantánea de su estado de salud actual que ayude a cuidar de su salud de mañana y descubrir qué microorganismos son los responsables de crear mucho de nuestra atmósfera. La maquinaria metabólica de los microorganismos de los océanos podría también enseñarnos nuevos caminos para producir fuentes alternativas de combustibles tales como el hidrógeno, el metano o el etanol”<sup>86</sup>.

Venter creó el Institute for Biological Energy Alternatives (IBEA), nombrando al premio Nobel Hamilton Smith Director Científico del mismo. El planteamiento de trabajo era muy simple: tomar muestras de agua en el mar y recolectar con filtros con poros microscópicos los microorganismos presentes, aislar el ADN de todos ellos mezclados y secuenciarlos mediante la técnica del “escopetazo” (*shotgun*) ensamblando los fragmentos secuenciados para reconstruir los cromosomas y fragmentos cromosómicos, analizando finalmente las secuencias de genes y rutas metabólicas para comprender lo que es la vida en esa parte del océano. Cuando Venter solicitó financiación al Departamento de Energía (DOE) tuvo que demostrar que el algoritmo informático utilizado funcionaba correctamente. Para ello, tomó el ADN de un centenar de especies bacterianas cuyos genomas ya habían sido secuenciados, lo mezcló y fragmentó en trozos inferiores a 1 kpb y al correrlos en el ensamblador de genomas demostró que el algoritmo informático de la máquina reconstruía correctamente los cromosomas originales de las especies cuyos ADN se habían mezclado. Es decir, quedaba abierta la puerta de la Metagenómica.

---

<sup>85</sup> VENTER, J. C. (2007) A life decoded. My genome, my life (Chapter 17). *Allen Lane –Penguin Books*, 390 pp. (Existe una traducción al español, “La vida descodificada”, *Espasa-Calpe, Madrid*, 2008).

<sup>86</sup> Ref. 124, pág. 334.

Ante la postura todavía reticente de los posibles patrocinadores, diseñó Venter<sup>87</sup> un experimento piloto en el Mar de los Sargazos que muchos consideraban como un desierto en el océano con poca vida microbiana debido a la falta de nutrientes. El análisis de las muestras obtenidas desde la superficie del mar iluminada por la luz solar hasta los cañones submarinos más profundos y oscuros puso de manifiesto que existían del orden de  $10^{30}$  organismos unicelulares y  $10^{31}$  virus. En otras palabras, con el método del escopetazo se podría analizar el ADN del 99% de los organismos que hasta entonces permanecían desconocidos por no poder ser cultivados en el laboratorio. Los resultados fueron espectaculares; por ejemplo, solamente una muestra de 200 litros de agua marina superficial permitió descubrir más de 1.300.000 genes nuevos, el doble del número de genes conocidos en todo el planeta. Además, las aplicaciones prácticas de los datos obtenidos son enormes: por ejemplo, se aislaron unas 20.000 proteínas implicadas en el procesamiento del hidrógeno, así como 800 genes nuevos capaces de aprovechar la energía luminosa (este número cuadruplica al de fotorreceptores conocidos hasta ahora), pudiendo explicar, quizá sobre la base de una nueva “biología lumínica”, la enorme e inesperada diversidad del Mar de los Sargazos.

En lugar de seguir con la experiencia del Mar de los Sargazos, decidió Venter ampliar el estudio de la diversidad en un viaje por otras partes del mundo organizando la “Expedición Sorcerer II” que, partiendo de Halifax (Nueva Escocia) en el extremo noroccidental del Océano Atlántico, llegó a la región Tropical Oriental del Océano Pacífico atravesando el Canal de Panamá hasta la Isla de los Cocos y bajando hasta las Islas Galápagos. Para “capturar el ADN” (es curiosa la terminología que usa Venter) se tomaban muestras de agua del mar cada 200 millas náuticas que se filtraban a través de poros cada vez más pequeños hasta recolectar bacterias y virus. En palabras de Venter, había nacido un nuevo campo científico: la “Genómica Ambiental”. Los filtros se guardaban en refrigeradores hasta que se enviaban por avión al laboratorio de Rockville donde era secuenciado el ADN y analizado con una infraestructura informática fenomenal (incluyendo supercomputadores) para reconstruir, aplicando el método del escopetazo, una enorme cantidad de datos de ADN microbiano. De los datos de ADN se pasó al análisis de las posibles familias de proteínas, llegándose a descubrir 400 nuevos microorganismos y 6 millones de genes nuevos<sup>88</sup>.

---

<sup>87</sup> VENTER, J. C.; REMINGTON, K.; ... SMITH, H. (2004) Environmental genome shotgun sequencing of the Sargasso Sea. *Science*. 304: 66-74.

<sup>88</sup> RUSH, D.B.; ... VENTER, J.C. (2007) The Sorcerer II Global Ocean Sampling Expedition: Northwest Atlantic through Eastern Tropical Pacific. *PLoS Biology*. 398-431.

YOOSEPH, S.; ... VENTER, J. C. (2007) The Sorcerer II Global Ocean Sampling Expedition: Expanding the universe of protein families. *PLoS Biology*. 432-466.

KANNAN, N.; ... VENTER, J. C.; MANNING, G. (2007) Structural and functional diversity of the microbial kinome. *PLoS Biology*. 467.478.

Para Venter el mayor impacto de sus investigaciones tienen que ver con las ideas previamente establecidas sobre el árbol de la vida. Por ejemplo, se pensaba que los pigmentos proteicos capaces de detectar la luz visible, como los que poseemos en nuestros ojos, eran poco frecuentes y, sin embargo, sus datos experimentales muestran que todos los organismos marinos que viven en aguas superficiales producen proteo-rodopsinas que, al detectar la luz coloreada, son capaces de aprovechar la luz del sol como hacen las plantas aunque sin función fotosintética; es decir, al disponer de una maquinaria “recolectora de luz” pueden bombear átomos cargados en sus equivalentes de baterías solares, de luz azul en el mar abierto y de luz verde en las costas. Además se descubrió la existencia de nuevas proteínas que protegen a los microorganismos de la radiación ultravioleta ya sea directamente ya sea porque intervienen en la reparación del daño genético producido por la luz UV. Son dignos de mención también los datos obtenidos sobre la más amplia distribución de la glutamina sintetasa, que juega un papel clave en el metabolismo del nitrógeno y que se pensaba restringida a un solo reino del árbol de la vida, y de las kinasas, habiéndose encontrado que en las bacterias existen también kinasas de tipo eucariótico (ePK) y no sólo histidin-kinasas.

Finalmente, Venter considera que los estudios de Genómica ambiental podrían aplicarse al estudio del cambio climático dado el importante papel que los microorganismos pueden tener en la atmósfera de nuestro planeta.

En cuanto al Proyecto Genoma Aire, Venter quiere convertir el barrio de Manhattan neoyorquino en otro Mar de los Sargazos a efectos experimentales, tratando de identificar con la tecnología genómica las bacterias, hongos y virus que introducimos en nuestros pulmones cuando respiramos.

Por último, cabe señalar que en abril de 2005 se inició el análisis metagenómico de los suelos del planeta. Podría decirse que el Proyecto Genoma Suelo comenzó con el análisis de un suelo agrícola en Minnesota, estimándose que en 1 gramo de suelo agrícola pueden habitar entre 10.000 y 50.000 especies de microorganismos.

Para terminar este comentario, me parece interesante recoger aquí la reflexión que hacía el profesor García Olmedo al referirse a la biodiversidad invisible en relación con la infinidad de especies bacterianas con las que convivimos, diciendo que el “yo y mis circunstancias” orteguiano podría sustituirse por “mi ADN y el de los que habitan en mí”; es decir, nuestro genoma y nuestro microbioma<sup>89</sup>.

---

<sup>89</sup> GARCÍA-OLMEDO, F. (2009) La biodiversidad invisible. *Revista de Libros*, nº 149 (se trata de la recensión de la autobiografía de Venter utilizada en estos párrafos).



### IV.3. Genómica Sintética<sup>90</sup>

El 20 de mayo de 2010 la versión *online* de la revista *Science*<sup>91</sup> daba la noticia de que el grupo de investigación que dirige el Dr. J. Craig Venter había sintetizado químicamente un genoma bacteriano completo de 1.077.947 pb que era una copia del genoma de la bacteria *Mycoplasma mycoides* y que, al ser transferido al citoplasma de una bacteria de otra especie (*Mycoplasma capricolum*) previamente desposeída de su ADN, daba lugar a unas células de características fenotípicas *mycoides* con capacidad de autorreplicarse de forma continuada. En palabras de Venter, se había obtenido una “célula sintética” controlada por un genoma ensamblado a partir de pequeñas piezas de ADN sintetizadas químicamente, aún cuando el citoplasma de la célula receptora no es sintético. Expresiones como “crear vida en el laboratorio” o “vida artificial” que aparecieron en los medios de comunicación social no son científicamente correctas. Para una mejor comprensión del tema, es preferible empezar por el principio, tal como se relata a continuación:

Realmente se puede decir que esta asombrosa historia científica había empezado en 1995 cuando se secuenció el genoma de *Mycoplasma genitalium* que hasta ahora es el organismo libre conocido con el tamaño de genoma más pequeño (580.070 pb)<sup>92</sup>.

La historia incipiente de la Genómica sintética tiene unos precedentes que se remontan a finales de 1999 cuando Venter y colaboradores<sup>93</sup> descubrieron el *juego esencial mínimo de genes* necesarios para que la bacteria *Mycoplasma genitalium* pueda vivir: de los 480 genes codificantes para proteínas que tiene el genoma de *Mycoplasma genitalium*, solamente entre 265 y 350 son esenciales para el crecimiento de la bacteria en las condiciones de laboratorio; es decir, más de 130 son prescindibles porque la bacteria puede vivir aunque dichos genes estén silenciados. Otra conclusión que extrajeron Venter y colaboradores

---

<sup>90</sup> Basado en LACADENA, J. R. (2008) Genómica sintética: diez años de precedentes. *OTRI Universidad Complutense de Madrid, Unidad de Información Científica y Divulgación de la Investigación* ([http://www.ucm.es/info/otri/cult\\_cient/infocientifica/descargas/noti\\_feb\\_08\\_07.pdf](http://www.ucm.es/info/otri/cult_cient/infocientifica/descargas/noti_feb_08_07.pdf)) *Notiweb Madri+d* (18 noviembre 2008).

<sup>91</sup> GIBSON, D. G.; GLASS, J. I.; LARTIGUE, C.; NOSKOV, V. N.; CHUANG, R-Y.; ALGIRE, M. A.; BENDERS, G. A.; MONTAGUE, M. G.; MA, L.; MOODIE, M. M.; MERRIMAN, C.; VASHEE, S.; KRISHNAKUMAR, R.; ASSAD-GARCIA, N.; ANDREWS-PFANNKUCH, C.; DENISOVA, E. A.; YOUNG, L.; QI, Z-Q.; SEGALL-SHAPIRO, T. H.; CALVEY, C. H.; PARMAR, P. P.; HUTCHISON III, C. A.; SMITH, H. O.; VENTER, J. C. (2010) Creation of a bacterial cell controlled by a chemically synthesized genome. *Science*. DOI: 10.1126/science.1190719 (20 may 2010).

<sup>92</sup> FRASER, C. M.;...VENTER, J. C. (1995) The minimal gene complement of *Mycoplasma genitalium*. *Science*. 270: 397-403.

<sup>93</sup> HUTCHISON III, C. A.; PETERSON, S. N.; GILL, S. R.; CLINE, R. T.; WHITE, O.; FRASER, C. M.; SMITH, H. O.; VENTER, J. C. (1999) Global transposon mutagenesis and a minimal *Mycoplasma* genome. *Science*. 286: 2165-2169.

de su experimento es que el *juego de genes esenciales* no se corresponde exactamente con el *genoma mínimo*, ya que genes que son individualmente dispensables pueden no serlo simultáneamente.

En 2003, el Institute for Biological Energy Alternatives (IBEA) de Venter logró sintetizar el cromosoma circular del fago Phi-X174 (de unas 5.400 bases de longitud) con tal exactitud que al ser introducido en *Escherichia coli* era capaz de producir el ciclo normal de infección<sup>94</sup>. Este éxito era un paso necesario para comprobar que la síntesis química de genomas podía ser una realidad. No obstante, se discutieron las implicaciones éticas que tal avance científico suponía desde el punto de vista de un posible mal uso de la técnica (bioterrorismo, por ejemplo).

Cuatro años más tarde, el 28 de junio de 2007, la revista *Science* publicaba en versión *online* un trabajo en el que Venter y colaboradores<sup>95</sup> lograban transformar una especie bacteriana en otra sustituyendo artificialmente el cromosoma (genoma) de aquella por el de esta última. A la técnica la denominaron “*trasplante de genoma*”. Con este párrafo resumía su investigación:

“Como una etapa hacia la propagación de genomas sintéticos, hemos reemplazado completamente el genoma de una célula bacteriana por el de otra especie trasplantando un genoma completo como ADN desnudo. El ADN genómico intacto, virtualmente libre de proteínas (ADN desnudo), de la cepa “colonia grande” (LC, large colony) de la especie *Mycoplasma mycoides* fue trasplantado a células de *Mycoplasma capricolum* por transformación mediada por polietilén-glicol. Las células seleccionadas para resistencia a tetraciclina, codificada por el cromosoma de *M. mycoides* LC, contienen el genoma donador completo y están libres de secuencias genómicas receptoras detectables. A juzgar por varios criterios, las células resultantes del trasplante genómico son fenotípicamente idénticas a la cepa donadora *M. mycoides* LC.”

En palabras del propio Venter, su investigación representaba el inicio de la era de la “*Genómica sintética*”.

Efectivamente, un año más tarde (el 24 de enero de 2008) la versión *online* de la revista *Science* daba la noticia de que el grupo de investigación que dirige el Dr. J. Craig Venter había sintetizado químicamente un genoma bacteriano completo (copia idéntica del genoma de la bacteria *Mycoplasma genitalium*) por primera vez en la historia de la ciencia, abriendo las puertas a la *Genómica*

---

<sup>94</sup> SMITH, H. O.; HUTCHISON, C. A. III; PFANNKOCH, C.; VENTER, J. C. (2003) Generating a synthetic genome by whole genome assembly: Phi-X174 bacteriophage from synthetic oligonucleotides. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 100: 15440-15445.

<sup>95</sup> LARTIGUE, C.; GLASS, J. I.; ALPEROVICH, N.; PIEPER, R.; PARMAR, P. P.; HUTCHISON III, C. A.; SMITH, H. O.; VENTER, J. C. (2007) Genome transplantation in bacteria: changing one species to another. *Science*. DOI:10.1126/science.1144622.

*sintética*<sup>96</sup>. El genoma sintético (582.970 pb) se cultivaba de forma estable como un *plásmido centromérico de levadura* (YCp, *Saccharomyces cerevisiae*). Una vez sintetizado el genoma, el paso siguiente será introducirlo en una célula bacteriana previamente desprovista de su propio genoma, de manera que el ADN sintetizado químicamente sustituya al original y que la información genética contenida en la molécula de ADN sintético sea capaz de expresarse en la célula bacteriana. Es algo así como si se cambiara el disco duro de un ordenador. Aunque los medios de información que difundían la noticia utilizaban la expresión “creación de vida en el laboratorio”, debe quedar claro que la creación implica producir algo a partir de la nada y, obviamente, no es este el caso puesto que, si el experimento tiene éxito, será porque los genes del ADN sintético utilizan para expresarse –es decir, para sintetizar las proteínas o las moléculas funcionales de ARN– toda la maquinaria celular presente previamente en el citoplasma de la bacteria (enzimas, ribosomas, etc.). La importancia de la investigación en cuestión radica en que en el futuro se puedan sintetizar genomas con una información genética determinada que, al ser introducidos en el citoplasma de una célula bacteriana desprovista de su propia información genética, puedan dar lugar a nuevas formas de vida útiles para el hombre.

Con estos antecedentes llegamos al, de momento, último episodio de esta fascinante aventura científica cuyo relato iniciábamos al principio de este apartado. La utilización de *Mycoplasma genitalium* en la genómica sintética tenía la ventaja del pequeño tamaño de su genoma, pero tenía el inconveniente de la extremada lentitud de su proceso de crecimiento por lo cual Venter y colaboradores decidieron optar por *Mycoplasma mycoides* como especie donadora y *Mycoplasma capricolum* como especie receptora, aunque el genoma de *M. mycoides* dobla en tamaño al de *M. genitalium*.

Una de las dificultades que había que superar era establecer las condiciones y procedimientos para trasplantar el genoma sintético de *M. mycoides* de la célula de levadura a la célula receptora de *M. capricolum*. Un primer paso fue descubrir que las dos especies donadora y receptora comparten el mismo sistema enzimático de restricción y que, por tanto, no debería haber problemas cuando el ADN sintético tipo *mycoides* fuera transferido a la célula receptora tipo *capricolum*. Sin embargo, esto no ocurre así porque se descubrió que el ADN bacteriano no se metila en la célula de levadura y, por tanto, queda indefenso ante el sistema de restricción de la células *capricolum* receptora. La solución fue metilar artificialmente el ADN *mycoides* donante.

---

<sup>96</sup> GIBSON, D. G.; BENDERS, G. A.; ANDREWS-PFANNKOCH, C.; DENISOVA, E. A.; BADEN-TILLSON, H.; ZAVERI, J.; STOCKWELL, T. B.; BROWNLEY, A.; THOMAS, D. W.; ALGIRE, M. A.; MERRYMAN, C.; YOUNG, L.; NOSKOV, V. N.; GLASS, J. I.; VENTER, J. C.; HUTCHISON III, C. A.; SMITH, H. O. (2008) Complete chemical synthesis, assembly and cloning of a *Mycoplasma genitalium* genome. *Science*. DOI: 10.1126/science.1151721. El artículo apareció publicado en papel el 29 de febrero de 2008 en *Science*, 319: 1215-1220.

Para la obtención del genoma sintético tipo *mycoides* se utilizó como referencia de partida las secuencias conocidas con exactitud de los genomas de dos cepas de *Mycoplasma mycoides*, haciendo las correcciones y ajustes necesarios. Además, para distinguir posteriormente el genoma sintético de cualquier genoma natural de *Mycoplasma mycoides* se añadieron al genoma sintético cuatro secuencias que sirven como “marcas de agua” (como se hace para detectar los billetes falsos) que no afectan a la viabilidad celular. El ensamblaje del genoma sintético se hizo en tres etapas partiendo de 1.078 “casetes” de unas 1.080 pb cada una con extremos solapantes de 80 pb con las casetes adyacentes. Estas casetes fueron ensambladas mediante recombinación homóloga in vivo en la levadura *Saccharomyces cerevisiae* en grupos de 10 para dar lugar a 109 fragmentos de  $\cong 10$  kpb que a su vez fueron recombinados por el mismo proceso de recombinación homóloga en juegos de 10 para producir once fragmentos ensamblados de  $\cong 100$  kpb que finalmente fueron recombinados para dar lugar al genoma sintético completo de 1.077.947 pb, incluyendo las “marcas de agua” antes mencionadas.

La transferencia o trasplante del genoma sintético se hizo siguiendo la metodología que ya había sido experimentada con éxito previamente en 2007<sup>97</sup>.

En los últimos párrafos del artículo, Venter y colaboradores plantean que cabe esperar que en el futuro disminuirá el coste económico de la síntesis del ADN lo mismo que sucedió con el coste de la secuenciación y junto con la automatización del proceso harán posible una extensa aplicación de la Genómica Sintética. También vuelve a plantear Venter la problemática ética en relación con la “vida sintética” como hiciera en 1999<sup>98</sup>.

En el presente contexto puede ser interesante reproducir aquí las reflexiones que hice hace diez años<sup>99</sup>:

“Desde hace unos años, en los que la Bioética ha tomado carta de naturaleza en la sociedad y en la comunidad científica, el debate bioético se produce a la par, o incluso antes, que el hecho científico. Pensemos, por ejemplo, en los debates sobre las moléculas de ADN recombinante, el Proyecto Genoma Humano o la clonación. Por ello, no estaría de más que, a la vista de que la Genómica de hoy pueda llevarnos a la posibilidad, aunque sea muy remota, de “jugar a Dios” en el futuro, se abriera un foro de debate sobre la cuestión.

---

<sup>97</sup> LARTIGUE, C.; GLASS, J. I.; ALPEROVICH, N.; PIEPER, R.; PARMAR, P. P.; HUTCHISON III, C. A.; SMITH, H. O.; VENTER, J. C. (2007) Genome transplantation in bacteria: changing one species to another. *Science*. DOI:10.1126/science.1144622.

<sup>98</sup> CHO, M. K.; MAGNUS, D.; CAPLAN, A. L.; MCGEE, D. AND THE ETHICS OF GENOMICS GROUP. (1999) Ethical considerations in synthesizing a minimal genome. *Science*. 286: 2087-2090.

<sup>99</sup> LACADENA, J. R. (2000) Seréis como dioses. *Crítica (Madrid)*, 874: 12-16.

Como señalan Cho y colaboradores (1999), un proyecto de crear un nuevo organismo con un genoma mínimo implica la realización de un gran número de líneas de investigación que, estableciendo hitos diferentes, deberán converger en una meta común. Es lógico pensar que algunas líneas de investigación tengan un valor científico puramente básico, mientras que otras sean de tipo aplicado, y que las implicaciones éticas, sociales y económicas sean distintas.

Al plantearse el problema ético de la libertad de investigación hay que valorar, como si de una contabilidad se tratara, los beneficios y los costos; es decir, los pros y los contras pero, a diferencia de una contabilidad comercial, no solamente de hacer tal investigación sino también de no hacerla. Se puede pecar por acción o por omisión.

¿Qué repercusiones positivas podría tener el proyecto? Desde el punto de vista de la investigación básica puede suponer una aportación muy importante al conocimiento del origen de la vida, de la evolución bacteriana y del control del metabolismo celular. Desde el punto de vista de la ciencia aplicada, el proyecto podría implicar un progreso en la biotecnología microbiana al tratar de diseñar bacterias con fines específicos y gastos mínimos de energía. Como posibles problemas habría que contemplar las implicaciones ambientales y la posibilidad no deseable, pero posible, de que la ingeniería bacteriana se utilizara como arma biológica.

El reduccionismo es uno de los problemas éticos y filosóficos que plantea el proyecto de “jugar a Dios”. En la controversia científica actual sobre el concepto de vida, muchos biólogos la definen en términos de propiedades metabólicas, de la capacidad de respuesta al ambiente o de la capacidad de replicarse. Como señalan Cho y colaboradores (1999), quienes consideran que la propiedad de replicación es la característica clave de la vida piensan que los genes constituyen tanto el origen como la naturaleza de la vida; es decir, los genes son los que hacen que vivan los seres vivos. La Genómica en sí supone un reduccionismo máximo de la Biología al tratar a los organismos vivos desde la disección molecular de su genoma. El propio Dr. Venter decía: “...estamos cuestionándonos si es ético crear vida de forma sintética ... creemos que esta discusión bien vale la pena ... porque llega a la definición de lo que es vida”. Como se mencionaba antes, en términos genómicos la vida se identificaría con el genoma mínimo o juego esencial de genes.

Una de las singularidades de la especie humana que la diferencia de cualquier otra especie animal es la de ser sujeto ético (the ethical animal de Waddington); es decir, estar genéticamente capacitado para hacer juicios de valor, distinguir el bien del mal, y obrar libremente optando por uno u otro. Esa capacidad genética es producto de la evolución. El libro del Génesis relata la prohibición divina: “...mas del árbol de la ciencia del bien y del mal no comerás” (Gn 2,16) y por eso la serpiente tentó a Eva diciéndole “... se os abrirán los ojos y seréis como dioses, conocedores del bien y del mal” (Gn 3,5). Por eso en una ocasión anterior me planteaba la cuestión de si el pecado original no podría interpretarse en términos de la capacidad exclusiva del ser humano, como especie biológica, de elegir conscientemente

el mal (Lacadena, 1981<sup>100</sup>). En relación con el proyecto de crear vida, los científicos deberán ejercitar su condición de sujetos éticos y obrar en consecuencia.”

El Dr. Venter ha sido muy criticado por su defensa de las patentes de genes humanos. Pues bien, puede ser que se esté desarrollando otra tormenta en relación con la patente que solicitó en el mes de octubre de 2006 y fue hecha pública el 31 de mayo de 2007 por la Oficina de Patentes de los Estados Unidos (U.S. Patent and Trademark Office). La solicitud presentada describe “un juego mínimo de genes que codifican para proteínas que proporcionan la información requerida para la replicación de un organismo vivo libre en un medio de cultivo bacteriano enriquecido”, haciendo referencia a las investigaciones con *Mycoplasma genitalium* que podrían llevar a producir combustibles baratos (hidrógeno o etanol). Venter dice que ésta es una de las varias patentes de aplicación que daría a su compañía, Synthetic Genomics Inc., los derechos exclusivos para hacer organismos sintéticos. Los que se oponen a las pretensiones de Venter dicen que él pretende convertir a su Compañía en la “Microsoft de la Biología sintética, dominando la industria”. El propio Venter decía en una entrevista publicada en la revista *Newsweek* que él quería crear “el primer organismo de los mil millones de dólares”. Como he tenido ocasión de escribir en otro lugar<sup>101</sup>, ¿estamos jugando a ser Dios? En el caso del Dr. J. Craig Venter, el dios menor se habría convertido en un empresario de capital-riesgo.

En mi opinión, el Dr. J. Craig Venter es merecedor del galardón Nobel, pero son tantos los enemigos –no simplemente adversarios o competidores– que tiene dentro y fuera de la comunidad científica que pueden suponer un obstáculo insalvable para que la Institución Nobel reconozca su enorme contribución a la Ciencia como pionero de la Genómica en sus diversas facetas. En este contexto, me parece interesante comentar que cuando se celebró el 26 de junio de 2000 la práctica terminación del Proyecto Genoma Humano con aquel show científico-político protagonizado por el propio Venter, por Francis Collins (coordinador del Consorcio Internacional de Secuenciación del Genoma Humano), por Bill Clinton, Presidente de los Estados Unidos, y por Tony Blair, Primer Ministro del Reino Unido –en el que se reconocía que ambos grupos científicos, el privado dirigido por Venter (Celera Genomics) y el consorcio público coordinado por Collins habían llegado *ex aequo*, como en las

---

<sup>100</sup> LACADENA, J. R. (1981) Problemas genéticos con dimensión ético-religiosa. *Anales de Moral Social y Económica (Centro de Estudios Sociales del Valle de los Caídos)*, vol. 53: 75-120.

<sup>101</sup> LACADENA, J. R. Página web sobre “Genética y Bioética”, Centro Nacional de Información y Comunicación Educativa (CNICE), Ministerio de Educación y Ciencia, <http://w3.cnice.mec.es/tematicas/genetica> “Seréis como dioses” (Junio 2000); “Vida sintética: J. Craig Venter ¿un dios menor?” (Junio, 2007).

carreras ciclistas, en la carrera científica de secuenciación del genoma humano— Venter estaba reacio a participar en tal acto, pero le presionaron diciéndole que si no aceptaba podía despedirse de un posible apoyo oficial en su candidatura para un posible Premio Nobel. En éste y otros aspectos de la vida de J. Craig Venter es muy interesante leer su autobiografía<sup>102</sup>.

## V. TRANSGÉNESIS

La transgénesis puede definirse como la “transmisión horizontal de la información genética en plantas o animales” en contraposición a la “transmisión vertical” que se produce en la reproducción sexual normal.

### V.1. Terapia génica

La Terapia génica (TG) se puede definir como “la administración deliberada de material genético en un paciente humano con la intención de corregir un defecto genético específico” o como la “técnica terapéutica mediante la cual se inserta un gen funcional en las células de un paciente humano para corregir un defecto genético o para dotar a las células de una nueva función”. Hay dos tipos: TG somática y TG germinal, según que afecte solamente a las células somáticas del paciente, en cuyo caso el efecto únicamente repercute en él, o que afecte también a la línea germinal, en cuyo caso puede repercutir en las generaciones posteriores. Las técnicas de TG pueden realizarse *ex vivo*, *in vivo* o *in situ*.

Los métodos de terapia génica pueden ser:

- Inserción génica: se introduce en las células una nueva versión normal del gen defectuoso sin modificar éste.
- Modificación génica: el gen defectuoso es normalizado por mutagénesis dirigida.
- Sustitución génica: el gen defectuoso es sustituido por su versión normal mediante recombinación homóloga.

*Técnicas de inserción génica:*

La introducción del gen normal en las células humanas puede realizarse por medios físicos, químicos o utilizando virus como vectores:

---

<sup>102</sup> VENTER, J. C. (2007) A life decoded. My genome, my life. Allen Lane, Penguin Group, 390 pp.

Métodos físicos	Microinyección Electroporación Microproyectiles (biobalística)
Métodos químicos	Fosfato cálcico Policationes Lípidos Liposomas Membranas derivadas de eritrocitos
Vectores virales	Retrovirus Adenovirus o virus asociados (AAV) Herpetovirus

Las enfermedades candidatas para ser objeto de la TG deben ser monogénicas y recesivas. En el cuadro adjunto se indican algunas de las enfermedades posibles candidatas a la TG:

<b>ENFERMEDADES HEREDITARIAS QUE PUEDEN SER CONSIDERADAS COMO CANDIDATAS A SER TRATADAS POR MEDIO DE LA TERAPIA GÉNICA</b>			
<b>Enfermedad</b>	<b>Incidencia</b>	<b>Producto normal del gen defectuoso</b>	<b>Células a modificar por la TG</b>
Inmunodeficiencia combinada severa (SCID) (“niños burbuja”)	Rara	Enzima adenosin desaminasa (ADA)	Células de la médula ósea o linfocitos T
Hemoglobinopatías (talasemias)	1 cada 600 personas en ciertos grupos étnicos	$\beta$ - globina de la hemoglobina	Células de la médula ósea
Hemofilia A	1/10.000 varones	Factor VIII de coagulación	Células del hígado o fibroblastos
Hemofilia B	1/30.000 varones	Factor IX de coagulación	Células del hígado o fibroblastos
Hipercolesterolemia familiar	1/500 personas	Receptor del hígado para lipoproteínas de baja densidad (LDL)	Células del hígado
Enfisema hereditario	1/3.500 personas	$\alpha$ -1-antitripsina (producto hepático que protege los pulmones de la degradación enzimática)	Células del pulmón o del hígado
Fibrosis quística	1/2.500 personas	Producto del gen CFTR que mantiene libre de mucus los tubos aéreos de los pulmones	Células del pulmón
Distrofia muscular de Duchenne	1/10.000 varones	Distrofina (componente estructural del músculo)	Células musculares



La investigación en TG ha sufrido altibajos en el transcurso de los años y ante algunos fracasos acompañados con la muerte del paciente estuvo a punto de ser prohibida. Sin embargo, en los últimos años ha vuelto a resurgir con fuerza, hasta el punto de que la revista *Science*<sup>103</sup> la citaba entre los principales logros científicos del año 2009. Así, citaba los éxitos conseguidos con la amaurosis congénita de Leber (LCA) en la que doce pacientes casi ciegos recuperaron de forma sensible la visión y la adrenoleucodistrofia ligada al sexo (ADL) en la que lograron detener el deterioro cerebral en dos pacientes de siete años. En el caso de la inmunodeficiencia combinada severa de los “niños burbuja” (SCID), en Italia, tras ocho años de investigación clínica, ocho de diez pacientes llevan vida normal sin necesidad de tratamiento con la enzima adenosin desaminasa.

