

1.- Horizontes y retos de la biotecnología¹

Juan-Ramón Lacadena.

Departamento de Genética, Facultad de Biología, Universidad Complutense

1.- Manipulación genética.

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 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. Al año siguiente, en 1953, fue cuando Watson y Crick propusieron su modelo estructural de la doble hélice. 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. 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. Desde hace ya bastante tiempo vengo diciendo que, con la perspectiva de los años ya transcurridos, los historiadores y filósofos de la Ciencia tendrían que incluir 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 y las Comunicaciones*, lo mismo que en tiempos pretéritos fueron fundamentales la Revolución Agrícola o la

¹ El presente trabajo está basado en otros previos del autor (Lacadena, 2000, 2001 a, 2001 b; 2002 a, 2002 b)

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.

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 marcadas 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.

Fred Hoyle –el famoso astrónomo de la Universidad de Cambridge fallecido en agosto de 2001– previendo el enorme poder que iba a tener la manipulación genética, profetizaba hace muchos años: “dentro de 30 años –decía entonces–, 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 predecía era el enorme poder que iba a tener la Genética al abrirse la posibilidad de manipulación de los 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.

Recientemente, el 20 de junio de 2002, falleció Erwin Chargaff cuyas famosas “reglas de Chargaff” (1950) –que establecían la equivalencia en la composición del ADN de las bases adenina y timina, por un lado, y guanina y citosina, por otro lado– 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. Chargaff fue siempre un científico muy crítico. Poco antes de morir, Chargaff 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, que los científicos de hoy son capaces de manipular la vida desde sus inicios (fecundación in vitro, experimentación con embriones) y de manipular los genes. 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”.

Decía antes que, en cierto modo, la revolución del ADN está produciendo una “biocracia” a través de la Biotecnología, bien entendido que no toda la biotecnología tiene que ver con el ADN. Por ejemplo, la fermentación del mosto para producir vino o la fabricación de queso son prácticas biotecnológicas que se remontan a los tiempos

antiguos y, en principio, no tenían que ver nada con la genética. No obstante, hay que decir que, hoy en día, esas prácticas biotecnológicas van precedidas por los estudios genéticos que permiten seleccionar las variedades de plantas o las cepas de levaduras que permitan obtener los mejores caldos y los mejores quesos.

Si se pretende reflexionar sobre los aspectos bioéticos de la Biotecnología en el contexto de un congreso sobre retos antropológicos y éticos de la biotecnología, lo primero que debemos hacer es delimitar nuestro campo de acción definiendo qué se entiende por Biotecnología:

- el *Diccionario de la Lengua Española* (RAE, 22ª edición, 2001) la define como el “empleo de células vivas para la obtención y mejora de productos útiles, como los alimentos y los medicamentos”, añadiendo como una segunda acepción el “estudio científico de estos métodos y sus aplicaciones”;
- el *Vocabulario Científico y Técnico de la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales* (3ª edición, 1996) define la Biotecnología en una primera acepción como el “empleo de las células vivas para la obtención de productos útiles. Comprende, principalmente, las tecnologías de fermentación, manipulación génica y utilización de hibridomas. Entre los productos, se encuentran péptidos, proteínas, anticuerpos y medicamentos potenciales (interferones, interleuquinas, factores de crecimiento y de coagulación, etc.)”. En una segunda acepción, dice: “parte de la ciencia que estudia la obtención de productos útiles a partir de células vivas”;
- en esta misma dirección, se puede incluir la definición que asumía el profesor Rodríguez Villanueva en su discurso de ingreso en la Real Academia de Farmacia: “la Biotecnología incluye cualquier técnica que utilice organismos vivos o partes de los organismos para fabricar o modificar productos, para mejorar plantas o animales o para desarrollar microorganismos para usos específicos. La Biotecnología posee la capacidad de cambiar a la comunidad industrial del siglo XXI debido a su potencial para producir cantidades prácticamente ilimitadas de:
 - sustancias de las que nunca se había dispuesto antes;
 - productos que se obtienen normalmente en cantidades pequeñas;
 - productos con coste de producción mucho menor que el de los fabricados por medios convencionales;
 - productos que ofrecen mayor seguridad que los hasta ahora disponibles;
 - productos obtenidos a partir de nuevas materias primas más abundantes y baratas que las utilizadas anteriormente.”

Es interesante hacer notar que en las definiciones presentadas se habla normalmente de la “obtención de productos” a partir de células, pero no se explicita que la técnica biotecnológica puede consistir, precisamente, en la obtención y utilización de las propias células; por ejemplo, los hibridomas para obtención de los anticuerpos monoclonales (como menciona la Academia de Ciencias en su *Vocabulario Científico*) o las células troncales para su utilización en la terapia celular de la Medicina regenerativa². En otras ocasiones, la técnica biotecnológica puede consistir en un test genético molecular (*kit*),

² Lacadena, 2001 a, 2002 a

en la fabricación de biochips de ADN (micromatrices, *microarrays*) para la identificación de la expresión de los genes o en determinadas técnicas utilizadas en los procesos de reproducción humana asistida.

Por todo ello, y teniendo en cuenta que estamos en un contexto de “Antropología filosófica y Bioética ante los retos de las nuevas tecnologías” —que es el título de la reunión que aquí nos congrega— me parece conveniente hacer una presentación global de todo lo que la Manipulación Genética implica, referida tanto a la propia especie humana como a los organismos modificados genéticamente, que pueda servir de marco referencial a cualquier discusión antropológica, filosófica y bioética posterior.

1. Manipulación genética humana

Tratando de hacer una presentación global de todo lo que la manipulación genética *sensu lato* puede afectar al hombre como sujeto directo de la investigación, podría sistematizarse haciendo referencia a los diversos niveles de organización biológica (molecular, celular, individual, población) o de estadio de desarrollo (gameto, embrión, feto, individuo nacido) en que se lleven a cabo o manifiesten su efecto dichas manipulaciones, tal como se indica a continuación:

- Manipulación del ADN humano
 - Análisis molecular del genoma humano
 - Secuenciación del genoma: El Proyecto Genoma Humano
 - Privacidad: Relaciones laborales, seguros
 - Patentes de genes humanos
 - Diagnóstico molecular preimplantacional o prenatal
 - Identificación por “huellas dactilares” del ADN: Genética legal (paternidad, delitos)
 - Utilización de genes humanos
 - Introducción en organismos no humanos
 - Obtención de proteínas humanas
 - Efecto exclusivo en el organismo animal
 - Terapia génica humana
- Manipulación de células humanas
 - Células somáticas
 - Células germinales
 - Hibridación celular interespecífica
 - Fusión de células somáticas: Localización de genes
 - Fecundación interespecífica *in vitro*: El test del hámster, el test porcino
- Reproducción y manipulación de embriones humanos
 - El embrión humano: El comienzo de la vida (el estatuto del embrión)
 - Reproducción asistida
 - Inseminación artificial (IAC, IAD)
 - Transferencia intratubárica de gametos (GIFT)
 - Fecundación *in vitro* (FIV)
 - FIVTE (clásica, ICSI, espermáticas)
 - Congelación de gametos (espermatozoides, ovocitos)

- Congelación de embriones: Embriones sobrantes
- Diagnóstico preimplantacional y selección del sexo
 - Experimentación con embriones
 - Células troncales embrionarias: Cultivos de tejidos
- Clonación
 - Reproductiva
 - No reproductiva terapéutica: Cultivos de tejidos
 - Partenogénesis
- **Manipulación de individuos humanos**
 - Eugenesia positiva
 - Transferencia de genes
 - Terapia génica somática
 - Terapia génica germinal
 - Mosaicos genéticos
 - Trasplantes de órganos humanos somáticos
 - Somáticos
 - Gónadas
 - Trasplantes de órganos no humanos somáticos: Xenotrasplantes
 - Eugenesia negativa
 - Evitar descendencia genéticamente defectuosa
 - Asesoramiento genético
 - Evitar matrimonios (uniones) con riesgo genético
 - Control de la natalidad
 - Evitar embarazo (anticonceptivos, DIUs, píldora del día siguiente, etc.)
 - Esterilización (vasectomía, ligamiento de trompas)
 - Eliminar descendencia genéticamente defectuosa
 - Diagnóstico preimplantacional en FIV: selección de embriones
 - Diagnóstico prenatal: Aborto eugenésico (amniocentesis, biopsia de vellosidades coriónicas, ecografía, fetoscopia)
 - Infanticidio
- **Manipulación de poblaciones humanas**
 - Eufenesia
 - El hombre mediatizador de la evolución

2. Organismos modificados genéticamente

En relación con la manipulación genética de organismos no humanos cabe distinguir si se trata de microorganismos (bacterias), animales o plantas, tal como se indica a continuación:

- **Microorganismos liberados al medio ambiente**
- **Plantas transgénicas**
 - Mejora genética vegetal: Cultivos transgénicos
 - Alimentos transgénicos

- Animales transgénicos
 - Investigación básica: Ratones *knockout* y modelos de enfermedad
 - Mejora genética animal: Producción y calidad
 - Los animales como biorreactores: Granjas farmacéuticas
 - Xenotrasplantes

Cualquiera de los ítems incluidos en este esquema puede ser objeto de una extensa discusión bioética.

