

Miércoles, 16 de enero de 2002

Células madre, embriones y clonación: ¿el nacimiento de un nuevo paradigma?

BERNAT SORIA Y VERÓNICA JUAN

Bernat Soria es catedrático de Fisiología y director del Instituto de Bioingeniería, Universidad Miguel Hernández de Elche. **Verónica Juan** es profesora asociada de Historia de la Ciencia y directora de la Biblioteca Politécnica de la Universidad de Alicante.

En 1962 el físico e historiador de la ciencia (y posteriormente, filósofo) norteamericano Thomas S. Kuhn (1922-1996) publica la primera edición de *La estructura de las revoluciones científicas*. Aunque no exenta de críticas, la reflexión de Kuhn ha sido de cierta utilidad tanto para los estudiosos de la ciencia como para quienes hacemos ciencia a secas. En su ensayo, Kuhn intenta resolver cómo se produce el progreso científico, cómo determinados conceptos, a los que denomina paradigmas, se instalan en ese extraordinario bagaje de métodos, conceptos y actitudes al que denominamos ciencia, produciendo las llamadas revoluciones científicas. Para ello, utiliza el ejemplo del descubrimiento del oxígeno por Lavoisier y Priestley: de la teoría del flogisto, con poca penetración en la tecnología de la época, se pasa a la conclusión de que el oxígeno es uno de los dos componentes esenciales de la atmósfera. Cada revolución científica ha supuesto el rechazo por parte de la comunidad de teorías aceptadas anteriormente; ha modificado las normas científicas de trabajo, y ha originado fuertes controversias.

El objetivo de este artículo es analizar si la clonación de la oveja *Dolly* y la obtención de células madre a partir de la masa celular interna del blastocisto humano constituyen un nuevo paradigma con el que vamos a convivir en las próximas décadas y, sobre todo, cómo ello puede afectar a nuestras vidas. Cuando se reflexiona sobre las posibilidades de este nuevo paradigma da la sensación de que hablamos de ciencia ficción, pero de una ciencia ficción que parece estar a la vuelta de la esquina, y que en esta ocasión no son novelistas o escritores más o menos consagrados quienes la describen, sino científicos de prestigio, algunos con el premio Nobel, y empresas biotecnológicas punteras. Como señaló Isaac Asimov, uno de los grandes maestros de la ciencia ficción, lo difícil no era imaginarse la invención de un aparato nuevo como la televisión, sino cómo la televisión acabaría afectando a nuestras vidas.

La creación de la oveja *Dolly*, publicada a finales de 1997, es para muchos científicos uno de los descubrimientos más importantes del último siglo. ¿Por qué? Desde luego, no por la posibilidad de obtener duplicados de Adolf Hitler, Albert Einstein o Marilyn Monroe, posibilidades que han recibido un eco en la prensa de tamaño similar al desconocimiento que ciertos periodistas tienen de la importante contribución de los nutrientes maternos durante el embarazo y del ambiente familiar y social en los primeros años de vida.

Puede que la clonación reproductiva acabe teniendo un interés biotecnológico en la producción de proteínas o de órganos para xenotrasplantes en animales transgénicos, como han mostrado sus creadores y, sin lugar a dudas, la clonación terapéutica va a ser de utilidad en la obtención de células inmunocompatibles para los pacientes, pero, con mucho, la aportación más importante de *Dolly*, y la razón por la cual Ian Wilmut y Keith Campbell se hacen acreedores del Premio Nobel de Fisiología y Medicina, es por el cambio de paradigma que ha producido en la biología.

Los creadores de la oveja *Dolly*, en una arriesgada apuesta, demostraron que el núcleo de una célula adulta puede ser reprogramado cuando se transfiere a un óvulo de la misma especie al que se le ha quitado previamente su núcleo. Es decir, que hay factores en el óvulo que reprograman el ADN de forma que se puede volver a empezar desde cero. Este cambio de paradigma implica que en el núcleo de cualquier célula adulta se encuentra el programa genético para el desarrollo de un nuevo individuo. Un descubrimiento de este calibre tiene importantes consecuencias en el ámbito científico, médico, económico y ético. Analicemos algunas de ellas.