Desde el punto de vista ético se pueden hacer las siguientes consideraciones sobre la utilización de la TG:

- La TG sólo debería ser aplicada para tratar pacientes con determinadas enfermedades genéticas raras y no como instrumento de un programa social eugenésico que tratara de mejorar el acervo génico humano. La TG, por tanto, no incluye la estimulación genética de características tales como el comportamiento, la inteligencia o el aspecto físico.
- La TG sólo se debería intentar cuando no hay otras alternativas terapéuticas o cuando, habiéndolas, suponen un mayor riesgo o una menor acción beneficiosa.
- La aplicación de la TG a una enfermedad humana debería requerir la evidencia de que es segura, beneficiosa, técnicamente posible y éticamente aceptable.
- La TG de células somáticas para el tratamiento de enfermedades graves puede considerarse ética porque puede ser apoyada por los principios fundamentales de autonomía, beneficencia y justicia.
- El tratamiento de células somáticas por medio de la TG no presenta problemas éticos diferentes a los de cualquier otro tipo de terapia experimental tales como la utilización de nuevos fármacos o de técnicas quirúrgicas novedosas.
- Como se indicaba en el primer punto, la intención de la TG es corregir defectos genéticos desde un punto de vista terapéutico. Por tanto, ¿cuál sería la valoración ética del uso de una TG cuyo fin no fuera terapéutico sino el de estimular o perfeccionar fenotipos normales? Algunos autores consideran que esta *ingeniería perfecta* (*enhancement engineering*) podría tener connotaciones eugenésicas.

---

<sup>103</sup> EDITORIAL SCIENCE. (2009) Breakthrough of the year: Gene therapy returns. *Science*. 326: 1604.

- Una variante de la ingeniería perfectiva sería intentar alterar o mejorar caracteres humanos complejos tales como la personalidad, la inteligencia, etc. que resultan de la interacción de muchos genes y de circunstancias ambientales (*ingeniería genética eugenésica*). Aunque por tratarse de caracteres poligénicos no hay posibilidad real de aplicar una terapia génica, no está de más dejar constancia de la valoración ética negativa de tal ingeniería genética eugenésica.
- Así como la TG somática ha sido ampliamente aceptada por la comunidad científica y positivamente valorada desde el punto de vista ético, la *terapia génica germinal* se enfrenta, por un lado, con obstáculos técnicos y, por otro, con disparidad de criterios respecto a su valoración ética. El papel potencial de la manipulación de la línea germinal para la prevención de enfermedades genéticas es mucho menos claro que el de la modificación somática.
- ¿Implicaría algún problema ético la transferencia de genes no humanos? ¿Sería equiparable a la introducción de elementos u órganos animales en pacientes humanos?

A continuación se indican algunas declaraciones internacionales y normas legales que hacen referencia a la TG germinal, condenándola o prohibiéndola:

- La *Declaración Universal de la UNESCO sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos* (1997) en su Artículo 24 invita al Comité Internacional de Bioética de la UNESCO “a la identificación de prácticas que pueden ir en contra de la dignidad humana, como las intervenciones en la línea germinal”, en clara alusión, sin duda, a la TG germinal.
- El *Convenio relativo a los Derechos Humanos y la Biomedicina* (Convenio Europeo de Bioética) de 1997 establece en su Artículo 13 que “no podrá realizarse intervención alguna sobre el genoma humano si no es con fines preventivos, diagnósticos o terapéuticos y a condición de que no tenga por objetivo modificar el genoma de la descendencia”. Por tanto, queda prohibida la TG germinal.
- La *Directiva 98/44/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, relativa a la protección jurídica de las invenciones biotecnológicas* aprobada el 6 de julio de 1998, considera no patentables los “procedimientos de modificación de la identidad genética germinal del ser humano” (Art. 6.2.b) por considerar su explotación “contraria al orden público o a la moralidad” (Art. 6.1).
- La *Directiva 98/44/CE es incorporada al Derecho español por la Ley 10/2002, de 29 de abril, por la que modifica la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes*, que en su Art. 5 dice que “no podrán ser objeto de Patente: 1. Las invenciones cuya explotación comercial sea contraria al orden público o las buenas costumbres. En particular... b) Los procedi-

mientos de modificación de la identidad genética germinal del ser humano”, lo cual incluye a la TG germinal.

- La Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida, dice en su Art. 13. *Técnicas terapéuticas en el preembrión*. 1. “Cualquier intervención con fines terapéuticos sobre el preembrión vivo in vitro sólo podrá tener la finalidad de tratar una enfermedad o impedir su transmisión, con garantías razonables y contrastadas. 2. La terapia que se realice en preembriones in vitro sólo se autorizará si se cumplen los siguientes requisitos: ... c) Que no se modifiquen los caracteres hereditarios no patológicos ni se busque la selección de los individuos o de la raza.” Prohibición de la ingeniería perfectiva y eugenésica. ¿Cómo se puede garantizar que la TG realizada es sólo de tipo somático sin afectar a la línea germinal (TG germinal) si la manipulación se realiza en estadio embrionario preimplantatorio?

Me parece oportuno terminar este apartado dedicado a la TG recogiendo las palabras proféticas que el Premio Nobel Marshall W. Nirenberg escribiera en 1967<sup>104</sup>, mucho antes de que la TP fuera una realidad:

“...el hombre puede ser capaz de programar sus propias células con información sintética mucho antes de que pueda valorar adecuadamente las consecuencias a largo plazo de tales alteraciones, mucho antes de que sea capaz de formular metas y mucho antes de que pueda resolver los problemas éticos y morales que surgirán. Cuando el hombre llegue a ser capaz de dar instrucciones a sus propias células deberá contenerse de hacerlo hasta que tenga la clarividencia suficiente para usar su conocimiento en beneficio de la humanidad.”

Evidentemente, estas palabras de Nirenberg son extensibles a todas las nuevas técnicas de las que hoy dispone la Genética.

## **V.2. Plantas y alimentos transgénicos<sup>105</sup>**

### ***V.2.1. Introducción***

Por Biotecnología se entiende cualquier técnica que utilice organismos vivos o parte de los organismos para fabricar o modificar productos, mejorar plantas o animales o desarrollar microorganismos para usos específicos”. La potencialidad de la biotecnología estriba en producir cantidades ilimitadas de:

---

<sup>104</sup> NIRENBERG, M. W. (1967) Will society be prepared? *Science*. 157: 425-633.

<sup>105</sup> Tomado de LACADENA, J. R. (2010) Plantas y alimentos transgénicos, en M. Alemany y J. Bernabeu-Mestre (eds.) “Bioética y nutrición”, *Editorial Agua Clara S.L. y Universidad de Alicante*, pp. 193-222.

- sustancias de las que nunca se había dispuesto con anterioridad, productos que se obtenían en pequeñas cantidades,
- abaratamiento de los costes de producción,
- mayor seguridad en los productos obtenidos, y
- nuevas materias primas, más abundantes y menos caras

El fin de la Mejora Genética es la obtención de los *genotipos* (constitución genética) que produzcan los *fenotipos* (manifestación externa de los caracteres) que mejor se adapten a las necesidades del hombre en unas circunstancias determinadas.

Son fines parciales de la Mejora Genética:

- Aumentar el rendimiento:
  - Mejora de la productividad, aumentando la capacidad productiva potencial de los individuos.
  - Mejora de resistencia, obteniendo genotipos resistentes a plagas, enfermedades y condiciones ambientales adversas.
  - Mejora de características agronómicas o zootécnicas, obteniendo nuevos genotipos que se adapten mejor a las exigencias y aplicación de la mecanización de la agricultura.
- Mejorar la calidad:
  - Mejora de calidad, atendiendo, por ejemplo, el valor nutritivo de los productos vegetales y animales obtenidos.
- Extender el área de explotación:
  - Adaptando las especies ya cultivadas o explotadas a nuevas áreas geográficas.
- Domesticar nuevas especies:
  - Transformando por la intervención del hombre a especies vegetales silvestres o animales salvajes en cultivadas o domésticas, respectivamente.

A pesar de los importantes avances logrados por las técnicas agronómicas y la aplicación de la investigación genética en la mejora de plantas, quedan aún muchos problemas pendientes de resolver, como son:

- Más de 900 millones de personas, sobre todo mujeres y niños, consumen menos de 2.000 calorías/día,
- 180 millones de niños tienen problemas graves relacionados con la falta de alimentos,
- 100 millones de niños tienen una grave deficiencia en vitamina A (problemas relacionados con la vista, piel, mucosas y sistema inmune),
- 400 millones de mujeres (15-49 años) tienen deficiencia en hierro (la anemia es la causa del 20% de los abortos o muerte prematura en Asia y África),

- teniendo en cuenta los rendimientos actuales y el aumento de población, si no se hace nada en los próximos años la cifra de personas hambrientas en el tercer mundo puede ser escalofriante. Se ha estimado que en el 2020 habrá una cifra adicional de 1.500 millones de personas con hambre en el mundo.

No cabe duda de que la utilización de las modernas técnicas genéticas puede ser una contribución más a la lucha contra el hambre.

### ***V.2.2. Plantas y alimentos transgénicos***

Como se ha indicado en un lugar anterior, la transgénesis puede definirse como la “transmisión horizontal de la información genética en plantas” en contraposición a la “transmisión vertical” que se produce en la reproducción sexual normal. En el caso de las plantas que aquí nos ocupa, la transgénesis se produce mayoritariamente por técnicas de transformación bacteriana (*Agrobacterium tumefaciens*) o de biobalística que permite introducir en el genoma de las plantas genes (transgenes) con la información deseada. Normalmente, los transgenes proceden de especies diferentes a la planta que se trata de mejorar. Hasta el momento, los transgenes más frecuentemente utilizados son los que confieren resistencia a los principios activos de determinados herbicidas (por ejemplo, el glifosato del herbicida “Roundup” producido por la compañía Monsanto) o la resistencia a insectos producida por la toxina *Bt* procedente de la bacteria *Bacillus thuringiensis*.

De todos es conocida la controversia social sobre la utilización de las plantas transgénicas, especialmente por la actitud contraria de organizaciones ecologistas y otros grupos de presión a partir de 1996 en que se cultivaron por vez primera a escala comercial, aduciendo peligros medioambientales y para la salud. ¿Cuáles pueden ser los riesgos potenciales?

- Efecto directo sobre el hombre:
  - La proteína codificada por el transgén no debe ser tóxica para el hombre.
  - Posibles efectos alérgicos.
  - La aprobación de los productos transgénicos debe ser analizada caso por caso.
- Efecto ambiental:
  - Dispersión incontrolada de la descendencia de la planta transgénica.
  - Transferencia del transgén a otras variedades no transgénicas o a otras especies afines.
  - Inducción de resistencia a los productos transgénicos por parte de los agentes patógenos y plagas.

En esta especie de guerra incruenta que se ha desatado entre los que están a favor y los que están en contra, las batallas se suceden con resultados cambiantes para cada bando. No obstante, los datos estadísticos mundiales parecen mostrar un incremento continuo de la utilización de los cultivos transgénicos, tal como muestra el Informe ISAAA (International Service for the Acquisition of Agri-biotech Applications) correspondiente al año agrícola 2009 (brief 41, febrero 2010)<sup>106</sup>:

- En 2009, unos 14 millones de **agricultores** de 25 **países** del mundo (16 en vías de desarrollo y 9 países industrializados, entre estos 6 de la UE) cultivaron una **superficie** total de 134 millones de hectáreas (MHa), frente a los 125 MHa de los 13,3 millones de agricultores de 25 países del año 2008, lo cual supone un incremento absoluto de 9 MHa equivalente a un aumento de superficie cultivada del 7%. La superficie sembrada por los países en desarrollo fue de 61,5 MHa (46% del total, frente al 44% en 2008. Es importante señalar que el 90% de los agricultores (13 millones) que cultivan plantas transgénicas fueron pequeños agricultores pertenecientes a países en vías de desarrollo: por ejemplo, 7 millones en China (algodón Bt), 5,6 millones en India (algodón Bt), 250.000 en Filipinas (maíz). Alemania dejó de cultivar plantas transgénicas, pero Costa Rica se incorporó por primera vez a la lista de países elevando a 10 los países de Latinoamérica. Durante los 14 años transcurridos **entre 1996 y 2009**, la **superficie** total mundial de cultivos transgénicos se ha multiplicado por 79, pasando de 1,7 MHa en 1996 a 134 MHa en 2009, que representa el 8,9% de la superficie cultivable del todo el mundo (1.500 MHa).
- En 2009, los 25 **países** productores de plantas transgénicas (9 países industrializados y 16 en vías de desarrollo), se indican a continuación: (ver la tabla en la página siguiente).
- En la **Unión Europea**, la superficie cultivada de maíz transgénico por los 6 países (España, República Checa, Rumanía, Portugal, Polonia y Eslovaquia) alcanzó las 94.750 Ha, lo cual supone un decrecimiento interanual del 12% debido, entre otras causas, a que en 2009 Alemania suspendió los cultivos transgénicos lo mismo que hiciera Francia en 2008. **España** está a la cabeza con más de 75.000 Ha de maíz transgénico (lo cual representa el 80% del total cultivado en Europa), alcanzando el 22% del total de la superficie cultivada con maíz en nuestro país.

---

<sup>106</sup> CLIVE, J. (2010) ISAAA Brief 41-2009 on “Global status of commercialized biotech/GM crops: 2009. The first fourteen years, 1996 to 2009”. *International Service for the Acquisition of Agri-biotech Applications* (Brief No. 41-2009).

Orden	País	Superficie (MHa, millones de hectáreas) (% total)	Cultivos transgénicos
1º	Estados Unidos	64,0 MHa (47,8%)	Soja, maíz, algodón, colza, calabacín, papaya, alfalfa, remolacha
2º	Brasil	21,4 MHa (16,0%)	Soja, maíz, algodón
3º	Argentina	21,3 MHa (15,9%)	Soja, maíz, algodón
4º	India	8,4 MHa (6,3%)	Algodón
5º	Canadá	8,2 MHa (6,1%)	Colza, maíz, soja, remolacha
6º	China	3,7 MHa (2,8%)	Algodón, tomate, álamo, papaya, pimiento dulce
7º	Paraguay	2,2 MHa (1,6%)	Soja
8º	Sudáfrica	2,1 MHa (1,5%)	Maíz, soja, algodón
9º	Uruguay	0,8 MHa	Soja, maíz
10º	Bolivia	0,8 MHa	Soja
11º	Filipinas	0,5 MHa	Maíz
12º	Australia	0,2 MHa	Algodón, colza, clavel
13º	Burkina Faso	0,1 MHa	Algodón
14º	España	0,1MHa (75000 Ha)	Maíz
15º	Méjico	0,1 MHa	Algodón, soja
16º	Chile	< 0,1 MHa	Maíz, soja, colza
17º	Colombia	< 0,1 MHa	Algodón, clavel
18º	Honduras	< 0,1 MHa	Maíz
19º	Rep. Checa	< 0,1 MHa	Maíz
20º	Portugal	< 0,1 MHa	Maíz
21º	Rumanía	< 0,1 MHa	Maíz
22º	Polonia	< 0,1 MHa	Maíz
23º	Costa Rica	< 0,1 MHa	Algodón. Soja
24º	Egipto	< 0,1 MHa	Maíz
25º	Eslovaquia	< 0,1 MHa	Maíz

- Por **especies**, los cuatro cultivos transgénicos más importantes en 2009 fueron la **soja** con 69,2 MHa (frente a los 65,8 MHa de 2008) que es el 52% de los cultivos transgénicos (que supone el 77% de la superficie total de 90 MHa cultivadas con soja.), el **maíz** con 41,7 MHa (frente a 37,3 MHa en

2008) que es el 31% de los cultivos transgénicos (26% de 158 MHa cultivadas de la especie), el **algodón** con 16,1 MHa (frente a 15,5 MHa en 2008) que es el 12% de los cultivos transgénicos (49% de 33 MHa cultivadas de dicha especie) y la **colza** con 6,4 MHa (frente a 5,9 MHa en 2008) que es el 5% de los cultivos transgénicos (21% de 31 MHa cultivadas).

En 2009 continuó el cultivo de la **remolacha** transgénica en Estados Unidos y en Canadá y la **alfalfa** y la **papaya** en Estados Unidos. Se aprobó el cultivo de **arroz** y **maíz** transgénicos en China, lo cual tendrá un enorme repercusión en 2010.

En 2009, el **maíz** transgénico se cultivó en 16 de los 25 países; la **soja** en 11, el **algodón** en 10, la **colza** en 4, la **papaya** resistente a virus en 2 (USA y China), el **clavel** en 2 (Australia y Colombia), la **remolacha azucarera** en 2 (USA y Canadá), la **alfalfa** en 1 (USA), el **calabacín** en 1 (USA) y el **chopo** en 1 (China).

- Durante el período 1996-2009, la **tolerancia a herbicidas** fue de manera sistemática la característica dominante, seguida de la **resistencia a insectos** y de ambos caracteres simultáneamente. En 2009, la tolerancia a herbicidas introducida en cultivos de soja, maíz, colza, algodón, remolacha y alfalfa supuso 83,6 MHa (frente a 79 MHa en 2008) lo cual supone el 62,0% del total de superficie cultivada con transgénicos, la resistencia a insectos (cultivos Bt) ocuparon 21,7 MHa (frente a las 19,1 MHa en 2008) equivalentes al 15,0% del total de la superficie cultivada con transgénicos. Las variedades con **dos o tres caracteres acumulados** se cultivaron en 28,7 MHa (frente a 26,9 MHa en 2008) que equivalen al 21,0% de la superficie total. En conjunto, la superficie cultivada con caracteres acumulados y con tolerancia a herbicidas crecieron un 6% mientras que la superficie con resistencia a insectos creció un 14%. El **valor global comercial** en el año 2008 de los cultivos transgénicos fue de 9.200 millones de dólares (4.700 millones de US \$ para los países en desarrollo y 4.500 millones de US \$ para los países industrializados).
- El **valor global de la semilla transgénica** en 2009 fue de 10.500 millones de US \$ (frente a 9.000 millones de US \$ en 2008) que representan un 30% del valor global de la semilla comercial. Del total de los 10.500 millones de US \$, aproximadamente el 50% correspondían a la semilla de maíz, el 37% a la soja, el 10% al algodón y el 3% a la colza. En conjunto, el 78% del valor económico de la semilla correspondía a países industrializados y el 22% a países en desarrollo.
- Las **perspectivas de futuro** permiten estimar que en **2015** se cultivarán 200 MHa por 20 millones de agricultores en 40 países. Entre las novedades del futuro hay que mencionar que en noviembre de 2009 el gobierno de China autorizó el maíz transgénico “fitasa” para pienso y el arroz Bt como alimento humano.



En la India, el brinjal Bt (berenjena) será de enorme importancia puesto que el brinjal se cultiva en unas 550.000 Ha por 1.400.000 pequeños agricultores de escasos recursos. Esta berenjena es el “rey de las verduras” en la dieta vegetariana india.

En la India y en otros países de oriente como Filipinas y Bangladesh se estima que para 2012 pueda ser comercializado el “arroz dorado” transgénico capaz de producir beta caroteno, evitando así la carencia de vitamina A en las poblaciones donde el arroz es el alimento primordial.

### ***V.2.3. Alimentos transgénicos y salud: aspectos bioéticos***

De las cuatro especies mayoritarias no hay duda que la soja tiene el papel más significativo en la alimentación y en la salud humana<sup>107</sup>. Como señala el profesor Bernabé Sanz<sup>108</sup>, la soja reúne como características más importantes:

- desde el punto de vista agronómico, su papel fijador del nitrógeno, su adaptabilidad a climas y suelos distintos y la existencia de variedades de siembra temprana y tardía,
- es la legumbre con mejor composición químico-nutricional,
- tiene empleos muy versátiles: pienso y forraje para el ganado, alimento humano, materia prima para la extracción de aceite culinario de buena calidad, materia prima para elaboración de plásticos.

Los principales productos alimenticios derivados de la soja son:

- Productos industriales mayoritarios:
  - Aceite de soja (80% de las grasas comestibles en Estados Unidos).
  - Harina de soja (entera, desgrasada total o parcialmente, tostada, texturizada).
- Alimentos tradicionales u orientales:
  - Sin fermentar: soja verde (con o sin vainas), semillas germinadas y brotes, semillas tostadas (con o sin adición de aromas), bebida de extracto de soja y *tofu*.
  - Fermentados: salsa de soja, *tempeh*, *miso*, *mattu* y otros.
- Productos de proteína:
  - Copos, concentrado proteico, aislado proteico, proteína texturizada, hilado proteico.

---

<sup>107</sup> PASTOR, V.; PEROTE, A. (coords). (2007) La salud y la soja. *EDIMSA, Editores Médicos S. A., Madrid* (con el patrocinio del Instituto Tomás Pascual para la nutrición y la salud).

<sup>108</sup> SANZ, B. (2007) Alimentos derivados de la soja, en V. Pastor y A. Perote (coords.) *La salud y la soja, EDIMSA, Editores Médicos S. A., Madrid*. pp. 33-57.

- Alimentos de nueva generación:
  - Helado, yogur, hamburguesas, embutidos.
- Productos enriquecidos con harina:
  - Pan, cereales de desayuno, pastas, tentempiés y otros.
- Suplementos e ingredientes dietéticos:
  - Lecitina, isoflavonas, etc.

Como tuve ocasión de escribir en trabajos anteriores en los que baso los siguientes párrafos<sup>109</sup>, desde el punto de vista de la salud y haciendo referencia a los alimentos transgénicos en general, durante unos años se alertó sobre el riesgo que podía suponer la utilización como marcador molecular de laboratorio del gen que confiere resistencia a los antibióticos beta-lactámicos (por ejemplo, ampicilina) en la obtención de plantas transgénicas resistentes a insectos por la incorporación del gen *Bt* de *Bacillus thuringiensis* ante la posibilidad de que dicho gen pasara a bacterias del tracto intestinal humano directa o indirectamente vía bacterias del tracto intestinal de animales alimentados con maíz transgénico portador del gen *Bt*. ¿Justificaría ese riesgo potencial con una probabilidad prácticamente nula la prohibición del cultivo del maíz *Bt*? Posiblemente no. Por otro lado, nunca se ha demostrado que un gen consumido por boca haya sido transmitido a una bacteria del tracto intestinal. De cualquier manera, la cuestión puede darse por zanjada desde el momento en que la Unión Europea dio un plazo legal para que se eliminara el marcador molecular conflictivo en las técnicas de manipulación de laboratorio.

Otra fuente de controversia, como exponente de la falta de información y desconocimiento de muchos ciudadanos, es el miedo a “comer genes”, olvidando como señalaba Jones<sup>110</sup>, que “en el fragor del debate es fácil olvidar que el ADN es parte de nuestra dieta diaria. Diariamente, cada uno de nosotros consume millones de copias de miles de genes. Muchos de estos genes son totalmente funcionales en el momento de la consumición y en la mayoría de los casos no conocemos su función. ¿Cuánta gente se detiene a considerar los genes desconocidos y todavía funcionales que comemos en el tomate, el pepino o en la lechuga de una ensalada, los genes bovinos de un filete de carne,

---

<sup>109</sup> LACADENA, J. R. (2000) Alimentos transgénicos: verdades y mentiras. En B. Sanz (Coord.) *Alimentos y salud, Monografía VI, Real Academia de Farmacia, Madrid*, pp. 343-362.

LACADENA, J. R. (2002) Agricultura transgénica. En L. Villanúa (coord.), *La salud, prioridad en el VI Programa de Medio Ambiente de la Unión Europea, Monografía XI, Real Academia Nacional de Farmacia*, pp. 305-340.

<sup>110</sup> JONES, L. (1999) Science, medicine, and the future. Genetically modified foods. *British Medical Journal*. 318: 581-584.

el ADN fragmentado de muchos alimentos procesados y los genes de multitud de microorganismos que respiramos y tragamos? En este contexto tiene especial relevancia la respuesta que muchos ciudadanos daban en las encuestas sociológicas cuando decían, haciendo referencia a los tomates transgénicos, que ellos solamente querían comer “tomates sin genes”.

Como mencionaba en un lugar anterior, otro aspecto que puede tener repercusión en la salud es el de la aparición de alergias insospechadas por el consumo de alimentos transgénicos. Tal fue el caso de la colza y la judía transgénicas a las que se pretendía aumentar su valor nutritivo incrementando su contenido en cisteína y metionina usando la albúmina de reserva 2S procedente de la nuez de Brasil que resultó tener un elevado poder alergénico o el caso de la soja transgénica manipulada también con genes de la nuez de Brasil<sup>111</sup>.

Se han obtenido en Canadá fresas transgénicas que pueden ser cultivadas en zonas frías porque han incorporado a su genoma el gen de un pez del océano ártico que les confiere resistencia a las bajas temperaturas al codificar para una proteína que evita la congelación de las células. ¿Qué sucedería si una persona alérgica al pescado tomara de postre dichas fresas transgénicas? Aquí es importante señalar que no necesariamente las proteínas “anticongelantes” del pez tienen por qué tener efectos alergénicos.

En este contexto es importante aclarar que las proteínas codificadas por cualquier transgén no tienen que poseer necesariamente efectos alergénicos. Los análisis de laboratorio indican que la mayoría de las proteínas alergénicas tienen un peso molecular comprendido entre 10 y 70 kilodalton, comparten ciertas secuencias de aminoácidos y resisten la degradación por el calor así como la digestión ácida y por peptinasa, asemejando las condiciones naturales del estómago. La capacidad de los alimentos alergénicos de alcanzar la mucosa intestinal es un prerrequisito para su alergenicidad y ello implica, obviamente, su supervivencia a la digestión gástrica producida por la pepsina secretada por el estómago. Por ello son de mucho interés los estudios de estabilidad de los alimentos alergénicos a la digestión *in vitro* con un fluido gástrico simulado<sup>112</sup> (Astwood *et al.*, 1996).

Como tuve ocasión de decir en trabajos previos (Lacadena, 2000, 2002), las plantas transgénicas son un reto de la Biotecnología actual que han creado alarma social consecuencia, en cierto modo, del temor a lo nuevo y desconocido. Por ello es bueno que se plantee en la sociedad un debate serio y riguroso, sin “ecologismos” demagógicos o prejuicios anticientíficos, que permita el avance de la ciencia en beneficio de la humanidad.

---

<sup>111</sup> NORDLEE, J. A.; TAYLOR, S. L.; TOWNSEND, J. A.; THOMAS, L. A.; BUSH, R. K. (1996) Identification of a Brazil-nut allergen in transgenic soybean. *N. Engl. J. Med.* 334: 688-692.

<sup>112</sup> ASTWOOD, J. D., LEACH, J. N.; FUCHS, R. L. (1996) Stability of food allergens to digestion *in vitro*. *Nature Biotechnology.* 14: 1269-1273.

En este contexto es interesante recordar las reflexiones que hacía el profesor García-Olmedo<sup>113</sup> sobre el riesgo, que resumo en unas pocas ideas:

- hay que distinguir entre el riesgo de la investigación básica y el riesgo de la aplicación del conocimiento adquirido,
- no existe el riesgo cero: toda actividad humana conlleva un cierto riesgo que ha de ser evaluado en función de los beneficios que tal actividad reporta,
- hay que distinguir entre peligro y riesgo: el peligro indica la posibilidad de que se produzca un hecho, mientras que el riesgo indica la probabilidad de que tal hecho ocurra,
- natural no es sinónimo de inocuo: hay productos naturales que llevan sustancias mutagénicas y/o cancerígenas como, por ejemplo, el safrol de la pimienta negra, las hidrazinas de las setas comestibles, el psolareno del apio, las aflatoxinas de los hongos presentes en los frutos secos, etc.

Finalmente, para terminar estas reflexiones, parece oportuno resaltar que debe establecerse claramente la distinción entre producto y proceso: es el producto y no el proceso (la técnica transgénica) lo que debe ser sometido a debate. Por ejemplo, si el aceite obtenido de semillas de soja transgénica es aceite puro que ha pasado los controles de calidad no llevará proteínas ni ADN y por tanto no tendrá de transgénico más que su procedencia. Otra cosa sería si el producto alimentario fuera él mismo transgénico.

En cualquier caso, se puede asegurar que los productos agrícolas transgénicos pasan por más controles rigurosos que nunca. Por ejemplo, en la Comunidad Europea durante el período 1985-2000, correspondiente a los cinco primeros Programas Marco de Investigación, se llevaron a cabo 81 proyectos de investigación sobre bioseguridad, involucrando a más de 400 equipos de trabajo con una inversión de unos 70 millones de euros<sup>114</sup>.

#### ***V.2.4. Manipulación genética y manipulación social: opinión pública y opinión publicada***

Se ha dicho que no hay que confundir la “opinión pública” con la “opinión publicada” puesto que muchas veces los medios de comunicación se empeñan en hacer creer que lo que ellos opinan es lo que opina la sociedad. Por eso también hay que tener en cuenta que además de la manipulación genética puede

---

<sup>113</sup> GARCÍA OLMEDO, F. (1998) La tercera revolución verde. Plantas con luz propia. Editorial Debate S.A. Madrid, 209 pp.

<sup>114</sup> BURQUIN, P. (2001) EC-sponsored research on safety of Genetically Modified Organisms. A review of results. Introduction. <http://europa.eu.int/comm/research/quality-of-life/gmo//index.html>

haber una manipulación social de los datos científicos. En este contexto, me parece muy importante que se hagan sondeos de opinión sobre los progresos científicos que hoy preocupan a la sociedad. Entre ellos, sin duda, están las plantas y los alimentos transgénicos.

#### V.2.4.1. *La opinión pública europea y la biotecnología: dos encuestas*

En relación con la opinión pública, puede ser interesante hacer alusión a los datos de sendas encuestas realizadas en 2003 y 2005 entre los ciudadanos europeos en relación con la biotecnología: el *Estudio Europeo de Biotecnología* de la Fundación BBVA (España) (1.500 ciudadanos encuestados en cada uno de 9 países europeos)<sup>115</sup> y el informe derivado de un estudio que se llamó *Europeos y Biotecnología en 2005: Modelos y tendencias*, conocido como *Eurobarómetro 64.3*. o *Eurobarómetro 2005* (1.000 ciudadanos encuestados en cada uno de 25 países de la Unión Europea)<sup>116</sup>. Ambos estudios se resumen a continuación:

### I. Estudio europeo de biotecnología de la Fundación BBVA de España

El 30 de julio de 2003, la Unidad de Estudios de Opinión Pública de la Fundación BBVA hizo público su “Estudio Europeo de Biotecnología” que es su primer estudio de percepciones y actitudes hacia la Biotecnología en nueve países europeos elegidos en función de su peso demográfico dentro de Europa y de la pluralidad de sus creencias religiosas; estos países son: España, Alemania, Reino Unido, Francia, Italia, Holanda, Austria, Polonia y Dinamarca. Se encuestaron 1500 personas de cada país. La encuesta afronta dos aspectos generales: en primer lugar, trata de la percepción global de los ciudadanos sobre la Ciencia y la Tecnología y, en segundo lugar, de sus conocimientos y actitudes ante el medio ambiente y la Biotecnología. A esta segunda parte es a la que se hará referencia en este texto<sup>117</sup>.