2. Aspectos éticos de la manipulación genética

Hay tres aspectos éticos de la manipulación genética que merecen una especial atención: 1) la valoración negativa que para muchas personas tiene la investigación genética *per se* como algo artificial, antinatural o contra natura, 2) la relación entre el hecho científico y las normas éticas y jurídicas, y 3) la sacralización o la cosificación de la investigación genética humana³.

1. Valoración ética de lo artificial frente a lo natural

A veces ocurre que en la valoración ética de la manipulación genética el componente “artificial” de las propias técnicas se considera negativo *per se*. Sin embargo, si tenemos en cuenta que esa actividad humana tan sofisticada (como puede ser la tecnología molecular) no es más que una expresión de la inteligencia humana, siendo así que la inteligencia es un producto de la propia evolución, entonces tan “natural” debería ser considerada la ingeniería genética como la construcción del capullo por el gusano de seda o una presa hidráulica en relación con la pequeña represa hecha por un castor o la construcción de una ciudad en comparación con un hormiguero. A mi juicio, todo es “natural” puesto que son actividades realizadas por organismos vivos que no hacen sino desarrollar sus capacidades genéticas y el hombre, como individuo de la especie *Homo sapiens*, está genéticamente capacitado –en palabras de Laín Entralgo– “para proyectar, crear lo proyectado y transmitir a los demás lo que por su cuenta hizo”. En definitiva, el hombre está genéticamente capacitado para ser “sujeto culto” –es decir, ser capaz de utilizar el lenguaje simbólico, que es el fundamento de la evolución cultural de la Humanidad⁴– y, por tanto, lo verdaderamente artificial es considerar como no natural la actividad humana. Otra cosa es que la repercusión de la actividad humana pueda ser mucho mayor y por ello, cuando el hombre hace uso de la inteligencia que la propia naturaleza le dio, debe ejercitar su condición de “sujeto ético” –es decir, ser capaz de anticipar acontecimientos, hacer juicios de valor y obrar libremente– y valorar su decisión. No debemos olvidar aquí que las singularidades que diferencian al ser humano de cualquier otra especie animal –ser sujeto culto, sujeto ético y sujeto religioso– son un producto de la evolución biológica; es decir, el hombre está genéticamente capacitado para utilizar el lenguaje simbólico, hacer juicios de valor y estar abierto a la trascendencia.

³ Lacadena, 2000, 2001 b

⁴ (ver Lacadena, 2002, cap. 15

2. El hecho científico y las normas éticas y jurídicas: Tres ejemplos

2.1. Las moléculas de ADN recombinante y Asilomar: Un hito en la historia ética de la ciencia

Desde el punto de vista ético, es importante señalar que con las moléculas de ADN recombinante se produjo una situación sin precedentes en la historia de la ciencia: por primera vez los científicos establecían una moratoria a sus propias investigaciones. Un grupo de científicos pioneros en la nueva tecnología molecular encabezados por el Premio Nobel Paul Berg y entre los que había otros galardonados con la misma distinción (Baltimore, Nathans y Watson) publicaron en Julio de 1974, simultáneamente en tres revistas de máximo prestigio científico internacional (*Nature*, *Science* y *Proceedings of the National Academy of Sciences*), el siguiente manifiesto:

“... Los abajo firmantes, miembros de una comisión que actúa en nombre y bajo el patrocinio de la Assembly of Life Sciences of the National Research Council de los Estados Unidos, proponemos las siguientes recomendaciones:

La primera, y más importante, es que hasta que el riesgo potencial de las *moléculas de ADN recombinante* haya sido mejor evaluado, o hasta que se desarrollen los métodos adecuados que impidan su diseminación, los científicos de todo el mundo deben unirse a este Comité aplazando voluntariamente los siguientes tipos de experimentos...”

En los últimos tiempos se viene apelando al “principio de precaución”, especialmente en la problemática creada en torno a las plantas y alimentos transgénicos. No cabe duda que la moratoria impuesta por la misma comunidad científica en relación con las moléculas de ADN recombinante constituye un hito en la historia ética de la ciencia y un ejemplo a seguir. Poca gente sabe, quizá, que fueron los investigadores genéticos moleculares los que, por primera vez en la historia de la ciencia, se imponían voluntariamente una moratoria a sus propias investigaciones. Se ha dicho que si los científicos implicados en el Proyecto Manhattan, que desembocó en la bomba atómica, hubieran tenido su reunión de Asilomar no hubiera habido Hiroshima ni Nagasaki. Sin embargo, es importante tener en cuenta que cualquier moratoria que resulte de aplicar el “principio de precaución” debe tener unos objetivos claros y un tiempo definido porque, si no es así, la moratoria se convertiría en una prohibición pura y simple.

2.2. Los hechos consumados: el test del hámster

Hasta ahora ha venido sucediendo siempre que las normas éticas y jurídicas van a remolque de los hechos científicos consumados de la investigación en biomedicina; es decir, se dictan para justificarlos y legalizarlos. Utilizaré como ejemplo lo que ha sucedido con el denominado “test del hámster”, consistente en la observación de los cromosomas en la primera división celular de un cigoto interespecífico o del embrión en estadio de dos células producidos por la fecundación *in vitro* de ovocitos de hámster desprovistos de la zona pelúcida con espermatozoides humanos previamente capacitados.

A partir de la década de los ochenta se viene utilizando esta técnica para poder analizar los cromosomas de los espermatozoides humanos, ya que de otra manera sería imposible dado que el juego haploide de cromosomas humanos del espermatozoide constituye un núcleo muy compacto inasequible a la observación. Sin embargo, al fecundar un ovocito de hámster con un espermatozoide humano los cromosomas aportados por éste se hacen visibles y analizables al microscopio al entrar en actividad mitótica los pronúcleos del cigoto interespecífico hámster-humano obtenido.

Aunque el propósito para el que se realizan tales fecundaciones interespecíficas *in vitro*—observar los cromosomas humanos aportados por el espermatozoide—es aparentemente lícito, a nadie se oculta la diferencia esencial entre esta situación y la de las células híbridas somáticas interespecíficas obtenidas por fusión celular que son utilizadas frecuentemente para la localización de genes humanos. Ahora se trata de la formación de un cigoto interespecífico, en este caso obviamente inviable, pero ¿qué sucedería si la fecundación *in vitro* se hiciera entre un ovocito de un póngido (chimpancé, orangután, gorila) y un espermatozoide humano? Como es lógico, el problema ético se complica. Por otro lado, sería conveniente señalar que el Consejo de Europa (17-X-84, Art. 20.2) y las legislaciones o recomendaciones de países de todo el mundo prohibieron la fecundación *in vitro* interespecífica (heteróloga)... y a pesar de ello este ensayo citogenético de calidad de los espermatozoides se siguió utilizando. Sin embargo, dos años más tarde la Recomendación 1046 (1986) del Consejo de Europa (24 Septiembre 1986), en el punto 14.A.iv., prohíbe “la fusión de gametos humanos con los de otros animales”, aunque añade: “el test del hámster para el estudio de la fertilidad masculina podría considerarse como una excepción, bajo estricta regulación”. Incluso se ha aconsejado su posible utilización en los programas de inseminación artificial como una evaluación más de la calidad del semen de los donantes.

Aún más, la Ley 35/1988 española sobre “Técnicas de reproducción asistida” en su Artículo 14º.4. dice: “Se autoriza el test del hámster para evaluar la capacidad de fertilización de los espermatozoides humanos, hasta la fase de división en dos células del óvulo del hámster fecundado, momento en el que se interrumpirá el test. Se prohíben otras fecundaciones entre gametos humanos y animales, salvo las que cuenten con el permiso de la autoridad pública correspondiente, o en su caso de la Comisión Nacional multidisciplinar si tiene competencias delegadas”.

Aunque se trate de encubrir con eufemismos biológicamente inaceptables (“... hasta la fase de división en dos células del óvulo del hámster fecundado...”), la realidad es que mediante la técnica utilizada se obtienen cigotos que son híbridos interespecíficos humano-hámster, lo cual, en mi opinión, es éticamente rechazable. Además ¿no sería mucho más fácil, puesto que las especies son evolutivamente más próximas, hacer lo mismo con ovocitos de chimpancé, orangután, gorila, etc.? El artículo de la ley española habla de la posibilidad de autorizar “otras fecundaciones entre gametos humanos y animales”. Los problemas éticos que plantea este artículo de nuestra legislación son, a mi juicio, muy importantes. En este contexto, es interesante mencionar que, de forma análoga, se está realizando ya también el “test porcino” (fecundación de ovocitos de cerdo con espermatozoides humanos). En España, la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida ha informado favorablemente dicha técnica.