Quienes defienden que el embrión de una semana es un ser humano tendrán que cambiar de argumento

La clonación terapéutica, es decir, la obtención de blastocistos (embrión preimplantatorio de una semana) a partir del núcleo de una célula adulta del paciente y de un óvulo humano previamente enucleado, es una de las consecuencias científicas, pero no la única. En 1998 salen a la luz otros estudios en los que James Thomson, de la Universidad de Wisconsin, muestra, por una parte, cómo se pueden obtener células madre a partir de blastocistos humanos, y Angelo Vescovi, de la Universidad de Milán, por otra, nos apunta que las células adultas son más versátiles de lo que se suponía y, comportándose como células madre, pueden dar lugar a otros tipos celulares. Estos hallazgos abren una amplia serie de posibilidades médicas, dando lugar a la así llamada medicina regenerativa. Por primera vez se plantea la bioingeniería de tejidos y órganos a partir de células madre.

Rápidamente la industria biotecnológica reconoce la posibilidad de obtener bancos de células que, de forma ilimitada, cubran las necesidades de órganos y tejidos para trasplantes, de regenerar células compatibles con el paciente o de disponer de cultivos de células para ensayos farmacológicos, toxicológicos o medioambientales que sustituyan a los ensayos en animales y eviten por lo tanto el sacrificio de miles de animales de laboratorio.

No es casualidad que Celera Genomics, dos días antes de anunciar en la revista *Science* su versión del genoma humano, lo hiciese en una sesión sobre células madre que tenía lugar en el Estado de Colorado, cerca de Durango, en la mitad de las Montañas Rocosas, donde un grupo de científicos norteamericanos, europeos y japoneses, aislados por la fuerte nevada que caía, estábamos discutiendo las posibilidades terapéuticas de esas células embrionarias. Al mismo tiempo, Celera anunciaba una alianza estratégica con Geron Corporation, la empresa que posee las licencias del Instituto Roslin y de la Universidad de Wisconsin. Otras empresas menos conocidas, pero con suficientes recursos económicos, construían en un tiempo récord sus propios *dream teams* con el fin de estar bien situados para una carrera que se sabe va a ser larga, pero en la que genoma humano, células madre y procedimientos de diferenciación *in vitro* van a representar un papel similar al que en su momento tuvo el conocimiento de la estructura de los ácidos nucleicos (el material genético).

El conocimiento siempre acaba influyendo en el entramado ético con el que construimos nuestras sociedades. Ocurrió con la revolución industrial, la disminución de la mortalidad debida a la higiene, la alimentación y los antibióticos, o con los avances en el trasplante de órganos o la fertilización *in vitro*. ¿Cómo va a afectar este cambio de paradigma al *engrama* ético con el que vamos reconstruyendo nuestros valores sociales? Ésta es la más difícil de las preguntas. Pero se pueden avanzar algunas respuestas.

Quienes defienden que el embrión de unas pocas células es un ser humano, porque en su interior ya se encuentra el programa genético que determinará su desarrollo posterior, tendrán que buscar otra línea argumental, ya que después de *Dolly* sabemos que dicho programa se encuentra en cualquier célula adulta. Tampoco puede argumentarse que cualquier ser humano es único e irrepetible gracias a dicho programa genético: hace tiempo que se sabe que los gemelos univitelinos poseen la misma dotación genética y no por eso comparten el mismo pasaporte.

Lo que hace único e irrepetible a cada ser humano es su propia individualidad, producto no sólo de su programa genético, sino también de la influencia materna primero, y familiar y social después, y de sus propias decisiones a lo largo de su vida. Hacer que la *humanidad* de un ser descansa en su programa genético ahora que estamos en condiciones de disponer de la secuencia de bases que constituye el genoma de cada individuo, sería tanto como afirmar, siguiendo a Agustín de Hipona, que esa secuencia escrita sobre un papel es 'un ser humano en potencia'.

Quizás ha llegado el momento de que, como ocurrió antes con los Padres de la Iglesia, con Tomás de Aquino o con Lutero, se produzca una reflexión acerca de la moral cristiana en función de los nuevos datos científicos que se van conociendo. Esto es lo que ha hecho que determinados expertos como E. Schrotten, de confesión cristiana aunque no católica, hayan defendido en una reunión reciente que tuvo lugar en Bruselas, a instancias de la Comisión Europea, que no se puede considerar viable un embrión cuyo destino no es la implantación en la mucosa uterina.

Por ejemplo, la religión judía considera que un embrión no es un ser humano hasta los cuarenta días. No existe ninguna razón de tipo biológico para sostener esta creencia, que igual que toda creencia pertenece a la esfera íntima. Lo que los ciudadanos, cristianos, judíos o cualquiera que

sea o no sea su religión, estamos en condiciones de discutir y de compartir no es la ética cristiana, musulmana o atea, sino una ética no confesional que nos ayude a convivir con la pluralidad.