---

<sup>115</sup> FUNDACIÓN BBVA, Unidad de Estudios de Opinión Pública. (2003) *Estudio Europeo de Biotecnología*. Madrid.

<sup>116</sup> GASKELL, G., ALLANSDOTTIR, A.; ALLUM, N.; CORCHERO, C.; FISCHLER, C., HAMPEL, J.; JACKSON, J.; KRONBERGER, N.; MEJLGAARD, N.; REVUELTA, G.; SCHREINER, C.; STARES, S.; TORGENSEN, H.; WAGNER, W. (2006) *Europeans and Biotechnology in 2005: Patterns and Trends*. Eurobarometer 64.3. A report to the European Commission's Directorate-General for Research, 85 pp.

<sup>117</sup> Basado en LACADENA, J. R. (2003) *La opinión de los españoles sobre la Ciencia y la Biotecnología en el contexto europeo*. Página web sobre “Genética y Bioética”, Centro Nacional de Información y Comunicación Educativa (CNICE), Ministerio de Educación y Ciencia, <http://w3.cnice.mec.es/tematicas/genetica> (Diciembre, 2003).

La valoración por el público de la biotecnología de plantas y alimentos está centrada hoy en las dimensiones de percepción de los riesgos (supuestos o reales) y de utilidad. Pasemos pues a analizar cómo perciben los ciudadanos encuestados los riesgos y la utilidad de las plantas y los alimentos transgénicos:

*Los riesgos percibidos son mayores que las ventajas:*

En relación con la utilización de la Biotecnología en la agricultura y la alimentación, el Informe concluye que “las reservas que hacen los ciudadanos encuestados no son de carácter moral (como sería el caso de la experimentación con embriones), sino que se vinculan con una percepción de muy baja utilidad y alto nivel de riesgo”. En la Tabla 1 se hace un balance de los perjuicios y beneficios derivados de la modificación genética de las plantas con ayuda de la biotecnología:

<b>Tabla 1: BALANCE DE LOS PERJUICIOS Y BENEFICIOS DERIVADOS DE LA MODIFICACIÓN GENÉTICA DE LAS PLANTAS CON AYUDA DE LA BIOTECNOLOGÍA</b> (Valores numéricos porcentaje sobre total)					
País	Perjuicios mayores que beneficios	Beneficios igual que perjuicios	Beneficios mayores que perjuicios	NS/ NC	Saldo (beneficios-perjuicios)
Reino Unido	24,0	20,1	28,2	27,8	4,2
España	29,3	23,0	29,3	18,4	0,0
Dinamarca	33,4	24,7	32,8	9,2	-0,6
Holanda	27,3	25,1	25,7	22,0	-1,6
Polonia	27,4	25,3	19,1	28,2	-8,3
Alemania	36,5	28,5	23,1	11,9	-13,4
Austria	41,0	18,7	21,1	19,2	-19,9
Francia	44,8	22,8	21,3	11,2	-23,5
Italia	41,8	23,0	16,8	18,5	-25,0

Del análisis de los datos presentados se deduce que hay varios países en los que prevalece una percepción negativa. Así, por ejemplo, en Francia el 44,8% de los encuestados considera que los perjuicios serán mayores que los beneficios y solamente el 21,3% considera que los beneficios serán mayores que los perjuicios; en Italia dichos porcentajes son, respectivamente, el 41,8% y el 16,8%; en Austria, el 41% y el 21,1%; en Alemania, el 36,5% frente al 23,1%. En otras palabras, en los países mencionados que son “críticos” con la utilización de las técnicas de modificación genética en las plantas (plantas tran-

génicas), los saldos o diferencias entre los porcentajes de los que consideran los cultivos transgénicos más beneficiosos que perjudiciales son altamente negativos: Italia, -25,0%; Francia, -23,5%; Austria, -19,9%; Alemania, -13,4%.

En otros países, como Holanda, Dinamarca, España y Reino Unido, las posiciones aparecen muy polarizadas, en el sentido de que los porcentajes de los que consideran a los cultivos transgénicos más beneficiosos que perjudiciales son equivalentes a los que los consideran más perjudiciales que beneficiosos. En España son iguales ambas opciones (29,3%).

En relación con los alimentos transgénicos –es decir, obtenidos de plantas transgénicas– la opinión generalizada de los encuestados es negativa, tal como se deduce del análisis de los resultados de la Tabla 2:

<b>Tabla 2. IDENTIFICACIÓN DE BENEFICIOS CONCRETOS Y PERCEPCIÓN DE RIESGOS PARA LA SALUD</b> (Media en escala de 0 a 10, donde 0 indica completamente en desacuerdo y 10 completamente de acuerdo)		
País	Los alimentos genéticamente modificados son innecesarios	El consumo de alimentos genéticamente modificados producirá enfermedades muy graves
España	6,0	5,5
Italia	7,1	6,1
Polonia	6,4	6,4
Dinamarca	7,2	5,0
Reino Unido	6,2	5,1
Alemania	7,1	5,6
Francia	7,4	6,1
Austria	7,5	6,5
Holanda	6,4	4,5

*Los alimentos genéticamente modificados (alimentos transgénicos) frente a los alimentos convencionales y orgánicos*

En la Tabla 3 se comparan los alimentos transgénicos con los convencionales y con los orgánicos (cultivo “ecológico”, sin utilización de fertilizantes ni pesticidas) en relación con la salud y en la Tabla 4 en relación con el precio. Los resultados obtenidos se incluyen a continuación:

**Tabla 3. ¿QUÉ TIPOS DE ALIMENTOS SON MÁS SANOS?**  
(Valores numéricos porcentaje sobre total)

<b>País</b>	<b>Alimentos convencionales</b>	<b>Alimentos orgánicos</b>	<b>Alimentos genéticamente modificados</b>	<b>No sabe / No contesta</b>
<b>España</b>	55	38	1	6
<b>Italia</b>	51	38	1	10
<b>Polonia</b>	21	71	1	7
<b>Dinamarca</b>	32	64	2	3
<b>Reino Unido</b>	30	55	3	12
<b>Alemania</b>	28	67	2	3
<b>Francia</b>	39	58	0	2
<b>Austria</b>	51	35	1	13
<b>Holanda</b>	32	58	3	8

**Tabla 4. ¿QUÉ TIPOS DE ALIMENTOS SON MÁS BARATOS?**  
(Valores numéricos porcentaje sobre total)

<b>País</b>	<b>Alimentos convencionales</b>	<b>Alimentos orgánicos</b>	<b>Alimentos genéticamente modificados</b>	<b>No sabe / No contesta</b>
<b>España</b>	56	9	14	21
<b>Italia</b>	55	4	17	24
<b>Polonia</b>	36	29	9	26
<b>Dinamarca</b>	58	1	36	5
<b>Reino Unido</b>	69	3	14	15
<b>Alemania</b>	64	2	24	10
<b>Francia</b>	71	3	15	11
<b>Austria</b>	49	6	23	22
<b>Holanda</b>	70	2	19	9

A la vista de los datos de las Tablas 3 y 4, el Informe concluye que de forma mayoritaria para los ciudadanos europeos “los alimentos que aparecen con un mejor posicionamiento de imagen son los orgánicos: la mayoría de la población les atribuye las propiedades de ser más sanos, más sabrosos y menos perjudiciales para el medio ambiente. Los convencionales, por su parte, logran una mayor asociación con la idea de menor precio. En este contexto, los alimentos genéticamente modificados aparecen ante los consumi-



dores europeos carentes de características valoradas favorablemente”. En otras palabras, “la valoración comparativa de los alimentos genéticamente modificados en relación a los alimentos orgánicos y a los convencionales arroja un panorama en el cual los primeros no logran apropiarse de ningún diferencial positivo”.

*Aceptación y predisposición de consumo de tomates genéticamente modificados*

El tema de los “tomates transgénicos” se ha hecho paradigmático cuando se hace referencia a las encuestas de opinión sobre Biotecnología y plantas transgénicas desde que se hizo famosa la frase de que “yo no quiero comer tomates que tengan genes” como representativa de la falta de conocimiento científico del ciudadano medio que piensa algo así como si los alimentos que normalmente comemos no fueran productos biológicos, sino de plástico.

En relación con los tomates transgénicos se preguntó a los encuestados sobre si estaban de acuerdo con crear tomates modificados genéticamente con tres finalidades diferentes: para evitar que se estropeen rápidamente al madurar, aumentar su valor nutritivo o conseguir un color más atractivo. Los resultados se incluyen en la Tabla 5.

<b>Tabla 5. ¿ESTÁ DE ACUERDO CON CREAR TOMATES MODIFICADOS GENÉTICAMENTE CON EL OBJETO DE ...</b> (Medias en escala de 0 a 10, donde 0 indica en desacuerdo y 10 totalmente de acuerdo)			
País	Evitar que se estropeen rápidamente	Hacerlos más nutritivos	Conseguir un color más atractivo
<b>España</b>	3,8	3,7	2,1
<b>Italia</b>	2,8	2,7	1,3
<b>Polonia</b>	3,3	3,5	2,0
<b>Dinamarca</b>	3,0	3,4	1,6
<b>Reino Unido</b>	4,3	4,4	3,0
<b>Alemania</b>	3,3	3,4	1,5
<b>Francia</b>	2,8	2,9	1,3
<b>Austria</b>	3,0	2,9	1,6
<b>Holanda</b>	4,4	4,4	2,4

A la vista de los resultados de la Tabla 5, el Informe concluye que, aunque globalmente la percepción de los ciudadanos es negativa, hay una cierta matización que discrimina entre una finalidad aparentemente trivial como puede ser el color (aunque sin duda para algunos puede ser más importante que para

otros) frente a la mejor conservación o aumento del valor nutritivo. Por ejemplo, en el caso de los españoles encuestados, la modificación genética de tomates para hacerlos más nutritivos o alargar su vida es valorada con un media de 3,8 y 3,7, respectivamente, mientras que si se trata simplemente de mejorar el color la valoración media es prácticamente la mitad (2,1 sobre 10).

En la Tabla 6 se recogen los datos sobre el rechazo práctico de los ciudadanos ante los tomates transgénicos materializado por su decisión de comer o no dichos tomates:

<b>Tabla 6. ¿CREE USTED QUE COMERÍA ESOS TOMATES MODIFICADOS GENÉTICAMENTE?</b>			
(Valores numéricos porcentaje sobre el total. Respuestas afirmativas)			
<b>País</b>	<b>Sí, comería esos tomates</b>	<b>Si, los comería si científicos me aseguraran que no hay ningún riesgo</b>	<b>Total</b>
<b>España</b>	22,7	8,2	30,9
<b>Italia</b>	11,9	8,4	20,3
<b>Polonia</b>	16,3	10,2	26,5
<b>Dinamarca</b>	32,4	6,0	38,4
<b>Reino Unido</b>	25,8	7,3	33,1
<b>Alemania</b>	17,7	6,2	23,9
<b>Francia</b>	17,7	10,7	28,4
<b>Austria</b>	16,6	3,4	20,0
<b>Holanda</b>	20,2	11,0	31,2

A la vista de los datos se puede concluir que entre un 11,9% (Italia) y un 32,4% (Dinamarca) de los ciudadanos de los países encuestados comerían los tomates transgénicos sin reserva alguna, pudiendo añadirse a estos valores las respuestas afirmativas de los que “sí los comerían, si los científicos les aseguran que no hay riesgo para la salud”, que suponen en varios países valores en torno al 10% de los encuestados. En total, sumando ambos casos, las respuestas afirmativas oscilan entre el 20% de Austria y el 38,4% de Dinamarca. En España, el 30,9% de los encuestados comería los tomates transgénicos, de los que un 22,7% lo haría sin miramiento alguno y un 8,2% tras recibir garantías científicas de su inocuidad.

#### *La información de los encuestados y la expectativa del etiquetado*

En la Tabla 7 se recogen los resultados en relación con dos preguntas: una, referente a la información que creen tener los encuestados sobre el tema de los alimentos transgénicos para tomar la decisión de consumirlos o no; la otra, sobre el etiquetado de los alimentos transgénicos:

<b>Tabla 7. RESPUESTA A DOS CUESTIONES</b> (Medias en una escala de 0 a 10, donde 0 indica totalmente en desacuerdo y 10 totalmente de acuerdo)		
País	“Mi nivel de información sobre los alimentos genéticamente modificados es más que suficiente para decidir sobre su consumo”	¿Hasta qué punto considera usted importante que los alimentos genéticamente modificados lleven una etiqueta identificativa para que usted pueda decidir si desea comprarlos o no?
España	4,0	8,8
Italia	5,1	9,0
Polonia	4,5	9,4
Dinamarca	5,2	9,1
Reino Unido	4,6	8,5
Alemania	4,3	9,3
Francia	3,3	9,1
Austria	4,8	8,9
Holanda	4,9	8,4

Los datos de la Tabla 7 ponen de manifiesto el reconocimiento de los propios encuestados sobre la insuficiencia de su información y conocimiento sobre los alimentos transgénicos, hecho que se ve claramente ratificado en la Tabla 8 cuando, exceptuando Dinamarca que muestra valores en torno al 58%, se comprueba que es muy bajo el porcentaje de encuestados que aciertan correctamente las respuestas a las dos preguntas siguientes “los tomates ordinarios que comemos no tienen genes, en tanto que los tomates modificados genéticamente sí” y “si se come una fruta modificada genéticamente hay riesgo de que los genes de la persona puedan verse modificados también”. En el caso de España, solamente el 21,9% y el 21,4%, respectivamente, tenían las ideas claras al respecto. Por ello, concluye el Informe que “el nivel de conocimiento científico elemental sobre los alimentos genéticamente modificados es muy limitado, y ello es uno de los factores fundamentales de la abultada percepción de los riesgos que, se supone, conlleva su consumo”.

#### *El etiquetado*

La otra cuestión en la que hay una elevada coincidencia es en el etiquetado obligatorio de los alimentos. Ante la pregunta de “¿hasta qué punto considera usted importante que los alimentos genéticamente modificados lleven una etiqueta identificativa para que usted pueda decidir si desea comprarlos o no?”

**Tabla 8: CONOCIMIENTO SOBRE LOS ALIMENTOS GENÉTICAMENTE MODIFICADOS**

(Porcentaje de respuestas correctas: Afirman que estas frases son “totalmente falsas” en una escala de respuestas de totalmente verdadero – probablemente verdadero – probablemente falso – totalmente falso.

<b>País</b>	<b>“Los tomates ordinarios que comemos no tienen genes, en tanto que los tomates modificados genéticamente sí”</b>	<b>“Si se come una fruta modificada genéticamente hay riesgo de que los genes de la persona puedan verse modificados también”</b>
<b>Dinamarca</b>	58.5	57.9
<b>Alemania</b>	43.2	30.4
<b>Austria</b>	37.8	22.9
<b>Holanda</b>	35.4	41.3
<b>Francia</b>	35.0	33.7
<b>Italia</b>	30.0	28.9
<b>Reino Unido</b>	27.0	28.7
<b>España</b>	21.9	21.4
<b>Polonia</b>	18.5	19.9

Los encuestados están de acuerdo con el etiquetado con un valor medio en torno a 9 puntos sobre 10 (ver Tabla 7).

En relación con el etiquetado es interesante señalar que la Unión Europea aprobó el Reglamento (CE) N° 1830/2003 del Parlamento Europeo y del Consejo de 22 de septiembre de 2003 “relativo a la trazabilidad y al etiquetado de organismos modificados genéticamente y a la trazabilidad de los alimentos y piensos producidos a partir de éstos, y por el que se modifica la Directiva 2001/18/CE”. El Reglamento, que apareció publicado en el Diario Oficial de la Unión Europea el 18 de octubre de 2003, entró en vigor el 7 de Noviembre de 2003 y es aplicable a partir del 18 de Enero de 2004.

Quizá pueda ocurrir que al principio los consumidores puedan ser reacios a comprar los alimentos transgénicos más por miedo a lo desconocido –como la propia encuesta parece traslucir– que por otra cosa, pero es probable que con el paso del tiempo, si los productos transgénicos ofrecidos son mejores y más baratos, el consumidor se olvidará de la existencia del etiquetado y los comprará si su rechazo al producto biotecnológico no es visceral. Aquí podría recordarse que los fumadores compran el tabaco a pesar de que en la cajetilla se les advierte que “el tabaco daña gravemente a la salud” o, incluso que “el tabaco mata”.

## II. Europeos y biotecnología: el Eurobarómetro 2005

En mayo de 2006 se hizo público el informe elevado a la Dirección General para la Investigación de la Comisión Europea titulado “Europeos y Biotecnología en 2005: Modelos y tendencias” y conocido como Eurobarómetro 64.3. El informe fue coordinado por George Gaskell, Vicedirector del Centro para el Estudio de Biociencia, Biomedicina, Biotecnología y Sociedad (BIOS), London School of Economics (Gaskell *et al.*, 2006). Este Eurobarómetro, que es el sexto de una serie de eurobarómetros sobre Biotecnología (1991, 1993, 1996, 1999, 2002 y 2005), está basado en una encuesta realizada en 2005 a una muestra representativa de unos 1000 ciudadanos de cada uno de los 25 países que entonces integraban la Unión Europea<sup>118</sup>.

De los varios temas tratados en el Eurobarómetro 2005, solamente se hará referencia en este comentario a: 1) Incidencia futura de la Biotecnología en la sociedad, 2) evaluación de las aplicaciones de la Biotecnología (alimentos transgénicos), y 3) gobernanza, confianza e información en Ciencia y Tecnología. A continuación se recogen algunos de los datos más relevantes de la encuesta:

### *Optimismo y pesimismo tecnológico*

A la pregunta si determinadas tecnologías “mejorarán nuestro modo de vida en los próximos 20 años” se les daba las cuatro opciones de respuesta siguientes: mejorará, no tendrá efecto, empeorará, no sabe. Los resultados fueron:

Optimismo y pesimismo frente a la biotecnología y la ingeniería genética (%)			
Mejorará	No afectará	Empeorará	No sabe
52	13	12	22

Los valores comparativos con los eurobarómetros anteriores muestran como tendencia general una recuperación de confianza a partir de 1999, alcanzando los valores más altos de 1991 que habían ido descendiendo hasta 1999.

En España, que ocupaba el primer lugar del ranking entre los 25 países de la UE, los niveles de optimismo hacia la biotecnología fueron:

1991	1993	1996	1999	2002	2005
82%	78%	67%	61%	71%	75%

<sup>118</sup> Los datos que se incluyen fueron tratados con más detalle en LACADENA, J. R. (2006) Europeos y Biotecnología: El Eurobarómetro 2005. *Página web sobre “Genética y Bioética”, Centro Nacional de Información y Comunicación Educativa (CNICE), Ministerio de Educación y Ciencia*, <http://w3.cnice.mec.es/tematicas/genetica> (Julio, 2006).

### *Evaluando las aplicaciones de la Biotecnología: plantas y alimentos transgénicos*

Antes que nada, es importante señalar que, en general, cuando se hace referencia a los “alimentos transgénicos” el ciudadano asocia y reúne bajo esa denominación tanto a las plantas transgénicas como a los alimentos que derivan, en su caso, de ellas.

Para evaluar la opinión de los encuestados sobre la técnica en cuestión se les dio previamente la siguiente definición: *Alimentos modificados genéticamente (alimentos MG)* son aquellos “hechos a partir de plantas o microorganismos que tienen una o más características cambiadas por alteración de sus genes. Por ejemplo, una planta podría tener modificados sus genes para hacerla resistente a una determinada enfermedad vegetal, para mejorar su calidad alimenticia o para ayudarla a crecer más rápidamente”. No se puede dejar de comentar aquí y ahora, una vez más, que el término “transgénico” se ha convertido en una palabra “políticamente incorrecta”: lo que antes se llamaban “plantas y alimentos transgénicos” ahora se llaman “plantas y alimentos MG” o la “agricultura transgénica” ha pasado a denominarse “agricultura biotecnológica” para evitar que la sociedad perciba de forma negativa a priori cualquier referencia a lo que en sentido genético estricto es transgénico porque se ha obtenido mediante técnicas de “transmisión horizontal” de la información genética (“transgénesis”). Por otro lado, es importante señalar que la definición dada en la encuesta no es científicamente correcta porque en realidad podría aplicarse a cualquier técnica de mejora genética, tanto convencional (cruzamiento, mutagénesis, selección) como estrictamente transgénica que, a mi juicio, es lo que realmente se quiere preguntar y entienden los ciudadanos encuestados.

A partir de las definiciones anteriores, los ciudadanos europeos de los 25 países encuestados manifestaron su familiaridad con la tecnología en un 80% de los casos frente a un 59% de los ciudadanos españoles.

Posteriormente se preguntó a los encuestados si consideraban a las diferentes tecnologías “moralmente aceptables”, “útiles para la sociedad”, “con riesgo para la sociedad” y si “deberían ser promocionadas”. En cuanto a los alimentos transgénicos (MG) en concreto no los consideraban ni morales ni útiles además de implicar riesgos, por lo que creían que no deben ser promocionados. Al sumar los porcentajes de ciudadanos que estarían “totalmente de acuerdo” o simplemente “de acuerdo” en impulsar los alimentos MG (o, en otras palabras, los cultivos transgénicos), los resultados fueron de un 27% para la media de los 25 países de Europea frente al 34% de España. Según estos resultados, España supera sólo en un 7% respecto a la media europea en el apoyo a los alimentos transgénicos, a pesar de que es el único país de Europa que siembra cerca de 100.000 Ha de maíz transgénico, muy por encima de los restantes países europeos.

Al plantear a los encuestados las razones para comprar o no comprar alimentos transgénicos se les ofrecían cinco razones: que fueran alimentos más sanos, que contuvieran menos residuos de pesticidas, que fueran cultivados en mejores condiciones ambientales que otros, que fueran aprobados por las autoridades competentes o que fueran más baratos. Las respuestas se recogen en el cuadro siguiente:

<b>Razones para comprar o no comprar alimentos transgénicos (%)</b>					
Compraría si fueran...	Sí, seguro	Sí, probable	No, probable	No, seguro	No sabe
Más sanos	23	33	17	21	7
Con menos residuos de pesticidas	18	33	19	22	8
Cultivo más respetuoso con el ambiente	16	33	21	22	8
Aprobados por las autoridades	13	31	23	25	8
Más baratos	12	24	26	30	7

En esta pregunta, España, junto con Portugal y Malta, son los países potenciales compradores con más de cuatro de las razones propuestas aceptadas, mientras que el porcentaje de encuestados que rechazaron las cinco razones era algo superior al 20% en España y Portugal y en torno al 5% en Malta. Por otro lado, teniendo en cuenta los ciudadanos que apoyan sin reservas a los alimentos transgénicos y los que los apoyan aún aceptando que puedan tener un cierto riesgo, España es el país de Europa que se ha mostrado más favorable al consumo de alimentos transgénicos en los cuatro últimos eurobarómetros realizados: el 80% en 1996, 70% (1999), 74% (2002) y 74% (2005).

En un comentario final sobre el tema de los alimentos transgénicos que hace el informe, se plantea por qué a pesar de que la Directiva europea 2001/18/EC sobre comercialización, etiquetado y otras medidas debería haber contribuido a solucionar problemas parece que no ha bastado para tranquilizar a los ciudadanos europeos. Posiblemente, dice el informe, la moratoria que se impuso en Europa contribuyó a reforzar los temores que mucha gente tenía sobre posibles efectos negativos sobre la salud de los alimentos transgénicos y sobre el medio ambiente de los cultivos transgénicos. Efectivamente, la gente se podía preguntar por qué era necesaria una moratoria si no había problema alguno.

En comparación con Estados Unidos y Canadá, los europeos son tan optimistas como los ciudadanos de aquellos países en relación con la ciencia y la tec-

nología en general, a excepción de la energía nuclear ya que solamente un 37% de los europeos confía en ella para el futuro de la humanidad de los próximos 20 años frente al 59% de los norteamericanos y el 46% de los canadienses.

En cuanto se refiere a los alimentos transgénicos, los europeos se alinean con los canadienses, muy por debajo de los norteamericanos que los consideran muy beneficiosos y carentes de riesgo. Los europeos consideran más útil la nanotecnología y tienen mayor confianza en la regulación.

### *Conocimiento (o desconocimiento) de temas biotecnológicos*

La Declaración Universal de la UNESCO sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos de 1997 y la Declaración Universal de la UNESCO sobre Bioética y Derechos Humanos de 2005 indicaban el deber de los estados en educar a los ciudadanos en temas relacionados con la Bioética. Teniendo en cuenta que “para hacer una buena Bioética hay que partir de buenos datos científicos” (J. Gafo) y abundando en el hecho real de que tras la manipulación genética se esconde muchas veces también la manipulación social, es interesante tener alguna estimación de cuál es el conocimiento de los ciudadanos de a pie sobre los temas biológicos que subyacen en las controversias sociales actuales. En párrafos anteriores se ha hecho referencia varias veces a la “opinión pública” que, a veces, se trata de confundir intencionadamente con la “opinión publicada”. Por eso es necesario educar a la sociedad. El Eurobarómetro realizado en 2005 trató de saber el nivel de conocimientos de los ciudadanos sobre algunas cuestiones relacionadas con la genética, tal como se resume en el cuadro siguiente:

<b>Conocimiento sobre algunos temas genéticos y biológicos</b>				
Cuestiones planteadas (Verdadero, Falso)	% respuestas correctas			
	1996	1999	2002	2005
Al comer una fruta genéticamente modificada, los genes de la persona podrían modificarse también (F)	48	42	49	54
Los tomates ordinarios no tienen genes, mientras que los modificados genéticamente sí tienen genes (F)	35	35	36	41
No es posible transferir genes animales a las plantas (F)	27	26	26	31

Llama poderosamente la atención que en un tema tan sensible como pueden ser los alimentos transgénicos las dos preguntas relacionadas con ellos muestren porcentajes tan bajos de respuestas correctas; por ejemplo, el hecho de creer que los tomates normales no tienen genes mientras que los transgé-



nicos sí los tienen demuestra, a mi juicio, que es irracional la postura social generalizada en contra de la utilización de los cultivos y los alimentos transgénicos. Además, puede decirse que el nivel de ignorancia se sigue manteniendo desde 1996 hasta 2005 (35%, 35%, 36%, 41%).

### V.3. Animales transgénicos<sup>119</sup>

#### V.3.1. Introducción

A partir de las experiencias de Gordon, Ruddle y colaboradores iniciadas en 1980<sup>120</sup> en las que inyectaron ADN de ratón en uno de los pronúcleos de un cigoto de la misma especie, se inició una nueva era en la manipulación genética de embriones de mamíferos. Al año siguiente, Gordon y Ruddle<sup>121</sup> demostraban la integración y transmisión estable a través de la línea germinal de genes inyectados en pronúcleos de cigotos de ratón obtenidos por fecundación in vitro. Eran los primeros *ratones transgénicos*. El paso siguiente consistió en probar que también se podían obtener ratones transgénicos que incorporaran en su genoma un gen (*transgén*) de otra especie. Así, en 1982 Palmiter y colaboradores<sup>122</sup> obtuvieron ratones transgénicos gigantes al inyectar en el pronúcleo de un cigoto el gen de la rata que codifica para la hormona del crecimiento. Incluso, al año siguiente, obtuvieron también ratones transgénicos gigantes cuando el transgén introducido era el gen humano que codifica para la hormona de crecimiento<sup>123</sup>.

Como era de esperar, a los ratones transgénicos siguieron los conejos, ovejas y cerdos transgénicos<sup>124</sup> a los que se les había introducido por microinyección en uno de los pronúcleos del cigoto el ADN del gen humano que codifica para la hormona de crecimiento, en un intento de aumentar el tamaño de tales animales. Sin embargo, este avance científico no tuvo aplicación zootécnica porque

---

<sup>119</sup> Basado en LACADENA, J. R. (2002) Animales transgénicos (Capítulo 13), “Genética y Bioética”, Universidad Pontificia Comillas, Madrid, Edit. Desclée de Brouwer, Bilbao.

<sup>120</sup> GORDON, J. W.; SCANGOS, G. A.; PLOTKIN, D. J.; BARBOSA, J. A.; RUDDLE, F. H. (1980) Genetic transformation of mouse embryos by microinjection of purified DNA. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 77: 7380-7384.

<sup>121</sup> GORDON, J. W.; RUDDLE, F. H. (1981) Integration and stable germ line transmissions of genes injected into mouse pronuclei. *Science*. 214: 1244-1246.

<sup>122</sup> PALMITER, R. D.; BRINSTER, R. L.; HAMMER, R. E.; TRUMBAUER, M. E.; ROSENFIELD, M. G.; BIRNBERG, N. C.; EVANS, R. M. (1982) Dramatic growth of mice that develop from eggs microinjected with metallothionein-growth hormone fusion genes. *Nature*. 300: 611-615.

<sup>123</sup> PALMITER, R. D.; NORSTEDT, G.; GELINAS, R. E.; HAMMER, R. E.; BRINSTER, R. L. (1983) Metallothionein-human GH fusion genes stimulate growth of mice. *Science*. 222: 809-814.

<sup>124</sup> HAMMER, R. E.; PURSEL, V. G.; REXROAD, C. E. Jr; WALL, R. J.; BOLT, D. J.; EBERT, K.; PALMITER, R. D.; BRINSTER, R. L. (1985) Production of transgenic rabbits, sheep and pigs by microinjection. *Nature*. 315: 680-683.

la presencia del transgén modifica la fisiología del animal transgénico, produciendo efectos colaterales perjudiciales para su desarrollo. De cualquier manera, la era de la transgénesis animal había comenzado como una realidad imparable.

En el cuadro adjunto se indican algunas especies en las que se han obtenido animales transgénicos:

<b>ANIMALES TRANSGÉNICOS</b>		
<b>Mamíferos</b>	<b>Aves</b>	<b>Peces</b>
Ratón	Pollo	Salmón
Rata	Codorniz	Trucha
Conejo		Tilapia
Vacuno		Carpa
Cerdo		Pez gato
Oveja		Medaka
Cabra		Dorada

(ver revisiones por Clark et al.<sup>125</sup>; Chen y Powers<sup>126</sup>; Bialy<sup>127</sup>; Sangh<sup>128</sup>; Velandier et al.<sup>129</sup>).

Por su especial importancia, en lo que sigue solamente se hará referencia a la obtención y utilización de animales transgénicos en especies de mamíferos de valor económico, lo cual no significa que debemos olvidar los resultados positivos obtenidos en acuicultura con los peces transgénicos: por ejemplo, se ha obtenido un salmón transgénico que lleva incorporados sendos genes de dos especies diferentes –uno, el gen promotor de la proteína anticongelante del pez-anguila y, otro, el gen de la hormona del crecimiento del salmón gigante Chinook– y crece el doble de rápido que el salmón común del Atlántico (año y medio frente a tres años). Se da la circunstancia de que las hembras de este salmón transgénico (denominado “salmón AquaAdvantage”) son estériles, con lo cual la empresa obtentora AquaBounty se asegura la venta anual de los alevines a las piscifactorías y se evita, por otro lado, el peligro de dispersión en el medio natural en el supuesto de que por accidente escapara de las piscifactorías.

<sup>125</sup> CLARK, A. J.; SIMONS, P.; WILMUT, I.; LATHE, R. (1987) Pharmaceuticals from transgenic livestock. *Trends in Biotechnology*. 5: 20-24.

<sup>126</sup> CHEN, T. T.; POWERS, D. A. (1990) Transgenic fish. *Trends in Biotechnology*. 8: 209-215.