En relación con el test del hámster, también me parece oportuno señalar aquí—a propósito de las palabras utilizadas en el articulado de la ley española (“... hasta la fase de

división en dos células del óvulo de hámster fecundado”, en lugar de la realidad biológica “embrión interespecífico humano-hámster en estadio de dos células”)— la importancia que tienen los cambios de palabras sobre los cambios de actitudes (o, al revés, los cambios de actitudes se justifican con cambios de palabras) y las consecuencias éticas que de tales cambios se pueden derivar. Tal es, en mi opinión, el caso, por ejemplo, de utilizar el “pre-embrión” en vez de “embrión preimplantatorio” o “embrión de 2, 4, ... células” en la problemática ética de la fecundación *in vitro* y la manipulación de embriones.

Otro ejemplo similar es el criterio adoptado por muchos científicos de considerar que el proceso de fecundación humano termina cuando concluye la primera división celular y los juegos cromosómicos de origen materno y paterno quedan reunidos en una membrana nuclear común. Por tanto, el cigoto en estadio de dos pronúcleos podría ser manipulado porque todavía —dicen— no ha terminado el proceso de fecundación y no se puede considerar como una nueva entidad —un *tertium*— producto de la fecundación de dos entidades distintas: los gametos masculino y femenino. Así, en aquellos países en los que la legislación prohíbe la congelación de embriones no hay inconveniente en congelar los cigotos en estadio de dos pronúcleos “porque se dice que la fecundación todavía no ha terminado”.

Como se desprende de lo anteriormente expuesto, y tal como decía antes, el caso del test del hamster es un claro ejemplo de cómo las normas éticas y jurídicas van por detrás de los hechos científicos. Se trata de justificar éticamente o regular jurídicamente lo que ya es una realidad en el campo de la Biomedicina. Una realidad que posiblemente los científicos no estarían dispuestos a abandonar.

Decía antes que normalmente los hechos biomédicos van por delante de las normas éticas y jurídicas. Una excepción a esa norma general ha sido el caso de la clonación humana, dado que se ha producido una reacción en la sociedad y en la propia comunidad científica condenando éticamente (por ejemplo, la Declaración Universal de la UNESCO de 1997 sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos) y prohibiendo jurídicamente la clonación reproductiva humana (por ejemplo, el Convenio relativo a los Derechos Humanos y la Biomedicina, Convención de Asturias de 1997) antes de que fuera una realidad experimental.

2.3. *El debate social interdisciplinar: El Proyecto Genoma Humano*

Sin embargo hay que decir con esperanza que en algún caso la situación está cambiando porque la discusión y valoración interdisciplinares desde los puntos de vista científico, ético, jurídico, social, teológico, etc. se está produciendo a la par, o incluso antes, de que el hecho científico esté consumado de forma irreversible. Esto es lo que está ocurriendo con el Proyecto Genoma Humano: por ejemplo, en los Estados Unidos se decidió que un 3-5% del presupuesto científico se dedicara al estudio de sus implicaciones éticas y sociales y su actitud ha sido imitada por otros países (Canadá y la Comunidad Europea han decidido asignar el 7-8%). Como consecuencia se vienen multiplicando en todo el mundo las reuniones interdisciplinares, pudiendo destacar las celebradas en Valencia en 1990, donde se trataron aspectos éticos (“II Workshop on International Cooperation for the Human Genome Project: Ethics”) y en Bilbao en 1993, donde se

trataron aspectos jurídicos (“International Workshop on Human Genome Project: Legal aspects”). Ambas reuniones fueron promovidas por el Prof. Santiago Grisóla..

Por su interés, se incluye aquí la Declaración del Consejo de la Human Genome Organization (HUGO) sobre los principios de actuación en la investigación genética relacionada con el genoma humano:

DECLARACIÓN SOBRE LOS PRINCIPIOS DE ACTUACIÓN EN LA INVESTIGACIÓN GENÉTICA

Aprobada por el Consejo de HUGO (Human Genome Organization)
en Heidelberg (República Federal de Alemania), 21 de marzo de 1996

El Proyecto Genoma Humano (PGH), propuesto en la década de los ochenta e iniciado formalmente en 1990, tiene como meta específica la identificación de todos los genes humanos y la secuenciación del genoma completo. La culminación del PGH en los 15 años previstos proporcionará un libro de consulta para médicos y biólogos. No obstante, en este espacio de tiempo no se conocerá la función de todos los genes, aislada o conjunta, ni se habrá definido la variación existente a nivel mundial de los genes.

El Proyecto Diversidad del Genoma Humano (PDGH) es una empresa científica internacional que complementa el PGH mediante el examen de la variación genética existente en la especie humana a través del análisis del ADN de poblaciones, familias e individuos en todo el mundo. El PDGH promete ayudarnos a comprender la unidad fundamental del género humano, la historia biológica humana, los movimientos de población y la propensión o resistencia a las distintas enfermedades humanas. El PGH, el PDGH y otras investigaciones genéticas han suscitado una serie de preocupaciones:

- El temor a que la investigación del genoma pueda conducir a la discriminación y estigmatización de personas y poblaciones, y ser utilizada para fomentar el racismo.
- La pérdida del acceso a los descubrimientos con fines de investigación, especialmente debido a la concesión de patentes y a la mercantilización.
- La reducción de los seres humanos a sus secuencias de ADN y la atribución de los problemas sociales y otros problemas humanos a causas genéticas.
- La falta de respeto a los valores, tradiciones e integridad de poblaciones, familias e individuos.
- Un compromiso insuficiente de la comunidad científica con la sociedad en la planificación y desarrollo de la investigación genética.

El Consejo de la Organización del Genoma Humano (HUGO) solicitó a su Comité de Aspectos Éticos, Jurídicos y Sociales de la Investigación del Genoma Humano (HUGO-ELSI) la elaboración de directrices y procedimientos que abordaran estas preocupaciones y garantizaran el respeto de principios éticos a medida que avancen el PGH y el PDGH.

El Comité HUGO-ELSI ha basado sus recomendaciones en los cuatro principios siguientes:

1. Reconocimiento de que el genoma humano es parte del patrimonio común de la humanidad.
2. Observancia de las normas internacionales de derechos humanos.
3. Respeto a los valores, tradiciones, cultura e integridad de los participantes.
4. Aceptación y defensa de la dignidad y libertad humanas.

El Comité HUGO-ELSI recomienda que:

- La competencia científica sea un requisito previo esencial de la investigación ética. Deberá incluir la formación, la planificación, las pruebas experimentales y de campo, y el control de calidad pertinentes.
- La comunicación no sólo sea científicamente exacta, sino también comprensible para la población, familias y personas interesadas, y tenga muy en cuenta el contexto social y cultural de las mismas. La comunicación es un proceso recíproco; los investigadores deben esforzarse en entender y para ser entendidos.
- Previamente al reclutamiento de los posibles participantes deberá existir un procedimiento de consulta, el cual deberá mantenerse durante toda la investigación. Las normas culturales difieren, como diversas son las percepciones de la salud, la enfermedad y la minusvalía, de la familia, y de la posición e importancia del individuo.
- Las decisiones informadas mediante las cuales se otorgue el consentimiento para participar podrán ser individuales, familiares o a nivel de comunidades y poblaciones. Es de crucial importancia la comprensión de la naturaleza de la investigación, sus riesgos y beneficios, y de cualesquiera alternativas. En determinadas circunstancias y con la debida autorización, la realización de pruebas anónimas con fines epidemiológicos y de control podrá constituir una excepción a la necesidad de obtener el consentimiento.
- Deberá respetarse cualquier opción elegida por los participantes con respecto al almacenamiento u otros usos de los materiales o información obtenidos o procedentes de ellos. la opción de estar o no informado en relación a los resultados o a los descubrimientos incidentales debería ser también respetada. Esta opción vincula tanto a los investigadores como a los laboratorios. En este sentido, los valores personales, culturales y sociales pueden ser respetados.
- Mediante la confidencialidad de la información genética deberá garantizarse el reconocimiento del derecho a la intimidad y la protección frente al acceso no autorizado a la misma. Antes de proceder a ningún muestreo, deberán elaborarse y aplicarse normas relativas a la codificación de la información, los procedimientos para el acceso controlado y la transmisión y conservación de muestras e información. Deberá prestarse especial atención a los intereses reales o potenciales de los familiares.
- La colaboración entre individuos, poblaciones e investigadores, así como entre programas, para que el flujo e intercambio de información, al igual que el acceso a la misma, sean libres es esencial no sólo para el progreso científico, sino también para el beneficio presente o futuro de todos los participantes. Deberá facilitarse la cooperación y coordinación entre países industrializados y países en vías de desarrollo. Un enfoque integrado y la normalización de requisitos y autorizaciones es esencial para garantizar una colaboración viable y la comparación de resultados.
- Deberá revelarse cualquier conflicto de intereses, real o potencial, en el momento en que se comunique la información y antes de que se alcance un acuerdo. Dichos conflictos reales o potenciales deberán ser examinados asimismo por una comisión ética antes del inicio de cualquier investigación. La sinceridad y la imparcialidad son las piedras angulares de la investigación ética.
- Deberá prohibirse que se incentive indebidamente, por medio de remuneración, la participación de personas, familias y poblaciones. En esta prohibición no se incluirán, sin embargo, los acuerdos con personas, familias, grupos, comunidades o poblaciones en los que se prevea la transferencia de tecnología, actividades de formación a nivel local,

la constitución de sociedades conjuntas, la prestación de atención sanitaria o la aportación de infraestructuras en el ámbito informativo, el reembolso de costes o la posible utilización de un porcentaje de cualesquiera cánones derivados de derechos de propiedad industrial con fines humanitarios.