El gran descubrimiento europeo es la aceptación de la pluralidad y la tolerancia como fórmula de convivencia

El gran descubrimiento europeo es la aceptación de la pluralidad y la tolerancia como fórmula de convivencia. Después de siglos de luchas donde elementos religiosos, nacionales o económicos se convirtieron en irreconciliables, los europeos hemos descubierto que la fórmula no es quemar, gasear, fusilar o marginar a quien piensa de forma distinta, sino aceptar la pluralidad como un elemento central en nuestra sociedad. La aceptación de esta pluralidad es lo que ha hecho que el Grupo de Ciencias de la Vida de la Comisión Europea, presidido por el parlamentario A. Khan, recomiende que se financie la investigación en células madre, se puedan utilizar los embriones congelados para investigación, y se exploren los mecanismos que subyacen en los procesos de transferencia nuclear y clonación terapéutica.

La ciencia se desarrolla en la frontera del conocimiento. Afirmar, como hacen algunos, que no se ha demostrado la utilidad de las células madre es una forma cultivada de decir 'que inventen ellos' y que, llevada a su extremo, nos incapacitaría para avanzar en cualquier campo del conocimiento. Si Cristóbal Colón descubrió América fue porque Isabel la Católica aceptó su propuesta y el banquero judío valenciano Luis de Santángel la financió. Argumentar que dicha propuesta, de alto riesgo, no debía financiarse porque cuestionaba la creencia de que el mundo era plano, y que al fin y al cabo tampoco existían evidencias suficientes de que se tratase de una nueva ruta para acceder a las Indias, hubiese impedido que fuese el Reino de Castilla quien iniciase la gran aventura del descubrimiento de América, pero no hubiese evitado que otro país lo hiciera.

Uno de los síntomas de que estamos ante un nuevo paradigma es que no disponemos de los términos adecuados para referirnos correctamente a una nueva situación. Términos como clonación, células madre o embrión humano adquieren significados cambiantes en función de los nuevos datos científicos que se van obteniendo. Sólo si participamos en esa exploración sabremos qué hay más allá de la frontera y podremos beneficiarnos de los avances científicos, médicos y tecnológicos que de ella se deriven. Puesto que estos conocimientos, como se ha apuntado muy brevemente, afectan a creencias íntimas de muchos ciudadanos, es también bastante probable que dichos conocimientos nos ayuden a construir una ética más adecuada.

Lunes, 19 de febrero de 2001

MALEN RUIZ DE ELVIRA | San Francisco

La era de la genómica no ha hecho más que empezar, dijeron en San Francisco los dos artífices del genoma humano, Craig Venter y Francis Collins, que aprovecharon el multitudinario congreso de la Asociación Americana para el Avance del Ciencia (AAAS) para hacer la presentación científica de este hito. Los líderes de los dos grupos, el privado y el público, que han secuenciado el genoma humano, coincidieron en la visión de que queda mucho camino por andar para obtener frutos útiles de este libro de instrucciones humano.

Juntos ante los medios de comunicación y separados ante los 4.000 asistentes, Venter y Collins pidieron a los científicos que contribuyan al gran esfuerzo necesario para la obtención de esos frutos útiles para la humanidad, y mantuvieron el pacto de no agresión que les llevó a la presentación conjunta la pasada semana en Washington de la publicación del genoma e incluso se dedicaron elogios mutuos, pero también dejaron claras sus diferencias, incluso en el aspecto científico.

El genoma humano es el gran protagonista de esta reunión nacional número 167 de la AAAS, una organización que fue creada en 1848 y actualmente cuenta con 138.000 miembros individuales de 130 países, además de 273 asociaciones de ciencia y de ingeniería. Venter, director de la empresa Celera Genomics, dirige un seminario científico sobre el tema con participantes de ambos bandos, y Collins tuvo un lleno completo el sábado por la noche en el enorme salón donde habló de lo conseguido por el consorcio público que coordina.

Venter anunció que la secuencia del genoma está disponible en Internet desde el pasado lunes para la comunidad científica (otros usuarios tendrán que pagar), y se maravilló del gran número de accesos, procedentes de 90 países, que ha tenido a sus páginas desde entonces.

Collins recordó que han cumplido el anuncio conjunto hecho el pasado mes de junio -también en Washington- de que publicarían los datos de forma simultánea (aunque no conjunta), y señaló que, como los dos borradores de trabajo publicados llegan a conclusiones muy similares, uno valida al otro. También aseguró que en estos pocos días de acceso libre a la secuencia pública completa ya se han identificado varios genes relacionados con enfermedades. Intentar encontrar utilidad médica al genoma es una de las grandes preocupaciones actuales de los dos equipos y el objetivo último del gran esfuerzo que se va a dedicar a partir de ahora, en paralelo con el estudio de los genomas, a entender la producción y el funcionamiento de las proteínas.