<sup>127</sup> BIALY, H. (1991) Transgenic pharming comes of age. *Biotechnology*. 9:786-787.

<sup>128</sup> SANG, H. (1994) Transgenic chickens: methods and potential applications. *Trends in Biotechnology*. 12: 415-420.

<sup>129</sup> VELANDER, W. H.; LUBON, H.; DROHAN, W. N. (1997) Transgenic livestock as drug factories. *Scient. Amer.* 276(1): 54-58.

### V.3.2. Mamíferos transgénicos

Como se indicaba anteriormente, las investigaciones llevadas a cabo a principio de los años ochenta no fueron más que el lanzamiento de una serie ininterrumpida de avances, tanto en la investigación básica como en la utilización práctica de los animales transgénicos. En el cuadro adjunto se incluyen los principales hitos relacionados con la obtención y desarrollo de los mamíferos transgénicos:

<b>MAMÍFEROS TRANSGÉNICOS: ANTECEDENTES Y CRONOLOGÍA</b>	
1938:	Spemann propone experimento de transferencia nuclear
1949:	Hammond mantiene embriones de ratón en cultivo in vitro
1961:	Tarkowski obtiene ratones quiméricos agregando embriones
1966:	Lin describe la técnica de microinyección de embriones de ratón
1980:	Gordon, Ruddle y col. obtienen los primeros ratones transgénicos por microinyección de ADN en el pronúcleo de cigotos de ratón
1981:	Gordon y Ruddle obtienen ratones transgénicos por microinyección de ADN en el pronúcleo de cigotos de ratón
1981:	Evans y Kaufman obtienen células embrionarias totipotentes de ratón
1982:	Palmiter y col. obtienen ratones transgénicos gigantes mediante transgenes de la hormona del crecimiento de la rata
1983:	Palmiter y col. obtienen ratones transgénicos gigantes mediante transgenes de la hormona de crecimiento humana
1983:	McGrath y Solter desarrollan una nueva técnica para experimentos de transferencia nuclear en ratón
1985:	Hammer y col. obtienen animales de granja transgénicos (conejos, ovejas, cerdos) con el transgén de la hormona del crecimiento humano
1987:	Thomas y Capecchi obtienen los primeros ratones <i>knockout</i> por recombinación homóloga ( <i>gene targeting</i> )
1989:	Clark y col. obtienen ovejas transgénicas con el gen humano del factor IX de coagulación de la sangre mediante microinyección de ADN en el pronúcleo del cigoto
1991:	Wright y col. obtienen ovejas transgénicas con el gen humano de la $\alpha$ -1-antitripsina mediante microinyección de ADN en el pronúcleo de cigotos
1991:	Ebert y col. obtienen cabras transgénicas con el gen AtPH humano (activador tisular de plasminógeno) mediante microinyección de ADN en pronúcleo de cigoto

(Continuación)

<b>MAMÍFEROS TRANSGÉNICOS: ANTECEDENTES Y CRONOLOGÍA</b>	
1991:	Krimpenfort y col. obtienen vacas transgénicas con el gen humano de la lactoferrina mediante microinyección de ADN en el pronúcleo de cigotos
1993:	Nagy y Rossant obtienen ratones quiméricos por co-cultivo de embriones
1993:	Schedl y col. obtienen ratones transgénicos con cromosomas artificiales de levaduras
1994:	Brinster y col. obtienen ratones transgénicos por trasplante de espermatogonias
1996:	Campbell y col. obtienen ovejas clónicas por transferencia nuclear de células embrionarias en cultivo
1997:	Wilmut y col. obtienen ovejas clónicas por transferencia nuclear de células diferenciadas fetales y adultas en cultivo
1997:	Schnieke y col. obtienen ovejas clónicas transgénicas por transferencia nuclear a partir de células fetales diferenciadas
1998:	Cibelli y col. obtienen vacas clónicas transgénicas por transferencia nuclear a partir de células fetales diferenciadas
1999:	Baguisi y col. obtienen cabras transgénicas por transferencia nuclear
1999:	Wilmut y col. obtienen dos ovejas transgénicas (“Cupid” y “Diana”) por clonación de cultivos celulares y recombinación homóloga ( <i>gene targeting</i> )
1999:	Yanagimachi y col. obtienen ratones transgénicos mediante la co-inyección de cabezas de espermatozoides y ADN exógeno
2001:	Chan y col. obtienen un mono rhesus transgénico (ANDi) introduciendo en un ovocito antes de la fecundación mediante un vector retroviral un gen marcador fluorescente GFP (green fluorescent protein) procedente de una medusa. Otros dos animales transgénicos con el gen GFP abortaron.
2001:	PPL Therapeutics obtiene cerdos clónicos transgénicos con el gen que codifica para la alfa 1,3 galactosil transferasa inactivado para evitar el rechazo agudo en los xenotrasplantes

### *Técnicas de obtención*

Las técnicas de obtención de animales transgénicos son:

- Microinyección de ADN en núcleo de ovocito.
- Microinyección de ADN en pronúcleo o en citoplasma de cigoto (óvulo fecundado).
- Electroporación de cigoto.
- Transfección de células troncales pluripotentes.
- Co-inyección en ovocitos de una mezcla de cabezas de espermatozoides y ADN exógeno.
- Vectores virales.

- Transfección de gametos.
- Transferencia de núcleos transfectados (clonación).

### *Problemas de la transgénesis*

La introducción de una nueva información genética (el transgén) dentro del genoma de un organismo puede presentar algunos problemas en relación a *dónde y cuándo expresar el transgén*, tal como se indica a continuación:

- Integración múltiple (en tándem o no).
- Lugar de integración indeterminado (efecto de posición).
- Metilación y falta de expresión.
- Mosaicismo (germinal y somático).
- Expresión específica/ectópica.
- Expresión variable.
- Expresión variable dentro de líneas (variegación).

En cualquier caso, el ideal sería poder dirigir con total precisión el lugar de integración del transgén. En 1987, Thomas y Capecchi<sup>130</sup> describieron un nuevo método de obtención de ratones transgénicos modificando genéticamente las células troncales embrionarias pluripotentes (células ES) de la masa celular interna del blastocisto, de tal manera que el ADN exógeno se insertaba en un lugar previamente determinado del genoma mediante un proceso de *recombinación homóloga* o *gene targeting* (Capecchi, 1989a, b)<sup>131</sup>. Las células ES genéticamente modificadas son transferidas a otro embrión para que se mezclen con las células ES del blastocisto, dando lugar a una quimera. Cuando este embrión llega a adulto y se cruza con otro ratón puede transmitir a su descendencia vía gametos el transgén incorporado, obteniéndose así ratones mutados en un gen específico o ratones *knock-out*.

Posteriormente se ha podido utilizar también el método de *gene targeting* en animales domésticos para producir proteínas terapéuticas humanas. Así, por ejemplo, en 1999 se obtuvieron en el Roslin Institute de Edinburgo las ovejas transgénicas “Cupid” y “Diana” a partir de la clonación de cultivos celulares modificados mediante recombinación homóloga<sup>132</sup>.

---

<sup>130</sup> THOMAS, K. R.; CAPECCHI, M. R. (1986) Introduction of homologous DNA sequences into mammalian cells induces mutations in the cognate gene. *Nature*. 324: 34.

THOMAS, K. R.; CAPECCHI, M. R. (1987) Site-directed mutagenesis by gene targeting in mouse-embryo derived stem-cells. *Cell*. 51: 503-512.

<sup>131</sup> CAPECCHI, M. R. (1989a) Altering the genome by homologous recombination. *Science*. 244: 1288-1292.

CAPECCHI, M. R. (1989b) The new mouse genetics: altering the genome by gene targeting. *Trends Genet.* 5: 70-76.

<sup>132</sup> WILMUT, I.; CAMPBELL, K. H. S.; TUDGE, C. (2000) La segunda creación. De Dolly a la clonación humana. *Ediciones B, S.A., Barcelona*.

### *Objetivos y aplicaciones*

La Biotecnología ha incorporado la transgénesis animal con los fines que se indican a continuación:

- Mejora de caracteres productivos en ganadería
- Resistencia a enfermedades en ganadería
- Animales transgénicos como biorreactores para la síntesis de proteínas de alto valor (proteínas terapéuticas): Las “granjas farmacéuticas” o “granjas moleculares”
- Biomedicina: Modelos animales de enfermedades humanas (por ejemplo, ratones *knock-out*)
- Biomedicina: Xenotransplantes

A continuación veremos cómo se pueden utilizar los animales transgénicos en Biotecnología y en Biomedicina:

### **V.3.3. Animales transgénicos y salud**

#### *V.3.3.1. Las granjas farmacéuticas*

La Biotecnología ha aplicado estas técnicas experimentales de transgénesis y ya hoy se están estableciendo *granjas farmacéuticas* en las que se crían ovejas, cabras, vacas o cerdos transgénicos que producen en su leche proteínas terapéuticas humanas<sup>133</sup>.

La manipulación genética de un mamífero doméstico transgénico consiste, en primer lugar, en preparar el fragmento de ADN que contiene el gen humano, uniéndolo a otro fragmento de ADN correspondiente a un elemento regulador (promotor) procedente de un gen que promueve la síntesis de una proteína de la leche (por ejemplo, la  $\beta$ -lactoglobulina, la caseína, etc.). De esta manera se asegura que el gen humano sólo se expresará en las células de las glándulas mamarias del animal transgénico (oveja, cabra, vaca, cerdo) obtenido tras la inyección del ADN manipulado en el pronúcleo masculino de un cigoto producido por fecundación *in vitro*. Sin embargo, actualmente, la utilización de la técnica de clonación por transferencia de núcleos de células genéticamente modificadas resulta más ventajosa. Con esta última técnica, los investigadores del Roslin Institute de Edinburgo obtuvieron por vez primera en 1997 ovejas transgénicas procedentes de núcleos de fibroblastos fetales a los que se les había introducido el

---

<sup>133</sup> VELANDER, W. H.; LUBON, H.; DROHAN, W. N. (1997) Transgenic livestock as drug factories. *Scient. Amer.* 276(1): 54-58.

BIALY, H. (1991) Transgenic pharming comes of age. *Biotechnology.* 9: 786-787.

CLARK, A. J.; SIMONS, P.; WILMUT, I.; LATHE, R. (1987) Pharmaceuticals from transgenic livestock. *Trends in Biotechnology.* 5: 20-24.

gen humano que codifica para el factor IX de coagulación de la sangre<sup>134</sup>. Los resultados de estos autores demostraron además que la utilización de la técnica de clonación de los núcleos modificados genéticamente es mucho más eficaz que la técnica original de microinyección de ADN en los pronúcleos de los cigotos.

Posteriormente, con estas técnicas se ha conseguido que la leche de las hembras transgénicas contenga también proteínas terapéuticas humanas como la  $\alpha$ -1-antitripsina<sup>135</sup> u otras (proteína C, factor VIII de coagulación, antitrombina III, etc.) que pueden luego ser fácilmente separadas de las restantes proteínas propias del animal. Además es importante señalar que el animal transgénico no se ve perjudicado en su desarrollo porque el gen humano sólo se expresa en las células de las glándulas mamarias debido al regulador específico al que se le ha asociado y, por tanto, en las restantes células del animal no se sintetiza la proteína humana al estar silenciado el gen humano. En consecuencia, el animal doméstico ha sido convertido en un gran biorreactor sin perjuicio aparente para él.

Las primeras granjas farmacéuticas fueron establecidas por compañías biotecnológicas como Pharmaceutical Proteins Ltd (PPL) en Escocia (1500 ovejas), Genzyme Transgenics en Estados Unidos (1000 cabras), Gene Pharming Europe en Holanda (vacas), etc. Otros grupos de investigación son partidarios de la utilización de las granjas de cerdos transgénicos dado su corto tiempo de gestación (cuatro meses), el intervalo generacional (un año) y el mayor tamaño de las camadas (10 a 12 lechones), teniendo en cuenta además que una cerda lactante produce unos 300 litros de leche al año. Se manejan cifras espectaculares: por ejemplo, la empresa biotecnológica Biosidus (Argentina) asegura que con 30 o 40 vacas transgénicas "Pampa" se podría obtener suficiente hormona del crecimiento para cubrir la demanda mundial.

Las cifras económicas a final de la década 1990 demuestran la importancia futura de las granjas farmacéuticas: el mercado de proteínas terapéuticas, que actualmente se obtienen principalmente mediante fermentación o cultivo celulares, se estima en unos 7.600 millones de dólares anuales y se calcula que podrá llegar a ser de 18.500 millones de dólares el año 2000<sup>136</sup>.

---

<sup>134</sup> SCHNIEKE, A. E.; KIND, A. J.; RITCHIE, W. A.; MYCOCK, K.; SCOTT, A. R.; RITCHIE, M.; WILMUT, I.; COLMAN, A.; CAMPBELL, K. H. S. (1997) Human factor IX transgenic sheep produced by transfer of nuclei from transfected fetal fibroblasts. *Science*. 278: 2130-2133.

<sup>135</sup> WRIGHT, G.; CARVER, A.; COTTOM, D.; REEVES, D.; SCOTT, A.; SIMONS, P.; WILMUT, I.; GARNER, I.; COLMAN, A. (1991) High level expression of active human alpha-1-antitrypsin in the milk of transgenic sheep. *Biotechnology*. 9: 830-834.

<sup>136</sup> POSTEL-VINAY, O.; MILLET, A. (1997) ¿Qué tal, Dolly? *Mundo Científico*. 180: 534-547.

Las cifras expresadas parecerían justificar las enormes inversiones que es necesario hacer para obtener animales transgénicos, tal como se indica en el cuadro adjunto:

### Producción de mamíferos transgénicos en diferentes especies

Especie	Animales transgénicos producidos		Meses para obtener la F <sub>2</sub>	Coste en US\$ estimado de cada animal transferidos	Proteína producida en la leche (por individuo)
	% descendencia	% embriones inyectados y transgénico			
Ratón	17,3	2,6	7,5	6.000 \$	1 g
Conejo	12,8	1,5	17	10.000 \$	1 Kg
Porcino	9,2	0,9	38	25.000 \$	300 Kg
Ovino	8,3	0,9	52	60.000 \$	100 Kg
Bovino	3,6	0,7	100	546.000 \$	1.000 Kg

Fuente: A. Sánchez Bonastre, modificado de Wall, 1996; Houdebine, 1994; Wall *et al.*, 1992; Montoliu, 2001

De la última columna del cuadro anterior se deduce el valor económico de los rebaños de animales transgénicos. A continuación se indican algunas realizaciones prácticas:

#### *Ovejas transgénicas*

Los pacientes de *enfisema hereditario* necesitan ingerir grandes dosis de  $\alpha$ -1-antitripsina para suplir su deficiencia en plasma, donde la concentración es de 2 mg/ml. Pues bien, en el Roslin Institute de Edinburgo, en colaboración con la empresa PPL, se han obtenido por diversos procedimientos ovejas transgénicas portadoras del gen humano que codifica para la  $\alpha$ -1-antitripsina (unido al promotor de la  $\beta$ -lactoglobulina para que se exprese exclusivamente en las células de la glándula mamaria. Así, el grupo que dirige el Dr. Ian Wilmut<sup>137</sup> microinyectaron 549 cigotos con el ADN del gen humano unido al promotor del gen de la  $\beta$ -lactoglobulina de oveja, obteniendo 113 individuos de los que cinco (un cordero y cuatro ovejas) eran transgénicos. Las ovejas producían más de 1 mg/ml de  $\alpha$ -1-antitripsina en la leche e, incluso, una de ellas, que presentaba un mayor número de copias del transgén integradas en el genoma, llegó a producir hasta 63 mg/ml durante la primera semana, pero luego se estabilizó en 35 mg/ml.

<sup>137</sup> WRIGHT, G.; CARVER, A.; COTTOM, D.; REEVES, D.; SCOTT, A.; SIMONS, P.; WILMUT, I.; GARNER, I.; COLMAN, A. (1991) High level expression of active human alfa-1-antitrypsin in the milk of transgenic sheep. *Biotechnology*. 9: 830-834.



El mismo grupo de investigación ha obtenido también ovejas transgénicas portadoras del gen humano que codifica para el factor IX de coagulación de la sangre (antihemofílico), primero mediante la técnica de microinyección en el pronúcleo del cigoto del correspondiente gen humano (ADNc) unido al promotor del gen de la  $\beta$ -lactoglobulina de la oveja<sup>138</sup> y más tarde mediante la técnica de clonación: transferencia de núcleos de fibroblastos fetales genéticamente modificados<sup>139</sup>.

#### *Cabras transgénicas*

Las cabras también pueden constituir unos buenos biorreactores de proteínas humanas puesto que producen 4 litros/día de leche y sus períodos de gestación y de desarrollo son cortos (5 y 8 meses, respectivamente). Así, Ebert y colaboradores<sup>140</sup> obtuvieron cabras transgénicas portadoras del gen humano que codifica para el activador tisular de plasminógeno (AtPH) que, al estar unido al promotor del gen de la  $\beta$ -caseína de la cabra, producía hasta 2-3 mg/ml de AtPH en la leche del animal. La proteína podía ser aislada con una pureza del 98% y una actividad específica de 610.000 U/mg<sup>141</sup>.

#### *Vacas transgénicas*

La gran producción lechera de las vacas (10.000 litros/año, 35 g proteína/litro de leche) las convierte en poderosos biorreactores de proteínas humanas. En 1991, tres grupos de investigación de Holanda (la Universidad de Leiden, la empresa Gene Pharming Europe y el Instituto de Producción Animal de Zeist) obtuvieron vacas transgénicas portadoras del gen humano de la lactoferrina que se sintetizaba en la leche del animal por estar unido al promotor de la  $\alpha$ -S1-caseína bovina. Así, Krimpenfort y colaboradores<sup>142</sup> inyectaron 1.154 pronúcleos de

---

<sup>138</sup> CLARK, A. J.; BESSOS, H.; BISHOP, J. O.; BROWN, P.; HARRIS, S.; LATHER, R.; McCLENAGHAN, M.; PROWSE, C.; SIMONSJ. P.; WHITELAW, C. B. A.; WILMUT, I. (1989) Expression of human antihemophilic factor IX in the milk of transgenic sheep. *Biotechnology*. 7: 487-492.

<sup>139</sup> SCHNIEKE, A. E.; KIND, A. J.; RITCHIE, W. A.; MYCOCK, K.; SCOTT, A. R.; RITCHIE, M.; WILMUT, I.; COLMAN, A.; CAMPBELL, K. H. S. (1997) Human factor IX transgenic sheep produced by transfer of nuclei from transfected fetal fibroblasts. *Science*. 278: 2130-2133.

<sup>140</sup> EBERT, K. M.; SELGRATH, J. P.; di TULLIO, P.; DENMAN, J.; SMITH, T. E.; MEMON, M. A.; SCHINDLER, J.; MONASTERSKY, G. M.; VITALE, J. A.; GORDON, K. (1991) Transgenic production of a variant of human tissue-type plasminogen activator in goat milk: generation of transgenic goats and analysis of expression. *Biotechnology*. 9: 835-838.

<sup>141</sup> DENMAN, J.; HAYES, M.; O'DAY, C.; EDMUNDS, T.; BARLETT, C.; HIRANI, S.; EBERT, K. M.; GORDON, K.; McPHERSON, J. M. (1991) Transgenic expression of human tissue-type plasminogen activator in goat milk: purification and characterization of the recombinant enzyme. *Biotechnology*. 9: 839-843.

<sup>142</sup> KRIMPENFORT, P.; RADEMAKERS, A.; EYESTONE, W.; van der SCHANS, A.; van der BROEK, G.; KOOIMAN, P.; KOOTWIJK, E.; PLATENBURG, G.; PIEPER, F.; STRIJKER, R.; de BOER, H. (1991) Generation of transgenic dairy cattle using in vitro embryo production. *Biotechnology*. 9: 844-847.

otros tantos cigotos obtenidos por fecundación in vitro, de los cuales sobrevivieron 981. A los 9 días transfirieron 129 embriones a vacas estimuladas hormonalmente (pseudopreñez), quedando 21 de ellas preñadas y sólo 16 llevaron a término la gestación. Se obtuvo un macho y una hembra (que era un mosaico). El macho dio positivo para la presencia del gen humano en todos los tejidos analizados (placenta, oreja y sangre), estimándose que era portador de 5 a 10 copias del gen humano.

Más tarde, otro grupo de investigación<sup>143</sup> obtuvo tres terneros clónicos transgénicos que llevaban el trasgén híbrido  $\beta$ -gal-neo que se expresaba con un promotor muy potente del citomegalovirus.

En el caso de las vacas, otros objetivos pueden ser la aplicación de la técnica conocida como “modelo de la glándula mamaria” para reducir la lactosa (para los casos de intolerancia) o fabricar “in vivo” leche maternizada, suprimiendo mediante la técnica “knockout” el gen de la  $\beta$ -lactoglobulina de la leche de vaca para imitar a la leche humana que no la tiene.

### V.3.3.2. *Los ratones knock-out como modelo experimental de enfermedades genéticas humanas*<sup>144</sup>

Mediante la obtención de ratones transgénicos *knock-out* se pueden desarrollar modelos animales que permitan investigar las causas y los efectos de una enfermedad genética humana al impedir la expresión de un determinado gen homólogo del ratón dado que la mayoría de las enfermedades humanas se deben a mutaciones que anulan la expresión de un gen. Así, en el ratón existen modelos de enfermedades humanas como la fibrosis quística, la corea de Huntington, la enfermedad de Alzheimer, la diabetes, hemofilias, talasemias, etc. (ver revisiones por Bedell *et al.*<sup>145</sup>; Petters y Sommer<sup>146</sup>; Torres<sup>147</sup>; Montoliu<sup>148</sup>).

---

<sup>143</sup> CIBELLI, J. B.; STICE, S. L.; GOLUEKE, P. J.; KANE, J. J.; JERRY, J.; BLACKWELL, C.; ABEL PONCE DE LEÓN, F.; ROBL, J. M. (1998) Cloned transgenic calves produced from nonquiescent fetal fibroblasts. *Science*. 280: 1256-1258.

<sup>144</sup> Tomado de LACADENA, J. R. (2008) La tecnología *knock-out*, premio Nobel de Fisiología o Medicina 2007. *An. R. Acad. Nac. Farm.* 74: 65-79.

<sup>145</sup> BEDELL, M. A.; LARGAESPADA, D. A.; JENKINS, N. A.; COPELAND, N. G. (1997) Mouse models of human disease. Part II: Recent progress and future directions. *Genes & Dev.* 11: 11-43.

<sup>146</sup> PETTERS, R. M.; SOMMER, J. R. (2000) Transgenic animals as models for human disease. *Transgenic Res.* 9: 347-351.

<sup>147</sup> TORRES, M. (1997) La modificación dirigida del genoma del ratón y su repercusión en Biomedicina. *Rev. R. Acad. Ciencias Exact. Fís. Nat.* 91: 147-152.

<sup>148</sup> MONTOLIU, L. (1997) Transgénesis por microinyección. *Rev. R. Acad. Ciencias Exact. Fís. Nat.* 91: 139-146.

MONTOLIU, L. (2001) Animales transgénicos. En *Aspectos científicos, jurídicos y éticos de los transgénicos* (J. Gafo, ed.) *Col. Dilemas Éticos de la Medicina Actual*, núm. 14, Publ. Univ. Pontificia Comillas, Madrid, pp. 49-67.

Como he señalado en otras ocasiones anteriores<sup>149</sup>, la regla de oro de la investigación biológica, extensible obviamente a la investigación genética, se basa en los tres puntos siguientes: qué pregunta o problema se trata de resolver, en qué material biológico y mediante qué técnica. No hay duda que si un investigador quiere llegar a premio Nobel habrá de plantearse una pregunta importante y, a partir de ahí, decidir cuál es el organismo más adecuado para abordar el problema y si dispone de la técnica metodológica o instrumental necesaria. En 2007, la Asamblea Nobel del Instituto Karolinska premió en los Dres. Capecchi, Evans y Smithies la técnica metodológica que permite “introducir modificaciones génicas específicas en ratones mediante el uso de células troncales embrionarias”. Como señalaba la nota de prensa de la Asamblea Nobel al anunciar el premio, la “modificación de genes por recombinación homóloga” puesta a punto por Capecchi y Smithies junto con la utilización de “células troncales embrionarias como vehículo para introducir material genético en la línea germinal de ratones”, tal como investigó Evans, dieron lugar a una poderosa tecnología conocida como “modificación génica específica en ratones” (*gene targeting in mice*) actualmente utilizada en casi todas las áreas de investigación en biomedicina, desde la investigación básica al desarrollo de nuevas terapias.

La modificación génica específica permite inactivar genes concretos del ratón, dejándoles “fuera de combate” o “noqueados” (*knock-out*). Ello ha permitido descubrir el papel de numerosos genes durante el desarrollo embrionario del ratón, la fisiología del estado adulto, el envejecimiento y la enfermedad. Hasta la fecha, se han llegado a noquear unos diez mil genes que equivalen aproximadamente a la mitad del genoma del ratón, esperándose que, en un esfuerzo de coordinación internacional, pronto se llegue a disponer de la colección completa de ratones *knock-out*. Mediante esta técnica se puede analizar el papel de los genes individuales en estados de salud o enfermedad, produciendo en el ratón modelos de enfermedades humanas; de hecho, como señalaba la Institución Karolinska, ya hay más de 500 modelos de enfermedades humanas en ratón

---

MONTOLIU, L. (2002) Medicina genómica: La utilización de animales transgénicos en modelos de enfermedades genéticas humanas. En *Genómica y Farmacogenómica* (J. R. Lacadena coord.), *Fundación José Casares Gil de Amigos de la Real Academia de Farmacia*, pp. 55-74.

MONTOLIU, L. (2008) La modificación genética dirigida en ratones es premiada con el Nobel de Fisiología o Medicina de 2007. *An. R. Acad. Nac. Farm.* 74: 81-99.

<sup>149</sup> LACADENA, J. R. (1995) Historia “nobelada” de la Genética: Concepto y método. *Discurso de Ingreso en la Real Academia Nacional de Farmacia del Instituto de España, Madrid*, 76 pp.

LACADENA, J. R. (2006) Conmemorando los 100 años del término “Genética” (1905-2005): Una historia “nobelada” de la Genética. Conferencia Plenaria pronunciada en el Congreso de la Sociedad Española de Genética, Almería 2005, Secretariado de Publicaciones, Universidad de León y Sociedad Española de Genética, 109 pp.

tanto de enfermedades cardiovasculares como neurodegenerativas, diabetes o cáncer. Como decía Hansson<sup>150</sup>, miembro del Comité Nobel para Fisiología o Medicina, “entre las ciencias biomédicas básicas, es difícil imaginar la investigación médica contemporánea sin el uso de los modelos génicos modificados (*gene targeted models*)”. Evidentemente, la técnica es válida también para el planteamiento contrario; es decir, inactivar mutaciones concretas para recuperar el estado normal en el ratón: es el ratón “*knock-in*”.

Es interesante recordar que la inducción de mutaciones en la investigación genética había merecido ya el premio Nobel en dos ocasiones anteriores: la primera, en 1946 cuando Hermann J. Muller fue galardonado con el premio Nobel de Fisiología o Medicina “por su descubrimiento de la inducción de mutaciones mediante radiación con rayos X”; la segunda, en 1993 cuando Michael Smith obtuvo el premio Nobel de Química “por su contribución fundamental al establecimiento de la mutagénesis dirigida mediante oligonucleótidos y su desarrollo para estudios de proteínas”. La diferencia entre ambas aproximaciones a la mutagénesis inducida estriba, como claramente se ve, en que en el segundo caso la mutagénesis es dirigida al producir cambios específicos en la secuencia de bases del ADN manipulado. En la investigación de Capecchi, Smithies y Evans premiada en 2007, aunque no se trata realmente de inducir mutaciones, sin embargo el resultado es equivalente al lograr sustituir por recombinación homóloga en un *locus* determinado un gen normal o un gen mutado (ratones *knock-out* o *knock-in*, respectivamente). Su investigación ha permitido modificar (sustituir) genes específicos en la línea germinal de mamíferos y producir descendencia que lleva y expresa el gen modificado: es la *tecnología knock-out*.

En cierta ocasión dijo el gran evolucionista Theodosius Dobzhansky que la mosca del vinagre, *Drosophila melanogaster*, que durante muchos años fue la especie reina de la investigación genética, había pasado a la honorífica oscuridad de una reina fundadora, cediendo su puesto a otras especies (virus, bacterias, hongos, etc.). El premio Nobel 2007 volvió a mostrar la importancia de la especie elegida para llevar a cabo la investigación propuesta: una vez más, el humilde ratón ha mostrado su idoneidad.

La *tecnología knock-out* en ratones tiene dos componentes principales: por un lado, el fenómeno de *recombinación homóloga* que permite sustituir un gen de un locus determinado por otra forma alélica y, por otro lado, la utilización de cultivos de *células troncales embrionarias* (ES) para modificar la línea germinal de los ratones. Ambos aspectos fueron desarrollados por Capecchi y Smithies y por Evans, respectivamente. A la hora de explicar en su conjunto cómo se desarrolló la *tecnología knock-out* podría iniciarse la exposición empezando

---

<sup>150</sup> HANSSON, G. K. (2007) Gene modification in mice. Advanced information, The Nobel Assembly at Karolinska Institutet, página web Nobelprize.org.

por las células troncales embrionarias para seguir con la recombinación homóloga o, por el contrario, empezar por la recombinación homóloga y seguir con las células troncales embrionarias para terminar, en cualquiera de los dos casos, en la unión de ambos componentes para llegar a obtener los *ratones knockout*. En esta exposición hemos seguido la primera opción puesto que en el apartado siguiente VI.1 será expuesto con amplitud el tema de las células troncales.

La historia empezó en 1982 cuando Capecchi y colaboradores demostraron que las células somáticas de ratón poseen una maquinaria enzimática que actúa de forma eficaz en la mediación de la recombinación homóloga<sup>151</sup>. Ante la posibilidad de utilizar esta maquinaria enzimática para inducir la recombinación homóloga entre una molécula de ADN introducida en la célula y la misma secuencia presente en el genoma de la célula receptora, Capecchi solicitó una subvención a los NIH para ensayar la factibilidad de su hipótesis (*gene targeting*) en células de mamífero. Sin embargo, su solicitud fue rechazada porque los revisores del proyecto consideraron que era extremadamente improbable que el ADN introducido encontrara su secuencia homóloga dentro del genoma (citado con posterioridad por el propio Capecchi<sup>152</sup>). Curiosamente, casi simultáneamente Martin Evans solicitaba en Inglaterra al UK Medical Research Council subvención para un proyecto similar que también fue denegado por ser excesivamente ambicioso. Me pregunto si los correspondientes revisores no se habrán sonrojado por su desacierto. Hay que recordar que, en el anecdotario científico, estas situaciones han ocurrido muchas veces.

Afortunadamente, Capecchi no cejó en su empeño y obtuvo células mutantes susceptibles a la neomicina, siendo capaz de reparar tal deficiencia introduciendo el gen funcional normal *neo'* con una alta frecuencia (1 por 1.000 células inyectadas), abriendo la posibilidad de que la recombinación homóloga pudiera ser utilizada para manipular genes del genoma de mamíferos<sup>153</sup>.