- Es esencial la supervisión, vigilancia y control permanentes para la implantación de estas recomendaciones. En estas actividades de supervisión deberán participar, cuando fuere posible, representantes de los participantes en la investigación. En efecto, sin un proceso de evaluación continua no podrá soslayarse la posibilidad de que se produzcan duplicidades, explotación, abandono y abusos por parte de todos. Al igual que la competencia científica, la supervisión permanente es absolutamente necesaria para el respeto a la dignidad humana en el ámbito de la colaboración internacional en la investigación genética.⁵

3. Sacralización y cosificación en la investigación genética humana

Dentro de la investigación genética humana se han producido dos situaciones extremas: por un lado, la sacralización del ADN humano y, por otro lado, la cosificación del embrión humano

3.1. La sacralización del ADN humano

El desarrollo de la tecnología de los ácidos nucleicos a partir de la década de los setenta ha hecho tangibles a los abstractos factores hereditarios mendelianos: los genes son secuencias más o menos largas que se pueden identificar y aislar de entre todo el ADN que constituye el genoma de un organismo. La enorme potencialidad de la Genética Molecular actual radica, precisamente, en la posibilidad de “tocar” los genes y, en consecuencia, manipularlos, no en el sentido peyorativo del término, sino en el de “operar con las manos o con cualquier instrumento”.

La importancia del ADN como portador de la información genética puede conducir en el caso del ADN humano a una especie de sacralización que pueda condicionar la valoración ética de algún tipo de manipulación genética humana como pueden ser la transferencia de genes humanos a especies no humanas, la alteración del denominado “patrimonio genético humano” o las patentes de genes humanos.

a) Transferencia y utilización de genes humanos en especies no humanas

En un contexto bioético se puede hacer una valoración general sobre la introducción de genes humanos en organismos no humanos. De hecho, la situación creada por la obtención de animales transgénicos (ratón, conejo, oveja, cerdo,...) portadores de genes humanos puede presentar un matiz ético diferente en relación a las técnicas clásicas de la ingeniería genética molecular en las que, incorporando genes humanos a vectores

⁵ (Declaración basada en el Documento de Consulta “Aspectos Éticos de la Colaboración Internacional en la Investigación del Genoma Humano: El Proyecto Genoma Humano y el Proyecto Diversidad del Genoma Humano”. Bartha Maria Knoppers, Doctora en Derecho, Miembro del Comité HUGO-ELSI; Marie Hirtle, Lic. en Derecho, y Sebastien Lormeau, Lic. en Ciencias, 1995).

apropiados, se introducen en células bacterianas para su posterior expresión y producción de proteínas humanas, utilizando la célula bacteriana como factoría natural.

La nueva cuestión ética que se podría plantear es si hay que valorar de forma distinta el hecho de que en la célula bacteriana se producen proteínas humanas que la bacteria no utiliza para su propio crecimiento frente a la situación de los animales transgénicos en los que el producto génico humano (por ejemplo, la hormona de crecimiento) es utilizado eficazmente por el organismo animal. ¿Es que, acaso, los genes humanos —en definitiva, un fragmento de ADN— tienen un carácter sagrado? ¿Podría plantearse asimismo la posibilidad de que determinados genes humanos merecieran una valoración ética diferente al resto?. De hecho, hasta ahora no se ha conseguido identificar secuencias específicas del ADN humano responsables de las diferencias de la singularidad humana frente a cualquier otra especie animal.

Teniendo en cuenta el concepto biológico de especie en la que cada acervo génico forma combinaciones armoniosas resultado de una coadaptación evolutiva, algunos autores (por ejemplo, Suzuki y Kundtson) consideraban que hasta que no comprendamos mejor el alcance del intercambio genético entre especies con parentesco lejano en la naturaleza, deberían considerarse las fronteras evolutivas como indicadores provisionales de zona de peligro potencial para la transferencia de genes entre especies. Sin embargo, hoy en día está perfectamente aceptada la utilización de mamíferos transgénicos como biorreactores para producir proteínas terapéuticas humanas en la leche de las hembras en las denominadas “granjas farmacéuticas”. En este caso, la factoría que era la célula bacteriana ha dado paso a las células de las glándulas mamarias de los mamíferos.

b) *La alteración del patrimonio genético humano*

Existe un consenso unánime de que el genoma humano no debe ser genéticamente modificado en la línea germinal de las personas, de manera que si se utilizan técnicas de modificación genética —por ejemplo, la terapia génica— estas no deben afectar a las generaciones futuras, sino que deben quedar en el propio individuo en el que se aplican tales técnicas, como es el caso de la terapia génica somática. 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 terapia génica germinal.

Por su parte, el *Convenio relativo a los Derechos Humanos y la Biomedicina* (Convenio Europeo de Bioética) de 1997 establece en su Artículo 13 que “únicamente podrá efectuarse una intervención que tenga por objeto modificar el genoma humano por razones preventivas, diagnósticas o terapéuticas y sólo cuando no tenga por finalidad la introducción de una modificación en el genoma de la descendencia”. Por tanto, queda prohibida la TG germinal.

En el presente contexto es interesante volver a mencionar que los NIH obtuvieron en Estados Unidos en 1995 la patente de la técnica de TG somática *ex vivo* puesta a punto en 1990 por los Dres. Anderson, Blaese y Rosenberg. En cambio, la técnica de TG germinal no correrá, posiblemente, la misma suerte. De hecho, en la Directiva del Parlamento Europeo y del Consejo, relativa a la protección jurídica de las invenciones biotecnológicas

aprobada en Julio de 1998, se consideran 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).

c) *El genoma humano, ¿patrimonio de la Humanidad?: Patentes de genes humanos*

Entre las implicaciones éticas, jurídicas y sociales surgidas con el desarrollo científico del Proyecto Genoma Humano, la cuestión de la patentabilidad de los genes humanos ha sido motivo de controversia. Por un lado, parece que la mayoría de la comunidad científica y otros estamentos sociales consideran que los genes humanos no son patentables, argumentando que son “patrimonio de la naturaleza humana”; por otro lado, sin embargo, la presión económica es cada vez más fuerte y reclama los legítimos beneficios como estímulo y consolidación de la investigación. A este respecto resulta muy ilustrativa la Declaración de Bilbao de 1993, correspondiente a la reunión sobre “El Derecho ante el Proyecto Genoma Humano”, organizada por el Dr. Santiago Grisolia, que en su Preámbulo indica que

“... los problemas surgidos sobre la patentabilidad de ciertos descubrimientos o inventos genéticos demandan, con urgencia, la configuración, legal o jurisprudencial, de un nuevo concepto que compagine la justa retribución del inventor o descubridor y el interés de la sociedad en general por la divulgación del descubrimiento”.

De hecho, uno de los ocho grandes temas tratados en dicha reunión fue el de la “patentabilidad de los genes y secuencias humanas, fijando límites justos a los derechos de propiedad y a los legítimos beneficios económicos, para estimular y consolidar la investigación”⁶

¿Por qué interesa patentar genes humanos? ¿cuál es la razón económica? Una razón podría ser la siguiente: los investigadores o instituciones que patentaran la secuencia total o parcial de un gen determinado podrían ser acreedores de los derechos que se derivan de tal conocimiento para la obtención de fármacos mediante el proceso de “genética inversa”; es decir, el conocimiento de la secuencia total o parcial del gen permite inferir la proteína (o una parte de ella) para la que codifica y, mediante anticuerpos monoclonales e inmunofluorescencia, determinar el lugar del organismo donde tal proteína actúa, permitiendo así contrarrestar o suplir su efecto con el fármaco adecuado. Habida cuenta que la comercialización de un fármaco nuevo puede tardar de diez a doce años y tener un costo de inversión de 400 a 500 millones de dólares, se explica el interés que pueden tener las compañías farmacéuticas en proteger su investigación por medio de las patentes. A este respecto, puede ser un dato interesante conocer que la compañía privada Celera Genomics, dirigida hasta hace poco por el Dr. J. Craig Venter y líder en el desarrollo del Proyecto Genoma Humano, recibe una subvención anual superior a los 900 millones de dólares por parte de diferentes multinacionales de la industria farmacéutica que, obviamente, desearán rentabilizar legítimamente su inversión.

⁶ Ver Fundación BBV Documenta, 1994.

En la controversia sobre la patentabilidad de los genes humanos hay que considerar por separado el rechazo basado en reparos de tipo técnico-jurídico (como los mencionados anteriormente) y el rechazo basado en razones éticas. Muchas veces se cae en el defecto de mezclar en la discusión los razonamientos técnicos con los éticos, y eso produce confusión.