Hubo dos cosas en las que Venter mostró su desacuerdo con Collins, más dado que él a los términos grandilocuentes: le desagradó que Collins hable del genoma como 'el libro de la vida', y prefiere hablar de un gran compendio de información que está estructurada en capas y que no se sabrá interpretar totalmente hasta dentro de 100 años. Tampoco está de acuerdo con las teorías de algunos de los miembros del equipo de Collins, especialmente de Eric Lander, de que pueda resultar que el ADN basura (término que tampoco le gusta) tiene una función, más allá de constituir un registro fósil de la evolución humana.

Aparte de estas pequeñas diferencias, los dos líderes y sus equipos están convergiendo, mientras siguen compitiendo y demostrando que la era de la genómica, como aseguran, no ha hecho más que empezar. El siguiente campo de batalla es el genoma del ratón, considerado básico para comprender, por comparación, el genoma humano. Venter dice que Celera lo tiene prácticamente completado con su técnica, mientras que el consorcio público ha reaccionado rápidamente situando en Internet el suyo, completado en un 80% y para el que se utiliza un método híbrido que aprovecha el método de su competidor. La mitad de los genes encontrados en el genoma humano son nuevos para la ciencia, pero se está viendo que están conservados en el ratón y en el perro. Por ejemplo, como señaló Eric Green, del equipo de Collins, 20

fragmentos del cromosoma 7 humano se encuentran dispersos en el genoma del ratón. Por otra parte, Venter asegura que genomas con menos cantidad de ADN que el humano, pero casi nada de basura, como los de una especie de ciervo y un murciélago, pueden ayudar, por comparación también, a la interpretación del genoma humano.

El consorcio público para la secuenciación del genoma del ratón está dirigido por el Instituto Whitehead, de la Universidad de Washington, y el Sanger Center del Reino Unido. Por otra parte, el Instituto para la Investigación del Genoma Humano, que dirige Collins, acepta ya peticiones de financiación para estudiar secuencias genéticas determinadas en ratones que puedan resultar prioritarias para aplicaciones médicas.

Con vistas al futuro, Collins fue el único que se atrevió a realizar predicciones, entre ellas que en 2020 se podrán realizar de forma segura cambios genéticos en la línea hereditaria y que hacia 2030 la edad media alcanzará los 90 años, se entenderán la influencia genética y la ambiental en los seres humanos, se habrá alcanzado un modelo completo de ordenador de la célula y el ser humano empezará a plantearse el control de su evolución como especie animal.

Las diez sorpresas de Collins

Francis Collins, director del Instituto de Investigación del Genoma Humano de Estados Unidos y coordinador del consorcio público que ha obtenido uno de los dos borradores del genoma humano, tiene ya una lista de las 10 sorpresas (algunas sólo relativas) que ha deparado el conocimiento de la larga secuencia de bases químicas del ADN que forman los cromosomas del núcleo de todas y cada una de las células humanas.

- No es homogéneo. Existen regiones muy ricas en genes intercaladas en vastas regiones desérticas. El cromosoma 19 es el más poblado de genes.
- Menos genes. Se espera que el número final de genes sea de poco más de 30.000, de los que se han identificado más de 20.000.
- Genes más complejos. Los genes humanos pueden hacer más proteínas por gen (una media de tres) que cualquier otro organismo. El gusano produce 1,2 proteínas por gen.
- Proteínas complejas. Las proteínas humanas tienen una arquitectura más complicada que las de otros organismos.
- Conexión bacteriana. Más de 200 de los genes humanos ya identificados parecen ser el resultado de la transferencia horizontal o directa de genes de bacterias (sin pasar por otro organismo en la evolución).
- Historia humana. Las vastas regiones repetitivas y sin función conocida del genoma humano constituyen un registro fósil de 800 millones de años de evolución.
- ADN basura. Algunos elementos de estas regiones, que constituyen un 75% del genoma (el 1% son genes y el 24%, intrones), puede que tengan una función importante.
- Influencia masculina. La tasa de mutación masculina es el doble que la tasa de mutación femenina, lo que indica que los hombres son la causa de la mayor parte de las enfermedades hereditarias, pero también que en ellos se produce el progreso evolutivo.
- Razas. Todas las personas comparten el 99,9% del genoma, y las diferencias no corresponden a las tradicionales razas, concepto que queda sin base científica.
- Acceso libre. Lo mucho que dice el genoma humano sobre el ser humano hace necesario que el acceso sea libre e inmediato para que pueda ser utilizado rápidamente en la lucha contra las enfermedades.