Por su parte, también Oliver Smithies creía que podía utilizarse la recombinación homóloga para reparar genes mutados; es decir, una especie de “cirugía génica” que permite eliminar un gen defectuoso sustituyéndolo por otro sano. El primer paso lo dio Smithies ya en 1962 cuando propuso que una variante alélica del gen de la haptoglobina humana se había producido en la evolución por fenómenos de recombinación homóloga<sup>154</sup>. Más tarde, en 1980, de-

---

<sup>151</sup> FOLGER, K. R.; WONG, E. A.; WAHL, G.; CAPECCHI, M. R. (1982) Patterns of integration of DNA microinjected in cultured mammalian cells: Evidence for homologous recombination between injected plasmid DNA molecules. *Mol. Cell Biol.* 2: 1372-1387.

<sup>152</sup> CAPECCHI, M. R. (2001) Generating mice with targeted mutations. *Nat. Med.* 7: 1086-1090.

<sup>153</sup> THOMAS, K. R.; FOLGER, K. R.; CAPECCHI, M. R. (1986) High frequency targeting of genes to specific sites in the mammalian genome. *Cell.* 44: 419-428.

<sup>154</sup> SMITHIES, O.; CONNELL, G. E.; DIXON, G. H. (1962) Chromosomal rearrangements and the evolution of haptoglobin genes. *Nature.* 196: 232-236.

mostró que los genes  $G_\gamma$  y  $A_\gamma$  de la hemoglobina fetal humana se habían originado a través de mecanismos de recombinación homóloga<sup>155</sup>. Un paso adelante definitivo lo dio el grupo de Smithies al desarrollar cinco años más tarde un método que permitía recuperar por selección en el cultivo celular humano las células que habían sido genéticamente modificadas por recombinación homóloga de un plásmido en el gen de la  $\beta$ -globina<sup>156</sup>.

La etapa siguiente hacia la nueva *tecnología knockout* surgió de la pregunta siguiente: ¿podría utilizarse la recombinación homóloga para modificar genes específicos en la línea germinal de manera que pudiera obtenerse animales genéticamente modificados? En otras palabras, ¿podrían utilizarse las células troncales embrionarias pluripotentes de ratón que Martin J. Evans había descubierto y cultivado en 1981 en colaboración con el embriólogo Matt Kaufman<sup>157</sup>? En su trabajo seminal Evans y Kaufman señalaban ya que el uso de las células troncales pluripotentes embrionarias (ES) como vehículo para transferir alelos mutantes al genoma del ratón tendría grandes ventajas y tres años más tarde, en otro trabajo fundamental, Evans y colaboradores demostraron que la inyección de células troncales embrionarias en el blastocisto de ratón contribuían a la formación de células germinales funcionales y, por tanto, podían ser usadas para la obtención de ratones quiméricos<sup>158</sup>. El siguiente paso consistió en probar que las células ES podían utilizarse para introducir material genético en la línea germinal<sup>159</sup>. Un año más tarde, en 1987, Evans y colaboradores introducían en células ES mediante infección con retrovirus el gen mutante para la hipoxantina fosforribosil transferasa (HPRT<sup>-</sup>) presente en el síndrome de Lesch-Nyhan, generando un ratón quimérico y en su descendencia ratones transgénicos portadores de la enfermedad<sup>160</sup>. Era el primer modelo animal de enfermedad humana creado por manipulación genética de células tron-

---

<sup>155</sup> SLIGHTORN, J. L.; BLECHL, A. E.; SMITHIES, O. (1980) Human fetal Gg y Ag globin genes: Complete nucleotide sequences suggest that DNA can be exchanged between these duplicated genes. *Cell*. 21: 627-638.

<sup>156</sup> SMITHIES, O.; GREGG, R. G.; BOGGS, S. S.; DORALEWSKI, M. A.; KUCHER-LAPATI, R. S. (1985) Insertion of DNA sequences into the human beta-globin locus by homologous recombination. *Nature*. 317: 230-234.

<sup>157</sup> EVANS, M. J.; KAUFMAN, M. H. (1981) Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos. *Nature*. 292: 154-15.

<sup>158</sup> BRADLEY, A.; EVANS, M. J.; KAUFMAN, M. H.; ROBERTSON, E. (1984) Formation of germ-line chimaeras from embryo-derived teratocarcinoma cell lines. *Nature*. 309: 255-256.

<sup>159</sup> ROBERTSON, E.; BRADLEY, A.; KUEHN, M.; EVANS, M. J. (1986) Germ-line transmission of genes introduced into cultured pluripotential cells by retroviral vector. *Nature*. 323: 445-448.

<sup>160</sup> KUEHN, M. R.; BRADLEY, A.; ROBERTSON, E.; EVANS, M. J. (1987) A potential animal model for Lesch-Nyhan syndrome through introduction of HPRT mutations into mice. *Nature*. 295-298.

cales embrionarias. Hay que señalar que, de forma simultánea, otro grupo de investigación obtenía también ratones deficientes para HPRT procedentes de una delección espontánea producida en un cultivo de células ES<sup>161</sup>.

Podría decirse que el paso efectivo a la *tecnología knock-out* se dio cuando Evans y colaboradores en su publicación de 1987 antes mencionada<sup>224</sup> dicen, citando las investigaciones de Capecchi<sup>217</sup> y de Smithies<sup>220</sup>, que “puede ser eventualmente posible producir alteraciones específicas en genes endógenos por medio de recombinación homóloga con copias clonadas modificadas *in vitro*”. Efectivamente, ese mismo año 1987 el grupo de Smithies utilizaba por vez primera la recombinación homóloga para corregir (por sustitución homóloga) la mutación HPRT<sup>-</sup> (que era una delección) en un cultivo de células ES seleccionando las células en un medio HAT que requiere la actividad enzimática HPRT<sup>162</sup>. Asimismo, Thomas y Capecchi<sup>163</sup> introdujeron el gen de la resistencia a neomicina en un exón del gen HPRT en células ES, demostrando que en el cultivo se podían seleccionar células que habían perdido la actividad HPRT pero ganado la actividad neo<sup>r</sup> de resistencia a la neomicina, señalando que “esta combinación de usar células ES como línea celular receptora y la mutagénesis sede-específica obtenida por recombinación homóloga (*gene targeting*) proporcionará los medios para generar ratones de cualquier genotipo deseado”. Además delineaban la estrategia a seguir en el futuro: “una ventaja de este escenario es que la primera generación quimérica será normalmente heterocigota para la mutación sustituida (*targeted*) y que la siguiente generación puede ser utilizada para generar individuos homocigotos. Así, sólo tiene que ser inactivado uno de los dos loci, pudiendo mantenerse en heterocigosis los letales recesivos. Si esta estrategia tiene éxito, esta tecnología será utilizada en el futuro para diseccionar el proceso de desarrollo del ratón así como para generar modelos de enfermedades humanas en el ratón”. Como señalaba Hansson en su informe avanzado en el que comentaba la concesión del premio Nobel (ver ref. 145), “esta visión se ha hecho realidad y es ahora una piedra angular de la medicina experimental”.

Finalmente cabe añadir que al año siguiente, en 1988, Capecchi y colaboradores<sup>164</sup> mejoraban la técnica mediante la estrategia de una doble selección

---

<sup>161</sup> HOOPER, M.; HARDY, K.; HANDYSIDE, A.; HUNTER, S.; MONK, M. (1987) HPRT-deficient (Lesch-Nyhan) mouse embryos derived from germline colonization by cultured cells. *Nature*. 326: 292-295.

<sup>162</sup> DOETSCHMAN, T.; GREGG, R. G.; MAEDA, N.; HOOPER, M. L.; MELTON, D. W.; THOMPSON, S.; SMITHIES, O. (1987) Targeted correction of a mutant HPRT gene in mouse embryonic stem cells. *Nature*. 330: 576-578.

<sup>163</sup> THOMAS, K.R.; CAPECCHI, M.R. (1987). Site-directed mutagenesis by gene targeting in mouse embryo-derived stem cells. *Cell*. 51: 503-512.

<sup>164</sup> MANSOUR, S.L.; THOMAS, K.R.; CAPECCHI, M.R. (1988). Disruption of the proto-oncogene *int-2* in mouse-embryo-derived stem cells: a general strategy for targeting mutations to non-selectable genes. *Nature*. 336: 348-352.

positiva-negativa. Para ello introdujeron un gen de resistencia a neomicina (neo<sup>r</sup>) en un exón del vector de reemplazamiento que llevaba a su vez en un extremo y fuera del locus a sustituir en el proceso de recombinación homóloga el gen de la timidina quinasa (tk). Cuando se produce la recombinación homóloga se origina un cromosoma con el gen noqueado que expresará la información neo<sup>r</sup>, pero no la tk que habrá desaparecido. Sin embargo, si el vector de reemplazamiento se integra al azar en cualquier lugar del genoma de la célula expresará tanto la resistencia a la neomicina como la actividad timidina quinasa y en caso de no integración del vector la célula sería susceptible a la neomicina. Por consiguiente, si las células ES sometidas a tratamiento crecen en presencia de neomicina y de la droga ganciclovir, solamente sobrevivirán las que lleven el cromosoma con el gen noqueado producido por la recombinación homóloga puesto que son resistentes a la neomicina (neo<sup>r</sup>) y no les afecta la droga ganciclovir al no tener el gen tk (doble selección positiva-negativa).

Desde el punto de vista de la posible aplicación clínica de los descubrimientos comentados, hay que señalar que, además del síndrome de Lesch-Nyhan utilizado en las investigaciones iniciales ya mencionadas, el grupo de Smithies ha trabajado en modelos animales de algunas enfermedades como la fibrosis quística<sup>165</sup>, la hipertensión y la aterosclerosis<sup>166</sup>.

#### *Impacto de estas tecnologías en biomedicina*<sup>167</sup>

Por su interés, me permito recoger aquí literalmente algunos párrafos de la ponencia que el Dr. Montoliu expuso en la Sesión Científica de esta Real Academia con ocasión de los Premios Nobel 2007 en Fisiología o Medicina:

“En general, se sabe que el genoma de los mamíferos contiene unos 22.000 genes. La función de muchos de ellos, de su inmensa mayoría, está conservada evolutivamente, es decir, el producto del gen A realiza la misma función, o muy parecida, en el ratón y en el hombre. Así pues, si averiguamos cuál es la función del gen A en el ratón, por ejemplo mediante la inactivación específica de este gen por procedimientos de recombinación homóloga en células ES, y obtenemos posteriormente el ratón mutante que carezca del

---

<sup>165</sup> CLARKE, L. L.; GRUBB, B. R.; GABRIEL, S. E.; SMITHIES, O.; KOLLER, B. H.; BOUCHER, R. C. (1992) Defective epithelial chloride transport in a gene-targeted mouse model of cystic fibrosis. *Science*. 257: 1125-1128.

SNOUWAERT, J. N.; BRIGMAN, K. K.; LATOUR, A. M.; MALOUF, N. N.; BOUCHER, R. C.; SMITHIES, O. et al. (1992) An animal model for cystic fibrosis made by gene-targeting. *Science*. 257: 1083-1088.

<sup>166</sup> SMITHIES, O.; MAEDA, N. (1995) Gene targeting approaches to complex genetic diseases: Atherosclerosis and essential hypertension. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 92: 5266-5272.

<sup>167</sup> El presente apartado está tomado literalmente de MONTOLIU, L. (2008) La modificación genética dirigida en ratones es premiada con el Nobel de Fisiología o Medicina de 2007. *An. R. Acad. Nac. Farm.* 74: 81-99.



gen A podremos analizar el fenotipo resultante y, a partir de estas observaciones, deducir cuál sería la función de este mismo gen en humanos.

De forma parecida, si de nuestras investigaciones moleculares logramos identificar una mutación genética en un determinado locus y creemos que es la causa de la enfermedad congénita que presenta el paciente podemos intentar reproducir, también mediante técnicas de inactivación específica de ese mismo locus por procedimientos de recombinación homóloga en células ES y producción posterior del ratón knock-out correspondiente, un animal con la misma mutación observada en humanos, pero ahora presente en el locus homólogo de ratón. El estudio de las características, respuestas y comportamiento de ese nuevo modelo animal así generado, o de su respuesta a fármacos o tratamientos, permitirá aumentar nuestro conocimiento de la enfermedad y posibilitará el desarrollo de terapias curativas o paliativas para la condición genética en estudio. Hoy en día, prácticamente todas las disciplinas médicas, sin excepción, pueden contar con modelos animales obtenidos mayoritariamente en ratones mediante modificación genética dirigida y son innumerables las revisiones específicas o más generalistas existentes al respecto, que dan cuenta de los múltiples modelos animales generados<sup>168</sup>.

La limitación de las técnicas de modificación dirigida del genoma del ratón radicaba en la existencia de muchos genes pleiotrópicos, con patrones de expresión complejos, presentes en etapas del desarrollo embrionario y en fases de la vida adulta. Por ello, cualquier intento de inactivar uno de estos genes conllevaba la muerte del animal en algún momento del desarrollo, imposibilitando el estudio. Este problema se solucionó con la aparición de la estrategia de generación de mutaciones condicionales, con herramientas tecnológicas trasladadas por el laboratorio de Klaus Rajewsky desde las bacterias a las células de mamífero, en concreto usando las secuencias loxP y la recombinasa específica CRE que las reconoce, eliminando todo aquello que encuentra entre dos de esas secuencias situadas consecutivamente y en la misma dirección en una molécula de ADN<sup>169</sup>. La combinación de técnicas de marcaje específico de un gen, delimitado por secuencias loxP, mediante técnicas de recombinación homóloga en células ES, con la preparación de líneas de ratones transgénicos con expresión específica de la CRE en determinados tejidos, permitía inactivar (eliminar) el gen en estudio solamente en aquellos tejidos en los cuales existía actividad CRE, permitiendo en muchos casos superar la fase de mortalidad embrional o perinatal y así desarrollar individuos adultos en los que poder investigar el resultado de la mutación en un tejido concreto<sup>170</sup>.

---

<sup>168</sup> HARDOUIN, S. N; NAGY, A. (2000) Mouse models for human disease. *Clin. Genet.* 57: 237-244.

HARPER, A. J. (2005) Production of transgenic and mutant mouse models. *Methods Mol. Med.* 104: 185-202.

<sup>169</sup> GU, H.; MARTH, J.D.; ORBAN, P.C.; MOSSMANN, H.; RAJEWSKY, K. 1994. Deletion of a DNA polymerase beta gene segment in T cells using cell type-specific gene targeting. *Science.* 265: 103-106

<sup>170</sup> RAJEWSKY, K.; GU, H.; KÜHN, R.; BETZ, U.A.; MÜLLER, W.; ROES, J.; SCHWENK, F. 1996. Conditional gene targeting. *J. Clin. Invest.* 98: 600-603

La mejora y optimización de todas las técnicas de modificación dirigida del genoma del ratón ha permitido, a lo largo de estos 20 años desde la obtención del primer ratón con una mutación planificada, acumular unos pocos miles de ratones knock-outs y variantes relacionadas (knock-ins, knock-downs). Sin embargo, todavía quedan muchos genes del genoma de cuya función y relevancia no conocemos nada o apenas nada. Por ello, en la actualidad, diversos consorcios internacionales han iniciado proyectos de mutagénesis sistemática del genoma de ratón, utilizando células ES, inserciones al azar o de forma dirigida, y derivando posteriormente ratones quiméricos de todas y cada una de las modificaciones génicas producidas. El objetivo es poder disponer primero de toda una colección de células ES con mutaciones en todos y cada uno de los más de 20.000 genes y, eventualmente, disponer de los ratones mutantes correspondientes, en los que evaluar los efectos de la ausencia de todos y cada uno de los genes investigados. En Europa, esta iniciativa a gran escala se denomina EUCOMM (European Conditional Mouse Mutagenesis Program)<sup>171</sup>. Existen iniciativas similares en Canadá (North-COMM) y en Estados Unidos (KOMP).

Todavía son muchos los modelos animales que restan por generar hasta completar una biblioteca virtual de ratones knock-out, cada uno con un gen inactivado de los más de 20.000 genes existentes en un genoma de mamífero. Por ello, este campo seguirá siendo muy activo en biomedicina en los próximos años.”

### V.3.3.3. Xenotrasplantes

Desde que el Doctor Christiaan Barnard hiciera su primer trasplante de corazón, la técnica de trasplante de órganos se ha generalizado en la práctica médica, habiendo alcanzado altísimos niveles de perfección. Sin embargo, uno de los retos pendientes es el de la oferta y la demanda: desgraciadamente muchos pacientes mueren antes de tener acceso al trasplante deseado. Por ello la posibilidad de recurrir a especies animales como donantes de órganos se planteó hace ya muchos años. De hecho, entre los años 1964 y 1995 se realizaron 32 xenotrasplantes de riñón, corazón, hígado y médula ósea procedentes mayoritariamente de chimpancé y mandril con un resultado negativo en todos los casos, tal como se indica en el cuadro adjunto:

---

<sup>171</sup> FRIEDEL, R.H.; SEISENBERGER, C.; KALOFF, C.; WURST, W. 2007. EUCOMM the European Conditional Mouse Mutagenesis Program. *Brief Funct. Genomic Proteomic.* Oct 29.

TRASPLANTES DE ÓRGANOS DE ANIMALES A HUMANOS					
Donante	Órgano	Supervivencia	Número de trasplantes	Autor	Año
Chimpancé	Riñón	Un paciente, nueve meses	12	Reemtsma	1964
Mono mico	Riñón	10 días	1	Reemtsma	1964
Mandrill	Riñón	4 días y medio	1	Hitchcock	1964
Mandrill	Riñón	Un paciente, dos meses	6	Starzl	1964
Chimpancé	Corazón	Extirpado	1	Hardy	1964
Chimpancé	Hígado	Un paciente, 14 días	3	Starzl	1969-74
Mono	Corazón	Fracasó (sin datos)	1	Yacoub	1975
Mandrill	Corazón	Rechazo agudo	1	Barnard	1977
Chimpancé	Corazón	4 días	1	Barnard	1977
Mandrill	Corazón	3 semanas	1	Bailey	1985
Mandrill	Hígado	70 días	1	Starzl	1992
Cerdo	Hígado	34 horas	1	Nakowka	1992
Mandrill	Hígado	26 días	1	Starzl	1993
Mandrill	Médula ósea	El paciente vive, pero el trasplante fracasó	1	Deeks e Ildstat	1995
Fuente: Unidad de trasplantes del Hospital General de Massachusetts, USA			Total: 32		

La utilización de órganos procedentes de monos tenía la lógica de su proximidad evolutiva con la especie humana, pero la diferencia de tamaños de los órganos entre las especies suponía un serio inconveniente. Por eso se pensó en el cerdo como posible donante. Por otro lado, una causa importante del fracaso de los xenotrasplantes es el rechazo hiperagudo que se produce cuando el organismo humano reconoce la presencia del órgano de otra especie. De ahí la importancia que tendría la posible utilización de cerdos transgénicos como donantes ante la demanda creciente de órganos y las correspondientes listas de espera.

Respecto a la utilización de cerdos transgénicos como reservorio de órganos para posibles trasplantes (xenotrasplantes) de corazón, riñón o hígado a pacientes humanos hay que ser todavía muy cauto en relación con las expectativas creadas. El primer paso dado consistió en la obtención de cerdos transgénicos capaces de expresar el antígeno regulatorio del complemento humano, evitando así el rechazo hiperagudo (Dr. David J.G. White, en Cambridge, en 1992). Posteriormente, en 2001, la empresa PPL Therapeutics obtuvo cerdos transgénicos con el gen que codifica para la alfa 1,3 galactosil transferasa inactivado para evitar el rechazo agudo en los xenotrasplantes. No obstante, quedan por resolver

aún numerosos interrogantes, entre ellos la posibilidad de que se transmitan al hombre infecciones virales de origen animal<sup>172</sup>. Para una revisión de los xenotrasplantes ver Lanza *et al.*<sup>173</sup> y Cooper *et al.*<sup>174</sup>.

En un contexto bioético quizá podría ser conveniente hacer una valoración general sobre lo que significa la *introducción de genes humanos en organismos no humanos*. Habría que distinguir dos situaciones diferentes: la primera, cuando la transferencia del gen humano al organismo no humano se hace en beneficio del propio hombre, y la segunda cuando la transferencia del gen humano al organismo no humano se hace exclusivamente en beneficio (o perjuicio) de este último.

Desde el punto de vista bioético, la situación creada por la obtención de mamíferos transgénicos portadores de genes humanos para la obtención de proteínas terapéuticas humanas no es esencialmente nueva ya que, desde los primeros tiempos de la ingeniería genética molecular, se han introducido genes humanos en células bacterianas para obtener proteínas humanas (insulina, hormona de crecimiento, interferón, etc.). Tanto en el caso de las bacterias como de los animales transgénicos que se convierten en factorías naturales (biorreactores) de proteínas humanas, la valoración ética es positiva. En este último caso es importante señalar además que, al quedar restringida la expresión del gen humano a las células de la glándula mamaria, la fisiología y desarrollo del animal no se ven alterados y por tanto se evita cualquier daño a éste, quedando protegidos así los derechos de los animales.

En este contexto es interesante resaltar el hecho de que las “granjas farmacéuticas” no han producido, al menos hasta ahora, una reacción negativa en la sociedad equiparable a la de los cultivos de las plantas transgénicas. Una de las razones puede ser que, en principio, no presentan los problemas ecológicos de dispersión del transgén al tratarse de rebaños controlados o de piscifactorías si se tratara de peces transgénicos.

En el segundo caso planteado, cuando la transferencia del transgén humano se realiza con el único propósito de influir en el desarrollo del animal, la valoración ética puede ser negativa si se producen anomalías importantes en su fisiología, como ocurrió en los cerdos que habían incorporado el gen humano de la hormona del crecimiento. Finalmente, en este contexto ¿podría decirse que algún gen humano concreto –en definitiva, un trozo de ADN– merecería un

---

<sup>172</sup> Le TISSIER, P.; STOYE, J. P.; TAKEUCHI, Y.; PATIENCE, C.; WEISS, R. B. (1997) Two sets of human-tropic pig retrovirus. *Nature*. 389: 681-682.

<sup>173</sup> LANZA, R. P.; COOPER, D. K. C.; CHICK, W. L. (1997) Xenotransplantation. *Scient. Amer.* 277(1): 40-45.

<sup>174</sup> COOPER, D. K. C.; KEMP, E.; PLATT, J. L.; WHITE, D. J. G. (1997) Xenotransplantation: The transplantation of organs and tissues between species (Second edition), *Springer-Verlag*.

tratamiento o valoración ética diferente al resto? La respuesta lógica sería negativa, so pena de caer en una sacralización del ADN humano.

¿Cuál es la valoración ética de los xenotrasplantes? En primer lugar, habría que tener la garantía suficiente de que no hay problemas de transmisión viral. Aún sentada esta premisa, hay que reconocer que a muchas personas les repugna, en principio, la idea de que alguien pueda llevar un órgano animal. Sin embargo habría que recordar que desde hace mucho tiempo se realiza la implantación de válvulas de cerdo a personas con ciertas insuficiencias cardíacas y todo el mundo ha aceptado esta práctica médica. Por otro lado, la existencia de prótesis de material inerte (plástico, metales, etc.) podría ser igualmente rechazado y no lo es. Ciertamente, desde el punto de vista ético parece que no habría razón para rechazar los xenotrasplantes en la medicina del futuro, siempre que se solucionen todos los aspectos técnicos –que son muchos– que aún quedan por resolver.

## VI. LA DÉCADA PRODIGIOSA DE LA GENÉTICA (2001-2010) Y LOS PREMIOS NOBEL: POSIBLES APLICACIONES A LA MEDICINA<sup>175</sup>

En la última década (2001-2010), los premios Nobel en Fisiología o Medicina y en Química han reconocido la investigación genética en once ocasiones. De todos ellos he tenido la oportunidad de hacer algún comentario más o menos extenso en los *Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia* dado que esta Real Corporación ha institucionalizado la celebración de una sesión científica cada año para conmemorar los premio Nobel concedidos en el campo de la Fisiología o Medicina y en el de la Química, tal como se indica a continuación:

- 2001 (Fisiología o Medicina): Hartwell, Hunt y Nurse, “por sus descubrimientos de los reguladores clave del ciclo celular”<sup>176</sup>;
- 2002 (Fisiología o Medicina): Brenner, Horvitz y Sulston, “por sus descubrimientos sobre la regulación genética del desarrollo de los órganos y la muerte celular programada”<sup>177</sup>;

---

<sup>175</sup> Basado en LACADENA, J. R. (2009) Los avances de la Genética y la Medicina. *Diario Médico*, número 4.000 (Diciembre, 2009).

<sup>176</sup> LACADENA, J. R. (2001) Premios Nobel 2001: Un comentario sobre el premio de Fisiología y Medicina. *An. Real Acad. Farmacia*. 67: 502-506.

<sup>177</sup> LACADENA, J. R. (2003) Crónica de una muerte anunciada: los premios Nobel en Fisiología o Medicina 2002. *An. R. Acad. Nac. Farmacia*. 69: 28-42.

CASCALES, M. (2003) Bases moleculares de la apoptosis. *An. R. Acad. Nac. Farm.* 69: 43-70.

- 2004 (Fisiología o Medicina): Axel y Buck, “por sus descubrimientos de receptores olorosos y la organización del sistema olfativo”<sup>178</sup>;
- 2006 (Fisiología o Medicina): Fire y Mello, “por su descubrimiento de la interferencia por ARN: silenciamiento de genes por ARN de doble cadena”<sup>179</sup>;
- 2006 (Química): Kornberg, “por sus estudios de la base molecular de la transcripción eucariótica”<sup>180</sup>;
- 2007 (Fisiología o Medicina): Capecchi, Evans y Smithies, “por sus descubrimientos de los principios para introducir modificaciones génicas específicas en ratones mediante el uso de células troncales embrionarias”<sup>181</sup>;
- 2008 (Fisiología o Medicina): zur Hausen, “por su descubrimiento de los virus del papiloma humano causantes del cáncer cervical”; Barré-Sinoussi y Montagnier, “por su descubrimiento del virus de la inmunodeficiencia humana”<sup>182</sup>;
- 2008 (Química): Shimomura, Chalfie y Tsien, “por el descubrimiento y desarrollo de la proteína fluorescente verde, GFP”<sup>183</sup>;
- 2009 (Fisiología o Medicina): Blackburn, Greider y Szostack, “por el descubrimiento de cómo los cromosomas son protegidos por los telómeros y la enzima telomerasa”<sup>184</sup>;

---

<sup>178</sup> LACADENA, J. R. (2005) Los Premios Nobel 2004 en Fisiología o Medicina y en Química: La importancia de los olores y del “beso de la muerte”. *An. R. Acad. Nac. Farm.* 71: 5-14.  
 MIRAS, M. T. (2005) Receptores olfativos: El perfume del éxito. *An. R. Acad. Nac. Farm.* 71: 15-43.

<sup>179</sup> LACADENA, J. R. (2007) La importancia del ARN en la Genética: Un comentario a los Premios Nobel 2006 en Fisiología o Medicina y en Química. *An. R. Acad. Nac. Farm.* 73: 87-95.  
 ESTEBAN, M. (2007) RNA interferente: del descubrimiento a sus aplicaciones. *An. R. Acad. Nac. Farm.* 73: 97-124.

<sup>180</sup> GIRALDO, R. (2007) Roger Kornberg y la RNAPol II: El mecanismo de síntesis del ácido ribonucleico desvelado al medio siglo de Severo Ochoa y su polinucleótido fosforilasa. *An. R. Acad. Nac. Farm.* 73: 125-140.

<sup>181</sup> LACADENA, J. R. (2008) La tecnología *knock-out*, premio Nobel de Fisiología o Medicina 2007. *An. R. Acad. Nac. Farm.* 74: 65-79.

MONTOLIU, L. (2008) La modificación genética dirigida en ratones es premiada con el Nobel de Fisiología o Medicina de 2007. *An. R. Acad. Nac. Farm.* 74: 81-99.

<sup>182</sup> LACADENA, J. R. (2009) El Premio Nobel de Fisiología o Medicina 2008: deshaciendo el nudo gordiano. El Premio Nobel de Química 2008: otra herramienta genética al servicio de la ciencia. *An. R. Acad. Nac. Farm.* 75: 65-76.

ESTEBAN, M. (2009) Un Nobel esperado: descubrimiento de los agentes causales del SIDA y cáncer cervical. *An. R. Acad. Nac. Farm.* 75: 77-98.

<sup>183</sup> LUCAS, J. J. (2009) El descubrimiento de las proteínas fluorescentes y su utilidad en la investigación biomédica (Premio Nobel de Química de 2008). *An. R. Acad. Nac. Farm.* 75: 99-112.

<sup>184</sup> LACADENA, J. R. (2010) El Premio Nobel 2009 en Fisiología o Medicina: Telómeros y telomerasa: de la investigación citogenética básica a la aplicación clínica. El Premio Nobel 2009 en Química: Estructura atómica del ribosoma: estructura y función en el corazón de la Genética. *An. R. Acad. Nac. Farm.* 76: 87-104.

- 2009 (Química): Ramakrishnan, Steitz y Yonath, “por los estudios de la estructura y función del ribosoma”<sup>185</sup>.
- 2010 (Fisiología o Medicina): Edwards, “por el desarrollo de la fecundación in vitro”<sup>186</sup>.

La posible aplicación en Medicina de algunas de dichas investigaciones es evidente: control del ciclo celular y cáncer, enfermedades virales como el papiloma causante del cáncer cervical y el SIDA, células troncales en Medicina regenerativa, ratones *knockout* como modelo experimental de enfermedades humanas, neurología, marcadores celulares, la actividad enzimática telomerasa en relación con el envejecimiento y el cáncer, estructura del ribosoma y papel de los antibióticos, la fecundación in vitro, etc.

Por razones de espacio, en el presente apartado únicamente destacaré las investigaciones en el campo de las células troncales y la clonación. La fecundación in vitro y la utilización de los ratones *knockout* como modelo experimental de enfermedades humanas han sido tratadas anteriormente (apartados III.2 y V.3, respectivamente).

## **VI.1. La década prodigiosa de las células troncales (1998-2008) y la Medicina Regenerativa<sup>187</sup>**

### **Introducción: reprogramación nuclear**

Desde el punto de vista genético, por *reprogamación nuclear* se entiende el cambio en la expresión génica de una clase de célula a otro tipo de célula no relacionada con ella. Como señalan Gurdon y Melton<sup>188</sup>, las primeras evidencias experimentales sobre reprogramación se obtuvieron en las décadas de los 50 y 60 del siglo pasado con los trabajos sobre clonación en anfibios. A

---

BLASCO, M. A. (2010) El Ying y el Yang de los telómeros. *An. R. Acad. Nac. Farm.* 76: 105-118.

<sup>185</sup> FERNÁNDEZ TORNERO, C. (2010) Nobel de Química 2009: estructura atómica de la maquinaria celular para sintetizar proteínas. *An. R. Acad. Nac. Farm.* 76: 119-136.

<sup>186</sup> LACADENA, J. R. (2010) La fecundación in vitro, Premio Nobel de Fisiología o Medicina 2010. *An. R. Acad. Nac. Farm.* 76(4) (en prensa).