¿Qué decir desde el punto de vista ético? ¿Realmente atenta a la dignidad humana o a la inviolabilidad del patrimonio genético de la humanidad el hecho de patentar la secuencia de bases de un gen humano? Yo me atrevería a decir que no; otra cosa sería querer patentar a un ser humano completo como se han patentado bacterias o ratones. Patentar un gen humano puede no significar más que patentar un procedimiento de obtención de ciertos fármacos; lo malo podría ser el exceso de poder económico que tuviera una institución o una empresa multinacional de ingeniería genética que acumulara las patentes de muchos miles de genes humanos. Pero esta situación no significa, ni mucho menos, que alguien pudiera decir a una persona: usted me pertenece porque yo lo he patentado. No obstante, algunos consideran que el intentar patentar la secuencia de genes humanos es una afrenta a la dignidad humana.

En la dialéctica de la controversia, algunos científicos, como el propio Venter, argumentan que el patentar genes humanos no equivale a patentar materia viva puesto que el poner un conjunto de genes humanos en un tubo de ensayo no engendraría vida y que, además, los genes —en definitiva, un fragmento más o menos largo de ADN— se pueden sintetizar químicamente en el laboratorio. En este caso se trataría simplemente de patentar una molécula química y todos sabemos que eso es perfectamente posible.

Abundando en estas ideas, la propia Oficina Europea de Patentes —en su respuesta a las objeciones morales presentadas por los oponentes a la patente que incluye fragmentos de ADN que codifican para la proteína humana, la Relaxina H2— decía: “debemos hacer hincapié una vez más en que las patentes de un ADN que codifica para un gen humano no confieren a sus propietarios ningún derecho sobre los seres humanos...”, añadiendo además que “el ADN no es vida”; por tanto, una patente de un gen humano no equivale a patentar vida: “Aunque pudieran clonarse (e incluso patentarse) todos los genes del genoma humano sería imposible reconstruir un ser humano a partir de sus genes”⁷.

Por otro lado, habría que tener en cuenta que, dado que los genes en estado natural están constituidos por exones e intrones, lo que está en litigio no es la verdadera secuencia de los genes humanos completos tal como se encuentran en su estado natural en las células, sino únicamente de la parte que corresponde a los exones ya que por el momento lo que se pretende es patentar “secuencias expresadas” (ESTs). ¿Puede, por tanto, mantenerse con pleno rigor que se trata de un descubrimiento y no de una invención como sostienen los que dicen que “la naturaleza no se inventa”? Yo no lo veo tan claro.

Muchos expertos no consideran ética la patentabilidad de una secuencia de ADN humano per se por cuanto puede impedir el libre acceso al conocimiento de la base genética del mundo natural que es indispensable para la creatividad investigadora. Sin embargo, tales expertos consideran que la secuencia de un gen humano puede ser patentada una vez que, siendo conocida su función, pueda ser integrada en un proceso (por ejemplo,

⁷ (Byk, 1996).

un test diagnóstico) o en un producto (medicamento). De hecho, según Thomas et al. (1996), entre 1981 y 1995 se han concedido 1.175 patentes mundiales de secuencias de ADN humano, con una media de tres secuencias por patente. Las secuencias patentadas son de tipo muy variado: desde cebadores (primers) para uso diagnóstico a genes quiméricos contruidos artificialmente para sintetizar moléculas híbridas de interleuquina e interferón. De tales patentes, un 76% fueron concedidas a 213 compañías del sector privado (la mayoría norteamericanas o japonesas, en proporciones equivalentes), un 17% a instituciones públicas (la mayoría de los Estados Unidos) y un 7% a título individual. Solamente las Oficinas de Patentes de Europa (EPO), Estados Unidos (USPO) y Japón (JPO) tienen registradas un número significativo de patentes, siendo digno de señalar que la EPO reúne un 50% del total mundial de patentes de ADN humano de las que un 40% son propiedad norteamericana, un 36% japonesas y sólo un 24% europeas. En la EPO, el 80% de las patentes pertenecen a compañías privadas. Por otro lado, resulta sorprendente que las patentes de secuencias de ADN humano concedidas por la USPO sólo representen un 16% del total cuando los Estados Unidos figuran a la cabeza mundial en la investigación genómica humana; ello puede ser atribuido posiblemente al retraso motivado por la acumulación de solicitudes de patentes biotecnológicas ocurrida durante la década pasada.

Dejando a un lado los aspectos técnico-legales de si las “secuencias expresadas” (ESTs) de Venter son o no patentables porque no se conoce en principio su utilización, sí me parece importante desde un punto de vista ético ir al fondo de la cuestión. Si patentar la secuencia de un gen humano es intrínsecamente malo porque la secuencia es “propiedad de la naturaleza humana”, entonces tan contrario a la ética sería patentar las ESTs de Venter como los varios miles de secuencias correspondientes a las 1.175 patentes ya existentes y aceptados por las Oficinas de Patentes de Estados Unidos, Europa y Japón a los que se ha hecho referencia anteriormente. Por otro lado, si estas secuencias patentadas han sido éticamente aceptadas por la comunidad científica y por la sociedad ¿no podría tomarse como un escándalo farisaico el rechazo actual a la solicitud de patentes de Venter en virtud de una supuesta valoración ética negativa?

Parece claro que las posturas institucionales son mayoritariamente contrarias a la patentabilidad de los genes humanos. No obstante, en una valoración ética objetiva habría que plantearse –y eso sería lo fundamental– si tales patentes atentan contra la dignidad, la libertad, la integridad o la vida humanas. Si la respuesta es negativa –y a mi juicio lo es– habría que aceptar como ética la patentabilidad de los genes humanos. Al hacer estas afirmaciones soy consciente de que voy contracorriente, pero así lo pienso.

3.2. *La cosificación del embrión humano*

En el tema de la experimentación con embriones humanos hay que reconocer con Testart (2000) que el debate está situado entre la sacralización y la cosificación del embrión humano⁸: el embrión humano, desde su más inmediato principio, es intocable o, por el contrario, el embrión humano, durante sus primeros 14 días de existencia, es absolutamente manipulable.

⁸ Lacadena, 2001 b

Las líneas posibles de investigación con embriones humanos se pueden agrupar en los siguientes tipos:

1. Mejora de las técnicas de fecundación in vitro
2. Desarrollo embrionario temprano normal y patológico: Estudio de los mecanismos de diferenciación y morfogénesis
3. Diagnóstico genético pre-implantatorio
4. Técnicas interceptivas y contraceptivas
5. Mecanismo de implantación: diálogo embrión - endometrio
6. Terapia génica embrional somática o germinal
7. Estudio de las propiedades y aplicaciones de las células troncales pluripotentes de la masa celular interna (MCI) del blastocisto.

Estas investigaciones pueden realizarse con embriones procedentes de distintas fuentes⁹:

1. Embriones sobrantes de programas de fecundación in vitro (FIV), con el consentimiento de las personas comprometidas en el proyecto parental
2. Embriones creados expresamente para la investigación de procesos patológicos de que están afectadas las parejas donantes
3. Embriones creados a partir de gametos donados para la investigación, fuera del contexto de un proyecto parental
4. Embriones somáticos obtenidos por clonación mediante transferencia de núcleos

Por su trascendencia y actualidad, de los posibles tipos de experimentación con embriones antes mencionados, únicamente se hará referencia a la utilización de las células troncales pluripotentes de embriones gaméticos o de embriones somáticos (clonación terapéutica)¹⁰.

a) *Células troncales embrionarias*

La utilización de la *terapia celular*, basada en la transferencia de células o tejidos a los tejidos u órganos dañados, es una de las grandes esperanzas de la Medicina del futuro (*Medicina Regenerativa*)¹¹. El establecimiento de cultivos celulares de tejidos humanos en el laboratorio es a veces difícil y en determinados casos incluso imposible. Por ello, desde el punto de vista clínico sería innegable el avance que supondría la posibilidad de poner a punto técnicas que permitieran obtener cualquier tipo de cultivos de tejidos y, acaso, de órganos. En este contexto, no cabe duda que el uso de las células troncales puede resultar fundamental.

Como señalan Casado y Egozcue (2000), el período embrionario no es ya solamente una etapa hacia la reproducción, sino que también puede ser fuente de vida para los ya vivientes, puesto que las células troncales pluripotentes de la masa celular interna

⁹ Casado y Egozcue, 2000

¹⁰ Lacadena, 2001 a, 2002 a

¹¹ ver Committee on the Biological and Biomedical Applications of Stem Cell Research, 2001

(MCI) del blastocisto (*embryonic stem cells, células ES*) pueden facilitar el establecimiento de cultivos de tejidos aplicables en una terapia celular clínica.

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 dañados¹². ¿De dónde pueden obtenerse las células ES? Esencialmente de tres fuentes: 1) de embriones producidos por FIV con el único propósito de obtener cultivos de tejidos a partir de las células de la masa celular interna (MCI) del blastocisto; 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 clonación no reproductiva con fines terapéuticos.

- Aspectos éticos y legales de la utilización de las células troncales embrionarias

ASPECTOS ÉTICOS

En primer lugar habría que diferenciar dos situaciones en cuanto al origen de los embriones: que sean producidos *ex profeso* con tal fin mediante FIV o que se trate de *embriones sobrantes* de un programa de FIV. Es evidente, no obstante, que en ambos casos se trata de utilizar las células de la MCI del blastocisto para tratar de establecer los cultivos de células diferenciadas, con la consiguiente destrucción del embrión.