PRIMEROS FRUTOS DEL GENOMA

JAVIER SAMPEDRO

Las primeras consecuencias de la descripción del genoma humano no serán la selección de las características de nuestros hijos, la curación de las enfermedades genéticas, la prevención de las dolencias más comunes ni la revelación del lugar exacto que ocupamos en el laberinto evolutivo del planeta Tierra. Las primeras consecuencias del genoma serán los pleitos. A medida que un número cada vez mayor de condiciones patológicas, predisposiciones fisiológicas y tendencias emocionales se vayan asociando con tal o cual marcador genético, las empresas afinarán sus argumentos para utilizar esos datos en sus contrataciones, promociones y despidos, las aseguradoras aducirán su derecho a conocer cualquier errata en el ADN de sus futuros asegurados, y los jueces tendrán que poner *El origen de las especies* al lado de su ejemplar del Código Civil.

Cada persona tiene en su genoma un promedio de seis mutaciones (variaciones en el texto del ADN) que pueden considerarse errores sin ofender al relativismo antropológico. Quizá usted no tenga ninguno, pero entonces me hace polvo a mí, que me llevo doce. Muy pocas de esas mutaciones son deterministas, desde luego. Pero hay algunas: las personas que nacen con una determinada mutación en un gen llamado HD contraerán a los 55 años el mal de Huntington, una cruel enfermedad neurodegenerativa. Si la mutación en el mismo gen es de otro tipo ligeramente más grave, la enfermedad aparecerá a los 50 años. Pero estas mutaciones son raras. La inmensa mayoría de las variaciones genéticas no son deterministas: se limitan a conferir riesgos, tendencias, predisposiciones. Pero esos riesgos se pueden cuantificar, y se cuantificarán. Si usted fuera un empleador y tuviera que elegir entre dos candidatos iguales en todo lo demás, ¿contrataría al que tiene un 60% de riesgo de padecer depresión crónica, o al que tiene sólo un 25%? Si usted fuera un asegurador, ¿aplicaría la misma prima a un individuo con una propensión 'alta' al infarto que a otro con una propensión 'media'? Ya sabemos que el segundo puede morir en las arenas movedizas de los páramos de Baskerville, pero el negocio de los seguros se basa en poner precio a las muertes probables, no a las improbables, y el primer cliente del ejemplo anterior llevará todas las de perder a la hora de suscribir su póliza.

Los legisladores se han conformado de momento con proteger la intimidad de los datos genéticos de los ciudadanos, pero el problema es mucho más complicado que eso. Si usted no se ha hecho mirar el genoma, no hay datos que proteger. Pero si usted sabe que lleva una mutación que le confiere una alta probabilidad de morir antes de tiempo, la aseguradora podrá aducir que tienen derecho a saberlo antes de suscribirle una póliza. De otro modo, el banco sería víctima del *timo del genoma*: usted descubre que se va a morir el mes que viene, suscribe un seguro sin decir ni mu y la aseguradora palma 50 kilos (300.000 euros).

Hace dos meses se celebró en Washington el Simposio Inaugural sobre Intimidad y Discriminación Genética (puede encontrarse un buen resumen de las sesiones en el número del 21 de agosto del *Journal of the American Medical Association*). Joanne Hustead, de la Universidad de Georgetown, detalló allí el caso de los ferrocarriles Burlington Northern & Santa Fe. Doce trabajadores de esa empresa solicitaron la baja aduciendo que padecían el llamado síndrome del túnel carpiano, caracterizado por unos molestos dolores y calambres en los dedos de la mano, y que se asocia a veces a ciertos trabajos en los que las manos se usan mucho. La idea no entusiasmó a los ejecutivos de Burlington Northern & Santa Fe, así que la empresa se las apañó para conseguir unas pequeñas muestras de sangre de los trabajadores y las sometió a un test genético sin informarles. Los de Burlington estaban bastante bien informados: justo el mes pasado, la revista *Arthritis & Rheumatism* publicó un estudio con gemelas que demostraba que, al menos en las mujeres, los factores genéticos aumentaban considerablemente el riesgo de padecer ese síndrome. Cuando supieron todo esto, los doce trabajadores demandaron a su empresa y salieron más o menos bien parados. Pero ni siquiera en ese caso la sentencia dejó claro que la empresa hubiera actuado de forma ilegal.

¿Qué significan los seis errores genéticos que le corresponden a usted en promedio? Puede que le confieran tendencias agresivas, depresivas, cardíacas, amoratorias. No importa: el verdadero riesgo para usted no es ninguno de esos. El verdadero riesgo para usted es que se entere su banco.