<sup>187</sup> Tomado, con las debidas actualizaciones, de LACADENA, J. R. (2009) La década prodigiosa de las células troncales (1998-2008) y la Medicina regenerativa. *Revista de Bioética Latinoamericana*, vol. 3, (Abril 2009) <http://www.saber.ula.ve/revistabioetica>

LACADENA, J. R. (2008) Células troncales y reprogramación celular: ¿una esperanza ética para la terapia celular del futuro? *Moralia*. 31: 65-95.

Es digna de mención la Monografía editada por F. de PABLO y M. CASCALES. (2009) Células madre y terapia regenerativa, Monografía XXVII, *Real Academia Nacional de Farmacia, Madrid*, 300 pp.

<sup>188</sup> GURDON, J. B.; MELTON, D. A. (2008) Nuclear reprogramming in cells. *Science*. 322: 1811-1815.

partir de ahí habría que tener en cuenta las técnicas de clonación por *transfe-rencia nuclear de células somáticas en mamíferos* (SCNT, somatic cell nuclear transfer), la *fusión celular*, las *células troncales* embrionarias y adultas, la *in-ducción de pluripotencia* por expresión génica ectópica (células iPS, induced pluripotent stem cells) y la *reprogramación directa* que permite transformar un tipo de célula diferenciada en otra sin pasar por la fase intermedia equivalente de una célula pluripotente.

En el presente trabajo se tratarán los aspectos científicos y éticos de las diferentes técnicas de reprogramación nuclear y sus aplicaciones en la Medicina Regenerativa.

### **VI.1.1. Células troncales y medicina regenerativa**

En 1981, Martin J. Evans<sup>189</sup> aisló y cultivó las células troncales pluripo- tentes embrionarias en el ratón, siendo galardonado por ello con el premio Nobel de Medicina o Fisiología en 2007. Diecisiete años después de la inves- tiguación de Evans, en 1998, James A. Thomson<sup>190</sup> identificó y cultivó las cé- lulas troncales pluripotentes de los blastocistos humanos, iniciando lo que ya se conoce como la “década prodigiosa” de las células troncales.

La *terapia celular*, basada en la transferencia de células o tejidos a los te- jidos u órganos dañados, es una de las grandes esperanzas de la *Medicina Re- generativa* del futuro. El establecimiento de cultivos celulares de tejidos hu- manos en el laboratorio es a veces difícil y en determinados casos, hasta ahora, incluso imposible. Por ello, desde el punto de vista clínico es innegable el avanca- ce que supondría la posibilidad de poner a punto técnicas que permitieran ob- tener cualquier tipo de cultivos de tejidos y, acaso en un futuro más lejano, de órganos. En este contexto, no cabe duda que el uso de las *células troncales* o *células madre* puede resultar fundamental.

Aunque en el lenguaje común está muy extendido el uso del término *célula madre* yo prefiero utilizar el de *célula troncal* como científicamente más co- rrecto habida cuenta que su origen procede del alemán *stammzelle* (Haeckel, 1868) y su traducción inglesa *stem cell* (Wilson, 1896) cuyo significado cien- tífico en español es *célula troncal*, en el sentido biológico de que del tronco (la *célula indiferenciada*) salen las ramas (las *células diferenciadas* que han de formar los diferentes tejidos). Originalmente, Haeckel (1868) utilizó por vez primera el término *stammzelle* con un significado evolutivo para describir el

---

<sup>189</sup> EVANS, M. J.; KAUFMAN, M. H. (1981) Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos. *Nature*. 292: 154-156.

<sup>190</sup> THOMSON, J. A.; ITSKOVITZ-ELDOR, J.; SHAPIRO, S. S.; WAKNITZ, M. A.; SWIERGIEL, J. J.; MARSHALL, V. S.; JONES, J. M. (1998) Embryonic stem cells derived from human blastocystes. *Science*. 282: 1145-1147.



organismo unicelular del cual evolucionaron todos los organismos multicelulares (lo que hoy día se conoce como *progenote*). También se utilizó en un contexto embriológico de desarrollo (Häcker, 1892) y en el contexto de la hematopoyesis (Pappenheim, 1905) (ver Ramalho-Santos y Willenbring, 2007<sup>191</sup>).

Por *célula troncal* se entiende *cualquier célula indiferenciada que tiene la doble capacidad de dividirse de forma ilimitada y, en un cierto momento, diferenciarse dando lugar a diferentes tipos de células especializadas*. De acuerdo con esta segunda capacidad, las células troncales pueden ser *totipotentes*, *pluripotentes* y *multipotentes* en razón a su mayor o menor versatilidad o potencialidad, tal como se definen a continuación:

- *Célula totipotente*: Célula troncal que tiene la capacidad de diferenciarse en el embrión y en tejidos y membranas extraembrionarias. Las células totipotentes contribuyen a todos los tipos celulares de un organismo adulto. La *totipotencia* es la capacidad funcional de una célula de dar lugar a un individuo completo tras un proceso de desarrollo normal. Las células totipotentes de un embrión muy temprano tienen la capacidad de diferenciarse en membranas y tejidos extraembrionarios, en el embrión y en todos los tejidos y órganos postembrionarios. En el embrión humano, parece ser que solamente son totipotentes los blastómeros hasta el estadio de mórula de 16 células.
- *Célula pluripotente*: Célula troncal presente en los estadios tempranos de desarrollo embrionario (*blastocisto*) que puede generar todos los tipos de células en el feto y en el adulto y es capaz de autorrenovación. Las células pluripotentes, sin embargo, no son capaces de desarrollarse en un organismo completo. La *pluripotencia* es la capacidad funcional de una célula de dar lugar a varios linajes celulares o tejidos diferentes. Las células troncales embrionarias (ES) presentes en la *masa celular interna* (MCI) del blastocisto humano son pluripotentes, pero no totipotentes; es decir, pueden originar distintos tejidos u órganos pero no dar lugar al desarrollo completo de un embrión porque no pueden producir las membranas y tejidos extraembrionarios necesarios para el proceso de gestación. No obstante, podría ocurrir que una célula pluripotente de la masa celular interna se convirtiera en totipotente.
- *Célula multipotente*: Célula troncal presente en los tejidos u órganos adultos que tiene una capacidad limitada de reactivar su programa genético como respuesta a determinados estímulos que le permiten dar lugar a algunos, pero no todos, los linajes celulares diferenciados. La *multipotencia* es la capacidad funcional de una célula de dar lugar a alguno, pero no todos, los linajes celulares. Algunas células troncales pre-

---

<sup>191</sup> RAMALHO-SANTOS, M.; WILLENBRING, H. (2007) On the origin of the term “stem cell”. *Cell Stem Cell*. 1: 35-38.

senten en tejidos u órganos adultos son multipotentes. A veces se utiliza el término *plasticidad* como equivalente a multipotencia.

Hay varias clases de células troncales (*embrionarias, adultas, pluripotentes inducidas*) cuya eficacia en el establecimiento de cultivos de tejidos en el laboratorio y sus valoraciones éticas y jurídicas son diferentes.

Para una mejor comprensión global por parte del lector, se resumen a continuación las distintas aproximaciones al problema que se van a tratar en este trabajo en cuanto se refiere a los diferentes tipos de células troncales (Cuadro 1) o de posibles aplicaciones clínicas (Cuadro 2):

### Cuadro 1. Diferentes clases de células troncales

(Se indican los principales autores responsables de la investigación y las fechas en las que se hicieron los primeros experimentos fundamentales)

- Células troncales embrionarias pluripotentes (células ES, *embryo stem*): ratón (Evans, 1981<sup>192</sup>), humano (Thomson, 1998<sup>193</sup>)

Células troncales embrionarias pluripotentes a partir de un solo blastómero, sin destrucción del embrión: ratón (Lanza, 2006<sup>194</sup>), humano (Lanza, 2006<sup>195</sup>)

- Células troncales adultas multipotentes (células AS, *adult stem*): ratón (Vescovi, 1996<sup>196</sup>; Mezey, 2000<sup>197</sup>; Anversa, 2001<sup>198</sup>; Verfaillie, 2002<sup>199</sup>)
- Células troncales pluripotentes inducidas (células iPS, *induced pluripotent stem*): ratón (Yamanaka, 2006<sup>200</sup>, 2008<sup>201</sup>; Jaenisch, 2007<sup>202</sup>, 2009<sup>203</sup>, Schöler, 2009<sup>204</sup>; Blasco, 2009<sup>205</sup>; Ding, 2009<sup>206</sup>), humano (Yamanaka, 2007<sup>207</sup>; Thomson, 2007<sup>208</sup>; Park, 2008<sup>209</sup>; Jaenisch, 2008<sup>210</sup>, 2009<sup>18</sup>; Lowry, 2008<sup>211</sup>; Izpisúa Belmonte, 2008<sup>212</sup>; Melton, 2008<sup>213</sup>, Rossi, 2010<sup>214</sup>)

Aplicaciones terapéuticas en ratón (anemia falciforme HbS, Jaenisch, 2007<sup>17</sup>; hemofilia A, Ward y Ma, 2009<sup>215</sup>; diabetes, Ward y Ma, 2010<sup>216</sup>; lesiones en médula espinal, Yamanaka y Okano, 2010<sup>217</sup>) y en humano (esclerosis lateral amiotrófica, ELA, Egan, 2008<sup>218</sup>; distrofia muscular y enfermedad de Huntington, Park., 2008<sup>219</sup>; atrofia muscular espinal, AME, Svendsen, 2009<sup>220</sup>).

<sup>192</sup> EVANS, M. J.; KAUFMAN, M. H. (1981) Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos. *Nature*. 292: 154-156.

<sup>193</sup> THOMSON, J. A.; ITSKOVITZ-ELDOR, J.; SHAPIRO, S. S.; WAKNITZ, M. A.; SWIERGIEL, J. J.; MARSHALL, V. S.; JONES, J. M. (1998) Embryonic stem cells derived from human blastocysts. *Science*. 282: 1145-1147.

<sup>194</sup> CHUNG, Y.; KLIMANSKAYA, I.; BECKER, S.; MARH, J.; LU, S.-J.; JOHNSON, J.; MEISNER, L.; LANZA, R. (2006) Embryonic and extraembryonic stem cell lines derived from single mouse blastomeres. *Nature*. 439: 216-219.

---

<sup>195</sup> KLIMANSKAYA, I.; CHUNG, Y.; BECKER, S.; LU, S.-J.; LANZA, R. (2006) Human embryonic stem cell lines derived from single blastomeres. *Nature*. 444: 481-485.

<sup>196</sup> BJORNSON, C. R. R.; RIETZE, R. L.; REYNOLDS, B. A.; MAGLI, M. C.; VESCOVI, A. L. (1999) Turning brain into blood: A hematopoietic fate adopted by adult neural stem cells in vivo. *Science*. 283: 534-537.

<sup>197</sup> MEZEY, E.; CHANDROSS, K. J.; HARTA, G.; MAKI, R. K.; MCKERCHER, S. R. (2000) Turning blood into brain: cells bearing neuronal antigens generated in vivo from bone marrow. *Science*. 290: 1779-1782.

<sup>198</sup> DORLIC, D.; KAJSTURA, J.; CLIMENTI, S.; JAKONIOUK, I.; ANDERSON, S.M.; LI, B.; PICKEL, J.; MCKAY, R.; NADAL-GINARD, B.; BODINE, D. M.; LERI, A.; ANVERSA, P. (2001) Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature*. 410: 701-705.

<sup>199</sup> JIANG, Y.; JAHAGIRDAR, B. N.; REINHARDT, R. L.; SCHWARTYZ, R. E.; KEENE, C. D.; ORTIZ-GONZALEZ, K. R.; REYES, M.; LENVIK, T.; LUND, T.; BLACKSTAD, M.; DU, J.; ALDRICH, S.; LISBERG, A.; LOW, W. C.; LARGAESPADA, D. A.; VERFAILLIE, C. M. (2002) Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow. *Nature*. 418: 41-49.

<sup>200</sup> TAKAHASHI, K.; YAMANAKA, S. (2006) Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*. 126: 663-676.

<sup>201</sup> OKITA, K.; NAKAWAGA, M.; HYENJONG, H.; ICHISAKA, T.; YAMANAKA, S. (2008) Generation of mouse induced pluripotent stem cells without viral vectors. *Science*. 322: 949-953.

<sup>202</sup> MAHERALI, N.; SRIDHARAN, R.; XIE, W.; UTIKAL, J.; EMINLI, S.; ARNOLD, K.; STADTFELD, M.; YACHENKO, R.; HIEU, J. T.C.; JAENISCH, R.; PLATH, K.; HOCHEDLINGER, K. (2007) Directly reprogrammed fibroblasts show global epigenetic remodelling and widespread tissue contribution. *Cell Stem Cell*. 1: 55-70.

WERNING, M.; MEISSNER, A.; FOREMAN, R.; BRAMBRINK, T.; KU, M.; HOCHEDLINGER, K.; BERNSTEIN, B. E.; JAENISCH, R. (2007) In vitro reprogramming of fibroblasts into a pluripotent ES-cell-like state. *Nature*. 448: 318-324.

HANNA, J.; WERNING, M.; MARKOULAKI, S.; SUN, CH.-W.; MEISSNER, A.; CAS-SADI, J. P.; BEARD, C.; BRAMBRINK, T.; WU, L.-CH.; TOWNES, T. M.; JAENISCH, R. (2007) Treatment of sickle cell anemia mouse model with iPS cells generated from autologous skin. *Science*. 318: 1920-1923.

<sup>203</sup> CAREY, B. W.; MARKOULAKI, S.; HANNA, J.; SAHA, K.; GAO, Q.; MITALIPOVA, M.; JAENISCH, R. (2009) Reprogramming of murine and human and somatic cells using a single polycistronic vector. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 106: 157-162.

<sup>204</sup> KIM, J. B.; SEBASTIANO, V.; WU, G.; ARAÚZO-BRAVO, M. J.; SASSE, P.; GENTILE, L.; KO, K.; RUAU, D.; EHRICH, M.; van den BOOM, D.; MEYER, J.; HÜBNER, K.; BERNEMANN, C.; ORTMEIER, C.; ZENKE, M.; FLEISCHMANN, B. K.; ZAEHRES, H.; SCHÖLER, H. R. (2009) Oct4-induced pluripotency in adult neural stem cells. *Cell*. 136: 411-419.

<sup>205</sup> MARION, R. M.; STRATI, K.; LI, H.; TEJERA, A.; SCHOEFTNER, S.; ORTEGA, S.; SERRANO, M.; BLASCO, M. A. (2009) Telomeres acquire embryonic stem cells characteristics in induced pluripotent stem cells. *Cell Stem Cell*. 4: 141-154.

<sup>206</sup> ZHOU, H.; WU, S.; JOO, J. Y.; ZHU, S.; HAN, D. W.; LIN, T.; TRAUGER, S.; BIEN, G.; YAO, S.; ZHU, Y.; SIUZDAK, G.; SCHÖLER, H. R.; DUAN, L.; DING, S. (2009) Generation of induced pluripotent stem cells using recombinant proteins. *Cell Stem Cell*. doi: 10.1016/j.stem.2009.04.005.

<sup>207</sup> TAKAHASHI, K.; TANABE, K.; OHNUKI, M.; NARITA, M.; ICHISAKA, T.; TOMODA, K.; YAMANAKA, S. (2007) Induction of pluripotent cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell* 131: 1-12.

---

<sup>208</sup> YU, J.; VODYANIK, M. A.; SMUGA-OTTO, K.; ANTOSIEWICZ-BOURGET, J.; FRANE, J. L.; TIAN, S.; NIE, J.; JONSDOTTIR, G. A.; RUOTTI, V.; STEWART, R.; SLUKVIN, I. I.; THOMSON, J. A. (2007) Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. *Science*. 318: 1917-1920.

<sup>209</sup> PARK, I. H.; ZHAO, R.; WEST, J. A.; YABUUCHI, A.; HUO, H.; INCE, T. A.; LEROU, P. H.; LENSCH, M. W.; DALEY, G. Q. (2008) Reprogramming of human somatic cells to pluripotency with defined factors. *Nature*. 451: 141-146.

<sup>210</sup> JAENISCH, R.; YOUNG, R. (2008) Stem cells, the molecular circuitry of pluripotency and nuclear reprogramming. *Cell*. 132: 567-582.

<sup>211</sup> LOWRY, W. E.; RICHTER, L.; YACHECHKO, R.; PYLE, A. D.; TCHIEU, J.; SRIDHARAN, R.; CLARK, A. T.; PLATH, K. (2008) Generation of human induced pluripotent stem cells from dermal fibroblasts. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 105:2883-2888.

<sup>212</sup> AASEN, T.; RAYA, A.; BARRERO, M. J.; GARRETA, E.; CONSIGLIO, A.; GONZÁLEZ, F.; VASSENA, R.; BILIC, J.; PEKARIK, V.; TISCORNIA, G.; EDEL, M.; BOUÉ, S.; IZPISÚA BELMONTE, J. C. (2008) Efficient and rapid generation of induced pluripotent stem cells from human keratinocytes. *Nature Biotechnology*. 26: 1276-1278.

<sup>213</sup> HUANGFU, D.; OSAFUNE, K.; MAEHR, R.; GO, W.; EIJKELENBOOM, A.; CHEN, E.; MUHLESTEIN, W.; MELTON, D. A. (2008) Induction of pluripotent stem cells from primary human fibroblasts with only Oct4 and Sox2. *Nature Biotechnology*. 26: 1269-1275.

<sup>214</sup> WARREN, L.; MANOS, P. D.; AHFELDT, T.; LOH, Y.-H.; LI, H.; LAU, F.; EBINA, W.; MANDAL, P. K.; SMITH, Z. D.; MEISSNER, A.; DALEY, G. Q.; BRACK, A. S.; COLLINS, J. J.; COWAN, C.; SCHLAEGER, T. M.; ROSSI, D. J. (2010) Highly efficient reprogramming to pluripotency and directed differentiation of human cells with synthetic modified mRNA. *Cell Stem Cell*. 7: 1-13.

<sup>215</sup> XU, D.; ALIPIO, Z.; FINK, L. M.; ADCOCK, D. M.; YANG, J.; WARD, D. C.; MA, Y. (2009) Phenotypic correction of murine hemophilia A using an iPS cell-based therapy. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 106: 808-813.

<sup>216</sup> ALIPIO, Z.; LIAO, W.; ROEMER, E. J.; WANER, M.; FINK, L. M.; WARD, D. C.; MA, Y. (2010) Reversal of hyperglycemia in diabetic mouse models using induced-pluripotent stem (iPS)-derived pancreatic  $\beta$ -like cells. *Proc. Nat. Acad. Sci.*: doi:10.1073/pnas.1007384107 (6 julio 2010).

<sup>217</sup> TSUJI, O.; MIURA, K.; OKADA, Y.; FUJIYOH, K.; MUKAINO, M.; NAGOSHI, N.; KITAMURA, K.; KUMAGAI, G.; NISHINO, M.; TOMISATO, S.; HIGASHI, H.; NAGAI, T.; KATO, H.; KOHDA, K.; MATSUZAKI, Y.; YUZAKI, M.; IKEDA, E.; TOYAMA, Y.; NAKAMURA, M.; YAMANAKA, S.; OKANO, H. (2010) Therapeutic potential of appropriately evaluated safe-induced pluripotent stem cells for spinal cord injury. *Proc. Nat. Acad. Sci.* doi: 10-1073/pnas.0910106107 (6 julio 2010).

<sup>218</sup> DIMOS, J. T.; RODOLFA, K. T.; NIAKAN, K. K.; WEISENTHAL, L. M.; MITSUMOTO, H.; CHUNG, W.; CROFT, G. F.; SAPHIER, G.; LEIBEL, R.; GOLAND, R.; WICHTERLE, H.; HENDERSON, C. E.; EGGAN, K. (2008) Induced pluripotent stem cells generated from patients with ALS can be differentiated into motor neurons. *Science*. 321: 1218-1221.

<sup>219</sup> PARK, I. H. et al. (2008) Disease-specific induced pluripotent stem cells. *Cell*. 134: 877-886.

<sup>220</sup> EBERT, A. D.; YU, J.; ROSE Jr, F. F.; MATTIS, V. B.; LORSON, C. L.; THOMSON, J. A.; SVENDSEN, C. N. (2009) Induced pluripotent stem cells from a spinal muscular atrophy patient. *Nature*. 457: 277-281.

- Reprogramación directa: transformación de una célula diferenciada en otra de otro tipo sin pasar por un estadio intermedio de reversión troncal pluripotente (Melton, 2008<sup>221</sup>: Aplicación terapéutica: transformación de células exocrinas de páncreas en células beta pancreáticas -islotos de Langerhans- productoras de insulina en ratones adultos diabéticos; Wernig, 2010<sup>222</sup>: transformación directa in vitro en ratón de fibroblastos embrionarios y postnatales en neuronas; Bhatia, 2010<sup>223</sup>: transformación directa in vitro de fibroblastos humanos en células progenitoras de la sangre).

- Células troncales embrionarias clónicas (embrión somático, embrión SCNT, *somatic cell nuclear transfer*): primates no humanos, macaco rhesus (Mitalipov, 2007<sup>224</sup>), humano (blastocistos SCNT) (French, 2008<sup>225</sup>).
- Células troncales embrionarias partenogenéticas: primates no humanos, macaco (*Macaca fascicularis*) (Cibelli y Lanza, 2002<sup>226</sup>).

Para una mejor comprensión de la posible aplicación clínica de las células troncales, se resumen en el Cuadro 2 las técnicas utilizables según se trate de transferencia celular heteróloga (con posibles rechazos inmunológicos) o autóloga, con transferencia al propio paciente y, por tanto, sin rechazo inmunológico:

<sup>221</sup> ZHOU, Q.; BROWN, J.; KANAREK, A.; RAJAGOPAL, J.; MELTON, D. A. (2008) In vivo reprogramming of adult pancreatic exocrine cells to  $\beta$ -cells. *Nature*. 455: 627-632.

<sup>222</sup> VIERBUCHEN, T.; OSTERMEIER, A.; PANG, Z.P.; KOKUBU, Y.; SUDOHF, T. C.; WERNIG, M. (2010) Direct conversion of fibroblasts to functional neurons by defined factors. *Nature online* (27 January 2010) doi: 10.1038/nature 08797.

<sup>223</sup> SZABO, E.; RAMPALLI, S.; RISUEÑO, R. M.; SCHNERCH, A.; MITCHELL, R.; FIEBIG-COMYN, A.; LEVADOUX-MARTIN, M.; BHATIA, M. (2010) Direct conversion of human fibroblasts to multilineage blood progenitors. *Nature on line* (7 November 2010) doi:10.1038/nature 09591.

<sup>224</sup> BYRNE, J. A.; PEDERSEN, D. A.; CLEPPER, L. L.; NELSON, M.; SANGER, W. G.; GOKHALE, S.; WOLF, D. P.; MITALIPOV, S. M. (2007) Producing primate embryonic stem cells by somatic cell nuclear transfer. *Nature*. DOI:10.1038/nature 06357.

<sup>225</sup> FRENCH, A. J.; ADAMS, C. A.; ANDERSON, L. S.; KITCHEN, J. R.; HUGHES, M. R.; WOOD, S. H. (2008) Development of human cloned blastocysts following somatic cell transfer (SCNT) with adult fibroblasts. *Stem Cells on line*. DOI: 10.1634/stem.cells 2007-0252.

<sup>226</sup> CIBELLI, J. B.; GRANT, K. A.; CHAPMAN, K. B.; CUNNIFF, K.; WORST, T.; GREEN, H. L.; WALKER, S. J.; GUTIN, P. H.; VILNER, L.; TABAR, V.; DOMINKO, T.; KANE, J.; WETTSTEIN, P. J.; LANZA, R. P.; STUDER, L.; VRANA, K. E.; WEST, M. D. (2002) Parthenogenetic stem cells in nonhuman primates. *Science*, 295: 819.

## Cuadro 2. Aplicación clínica en la terapia celular

### Aproximación clínica

- Transferencia celular heteróloga
  - Células ES de embriones obtenidos por FIV (sobrantes de técnicas de reproducción asistida o producidos ex profeso)
  - Células AS de donante (transplante, diagnóstico genético preimplantacional histocompatible: selección de embriones con fines terapéuticos)
- Transferencia celular autóloga
  - Células AS del paciente
  - Células iPS del paciente
  - Reprogramación directa
  - Clonación terapéutica (embrión somático)

### VI.1.2. Células troncales embrionarias (células ES, embryonic stem cells)

Es evidente la posible utilización de las células ES en Medicina como terapia celular directa o como productoras de cultivos de tejidos in vitro para sustituir in situ los tejidos u órganos dañados. En el organismo humano adulto se estima que existen algo más de 200 tipos de células diferentes cuyo origen se puede retrotraer a las células troncales pluripotentes indiferenciadas presentes en la *masa celular interna* (MCI) del embrión en su fase de *blastocisto*. La cuestión científica está en llegar a conocer cuáles son las instrucciones por las que una célula pluripotente indiferenciada se diferencia hacia un determinado tipo celular.

¿De dónde pueden obtenerse las células ES?, esencialmente de tres fuentes:

- 1) de la MCI de embriones producidos por FIV con el único propósito de obtener cultivos de tejidos;
- 2) de la MCI de embriones sobrantes de programas de FIV;
- 3) de la MCI de *embriones somáticos* obtenidos por técnicas de clonación mediante transferencia de núcleos: método idóneo para evitar el rechazo inmunológico del trasplante al facilitar un posible autotrasplante. Este sería el caso de la aplicación de la técnica de *transferencia nuclear* a la *clonación no reproductiva con fines terapéuticos*. Se trata, por tanto, de transferir el núcleo de una célula somática diferenciada al citoplasma de un ovocito previamente enucleado, convirtiéndolo así en el equivalente de un cigoto que puede iniciar un proceso de desarrollo embrionario normal. Sin embargo, el destino de este embrión no es el de ser transferido

al útero de una mujer para dar lugar tras la gestación al nacimiento de un individuo clónico de la persona a quien perteneciera la célula somática donadora del núcleo, sino el de mantenerlo en el laboratorio durante un tiempo máximo de catorce días a partir del momento de la transferencia del núcleo y utilizar sus células troncales pluripotentes para tratar de establecer en el laboratorio determinados cultivos de tejidos u órganos (esto último parece, hoy por hoy, más difícil de conseguir). Es fácil imaginar lo que supondría para un paciente poder ser trasplantado con su propio tejido (u órgano si fuera posible), evitando cualquier problema de rechazo inmunológico.

Tal como he argumentado en otras ocasiones anteriores<sup>227</sup>, en mi opinión, la utilización de las células troncales embrionarias tiene una valoración ética negativa por cuanto implica la destrucción de embriones humanos, sea cual sea su origen.

Por ello, tuvo mucha resonancia en los medios de comunicación el que, en 2006, el grupo de investigación dirigido por el Dr. Robert Lanza<sup>228</sup>, de la compañía biotecnológica Advanced Cell Technology (Worcester, Massachusetts, USA) y la Universidad de Wisconsin, hacía público un trabajo en el que demostraban que no era imprescindible destruir completamente un embrión de ratón para obtener células troncales. En dicho trabajo, Lanza y colaboradores describían la obtención de líneas celulares estables a partir de células troncales derivadas de blastómeros individuales biopsiados de embriones de ratón en

---

<sup>227</sup> LACADENA, J. R. (2001) Células troncales humanas: ciencia y ética: *Moralia*. 24: 425-468.

LACADENA, J. R. (2002) *Células troncales embrionarias humanas: Fines y medios*, en J. J. FERRER – J. L. MARTÍNEZ (eds.), *Bioética: un diálogo plural. Homenaje a Javier Gafo Fernández, S.J.*, Universidad Pontificia Comillas, Madrid, pp. 117-152.

LACADENA, J. R. (2003) Experimentación con embriones. El dilema ético de los embriones sobrantes, los embriones somáticos y los embriones partenogenéticos. En J.L. Martínez (ed.) *Células troncales embrionarias: Aspectos científicos, éticos y legales*. Col. Dilemas Éticos de la Medicina actual, vol. 17, *Univ. Pontificia Comillas, madrid, Editorial Desclée de Brouwer, Bilbao*, pp. 67-102.

LACADENA, J. R. (2004) Clonación terapéutica humana en el horizonte científico, en C. M. ROMEO CASABONA (dir.) *Investigación con células troncales. Monografías Humanitas*. 4: 43-54.

LACADENA, J. R. (2005) Clonación humana con fines terapéuticos: del imperativo categórico al imperativo tecnológico, en P. F. HOOFT (coord.) *"Bioética"*, *Jurisprudencia Argentina*. Número especial. pp. 50-61.

LACADENA, J. R. (2008) Células troncales y reprogramación celular: ¿una esperanza ética para la terapia celular del futuro? *Moralia*. 31: 65-95.

<sup>228</sup> CHUNG, Y.; KLIMANSKAYA, I.; BECKER, S.; MARH, J.; LU, S-J.; JOHNSON, J.; MEISNER, L.; LANZA, R. (2006) Embryonic and extraembryonic stem cell lines derived from single mouse blastomeres. *Nature*. 439: 216-219.

fase de 8 células<sup>229</sup>. En condiciones adecuadas, dichos blastómeros daban lugar a líneas celulares troncales estables y pluripotentes capaces de diferenciarse en células y tejidos de las tres capas germinales (endodermo, mesodermo y ectodermo), mientras que, por otro lado, los embriones biopsiados de siete células eran capaces de evolucionar en un proceso normal de gestación cuando se transferían al útero de un ratón hembra. Es decir, habían logrado obtener células troncales embrionarias sin destruir el embrión de ratón.

Hasta entonces, normalmente las células troncales embrionarias (células ES) se habían obtenido de la masa celular interna (MCI) de los blastocistos<sup>230</sup> aunque, en algunos pocos casos, se han podido obtener también a partir de embriones en fases previas de división (por ejemplo, mórula) en especies diferentes: monos<sup>231</sup>, ratón<sup>232</sup>, bovinos<sup>233</sup> y humanos<sup>234</sup>. Por eso, la investigación de Lanza y colaboradores tuvo tanta repercusión mundial. De hecho, los propios investigadores y todos los expertos del mundo aceptaban que el experimento abría las puertas de la esperanza a que pudieran aplicarse las mismas técnicas en embriones humanos, salvando el serio obstáculo ético que supone la destrucción de embriones en la obtención de las correspondientes células troncales embrionarias.

Y así fue, en efecto: unos meses más tarde, el 23 de agosto de 2006, la revista *Nature* publicaba en versión *online* los resultados experimentales obtenidos de nuevo por el grupo de Lanza<sup>235</sup>: la obtención de líneas celulares troncales embrionarias humanas (*células hES*, por *human embryo stem*) derivadas

---

<sup>229</sup> Este trabajo fue ampliamente comentado por el autor en su página web: LACADENA, J. R. (2005) Células troncales embrionarias sin destrucción de embriones viables: Aspectos científicos y éticos. *Página web sobre "Genética y Bioética"* <http://w3.cnice.mec.es/tematicas/genetica> (octubre, 2005).

<sup>230</sup> EVANS, M. J.; KAUFMAN, M. H. (1981) Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos. *Nature*. 292: 154-156.

THOMSON, J. A.; ITSKOVITZ-ELDOR, J.; SHAPIRO, S. S.; WAKNITZ, M. A.; SWIERGIEL, J. J.; MARSHALL, V. S.; JONES, J. M. (1998) Embryonic stem cells derived from human blastocysts. *Science*. 282: 1145-1147.

LANZA, R. et al. (eds.). (2006) *Essentials of Stem Cell Biology, Elsevier/Academic, San Diego*.