Es obvio que en el juicio ético de estas situaciones, el punto de partida estará condicionado por la valoración que se tenga *a priori* sobre el “estatuto del embrión” durante los primeros catorce días de desarrollo cuando todavía no tiene fijadas las propiedades de unicidad (ser único e irreplicable) y de unidad (ser uno solo) que determinan su individualidad. Por ello, para unos la clonación no reproductiva será éticamente aceptable mientras que para otros será rechazable.

Desde el punto de vista ético parece que es mayoritaria la posición contraria a la creación de embriones con el propósito de ser utilizados en la técnica mencionada. Sin embargo, cuando se trata de embriones sobrantes la reflexión ética puede variar aunque en ningún momento se olvide el punto de partida antes mencionado del estatuto del embrión.

En mi opinión, lo mejor sería que los programas de FIV se llevaran a cabo sin producir embriones sobrantes, de manera que prevaleciera esa prioridad frente al de eficacia médica que normalmente se utiliza. En algún país, como Alemania, la ley obliga a transferir al útero materno todos los embriones obtenidos. Sin embargo, dado que en la mayoría de los casos eso no ocurre, la pregunta es ¿cuál podría ser el destino de los embriones sobrantes de un programa de FIV? El mejor, sin duda, la utilización por sus propios progenitores o, en su defecto, la utilización por otras parejas si la ley lo permitiera. Dado que estas alternativas no han logrado evitar la existencia de los embriones sobrantes, la cuestión que se plantea es qué hacer con ellos: ¿dejarlos en el “limbo” de la congelación para siempre? ¿destruirlos cuando lo manden los plazos legalmente establecidos? ¿utilizarlos en experimentación o con fines terapéuticos?

¹² Thomson et al., 1998; Gearhart, 1998

En la valoración ética de este problema debe tenerse en cuenta que se trata de decidir entre dos alternativas posibles: destruir por imperativo legal el embrión interrumpiendo su crioconservación (en la legislación española vigente es de cinco años) o provocar su destrucción utilizándolo en investigación básica o aplicada, como puede ser la utilización de las células pluripotentes de su MCI para establecer determinados cultivos de tejidos. Muchos consideran que la preferencia por la utilización de los embriones sobrantes con fines de investigación antes que su destrucción directa ("muerte natural") provocada por el cese de su conservación no se considera incompatible con el respeto y la protección que merece en todo caso el embrión humano, garantizando las condiciones y requisitos de desarrollo de la investigación de acuerdo con la Convención Europea sobre los Derechos Humanos y la Biomedicina. Por otro lado, aunque salvando las distancias, hay quien compara esta situación con la de la experimentación con un enfermo terminal por el hecho de que está condenado a morir.

En cualquier caso, siempre habría que vigilar que no se cayera en la grave picaresca de fomentar la producción de embriones sobrantes en programas de FIV pensando en la posible utilización de sus células ES.

Tal como se recoge en el I Informe Anual de la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida (CNRHA) (1998), en España se estima que hay más de 25.000 embriones sobrantes congelados, de los que una cierta proporción (en torno a un 15%) han sobrepasado los plazos legales de conservación y que, por tanto, deberían ser destruidos. La CNRHA elaboró un *II Informe Anual* en el año 2000 para abordar el problema de los embriones sobrantes que fue hecho público el 26 de noviembre de 2001. A continuación se incluyen los razonamientos éticos y jurídicos que se incluyen en el Resumen, así como las Conclusiones o recomendaciones del Informe:

Resumen y conclusiones

[...]

Aspectos Éticos

— Desde el punto de vista ético, hay una coincidencia general entre la mayoría de los países en establecer el inicio de la individualidad a partir del día 14 del desarrollo embrionario. Esta valoración tiene su base en la consideración de algunas cualidades específicas del embrión producidas a partir de esa fecha, a los que se ha hecho referencia en el apartado anterior. Los nuevos hallazgos biológicos en esas primeras fases del desarrollo citado no han puesto en cuestión hasta ahora esa valoración general, y existe un consenso general entre la mayoría de los países en sustentar las regulaciones de las actuaciones con los embriones en las características y plazos citados.

— Es asimismo común la consideración del embrión en esas fases como un bien que merece una especial protección y valoración. Por el contrario, no hay acuerdo en el grado de respeto y protección que merece el embrión en esas fases, que para algunos grupos sociales debe ser de intensidad idéntica al requerido por cualquier persona humana, mientras que para otros debe ser diferente. Estas distintas valoraciones se dan también en la sociedad española.

— El carácter antagónico de algunas de las valoraciones citadas entre puntos de vista distintos es de unas características que han impedido hasta ahora en cuantos foros se ha planteado

lograr un acuerdo sobre la naturaleza y el estatuto jurídico del embrión. Como consecuencia, la solución de cuantos problemas deben partir de la consideración que debe otorgarse al embrión en esas fases no han podido ser resueltos mediante el acuerdo previo sobre los aspectos citados.

La otra vía posible de abordar estas cuestiones es la de tratar de llegar a acuerdos mínimos comunes entre los diferentes puntos de vista e ideologías sobre los problemas concretos, a medida que estos se vayan planteando. Este tipo de acuerdos sólo es posible mediante el debate permanente en instituciones y grupos como el constituido por esta misma Comisión.

Para contribuir a resolver el problema de los embriones congelados, la Comisión ha adoptado el segundo de los métodos citados, tratando de alcanzar la definición de unos criterios éticos que resulten aceptables para una proporción mayoritaria significativa de la sociedad española respecto a esta cuestión

— La Comisión estima que la sociedad española comparte la consideración del embrión como un bien protegible, y cuya protección debe ser tenida en cuenta en cuantas actuaciones se realicen con ellos. Sin embargo, considera mayoritariamente que esa protección, que no es idéntica a la que requiere la persona humana, no resulta vulnerada si se admite la posibilidad de investigación con los que resulten “sobrantes” de las técnicas de reproducción humana asistida como *solución última a su destino, alternativa al cese de su conservación. A esa alternativa debe llegarse una vez descartada su transferencia, sea a su progenitora o a otras mujeres a las que pudieran donarse, con el consentimiento de los progenitores* [la cursiva es mía], y con el control de las investigaciones desarrolladas por parte de esta Comisión Nacional, entre cuyas funciones se incluye el desempeño de esas tareas, y de comisiones locales de los centros en los que se desarrollen, cuya misión es la comprobación y el seguimiento de los requisitos precisos para el desarrollo de esas investigaciones. Por otra parte, las investigaciones a que se sometieran a los embriones en las condiciones citadas deben ser de interés científico relevante como para justificarse, y carecer de carácter predominantemente lucrativo, todo lo cual debe ser controlado por los comités y comisiones a que se ha hecho referencia.

Esta consideración se refiere a embriones in vitro de menos de 14 días de desarrollo desde la fecundación, excluyendo de ese cómputo los plazos en los que los embriones hubieran permanecido congelados. Y resulta compatible con los criterios mantenidos en diferentes países de nuestro entorno, y en el Convenio Europeo de Biomedicina.

Aspectos Jurídicos

— Desde el punto de vista jurídico, la situación respecto a la posibilidad de utilizar embriones viables para investigación, en las condiciones y con las limitaciones señaladas, es variable en distintos países. En todo caso, como consecuencia de las nuevas perspectivas de investigación abiertas, se trata de una cuestión en debate en el seno de la Unión Europea y en la mayoría de los países desarrollados de nuestro entorno.

— En España, la Ley 35/1988, que constituye la legislación de referencia, limita la posibilidad de investigación a embriones no viables, y excluye cualquier otra clase de investigación que no tenga carácter diagnóstico o terapéutico con embriones viables.

— La Comisión se ha planteado qué procedimiento sería adecuado seguir si se quisiese abrir la posibilidad de desarrollar investigaciones con embriones “sobrantes” en las condiciones citadas.

Una de las posibilidades debatidas ha sido la interpretación del concepto de viabilidad, entendiendo que un embrión no es viable en todo caso si no va a ser implantado. El seguimiento de esa vía tiene como inconveniente que el término “viabilidad” es un concepto muy

preciso desde el punto de vista biológico. La interpretación del concepto de viabilidad por parte del Tribunal Constitucional está igualmente restringida a los criterios biológicos, y lo mismo se deduce de la lectura de algunos de los preceptos de la Ley 35/1988 de Reproducción Humana Asistida. Por otra parte, si no existieran esos pronunciamientos constitucionales, no parece tampoco que una vía de interpretación de los términos como la indicada, susceptible de ser sometida a un debate teórico, proporcione en la práctica márgenes de seguridad legal suficientes a quienes deberían llevar a cabo esas actuaciones. Y, finalmente, se considera que una cuestión relevante para la sociedad y que afecta a la sensibilidad y los criterios de muchos ciudadanos, como es la indicada, no debe ser sustraída al pronunciamiento más explícito por parte del legislador.