<sup>231</sup> SUKOYAN, M. A. et al. (1993) Embryonic stem cells derived from morulae, inner cell mass, and blastocysts of mink: comparisons of their pluripotencies. *Mol. Reprod. Dev.* 36: 148-158.

<sup>232</sup> DELHAISE, F. et al. (1996) Establishment of an embryonic stem cell line from 8-cell stage mouse embryos. *Eur. J. Morphol.* 34: 237-243.

<sup>233</sup> MITALIPOVA, M.; BEYHAN, Z.; FIRST, N. L. (2001) Pluripotency of bovine embryonic cell line derived from precompacting embryos. *Cloning*. 3: 59-67.

<sup>234</sup> STRELCHENKO, N. et al. (2004) Morula-derived human embryonic stem cells. *Reprod. BioMed.* 9: 623-629.

<sup>235</sup> KLIMANSKAYA, I.; CHUNG, Y.; BECKER, S.; LU, S.-J.; LANZA, R. (2006) Human embryonic stem cell lines derived from single blastomeres. *Nature online*. DOI:10.1038/05142, 599 (23 Agosto 2006).



a partir de blastómeros individuales. Los medios de comunicación social echaron las campanas al vuelo con titulares de prensa como el siguiente: “científicos de EEUU logran células madre sin destruir los embriones”, cuyo verdadero significado será comentado posteriormente.

El trabajo de Lanza y colaboradores<sup>236</sup> constaba de una serie de 10 experimentos separados en los que obtuvieron células troncales embrionarias humanas (hES) a partir de blastómeros individuales. De un total de 91 blastómeros obtenidos de los 16 embriones utilizados en los 10 experimentos, se obtuvieron 19 masas celulares de crecimiento similar a células ES y solamente dos líneas celulares hSE estables. Estas dos líneas mantuvieron su capacidad de proliferación indiferenciada durante más de ocho meses, mostrando ambas un cariotipo normal (46,XX) así como los marcadores moleculares de pluripotencia (Oct-4, SSEA-3, SSEA-4, TRA-1-60, TRA-1-81, nanog y fosfatasa alcalina). Las células conservaban la capacidad de formar derivados de las tres capas germinales embrionarias (mesodermo, ectodermo y endodermo) tanto *in vitro* como en teratomas.

Al tener conocimiento de los resultados experimentales de Lanza y colaboradores, la comunidad científica ha lanzado el mensaje de que ya estaban resueltos los problemas éticos que de alguna manera empañaban el horizonte de la aplicación de las células troncales embrionarias humanas en la Medicina Regenerativa del futuro porque podían obtenerse sin necesidad de destruir los embriones puesto que los embriones biopsiados pueden ser transferidos al útero de la mujer sin aparente pérdida de viabilidad en comparación con embriones a los que no se les ha extraído ningún blastómero. De hecho, en programas de Reproducción Humana Asistida mediante FIV se viene utilizando la técnica de diagnóstico genético preimplantacional (DGP) en la que se analizan las características genéticas del embrión a partir de un blastómero separado de un embrión en estadio de unas pocas células. No obstante, desde el punto de vista ético podrían plantearse algunas dudas:

- 1) En primer lugar, habría que cuestionar si los “cuerpos embrioides” en los que derivan los blastómeros a través de las varias etapas de manipulación realmente no pueden equipararse con los blastocistos normales; especialmente en aquellos casos en los que se forman células troncales embrionarias (ES) y extraembrionarias (ET).
- 2) ¿Cuál es el estatuto de los blastómeros individuales de un embrión de 8- o 10-células? ¿son totipotentes y, por tanto, potencialmente capaces de originar un ser humano? A pesar de que se ha venido aceptando en tiempos anteriores que los blastómeros humanos mantenían su totipo-

---

<sup>236</sup> Para más detalles del experimento ver LACADENA, J. R. (2005) Células troncales embrionarias sin destrucción de embriones viables: Aspectos científicos y éticos. *Página web sobre “Genética y Bioética”* <http://w3.cnice.mec.es/tematicas/genetica> (octubre, 2005).

tencia hasta el estadio embrionario de 16 células, aseguran Lanza y colaboradores<sup>237</sup> que nunca se ha demostrado en mamíferos que puedan generarse organismos completos a partir de blastómeros individuales procedentes de mórulas en estadio de 8- a 16-células.

- 3) Si al blastómero aislado del embrión se le agregan células troncales embrionarias para que les sirven de estímulo, eso implica que se ha tenido que destruir previamente otro embrión. Y otro tanto habría que decir de las células troncales embrionarias que se utilizan como co-cultivo. La única solución sería realizar la estimulación del blastómero humano y el co-cultivo con células embrionarias de ratón, pero no sabemos si sería un procedimiento igualmente eficaz. Por otro lado, parece que lo que se pretende es eliminar el uso de células no humanas en el proceso.
- 4) ¿Cuál será el destino del embrión resultante de 7 células? ¿Realmente las parejas que se sometan a un programa de FIV desearán correr el riesgo de que se manipulen innecesariamente sus embriones si no iban a realizar el DGP?
- 5) ¿Quién solicitará la aplicación de esta técnica a pesar de que se ofrezca la posibilidad de que se pueda crear un banco de líneas celulares del propio hijo?

En este contexto hay que señalar que, en enero de 2008, la Comisión de Seguimiento y Control de la Donación y Utilización de Células y Tejidos Humanos del Ministerio Sanidad y Consumo de España aprobó, en aplicación de la Ley 14/2007 de Investigación biomédica, el primer proyecto de investigación español para la obtención de líneas celulares troncales embrionarias derivadas de simples blastómeros sin destruir el embrión. El proyecto está dirigido por el Dr. Carlos Simón, del Centro de Investigación Príncipe Felipe de Valencia, en colaboración con el propio Dr. Robert Lanza<sup>238</sup>.

### ***VI.1.3. Células troncales adultas***

En cualquier caso, hay que tener presente la noticia esperanzadora de que podría ser innecesaria la utilización de células troncales embrionarias si llegan

---

<sup>237</sup> KLIMANSKAYA, I.; CHUNG, Y.; BECKER, S.; LU, S.-J.; LANZA, R. (2006) Human embryonic stem cell lines derived from single blastomeres. *Nature*. 444: 481-485.

<sup>238</sup> Es importante señalar que, en mi opinión, desde el punto de vista jurídico español no está claro cómo encaja esta técnica dentro de la Ley 14/2006 sobre técnicas de reproducción humana asistida puesto que no se trata de un diagnóstico genético preimplantacional (Art. 12) ni de una manipulación que favorezca terapéuticamente al propio embrión (Art. 13) ni de la utilización de preembriones con fines de investigación (Art. 15.1.d) que son las situaciones que contempla la ley.

a hacerse una realidad clínica los datos experimentales que vienen produciéndose año tras año que parecen indicar la posibilidad de establecer los cultivos de tejidos a partir de células troncales adultas (células AS, *adult stem cells*) presentes en los propios órganos adultos. Esto evitaría cualquier problema ético puesto que la manipulación sólo afectaría a las células somáticas del organismo humano sin necesidad de crear un embrión.

En 2001, los National Institutes of Health (NIH) de los Estados Unidos señalaban algunas características de las células AS<sup>239</sup>:

- Las células AS pueden proliferar sin diferenciarse durante un largo período de tiempo (característica conocida como “autorrenovación a largo plazo”), pudiendo dar lugar a células maduras con formas características y funciones especializadas.
- Algunas células AS tienen la capacidad de diferenciarse en otros tejidos diferentes a aquél del que proceden (multipotencia, plasticidad).
- Las células AS son raras, difíciles de identificar y de origen desconocido. Los métodos de caracterización están basados en la determinación de marcadores de superficie celular y sus patrones de diferenciación *in vitro*.
- Se han obtenido células AS a partir de cerebro, médula ósea, sangre periférica, pulpa dental, cuerda espinal, vasos sanguíneos, músculo esquelético, epitelios de la piel y del sistema digestivo, córnea, retina, hígado y páncreas y en tejido muscular y adiposo; es decir, se han encontrado células AS en tejidos derivados de las tres capas germinales embrionarias.

La primera evidencia científica de la multipotencia o plasticidad de las células AS la obtuvieron Vescovi y colaboradores<sup>240</sup> al demostrar que tras la inyección de células troncales del tejido nervioso en la médula ósea aquellas se transformaban en células sanguíneas. Casi dos años después, otro grupo de investigación ratificaba el resultado anterior, pero en dirección contraria: células troncales hematopoyéticas podían generar neuronas<sup>241</sup>. Pero la posible aplicación clínica de estas técnicas no llegó hasta 2001 en que el cardiólogo Anversa y colaboradores, utilizando ratones, demostraron la posibilidad de regenerar tejido cardíaco infartado a partir de células troncales hematopoyéti-

---

<sup>239</sup> COMMITTEE ON THE BIOLOGICAL AND BIOMEDICAL APPLICATIONS OF STEM CELL RESEARCH, NATIONAL RESEARCH COUNCIL AND INSTITUTE OF MEDICINE. (2001) Stem Cells and the Future of Regenerative Medicine. *National Academy Press, Washington D.C.*

<sup>240</sup> BJORNSON, C. R. R.; RIETZE, R. L.; REYNOLDS, B. A.; MAGLI, M. C.; VESCOVI, A. L. (1999) Turning brain into blood: A hematopoietic fate adopted by adult neural stem cells *in vivo*. *Science*. 283: 534-537.

<sup>241</sup> MEZEY, E.; CHANDROSS, K. J.; HARTA, G.; MAKI, R. K.; MCKERCHER, S. R. (2000) Turning blood into brain: cells bearing neuronal antigens generated *in vivo* from bone marrow. *Science*. 290: 1779-1782.

cas<sup>242</sup>. Estos experimentos con modelos animales han sido aplicados en la clínica humana con resultados variables. Aunque durante la primera mitad de 2002 había más dudas que certezas sobre la verdadera plasticidad de las células troncales AS<sup>243</sup>, sin embargo, el 4 de julio de 2002 se publicó en la revista *Nature* un artículo referente a células troncales adultas que merece un comentario especial por la repercusión que ha tenido en este campo científico. Se trata de la investigación realizada por un grupo de investigadores de la Universidad de Minnesota, dirigidos por la Dra. Catherine M. Verfaillie, en la que se demostraba que células troncales adultas de ratón procedentes del mesénquima de la médula ósea (células MAPC, por *mesenchymal adult pluripotent cell*) tienen muchas de las características pluripotenciales de las células troncales embrionarias<sup>244</sup>. En la primera parte de la investigación, se tomaron células del mesénquima de la médula ósea de ratón y se marcaron genéticamente con un gen “chivato” que produce fluorescencia azul. Algunas de estas células (entre 1 y 12) se inyectaron en embriones tempranos, comprobándose que en algunos casos los individuos quiméricos que se desarrollaron mostraban el marcador fluorescente hasta en un 45% de sus tejidos, lo cual demuestra la versatilidad (pluripotencia) de las células troncales adultas originarias. En la segunda parte del experimento, Verfaillie y colaboradores inyectaron en un ratón adulto las células mesenquimales genéticamente marcadas y 24 horas más tarde comprobaron que estaban creciendo colonias de tales células en diversas partes del ratón, especialmente en intestino, pulmón e hígado.

La importancia de las investigaciones con células troncales adultas se pone de manifiesto por los datos suministrados por los NIH (National Institutes of Health) de los Estados Unidos<sup>245</sup> según los cuales en noviembre de 2010 había en todo el mundo un total de 3.151 ensayos clínicos en marcha frente a solamente 11 con células troncales embrionarias. Por ejemplo, en Estados Unidos había 2.059 investigaciones con células AS y sólo 5 con células ES, en Israel 73 con células AS y 4 con células ES y en Australia 94 con células AS y 1 con células ES, mientras que en Europa y Canadá había, respectivamente, 668

---

<sup>242</sup> ORLIC, D.; KAJSTURA, J.; CLIMENTI, S.; JAKONIOUK, I.; ANDERSON, S. M.; LI, B.; PICKEL, J.; MCKAY, R.; NADAL-GINARD, B.; BODINE, D. M.; LERI, A.; ANVERSA, P. (2001) Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature*. 410: 701-705.

<sup>243</sup> Ver la discusión en MONTOLIU, L. (2003) Células troncales humanas: aspectos científicos, en J. L. MARTÍNEZ (ed), *Células troncales humanas: Aspectos científicos, éticos y jurídicos*. Col. *Dilemas Éticos de la Medicina Actual*, Universidad Pontificia Comillas, Madrid, *Desclée de Brouwer*, Bilbao pp. 23-62.

<sup>244</sup> JIANG, Y.; JAHAGIRDAR, B. N.; REINHARDT, R. L.; SCHWARTYZ, R. E.; KEENE, C. D.; ORTIZ-GONZALEZ, X. R.; REYES, M.; LENVIK, T.; LUND, T.; BLACKSTAD, M.; DU, J.; ALDRICH, S.; LISBERG, A.; LOW, W. C.; LARGAESPADA, D. A.; VERFAILLIE, C. M. (2002) Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow. *Nature*. 418: 41-49.

<sup>245</sup> Información obtenida el 1 de noviembre de 2010 en <http://www.ClinicalTrials.gov>.

y 190 investigaciones con células AS y ninguna con células ES. En España había 67 investigaciones con células AS y ninguna con células ES. Sin embargo, es posible que con la entrada en el gobierno de los Estados Unidos de la Administración Obama se incremente el número de investigaciones con células embrionarias. Ya la empresa *Geron* anunció el inicio de una investigación clínica para tratar de corregir lesiones irreversibles de médula espinal utilizando células troncales embrionarias. De hecho, en octubre de 2010 los medios de comunicación anunciaban a bombo y platillo que la FDA norteamericana había autorizado a la compañía privada *Geron Corporation* para realizar por primera vez en el mundo una prueba clínica para tratar con células troncales embrionarias a un paciente con lesión medular. Por su parte, en el Reino Unido se ha autorizado otra investigación con células ES para tratar casos de infarto cerebral mediante la inyección de las células ES directamente en el cerebro de los pacientes. En ambos casos se trata, sobre todo, de comprobar que el tratamiento con las células ES no induce la producción de tumores (investigación en fase I).

En el contexto de las aplicaciones clínicas de las células troncales adultas podría decirse que “el negocio de las células corre más que la ciencia”<sup>246</sup>. Esta cita hace referencia a que, junto a los bancos privados de cordón umbilical que existen ya desde hace años, han surgido en diversas partes del mundo compañías que conservan también células troncales mesenquimales procedentes de dientes de leche (“algún día, el *Hada de los Dientes* –equivalente anglosajón al *Ratón Pérez* español– le podría salvar la vida a tus hijos”, dice el anuncio comercial de la empresa norteamericana *Bioden*), de sangre menstrual (la empresa *C’Elle* utiliza como eslogan publicitario “tu milagro mensual”) o de grasa corporal para un eventual uso del donante cuando se desarrollen aplicaciones terapéuticas. Como señala el artículo periodístico en palabras del Dr. Matesanz, director de la Organización Nacional de Trasplantes de España, “este fenómeno de guardar cada vez más muestras biológicas encaja en toda una filosofía de sociedad rica”.

En España, se estima que unas 25.600 familias han guardado muestras de cordón umbilical aunque la mayoría (25.000) han optado por bancos extranjeros para evitar la legislación española que obliga a compartir, en su caso, las muestras con quien las necesite, de manera que sólo unas 600 familias han optado por alguna de entre la docena de empresas privadas que existen. Además, es importante poner de manifiesto que la gente normalmente no sabe que, en cifras estimativas, en el mundo se han realizado unos 8.000 trasplantes con células troncales de donante frente a solamente cuatro casos de autotrasplante.

---

<sup>246</sup> PRATS, J. (2009) El negocio de las células corre más que la ciencia, *El País Digital* (28 enero 2009).

#### ***VI.1.4. La reprogramación celular: células troncales pluripotentes inducidas (iPS), una esperanza ética para el futuro***<sup>247</sup>

Como señalaba anteriormente, la historia de la células troncales embrionarias empezó en 1981 cuando Sir Martin J. Evans –que, como se ha indicado, fue galardonado con el Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 2007– logró aislarlas y cultivarlas a partir de embriones de ratón en fase de blastocisto<sup>248</sup>. Años más tarde, en 1998, el grupo dirigido por James A. Thomson, de la Universidad de Wisconsin-Madison, consiguió aislar y mantener en cultivo células troncales embrionarias a partir de blastocistos humanos<sup>249</sup>, continuando de alguna manera lo que Evans había logrado en ratones en 1981. Esta investigación de Thomson supuso el inicio de una “década prodigiosa” de investigación con células troncales (ver el Cuadro 1 presentado en el apartado I) que se ha transformado en una especie de “alquimia celular”.

Pero no sólo fue ésta la contribución de Thomson, sino que en 2007 la revista *Science* publicó un trabajo del grupo liderado por Thomson<sup>250</sup> en el que demostraron haber logrado reprogramar células somáticas adultas humanas (procedentes de prepucio de recién nacido y de piel de feto) y convertirlas en células troncales pluripotentes, introduciendo en ellas mediante un vector viral cuatro genes (*Oct4*, *Sox2*, *Nanog* y *Lin28*) que regulan la transcripción (factores de transcripción). Estas *células troncales pluripotentes inducidas* (células iPS, *induced pluripotent stem cells*) tienen cariotipo normal, expresan actividad telomerasa, expresan marcadores celulares de superficie y genes que caracterizan a las células troncales embrionarias (ES) y mantienen el potencial de desarrollo para diferenciarse en células de las tres capas germinales primarias. La eficacia de la técnica es de una célula iPS obtenida por cada 10.000 células tratadas que, en términos prácticos, es muy alta.

La publicación del trabajo del grupo de Thomson fue simultánea con la del grupo de Shinya Yamanaka de la Universidad de Kyoto, Japón, en la

---

<sup>247</sup> Ver revisiones por HOCHEDLINGER, K.; PLATH, K. (2009) Epigenetic reprogramming and induced pluripotency. *Development*. 136: 509-523. IZPISÚA BELMONTE, J. C.; ELLIS, J.; HOCHEDLINGER, K.; YAMANAKA, S. (2009) Induced pluripotent stem cells and reprogramming: seeing the science through the hype. *Nature Reviews Genetic*. 10: 878-883. HOCHEDLINGER, K. (2010) El poder terapéutico de nuestras células. *Investigación y Ciencia* (julio 2010): 24-31.

<sup>248</sup> EVANS, M. J.; KAUFMAN, M. H. (1981) Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos. *Nature*. 292: 154-156.

<sup>249</sup> THOMSON, J. A.; ITSKOVITZ-ELDOR, J.; SHAPIRO, S. S.; WAKNITZ, M. A.; SWIERGIEL, J. J.; MARSHALL, V. S.; JONES, J. M. (1998) Embryonic stem cells derived from human blastocysts. *Science*. 282: 1145-1147.

<sup>250</sup> YU, J.; VODYANIK, M. A.; SMUGA-OTTO, K.; ANTOSIEWICZ-BOURGET, J.; FRANE, J. L.; TIAN, S.; NIE, J.; JONSDOTTIR, G. A.; RUOTTI, V.; STEWART, R.; SLUKVIN, I. I.; THOMSON, J. A. (2007) Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. *Science*. 318: 1917-1920.

revista *Cell*<sup>251</sup>. Utilizando como vector un retrovirus introdujeron en células somáticas humanas (células de la piel de la cara de una mujer de 36 años y de tejido conectivo sinovial de un varón de 69 años) cuatro genes reguladores de la transcripción (*Oct3/4*, *Sox2*, *c-Myc* y *Klf4*) con una eficacia de una célula troncal pluripotente inducida (iPS) obtenida por cada 5.000 células de piel utilizadas en el tratamiento. Por su parte, Izpisúa Belmonte y colaboradores<sup>252</sup> mostraron que la utilización de queratinocitos de cabello humano resultaba cien veces más eficaz y era el doble de rápido que cuando se utilizaban fibroblastos. En febrero de 2009, María Blasco y colaboradores demostraron que es necesaria la presencia de la actividad telomerasa en la obtención de células iPS en ratón<sup>253</sup>.

Es importante señalar que ya en 2006 Yamanaka<sup>254</sup> había logrado la reprogramación de células somáticas de piel en ratón utilizando los mismos cuatro genes, por lo que se le puede acreditar la paternidad de la técnica<sup>255</sup> que fue ratificada por el grupo de investigación de Rudolf Jaenisch<sup>256</sup> del Whitehead Institute for Biomedical Research y del MIT, Cambridge, Massachusetts, USA. Un poco más tarde, en una acelerada carrera científica, el 6 de diciembre de 2007, el mismo grupo de Jaenisch hizo público en la revista *Science* el éxito de la aplicación en ratones de la técnica de Yamanaka para el tratamiento de la anemia falciforme humana en un modelo de ratón utilizando células pluripotentes in-

---

<sup>251</sup> TAKAHASHI, K.; TANABE, K.; OHNUKI, M.; NARITA, M.; ICHISAKA, T.; TOMODA, K.; YAMANAKA, S. (2007) Induction of pluripotent cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell*. 131: 1-12.

<sup>252</sup> AASEN, T.; RAYA, A.; BARRERO, M. J.; GARRETA, E.; CONSIGLIO, A.; GONZÁLEZ, F.; VASSENA, R.; BILIC, J.; PEKARIK, V.; TISCORNIA, G.; EDEL, M.; BOUÉ, S.; IZPISÚA BELMONTE, J. C. (2008) Efficient and rapid generation of induced pluripotent stem cells from human keratinocytes. *Nature Biotechnology*. 26: 1276-1278.

<sup>253</sup> MARION, R. M.; STRATI, K.; LI, H.; TEJERA, A.; SCHOEFTNER, S.; ORTEGA, S.; SERRANO, M.; BLASCO, M.A. (2009) Telomeres acquire embryonic stem cells characteristics in induced pluripotent stem cells. *Cell Stem Cell*. 4: 141-154.

<sup>254</sup> TAKAHASHI, K.; YAMANAKA, S. (2006) Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*. 126: 663-676.

<sup>255</sup> Ver la revisión por YAMANAKA, S. (2007) Strategies and new developments in the generation of patient-specific pluripotent stem cells. *Cell Stem Cell*. 1: 39-49.

<sup>256</sup> MAHERALI, N.; SRIDHARAN, R.; XIE, W.; UTIKAL, J.; EMINLI, S.; ARNOLD, K.; STADTFELD, M.; YACHENKO, R.; HIEU, J. TC.; JAENISCH, R.; PLATH, K.; HOCHEDLINGER, K. (2007) Directly reprogrammed fibroblasts show global epigenetic remodelling and widespread tissue contribution. *Cell Stem Cell*. 1: 55-70.

WERNING, M.; MEISSNER, A.; FOREMAN, R.; BRAMBRINK, T.; KU, M.; HOCHEDLINGER, K.; BERNSTEIN, B. E.; JAENISCH, R. (2007) In vitro reprogramming of fibroblasts into a pluripotent ES-cell-like state. *Nature*. 448: 318-324.

<sup>257</sup> HANNA, J.; WERNING, M.; MARKOULAKI, S.; SUN, CH-W.; MEISSNER, A.; CASSADI, J. P.; BEARD, C.; BRAMBRINK, T.; WU, L-CH.; TOWNES, T. M.; JAENISCH, R. (2007) Treatment of sickle cell anemia mouse model with iPS cells generated from autologous skin. *Science*. 318: 1920-1923.

ducidas (iPS) mediante reprogramación de células de la piel<sup>257</sup>. Posteriormente, en 2009, Ward, Ma y colaboradores<sup>258</sup> lograron corregir también en ratones la hemofilia de tipo A (producida por mutación del factor VIII) de manera que al inducir un corte en la cola de ratones inyectados en el hígado con células iPS no sufrían daños importantes mientras que los ratones control no inyectados morían en pocas horas. Al año siguiente, en 2010, el mismo grupo lograba revertir la hiperglicemia en ratones diabéticos de tipos 1 y 2 mediante la obtención y transferencia de células beta pancreáticas a partir de células iPS<sup>259</sup>.

En 2010, Yamanaka, Okano y colaboradores<sup>260</sup> obtuvieron neuroesferas “seguras” (que no inducen tumorigénesis) derivadas de células iPS que originaban in vitro neuronas, astrocitos y oligodendrocitos de ratón electrofisiológicamente funcionales. Además, cuando dichas neuroesferas “seguras” eran trasplantadas a la médula espinal de un ratón 9 días después de haberle producido el daño, se diferenciaban en los tres linajes celulares neurales sin formar teratomas ni tumores, participando en la remielización e inducción del recerimiento axonal de las fibras serotoninérgicas, contribuyendo a la recuperación de la función locomotora.

Estas investigaciones suponen un paso adelante esperanzador en la posible utilización de células iPS en la terapia celular humana del futuro, obviando los problemas éticos de la manipulación de embriones. Efectivamente, en 2008, Eggan y colaboradores<sup>261</sup> lograron mediante la técnica de inducción de células iPS generar in vitro a partir de fibroblastos de piel células nerviosas motoras en un paciente de 82 años que padecía esclerosis lateral amiotrófica (ELA), que son precisamente las células dañadas por la enfermedad. La técnica consistió en introducir en los fibroblastos los genes *Klf4*, *Sox2*, *Oct4*

---

<sup>258</sup> XU, D.; ALIPIO, Z.; FINK, L. M.; ADCOCK, D. M.; YANG, J.; WARD, D. C.; MA, Y. (2009) Phenotypic correction of murine hemophilia A using an iPS cell-based therapy. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 106: 808-813.

<sup>259</sup> ALIPIO, Z.; LIAO, W.; ROEMER, E. J.; WANER, M.; FINK, L. M.; WARD, D. C.; MA, Y. (2010) Reversal of hyperglycemia in diabetic mouse models using induced-pluripotent stem (iPS)-derived pancreatic  $\beta$ -like cells. *Proc. Nat. Acad. Sci.*: doi:10.1073/pnas.1007384107 (6 julio 2010).

<sup>260</sup> TSUJI, O.; MIURA, K.; OKADA, Y.; FUJIYOH, K.; MUKAINO, M.; NAGOSHI, N.; KITAMURA, K.; KUMAGAI, G.; NISHINO, M.; TOMISATO, S.; HIGASHI, H.; NAGAI, T.; KATOH, H.; KOHDA, K.; MATSUZAKI, Y.; YUZAKI, M.; IKEDA, E.; TOYAMA, Y.; NAKAMURA, M.; YAMANAKA, S.; OKANO, H. (2010) Therapeutic potential of appropriately evaluated safe-induced pluripotent stem cells for spinal cord injury. *Proc. Nat. Acad. Sci.* doi: 10-1073/pnas.0910106107 (6 julio 2010).

<sup>261</sup> DIMOS, J. T.; RODOLFA, K. T.; NIAKAN, K. K.; WEISENTHAL, L. M.; MITSUMOTO, H.; CHUNG, W.; CROFT, G. F.; SAPHIER, G.; LEIBEL, R.; GOLAND, R.; WICHTERL, H.; HENDERSON, E-CE.; EGGAN, K. (2008) Induced pluripotent stem cells generated from patients with ALS can be differentiated into motor neurons. *Science.* 321: 1218-1221.



y *c-Myc* utilizando como vector un retrovirus. También Park y colaboradores indujeron la obtención de células iPS en casos de distrofia muscular y de la enfermedad de Huntington<sup>262</sup>.

Posteriormente, en 2009, Svendsen y colaboradores<sup>263</sup> obtuvieron células iPS a partir de fibroblastos de piel de un niño afecto de atrofia muscular espinal (AME), enfermedad autosómica recesiva que suele manifestarse a partir de los 6 meses de edad y que produce la muerte del paciente en torno a los dos años. Las células iPS obtenidas generaban neuronas motoras defectuosas de manera que, como dicen los autores del trabajo, se pueden estudiar comparativamente con las células nerviosas homólogas producidas por la madre fenotípicamente sana del niño enfermo y poder así estudiar los mecanismos de la enfermedad. En la técnica se utilizaron los genes *Oct4*, *Sox2*, *Nanog* y *Lin28* que fueron introducidos en los fibroblastos utilizando como vector un lentivirus.

Pensando en una futura aplicación clínica de estas técnicas hay que señalar dos inconvenientes: en primer lugar, la utilización de un retrovirus como vector para introducir los genes reguladores que reprograman las células somáticas y, en segundo lugar, en el caso de Yamanaka, la utilización del proto-oncogén *c-Myc*, lo cual puede suponer un obstáculo para lograr la autorización para llevar a cabo la investigación clínica. De hecho, un 20% de los ratones implantados con células iPS desarrollaron teratomas cancerosos.

Para obviar estas dificultades clínicas se han introducido algunas mejoras técnicas: por ejemplo, Yamanaka y colaboradores<sup>264</sup> han obtenido las células iPS sin utilizar vectores virales en ratones. Para ello utilizaron la transfección repetida de dos plásmidos de expresión en fibroblastos de embriones, uno era portador de los ADNc (ADN complementario) de *Oct3/4*, *Sox2* y *Klf4* y el otro del de *c-Myc*. En las células iPS obtenidas no se produjo la integración del plásmido en el genoma, evitando la formación de teratomas. Por su parte, Jaenisch y colaboradores<sup>265</sup>, con objeto de reducir el número de partículas virales necesarias para la reprogramación y por tanto disminuir el peligro de la mutagénesis inducida por la integración de ADN viral en el genoma, lograron que los cuatro

---

<sup>262</sup> PARK, I. H. et al. (2008) Disease-specific induced pluripotent stem cells. *Cell*. 134: 877-886.

<sup>263</sup> EBERT, A. D.; YU, J.; ROSE Jr, F. F.; MATTIS, V. B.; LORSON, C. L.; THOMSON, J. A.; SVENDSEN, C. N. (2009) Induced pluripotent stem cells from a spinal muscular atrophy patient. *Nature*. 457: 277-281.

<sup>264</sup> OKITA, K.; NAKAWAGA, M.; HYENJONG, H.; ICHISAKA, T.; YAMANAKA, S. (2008) Generation of mouse induced pluripotent stem cells without viral vectors. *Science*. 322: 949-953.

<sup>265</sup> CAREY, B. W.; MARKOULAKI, S.; HANNA, J.; SAHA, K.; GAO, Q.; MITALIPOVA, M.; JAENISCH, R. (2009) Reprogramming of murine and human and somatic cells using a single polycistronic vector. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 106: 157-162.

factores de reprogramación *Oct4*, *Sox2*, *Klf4* y *c-Myc* pudieran ser expresados a partir de un único promotor viral, generando células iPS tanto a partir de células embrionarias o adultas de ratón como a partir de queratinocitos humanos. Por otro lado, Melton y colaboradores<sup>266</sup> obtuvieron células iPS a partir de fibroblastos humanos utilizando solamente los factores *Oct4* y *Sox2*, evitando la presencia de los proto-oncogenes *Klf4* y *c-Myc* y sus posibles efectos dañinos. Incluso, más tarde, Schöler y colaboradores<sup>267</sup> demostraron que la presencia única del gen *Oct4* bastaba para obtener células iPS (que denominan 1FiPS) a partir de células troncales neuronales de ratón adulto.

Un nuevo avance en el tema de la células iPS se produjo en abril de 2009 cuando Ding y colaboradores<sup>268</sup> lograron transformar células somáticas de ratón en células troncales pluripotentes inducidas (iPS) sin introducir en las células información genética alguna sino, simplemente, poniendo a las células en presencia de determinadas proteínas.