Por las razones indicadas, la Comisión considera que, una vez aceptada la práctica de las actuaciones referidas desde el punto de vista ético, la vía más adecuada de reconocer tales prácticas es introducir esa posibilidad en las normas, modificando éstas con un pronunciamiento expreso de quien representa la voluntad popular, y estableciendo las condiciones que deben ser necesarias para la realización de esas prácticas, en el sentido que han sido descritas, de manera semejante a las que ya están legalmente establecidas para llevar a cabo investigaciones con embriones no viables.

— La reciente Sentencia del Tribunal Constitucional referida a la Ley 35/1988 refrendó la constitucionalidad de ésta en los aspectos relativos a la investigación con embriones basándose, entre otras razones, en los requisitos establecidos para las prácticas de la investigación con embriones no viables, que suponen una garantía de la protección que debe darse al embrión, partiendo de la base de que ésta es diferente de la propia de la persona humana. Dado que la Ley 35/1988 excluye la posibilidad de investigación, salvo para los supuestos diagnósticos o terapéuticos citados, con embriones viables, al proponer una modificación legal que permita la investigación con éstos de manera condicionada al cumplimiento de los requisitos establecidos no se dispone de un pronunciamiento explícito del Tribunal Constitucional respecto a la constitucionalidad de una norma de ese carácter.

A pesar de la referida situación, que sólo podrá resolverse con un pronunciamiento expreso si se llega a dictar una norma como la indicada, la Comisión considera que hay elementos de juicio suficientes como para presumir que, dados los repetidos pronunciamientos del Tribunal Constitucional respecto a la protección del embrión, y que las actuaciones que se proponen serían en todo caso alternativas a la destrucción de los embriones que se encontrarán en las circunstancias repetidamente expresadas, la constitucionalidad de esa norma sería finalmente refrendada.

— Al proponer una modificación legal de las normas vigentes como contribución a la solución del problema que constituyen los embriones congelados, la Comisión es consciente de que aboca esa solución a la adopción de las decisiones legislativas correspondientes, descartando la posibilidad de que pudieran utilizarse otras vías, como la citada, de recomendar una determinada interpretación de las normas.

Ya se han señalado las razones de proponer esa vía de solución. Sin embargo, la importancia del problema requiere que se insista en la necesidad de que se le dé salida al mismo, y que la decisión de hacer las modificaciones legales recomendadas en este informe, así como las que se propusieron en el informe del año anterior, se adopten en el plazo más breve posible o, en todo caso, se promuevan dentro de los mismos plazos otras soluciones alternativas, que la Comisión ha considerado menos recomendables, para resolver las cuestiones citadas.

Recomendación

La Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida considera mayoritariamente que debe hacerse posible la investigación con embriones congelados "sobrantes" de la aplicación de las técnicas de reproducción humana asistida como alternativa a su destrucción, una vez alcanzados los plazos máximos de su conservación, bajo condiciones de consentimiento informado y control institucional que se han desarrollado más ampliamente en otros apartados, y con el establecimiento de las garantías de protección del embrión a las que se refiere el Convenio de Oviedo.

El criterio mayoritario de la Comisión es que esa autorización debe hacerse posible mediante modificación de las leyes que regulan en la actualidad esa cuestión y, en concreto, de la Ley 35/1988, de Reproducción Humana Asistida.. Esa modificación debe unirse a las promovidas por esta misma Comisión en su primer Informe de hace un año respecto a otras cuestiones relacionadas con la reproducción humana asistida, que todavía no se han llevado a cabo.

Se habla mucho de la problemática de la manipulación genética sin que percibamos que, en muchas ocasiones, detrás está la manipulación social. Lo mismo que hace unos años, en el fragor de la batalla del aborto, se utilizaban a veces películas terroríficas para defender la postura antiabortista, en el debate actual de la utilización o no de las células troncales embrionarias en la terapia celular 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 con su presencia pudieran influir en los legisladores. Tampoco es admisible, por ejemplo, cuando se hacen anuncios publicitarios en televisión en los que el actor Christopher Reeve, que encarnó el personaje de Superman, actualmente tetrapléjico como consecuencia de un accidente ecuestre, resurge y se eleva sobre su silla de ruedas como consecuencia de una supuesta terapia celular utilizando células troncales. Insisto que muchas veces se habla de la manipulación genética, pero pocas veces se habla de la manipulación social con que se presentan a la sociedad los avances científicos, tanto a favor como en contra. Me parece una irresponsabilidad, tanto por parte de los medios de comunicación como de los propios científicos que quieren vender su producto, transmitir a los ciudadanos la idea de que las aplicaciones clínicas de los descubrimientos de hoy son para mañana.

ASPECTOS LEGALES

La situación legal es diferente según los países. En lo que sigue haremos referencia solamente a algunos países, tal como se indica a continuación:

Estados Unidos

En Estados Unidos, tras la entrada de la nueva administración Bush, la situación ha quedado estancada, si bien la American Association for the Advancement of Science y la National Academy of Sciences han manifestado su apoyo a la utilización de fondos federales en la investigación con células troncales embrionarias humanas. La presión es grande, tanto en la comunidad científica como en la sociedad. En cualquier caso lo que está en juego es si el fin justifica los medios.

El 9 de Agosto de 2001, el Presidente Bush envió un mensaje televisado a toda la nación en relación con la utilización de fondos federales para investigar con células

troncales y anunció su decisión de no subvencionar tales trabajos y ni siquiera para aquellos que pudieran utilizar células troncales obtenidas en el sector privado. Sin embargo, sí permitiría la subvención de la investigación realizada con las líneas celulares troncales embrionarias (ES) ya establecidas en diversos laboratorios del mundo porque “la decisión de vida o muerte ya había sido hecha”; es decir, se trata de una política de hechos consumados. En un principio se estimaba que hay unas 60 líneas celulares establecidas aunque algunos investigadores rebajan la cifra hasta menos de 30. Además el Presidente Bush anunció la creación de un Consejo, presidido por el bioeticista de la Universidad de Chicago Leon Kass, para vigilar el trabajo sobre células troncales embrionarias y elaborar la correspondiente normativa. Por su parte, los National Institute of Health (NIH) han elaborado un registro total de 72 líneas celulares ES (aunque algunas de ellas son subclones) que podrán ser utilizadas en las investigaciones subvencionadas con fondos públicos, fijándose la fecha tope del 27 de noviembre de 2001 para que los investigadores pudieran hacer sus solicitudes. Tales líneas se mantienen en diez centros públicos y privados en todo el mundo (cuatro en Estados Unidos y el resto repartidos entre Australia, Suecia, Israel e India). No obstante, algunos de esos diez centros dicen que no todas las líneas celulares consideradas por los NIH reúnen las condiciones apropiadas para ser consideradas como líneas celulares ES, rebajando el número hasta unas 25. Por su parte, un informe hecho público en Septiembre de 2001 por la National Academy of Sciences dice que el número de líneas celulares troncales establecidas es insuficiente para el adecuado progreso de la investigación, solicitando que se autorice la creación de nuevas líneas celulares ES. Por otro lado, como era de esperar, ya ha empezado—o se ha intensificado, mejor dicho—la lucha de las patentes de tales líneas celulares. Sin embargo, a pesar de la prohibición presidencial, el Gobernador de California acaba de firmar una ley (septiembre 2002) autorizando la realización de investigaciones con células troncales embrionarias en el Estado de California subvencionadas con fondos públicos. La polémica está servida.

Podría decirse que en los Estados Unidos se utiliza un doble moral en el sentido de que se prohíbe por razones éticas la utilización de fondos públicos para estas investigaciones, pero se tolera que se realicen con fondos privados: si algo es intrínsecamente malo, lo es en ambas circunstancias.

Comunidad Europea

En la Comunidad Europea, el *Group on Ethics in Science and New Technologies* (2000) elaboró un informe a petición del Presidente Prodi en el que se manifiesta en contra de crear embriones ex profeso para utilizar sus células ES y a favor de utilizar los embriones sobrantes. Pero en la Comunidad Europea la situación es más bien rocambolesca, tal como se infiere de lo que a continuación se expresa:

Desde principios del año 2001 ha venido trabajando un Comité del Parlamento Europeo para estudiar diversos aspectos de la “Genética Humana en la Medicina Moderna”, incluyendo temas como la investigación con células troncales y la clonación humana terapéutica. El borrador del informe, conocido como Informe Fiori (*Fiori Report on Human Genetics in Modern Medicine*) era más bien conservador aunque mantenía una postura razonable respecto a los dos temas mencionados. Sin embargo, su paso por el tracto parlamentario lo fue convirtiendo en una “prohibición de todo” como consecuencia de las 550 enmiendas presentadas. En el informe final resultante, se prohibían, no

solamente cualquier subvención con fondos de la UE para investigaciones que implicaran la producción de embriones humanos, sino también “cualquier otra forma de investigación que utilizara embriones humanos”. En relación con las técnicas de clonación, el informe final decía que no se podía hacer distinción entre las técnicas de clonación reproductiva y no reproductiva terapéutica y, seguía argumentando, que el único modo de parar la clonación reproductiva era deteniendo también la clonación terapéutica no reproductiva. Según un comentarista¹³, las deliberaciones de la Comisión realizadas por los expertos durante meses fueron pirateadas por quienes no habían tenido nada que ver con tales deliberaciones. Finalmente, la última semana de noviembre de 2001 el Parlamento Europeo rechazó por amplia mayoría el Informe Fiori (316 votos en contra del informe, 37 a favor y 47 abstenciones).