En noviembre de 2010, Rossi y colaboradores<sup>269</sup> obtuvieron células iPS a partir de varios tipos de células humanas mediante ARNm sintético modificado (RiPS cells), evitando los peligros de los métodos integrativos de ADN (vectores virales) y logrando superar la eficacia de otros métodos diseñados anteriormente (por ejemplo, uso de proteínas). Ellos sintetizaron ARN modificado correspondiente a los cuatro factores de transcripción canónicos utilizados inicialmente por Yamanaka: *Klf4*, *c-Myc*, *Oct4* y *Sox2* y en un experimento posterior añadieron el ARN modificado correspondiente a un quinto factor (*Lin28* de Thomson). Los métodos utilizados no son mutagénicos y son altamente controlables. Además, la utilización de ARN modificado plantea la posibilidad de utilizar esta nueva tecnología para dirigir la diferenciación de las células iPS obtenidas (RiPS) en el tipo celular deseado. Por ejemplo, los

---

<sup>266</sup> HUANGFU, D.; OSAFUNE, K.; MAEHR, R.; GO, W.; EIJKELNBOOM, A.; CHEN, S.; MUHLESTEIN, W.; MELTON, D. A. (2008) Induction of pluripotent stem cells from primary human fibroblasts with only Oct4 and Sox2. *Nature Biotechnology*. 26: 1269-1275.

<sup>267</sup> KIM, J. B.; SEBASTIANO, V.; WU, G.; ARAÚZO-BRAVO, M. J.; SASSE, P.; GENTILE, L.; KO, K.; RUAU, D.; EHRICH, M.; van den BOOM, D.; MEYER, J.; HÜBNER, K.; BERNEMANN, C.; ORTMEIER, C.; ZENKE, M.; FLEISCHMANN, B. K.; ZAEHRES, H.; SCHÖLER, H. R. (2009) Oct4-induced pluripotency in adult neural stem cells. *Cell*. 136: 411-419.

<sup>268</sup> ZHOU, H.; WU, S.; JOO, J. Y.; ZHU, S.; HAN, D. W.; LIN, T.; TRAUGER, S.; BIEN, G.; YAO, S.; ZHU, Y.; SIUZDAK, G.; SCHÖLER, H. R.; DUAN, L.; DING, S. (2009) Generation of induced pluripotent stem cells using recombinant proteins. *Cell Stem Cell*. doi: 10.1016/j.stem.2009.04.005.

<sup>269</sup> WARREN, L.; MANOS, P. D.; AHFELDT, T.; LOH, Y-H.; LI, H.; LAU, F.; EBINA, W.; MANDAL, P. K.; SMITH, Z. D.; MEISSNER, A.; DALEY, G. Q.; BRACK, A. S.; COLLINS, J. J.; COWAN, C.; SCHLAEGER, T. M.; ROSSI, D. J. (2010) Highly efficient reprogramming to pluripotency and directed differentiation of human cells with synthetic modified mRNA. *Cell Stem Cell*. 7: 1-13.

mismos autores, utilizando ARN sintético modificado que codificaba para el factor de transcripción miogénico *MYOD*, obtuvieron células miogénicas que originaban miotubos formados por miogenina y miosina.

La importancia del descubrimiento de la posibilidad de obtener células troncales pluripotentes inducidas (células iPS) por reprogramación celular de células somáticas adultas mereció ser seleccionado por la revista *Science*<sup>270</sup> como el segundo de los diez descubrimientos científicos más importantes del año 2007 y como el más importante del año 2008<sup>271</sup>. Considera la revista que la obtención de células iPS es el logro de “una hazaña largamente buscada de alquimia celular”: así como los antiguos alquimistas buscaban convertir metales vulgares en oro, los científicos actuales han logrado convertir células humanas de la piel en células iPS, el equivalente biológico del oro.

Como señalábamos en un lugar anterior (nota<sup>245</sup>), en noviembre de 2010 había en todo el mundo 15 investigaciones clínicas con células iPS (12 en Estados Unidos, 2 en Israel y 1 en Irán).

El hecho de que Yamanaka junto con Gurdon recibieran en 2009 el Premio Albert Lasker de Investigación Básica en Medicina puede ser una anticipación de que, antes o después, recibirán el merecido premio Nobel.

#### ***VI.1.5. Reprogramación directa***

Un nuevo paso conceptualmente diferente a la técnica de inducción de células troncales pluripotentes (iPS) de Yamanaka y Thomson lo ha dado el grupo de Douglas A. Melton<sup>272</sup> al reprogramar in vivo células adultas de ratón (células exocrinas del páncreas) transformándolas directamente (*reprogramación directa*) en células beta pancreáticas capaces de producir insulina (islotos de Langerhans). Las células obtenidas son indistinguibles de las células beta pancreáticas endógenas, tanto en tamaño como en su forma y estructura. Para ello, utilizaron como vector un adenovirus en el que se habían incorporado tres factores de transcripción (*Ngn3*, *Pdx1* y *MafA*) que el grupo de Melton había identificado previamente como responsables de la diferenciación de las células beta pancreáticas. El experimento realizado con ratones in vivo mostró que las células beta obtenidas mejoraban sensiblemente la condición de hiperglicemia de los ratones diabéticos. No cabe duda que estos resultados son esperanzadores para tratar de curar en el futuro la enfermedad de la diabetes tipo 1 en humanos.

---

<sup>270</sup> KENNEDY, D. (2007) Editorial. Breakthrough of the year. *Science*. 318: 1833.

<sup>271</sup> FORD, M. (2008) Science magazine's top 10 breakthroughs of the year. *Science*.

<sup>272</sup> ZHOU, Q.; BROWN, J.; KANAREK, A.; RAJAGOPAL, J.; MELTON, D. A. (2008) In vivo reprogramming of adult pancreatic exocrine cells to  $\beta$ -cells. *Nature*. 455: 627-632.

En 2010, Wernig y colaboradores<sup>273</sup>, partiendo de la hipótesis de que la expresión combinatorial de factores de transcripción específicos del linaje neural podría convertir directamente fibroblastos en neuronas, utilizaron un conjunto de 19 genes candidatos de los que solamente tres factores (*Ascl3*, *Brn2* también denominado *Pou3f2* y *Myt1l*) eran suficientes para convertir con rapidez y eficacia fibroblastos embrionarios y postnatales de ratón directamente en neuronas funcionales in vitro. Las células neuronales inducidas (iN) expresan múltiples proteínas específicas de neurona, generan potenciales de acción y forman sinapsis funcionales. Los autores señalaban que la generación de células iN a partir de linajes no neurales podría tener importantes implicaciones tanto en el estudio del desarrollo neural como en el diseño de modelos de enfermedades neurológicas y la Medicina regenerativa.

En noviembre de 2010, Bhatia y colaboradores (ver ref.<sup>223</sup>) lograron la conversión directa de fibroblastos humanos en células progenitoras hematopoyéticas que daban lugar a linajes granulocíticos, monocíticos, megacariocíticos y eritroides, abriendo una posible puerta a la futura aplicación clínica en la terapia celular autóloga sin pasar por la fase pluripotente de las células iPS.

La nueva técnica de *reprogramación directa* se salta el paso intermedio de las células iPS por el que la célula tratada se revierte al estado de maduración de una célula para que sea pluripotente. Es evidente que se ha abierto un nuevo y esperanzador campo para la medicina regenerativa del futuro. Además, como en el caso de la utilización de las células troncales adultas (AS) y las células troncales pluripotentes inducidas (iPS), se obvian los problemas éticos que plantea la utilización de las células troncales pluripotentes embrionarias (ES).

## VI.2. Clonación

En el presente contexto de las células troncales se hará referencia únicamente a la clonación por transferencia nuclear (clonación humana con fines de investigación o fines terapéuticos).

### ***VI.2.1. Células troncales embrionarias clónicas obtenidas por transferencia nuclear (NT, nuclear transfer) en primates no humanos y en humanos***

La publicación de las investigaciones sobre reprogramación celular antes mencionadas oscureció en alguna medida la que una semana antes (el 14 de noviembre de 2007) habían hecho público Mitalipov y colaboradores, del Oregon National Primate Research Center, en la revista *Nature online*<sup>274</sup> quienes

---

<sup>273</sup> VIERBUCHEN, T.; OSTERMEIER, A.; PANG, Z. P.; KOKUBU, Y.; SUDOHF, T.C.; WERNIG, M. (2010) Direct conversion of fibroblasts to functional neurons by defined factors. *Nature online* (27 January 2010) doi: 10.1038/nature 08797.

obtuvieron dos líneas celulares troncales embrionarias de un primate no humano (un macho adulto de 9 años de macaco rhesus, *Macaca mulata*) mediante la técnica de transferencia nuclear de células somáticas (SCNT). En principio lograron la formación de 35 blastocistos clónicos a partir de 213 transferencias nucleares (un 16% de éxito), obteniendo finalmente dos líneas celulares troncales embrionarias a partir de 304 ovocitos procedentes de 14 hembras. El éxito logrado en un primate no humano como el macaco rhesus hizo albergar esperanzas sobre la posibilidad de tener éxito también en la especie humana.

Y así fue, en efecto, porque el siguiente paso en esta acelerada carrera científica se dio poco después, el 17 de enero de 2008, cuando el grupo que lidera el Dr. Andrew J. French<sup>275</sup>, de la empresa privada norteamericana Stemagen Corporation, La Jolla, California, hizo público en la versión *online* de la revista *Stem Cells* que habían obtenido mediante la técnica de transferencia nuclear 5 blastocistos humanos clónicos que llegaron a alcanzar una fase de desarrollo de entre 40 y 72 células. Ellos utilizaron 29 ovocitos procedentes de 3 mujeres jóvenes (20-24 años) a los que se transfirieron los núcleos de fibroblastos de dos donantes varones adultos, obteniendo 21 embriones SCNT (por *somatic cell nuclear transfer*) de los que 5 alcanzaron la fase de blastocisto. De los 5 posibles blastocistos SCNT, sólo en uno de ellos se demostró su verdadera condición clónica por análisis tanto del ADN nuclear como del ADN mitocondrial (ADNmt) mientras que en otros dos solamente se confirmó el ADN nuclear. En ningún caso se pudieron obtener las líneas celulares troncales porque los blastocistos fueron destruidos para poder realizar los análisis del ADN.

Estos intentos de abrir las puertas a la clonación terapéutica humana puede que resulten innecesarios si llega a hacerse una realidad clínica la reprogramación de células somáticas adultas utilizando técnicas de Yamanaka, Thomson y Jaenisch antes descritas. En este contexto cabe señalar que el Dr. Ian Wilmut, de la Universidad de Edimburgo y padre científico de la oveja Dolly, ya ha anunciado que abandona la investigación en clonación terapéutica humana para pasarse a la utilización de la técnica de reprogramación celular de Yamanaka. También José B. Cibelli, uno de los pioneros de la clonación humana<sup>276</sup>,

---

<sup>274</sup> BYRNE, J. A.; PEDERSEN, D. A.; CLEPPER, L. L.; NELSON, M.; SANGER, W. G.; GOKHALE, S.; WOLF, D. P.; MITALPOV, S. M. (2007) Producing primate embryonic stem cells by somatic cell nuclear transfer. *Nature online*. DOI:10.1038/nature 06357.

<sup>275</sup> FRENCH, A. J.; ADAMS, C. A.; ANDERSON, L. S.; KITCHEN, J. R.; HUGHES, M. R.; WOOD, S. H. (2008) Development of human cloned blastocysts following somatic cell transfer (SCNT) with adult fibroblasts: *Stem Cells*. DOI: 10.1634/stemcells.2007-0252.

<sup>276</sup> CIBELLI, J. B.; KIESSLING, A. A.; CUNNIFF, K.; RICHARDS, C.; LANZA, R. P.; WEST, M. D. (2001) Somatic cell nuclear transfer in humans: Pronuclear and early embryonic development. *E-biomed: The Journal of Regenerative Medicine*. 2: 25-31.

CIBELLI, J. B.; LANZA, R. P.; WEST, M. D.; EZZELL, C. (2002) The first human cloned embryo. *Scient. Ame*. 286: 42-49.

se ha manifestado a favor de la nueva técnica de reprogramación mientras que, por ejemplo en España, otros científicos siguen aferrándose a la investigación con células troncales embrionarias como a un clavo ardiendo.

Los defensores de continuar investigando con células troncales embrionarias humanas defienden su posición, argumentando que si no hubiera sido por estas investigaciones no se hubiera llegado a conocer el papel de los factores de transcripción *Oct3/4*, *Sox2*, *c-Myc*, *Klf4*, *Nanog* y *Lin28* en el proceso de reprogramación celular de células somáticas adultas.

### ***VI.2.2. El estado de la cuestión en la clonación humana por transferencia nuclear: ¿realidad o fantasía?***

La clonación humana mediante la técnica de transferencia del núcleo de una célula somática al citoplasma de un ovocito previamente desprovisto de sus cromosomas puede hacerse con fines reproductivos –es decir, intentando el nacimiento de un niño o niña clónicos (*clonación reproductiva*)– o con fines no reproductivos de investigación o fines terapéuticos (*clonación terapéutica*). La valoración ética y jurídica de ambas ha sido tratada por el autor en ocasiones anteriores<sup>277</sup>, a las que remito al lector.

Aunque se habla mucho de la clonación humana y la sociedad lo percibe como si fuera ya una realidad, lo cierto es que hasta la fecha son muy escasos los logros científicos, tal como se resume en el Cuadro 3:

---

<sup>277</sup> LACADENA, J. R. (2002) Células troncales embrionarias humanas: Fines y medios, en J. J. Ferrer - J. L. Martínez, (eds.) *Bioética: un diálogo plural* (Homenaje a Javier Gafo Fernández S.J.), *Publ. Univ. Pontificia Comillas, Madrid*. pp. 117-152.

LACADENA, J. R. (2003) Experimentación con embriones. El dilema ético de los embriones sobrantes, los embriones somáticos y los embriones partenogenéticos, en J. L. Martínez (ed.) “Células troncales embrionarias: Aspectos científicos, éticos y legales”. Col. *Dilemas Éticos de la Medicina actual*, vol. 17, *Univ. Pontificia Comillas, Madrid, Editorial Desclée de Brouwer, Bilbao*, pp. 67-102.

LACADENA, J. R. (2005) Clonación Humana con fines terapéuticos: del imperativo categórico al imperativo tecnológico, en P.F. Hooft (coord.) “*Bioética*”, *Jurisprudencia Argentina, Número especial*, pp. 50-61.

LACADENA, J. R. Varios artículos de la Página Web del autor sobre “Genética y Bioética” del Centro Nacional de Información y Comunicación Educativa, Ministerio de Educación y Ciencia (<http://w3.cnice.mec.es/tematicas/genetica>).

### Cuadro 3. Los intentos de clonación humana por transferencia de núcleos (SCNT, *somatic cell nuclear transfer*)

- Cibelli y Lanza (2001)<sup>278</sup>: 19 ovocitos, 3 embriones (evolucionaron hasta el estadio de 6 células).
- Hwang (2004)<sup>279</sup>: 242 ovocitos, 30 embriones somáticos (blastocistos SCNT), 1 línea celular. Fraude científico.
- Hwang (2005)<sup>280</sup>: 185 ovocitos, 31 embriones somáticos (blastocistos SCNT), 11 líneas (1 autóloga y 10 heterólogas), núcleos de fibroblastos de 11 donantes (8 varones y 3 mujeres) con diversas enfermedades. Fraude científico.
- Stojkovic (2005)<sup>281</sup>: 36 ovocitos, 1 blastocisto SCNT procedente de una célula donadora indiferenciada.
- Zavos e Illmensee (2006)<sup>282</sup>: 3 ovocitos, 1 embrión somático de 4 células transferido al útero. No implantación. Intento de clonación reproductiva.
- French (2008)<sup>283</sup>: 29 ovocitos de 3 mujeres, núcleos de fibroblastos de 2 donantes varones adultos, 21 embriones NT, 5 blastocistos NT (40 -72 células).
- Transferencia nuclear interespecífica: bovino-humano: Chang y col (2003)<sup>284</sup>, Zavos e Illmensee (2003)<sup>285</sup>: 13 ovocitos bovinos, 7 embriones somáticos aloplásmicos (citoplasma bovino-núcleo humano); conejo-humano: Chen y col (2003)<sup>286</sup> (citoplasma conejo-núcleo humano). Lanza y colaboradores (2009)<sup>287</sup> (citoplasma vaca, conejo, ratón-núcleo humano).

<sup>278</sup> CIBELLI, J. B.; KIESSLING, A. A.; CUNNIFF, K.; RICHARDS, C.; LANZA, R. P.; WEST, M. D. (2001) Somatic cell nuclear transfer in humans: Pronuclear and early embryonic development. *E-biomed: The Journal of Regenerative Medicine*. 2: 25-31.

CIBELLI, J. B.; LANZA, R. P.; WEST, M. D.; EZZELL, C. (2002) The first human cloned embryo. *Scient. Ame*. 286: 42-49.

<sup>279</sup> HWANG, W. S.; RIU, Y. J.; PARK, J. H.; PARK, E. S.; LEE, E. G.; KOO, J. M.; CHUN, H. Y.; LEE, B. C.; KANG, S. K.; KIM, S. J.; AHN, C.; HWANG, J. H.; PARK, K. Y.; CIBELLI, J. B.; MOON, S. Y. (2004) Evidence of a pluripotent human embryonic stem cell line derived from a cloned blastocyst. *Science*. 303: 1669-1674.

<sup>280</sup> HWANG, W. S.; ROH, S. I.; LEE, B. CH.; KANG, S. K.; KWON, D. K.; KIM, S.; KIM, S. J.; PARK, S. W.; KWON, H. S.; LEE, CH. K.; LEE, J. B.; KIM, J. M.; AHN, C.; PAEK, S. H.; CHANG, S. S.; KOO, J. J.; ION, H. S.; HWANG, J. H.; HWANG, Y. Y.; PARK, Y. S.; OH, S. K.; KIM, H. S.; PARK, J. H.; MOON, S. Y.; SCHATTEEN, G. (2005) Patient-specific embryonic stem cells derived from human SCNT blastocysts. *Science*. 308: 1777-1783.

<sup>281</sup> STOJKOVIC, M.; STOJKOVIC, P.; LEARY, C.; HALL, V. J.; ARMSTRONG, L.; NESBITT, M.; HERBERT, M.; LAKO, M.; MURDOCH, A. (2005) Derivation of a human blastocyst after heterologous nuclear transfer to donated oocytes. *Reproductive BioMedicine Online*. 11: 226-231.

Del análisis del cuadro anterior se deduce que la única investigación realmente exitosa en el contexto de una posible obtención de líneas celulares troncales en un futuro más o menos próximo es la de French y colaboradores del año 2008 puesto que en el trabajo del grupo de Cibelli y Lanza los 3 embriones clónicos obtenidos no pasaron del estadio de 6 células, el blastocisto único de Stojkovic y colaboradores procedía de una célula indiferenciada (técnicamente, por tanto, se trataría de una *paraclonación*) y los dos trabajos del grupo surcoreano de Hwang resultaron ser fraudulentos.

Finalmente, de las investigaciones de Zavos e Illmensee cabe señalar que en la realizada en 2006 se trataba de un experimento de *clonación reproductiva* puesto que pretendían obtener el nacimiento de un ser humano clónico ya que el embrión SCNT de 4 células fue transferido al útero de la mujer aunque no llegó a implantarse. El procedimiento experimental fue autorizado por el Comité de Revisión Institucional de la compañía Reprogen Ltd. (Limassol, Chipre). Ambos investigadores, en contra de la opinión casi unánime de la comunidad científica y de la sociedad, están decididos a llevar a término la clonación humana reproductiva<sup>288</sup>.

Desde hace unos pocos años se viene intentando la *transferencia nuclear interespecífica* mediante la transferencia de núcleos somáticos humanos a ovocitos de otras especies animales con objeto de estudiar el comportamiento del núcleo humano transferido y su capacidad de reprogramación (desdiferenciación y rediferenciación). Así, Zavos e Illmensee (2003) utilizaron ovocitos de vaca en lugar de ovocitos humanos, obteniendo 7 embriones somáticos *alo-*

---

<sup>282</sup> ZAVOS, P. M.; ILLMENSEE, K. (2006) Possible therapy of male infertility by reproductive cloning: one cloned human 4-cell embryo. *Archives of Andrology*. 52: 243-254.

<sup>283</sup> FRENCH, A.; ADAMS, C. A.; ANDERSON, L. S.; KITCHEN, J. R.; HUGHES, M. R.; WOOD, S. H. (2008) Development of human cloned blastocysts following somatic cell transfer (SCNT) with adult fibroblasts. *Stem Cells on line*. DOI: 10.1634/stemcells.2007-0252.

<sup>284</sup> CHANG, K. H.; LIM, J. M. *et al.* (2003) Blastocyst formation, karyotype, and mitochondrial DNA of interspecies embryos derived from nuclear transfer of human cord fibroblasts into enucleated bovine oocytes. *Fertil Steril*. 80: 1380-1387.

<sup>285</sup> ZAVOS, P. M.; ILLMENSEE, K. (2003) Development of bioassays using bovine model to measure the efficiency of SCNT in humans. *Fertil. Steril*. 80 Suppl. 3: 19-20.

<sup>286</sup> CHEN, Y.; HE, Z. X. *et al.* (2003) Embryonic stem cells generated by nuclear transfer of human somatic nuclei into rabbit oocytes. *Cell Research Online*. 13: 251-264.

<sup>287</sup> CHUNG, Y.; BISHOP, C. E.; TREFF, N. R.; WALKER, S. J.; SANDLER, V. M.; BECKER, S.; KLIMANSKAYA, I.; WUN, W. S.; DUNN, R.; HALL, R. M.; SU, J.; LU, S.-J.; MASERATI, M.; CHOI, Y.-H.; SCOTT, R.; ATALA, A.; DITTMAN, R.; LANZA, R. (2009) Reprogramming of human somatic cells using human and animal oocyte. *Cloning and stem cells*. 11(2) DOI: 10.1089/clo.2009.0004.

<sup>288</sup> ZAVOS, P. M. (2003) Human reproductive cloning: the time is near. *Reprod BioMed Online*. 6: 397-399.



*plásmicos* (citoplasma bovino – núcleo humano)<sup>289</sup> que ellos llamaron “ovocitos bovinos reconstruidos por transferencia nuclear” de fibroblastos humanos (*SCNT-reconstructed bovine oocytes*). La excusa ética que se maneja para justificar esta técnica es la de ahorrar la utilización de ovocitos humanos<sup>290</sup>. Mi opinión ética es negativa porque, en definitiva, se pone una información genética humana en un “ambiente citoplásmico” de otra especie animal. Puesto que la interacción núcleo-citoplásmica condiciona la fisiología celular, se comprende que los organismos aloplásmicos puedan mostrar algún tipo de anomalías en su desarrollo en relación con los individuos de la propia especie, dado que desde el punto de vista genético el *desarrollo* puede definirse como “el proceso regulado de crecimiento y diferenciación resultante de la *interacción núcleo-citoplásmica*, del ambiente celular interno del organismo y del medio externo mediante el cual se produce la formación del individuo adulto a partir de una célula inicial única: el cigoto”<sup>291</sup>.

En la República China se han realizado otros experimentos de *transferencia nuclear interespecífica* utilizando también ovocitos de vaca<sup>292</sup> y de conejo<sup>293</sup>. Ya he dicho antes que, en mi opinión, a pesar de que hay quien defiende este tipo de manipulación argumentando que es una forma de evitar la utilización de ovocitos humanos, la valoración ética de esta técnica es negativa por dos motivos: en primer lugar, por lo que significa la producción de un *embrión somático humano aloplásmico* que, evidentemente, no es un embrión humano normal; en segundo lugar, porque la validez científica de la utilización de las células troncales aloplásmicas es poco sólida ya que es muy probable que la interacción núcleo-citoplásmica de tales células produzca efectos impredecibles. De hecho, la argumentación que, utilizando una lógica genética, hice hace cuatro años fue posteriormente confirmada por Lanza y colaboradores (2009) quienes demos-

---

<sup>289</sup> Un comentario más amplio sobre estas investigaciones puede verse en LACADENA, J. R. (2006) Saltando la barrera específica humana. *Página web sobre “Genética y Bioética” del Centro Nacional de Información y Comunicación Educativa, Ministerio de Educación y Ciencia* (<http://w3.cnice.mec.es/tematicas/genetica>) (Junio, 2006).

LACADENA, J. R. (2006) Saltando la barrera específica humana: aspectos éticos y legales, en P.F. Hooft (coord.) “*Bioética*”. *Jurisprudencia Argentina, Fascículo N° 6, Número Especial*. pp. 18-25.

<sup>290</sup> Según algunas estimaciones (J. Cibelli, comunicación personal, febrero 2006), se han utilizado más de 2.200 ovocitos de 125 mujeres para intentar obtener –sin éxito alguno– líneas celulares estables procedentes de células troncales de blastocistos SCNT obtenidos por transferencia nuclear.

<sup>291</sup> LACADENA, J. R. (1988) *Genética* (4ª ed.), (Capítulo XIX), AGESA, Madrid.

<sup>292</sup> CHANG, K. H.; LIM, J. M. *et al.* (2003) Blastocyst formation, karyotype, and mitochondrial DNA of interspecies embryos derived from nuclear transfer of human cord fibroblasts into enucleated bovine oocytes. *Fertil Steril*. 80: 1380-1387.

<sup>293</sup> CHEN, Y.; HE, Z. X. *et al.* (2003) Embryonic stem cells generated by nuclear transfer of human somatic nuclei into rabbit oocytes. *Cell Research Online*. 13: 251-264.

traron experimentalmente el comportamiento anormal de los embriones somáticos aloplásmicos en los que el núcleo humano se había transferido a ovocitos de vaca, de conejo y de ratón.

Es importante señalar que en enero de 2008, tras un debate público abierto durante el período abril-julio de 2007, la Human Fertilisation and Embryology Authority del Reino Unido ha autorizado este tipo de técnicas, mal llamadas por los medios de comunicación “embriones híbridos” o “combinaciones híbridas” puesto que el concepto de híbrido en Genética hace referencia a la descendencia de un cruzamiento sexual. Lo científicamente correcto sería denominarlos *embriones somáticos aloplásmicos*, tal como se ha indicado anteriormente<sup>294</sup>.

En el Cuadro 2 se indicaban las posibles aplicaciones clínicas de las células troncales en la *transferencia celular autóloga* para evitar el rechazo inmunológico: las células troncales adultas (células AS), las células troncales pluripotentes inducidas (células iPS) y las células troncales procedentes del embrión somático (SCNT) del propio paciente. Desde el punto de vista ético no hay duda que las dos primeras técnicas serían aceptables para todos (la comunidad científica y la sociedad) mientras que la tercera es éticamente rechazada por muchos por el significado biológico del *embrión somático* (embrión SCNT) obtenido por transferencia nuclear que es equiparable a un *embrión gamético* obtenido por un proceso normal de fecundación. En ese “proceso imparable” de la ciencia podemos decir que no hay nada imposible: todo es cuestión de decisión, de recursos económicos y de ética (o de falta de ética). ¿Por qué no se toma la decisión de una vez por todas de buscar las soluciones que no plantean problemas éticos? ¿por qué no se apuesta decididamente por la utilización de las células troncales adultas (células AS), por la reprogramación celular de células somáticas adultas (células troncales pluripotentes inducidas, células iPS) o por la reprogramación directa? Señalaba anteriormente, al hacer referencia a la reprogramación celular y la obtención de células troncales pluripotentes inducidas (células iPS) a partir de células somáticas adultas, que muchos las vemos como la solución bioética para la terapia celular de la Medicina Regenerativa.

En este contexto me parece oportuno recordar las reflexiones que he hecho en un lugar anterior (apartado III.4) en relación con alguna postura crítica respecto al avance “ciego” de la ciencia (algunos lo denominan “fundamentalismo científico”), siendo muy paradigmático el caso de Jacques Testart, biólogo francés y padre científico de la primera niña probeta nacida en Francia en 1982. Como he dicho anteriormente, Testart mostró su postura crítica ante los derroteros por los que han derivado las técnicas de reproducción humana asistida,

---

<sup>294</sup> El concepto genético de *aloplasma* fue definido por LACADENA, J. R. (1968) Cytoplasmic male-sterility: A proposal on its terminology. *Genética Ibérica*, 20:195-201 y recogido en RIEGER, R.; MICHAELIS, A.; GREEN, M. M. (1991) Glossary of Genetics and Cytogenetics. Classical and molecular (5th edition), *Springer Verlag, Berlin - Heidelberg - New York*.

manifestando su opinión contraria “a cualquier forma de diagnóstico preimplantatorio, esté o no justificada”<sup>295</sup>. Su “*j’arrête*” –“me detengo”– causó un gran impacto en la bioética y en la comunidad científica.

Como ya he mencionado anteriormente, su declaración “reivindico una lógica del no descubrimiento, una ética de la no investigación”<sup>296</sup> plantea un nuevo enfoque en la bioética que debería ser analizado y reflexionado en profundidad. En numerosas ocasiones he manifestado el interés que podría tener la confrontación entre la ética de la no-investigación de Testart y la ética de la responsabilidad en relación con los derechos de las generaciones futuras de Hans Jonas. En dicha reflexión habría que tener en cuenta también las consecuencias que una decisión negativa tendría para las generaciones futuras. Por ejemplo, ¿qué pensaríamos las generaciones actuales si, como consecuencia de los primeros fracasos en los trasplantes de corazón hace 43 años, los organismos internacionales hubieran decidido prohibirlos como atentatorios a la ética médica? Actualizando la controversia, ¿no piensan lo mismo los que actualmente defienden el uso de las células troncales embrionarias en la terapia celular de la Medicina Regenerativa del futuro? Ante una argumentación similar que podrían utilizar los partidarios del uso de las células troncales embrionarias en la terapia celular del futuro habría que defender las posibilidades clínicas de las células troncales adultas y de la nascente técnica de reprogramación celular que no comportan problema ético alguno. Es una cuestión bioética de fines y de medios.

Para terminar este discurso, me parece oportuno repetir aquí las palabras proféticas que escribiera hace más de 40 años el premio Nobel Marshall W. Nirenberg<sup>297</sup> que he citado en un lugar anterior y que considero aplicables a la situación actual de la **Genética** en relación con la **Bioética** y la **Sociedad**:

“...el hombre puede ser capaz de programar sus propias células con información sintética mucho antes de que pueda valorar adecuadamente las consecuencias a largo plazo de tales alteraciones, mucho antes de que sea capaz de formular metas y mucho antes de que pueda resolver los problemas éticos y morales que surgirán. Cuando el hombre llegue a ser capaz de dar instrucciones a sus propias células deberá contenerse de hacerlo hasta que tenga la clarividencia suficiente para usar su conocimiento en beneficio de la humanidad”.

He dicho.

---

<sup>295</sup> TESTART, J. (1986) L’oef transparent, *Flammarion Coll. Champs* (traducido al español en 1988).

<sup>296</sup> CONAN, E. (1986) Jacques Testart. *La Nación* (Buenos Aires), 23 octubre 1986.

<sup>297</sup> NIRENBERG, M. W. (1967) Will society be prepared? *Science*. 157: 425-633.