En Europa la situación es más bien caótica: por un lado, hay países como el Reino Unido que autorizan la investigación con células troncales embrionarias (ES) e, incluso, anuncia la creación de un banco mundial de células ES mientras que, por otro lado, la Unión Europea da marcha atrás en la financiación con fondos comunitarios de proyectos con células troncales embrionarias dentro del VI Programa Marco de Investigación, al menos durante un año (hasta enero de 2004). Hay otros países que prohíben la obtención de las células ES, pero autorizan su importación del extranjero.

En España, recientemente (19 septiembre 2002) la ministra de Sanidad y Consumo se manifestó en contra de la utilización de células ES sin tener en cuenta el II Informe de la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida sobre los embriones sobrantes (Noviembre 2001) y sin esperar a conocer el informe que, al parecer, está preparando la Comisión de Ética de la Ciencia y la Tecnología dependiente del Ministerio de Ciencia y Tecnología.

b) Células troncales procedentes de tejidos u órganos adultos (adult stem cells, AS)

En cualquier caso, hay que tener presente la noticia esperanzadora de que podría ser innecesaria la utilización de la clonación no reproductiva si llegan a hacerse una realidad clínica los datos experimentales que vienen produciéndose de un año a esta parte que parecen indicar la posibilidad de establecer los cultivos de tejidos a partir de células troncales AS que están presentes en los propios órganos adultos. Esto evitaría cualquier problema ético y legal puesto que la manipulación sólo afectaría a las células somáticas del organismo humano sin necesidad de crear un embrión.

En el desarrollo normal del organismo adulto tiene lugar un proceso continuado de división celular para mantener constante el número de células diferenciadas de determinados tejidos que están sometidos a un desgaste natural (daño, enfermedad o muerte celular). Las células que tienen un elevado ritmo de recambio (*turnover*) son reemplazadas a través de un proceso regulado de proliferación, diferenciación y muerte programada (*apoptosis*). Tal es el caso, por ejemplo, de las células troncales hematopoiéticas de la médula ósea y de las células epiteliales de la piel o del intestino delgado. Estos tejidos contienen subpoblaciones de células troncales encargadas de reemplazar a las células diferenciadas de corta vida.

¹³ J. Tizzard, *BioNews@progress.org.uk*, 133: 12 Noviembre 2001

En algunos tejidos u órganos puede haber células troncales capaces de reactivar su programa genético como respuesta a determinadas señales de estimulación y dar lugar a alguno, pero no todos, de los linajes celulares posibles. Es decir, se trataría de *células multipotentes* con un grado potencial de diferenciación inferior al de las células pluripotentes. Tal podría ser el caso de las *células troncales neurales* y de las *células troncales del mesénquima*. Estas últimas pueden proliferar como células indiferenciadas, pero tienen la capacidad de dar lugar a diversos tejidos del mesénquima, tales como el hueso, cartílago, tendón, músculo y estroma medular.

Las *células troncales neurales* están siendo objeto de intensos estudios para el tratamiento mediante trasplante celular de enfermedades neurodegenerativas (trasplante de tejido fetal a cerebros adultos dañados), incluso se pueden modificar genéticamente o inducir la expresión de determinados genes antes de realizar el trasplante al paciente. Tal sería el caso de seleccionar células estimuladas para producir dopamina en tratamientos de la enfermedad de Parkinson. Por otro lado, en 1999, Vescovi y colaboradores¹⁴ demostraron en ratón que células troncales neurales –células multipotentes precursoras de las neuronas, los astrocitos y los oligodendrocitos– podían transformarse en células troncales hematopoiéticas.

En este contexto podría mencionarse también que los mismos grupos de investigación que obtuvieron a la oveja *Dolly* en Edinburgo (PPL Therapeutics) han solicitado la patente de un método que les permitió obtener en vacuno un tejido celular de corazón a partir de células de tejido epitelial, según hizo público en la reunión de la British Society Fertility del mes de febrero de 2001 el Dr. Ron James, managing director de PPL Therapeutics, quien manifestó su esperanza de que el método fuera también eficaz en células humanas.

Como se acaba de indicar, no cabe duda que la alternativa a la utilización de las células troncales embrionarias es el uso de las denominadas células troncales adultas (AS). La cuestión estriba en si la plasticidad (multipotencia) de las células AS puede llegar a ser tan prometedora como la de las células ES. A este respecto, es importante señalar que hace muy poco tiempo se ha publicado en la revista *Nature* (4 de julio de 2002) un artículo referente a células troncales adultas que merece un comentario. 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 demuestra que células troncales adultas de ratón procedentes de la médula ósea (células del mesénquima) tienen muchas de las características de las células troncales embrionarias¹⁵.

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 o multipotencia) 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

¹⁴ Bjornson et al., 1999

¹⁵ Jiang et al., 2002

comprobaron que estaban creciendo colonias de tales células en diversas partes del ratón, especialmente en intestino, pulmón e hígado.

No cabe duda que este tipo de resultados experimentales ponen de manifiesto que no son infundadas las esperanzas depositadas en la utilización de las células troncales adultas en la terapia celular del futuro. No obstante, en un afán de mantener un equilibrio científico, la revista *Nature* publicó, junto al artículo que de alguna manera abre nuevas perspectivas respecto a las células troncales adultas, otro artículo de Ron McKay y colaboradores¹⁶ en el que se demuestra que células troncales embrionarias de ratón funcionan en un modelo animal de la enfermedad de Parkinson.

Ante esta esperanza emergente, la cuestión ética que se plantea es si no debería intensificarse mucho más la ayuda económica a las investigaciones en torno a las células troncales adultas frente a la más asequible, pero polémica, fuente de las células troncales embrionarias.

c) *La clonación no reproductiva en el horizonte terapéutico*

Como se indicaba anteriormente, el establecimiento de cultivos celulares de tejidos humanos en el laboratorio es a veces difícil y en determinados casos incluso imposible. Por ello, desde el punto de vista clínico sería innegable el avance que supondría la posibilidad de poner a punto técnicas que permitieran obtener cualquier tipo de cultivos de tejidos y, acaso, de órganos.

Esto es lo que se pretende hacer con la técnica de clonación no reproductiva. 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. Es fácil imaginar lo que supondría para un paciente poder ser trasplantado con su propio tejido, evitando cualquier problema de rechazo inmunológico.

- **Aspectos éticos y legales de la clonación humana no reproductiva terapéutica**

ASPECTOS ÉTICOS

La obtención de un embrión artificial por transferencia de núcleo plantea el problema ético de haber creado un embrión humano que ha de ser destruido para poder establecer los cultivos celulares deseados. Es obvio que en el juicio ético de esta situación, el punto de partida estará condicionado por la valoración que se tenga *a priori* sobre el "estatuto del embrión" durante los primeros catorce días de desarrollo cuando todavía no tiene fijadas las propiedades de unicidad (ser único e irrepetible) y de unidad (ser uno solo)

¹⁶ Kim et al., 2002

que determinan su individualidad. Por ello, para unos la clonación no reproductiva será éticamente aceptable mientras que para otros será rechazable. Como se indicaba anteriormente, el debate está entre la sacralización y la cosificación del embrión humano. Desde el punto de vista de las declaraciones institucionales y de la normativa legal hay que decir que tanto la *Declaración Universal de la UNESCO sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos* de 11 de noviembre de 1997

Art. 11. “No deben permitirse las prácticas que sean contrarias a la dignidad humana, como la clonación con fines de reproducción de seres humanos”

como la *Convención Europea sobre los Derechos Humanos y la Biomedicina* en su Protocolo Adicional de 12 de enero de 1998

Art. 1.1. “Se prohíbe toda intervención que tenga por finalidad crear un ser humano genéticamente idéntico a otro ser humano vivo o muerto”

condenan y prohíben, respectivamente, la clonación reproductiva, pero no hacen alusión a la clonación no reproductiva.

Es importante resaltar que cuando se afirma que las declaraciones anteriores no aluden a la clonación no reproductiva se está aceptando implícitamente que en las expresiones “crear un ser humano” o “clonar un ser humano” se excluye al embrión humano preimplantatorio (de menos de catorce días) porque no es todavía un ser humano. Esta es una cuestión que se viene debatiendo desde hace muchos años en foros interdisciplinarios.

Desde el punto de vista ético habría que plantearse la cuestión de si el estatuto del embrión somático es igual al estatuto del embrión gamético. En relación con la técnica de clonación no reproductiva cabría preguntarse si el núcleo de la célula diferenciada que se transfiere es *totipotente* o solamente *pluripotente*. La diferencia es importante porque en el segundo caso el *embrión somático* producido no podría originar el trofoblasto y, en consecuencia, no podría decirse que el embrión somático es totalmente equivalente al *embrión gamético* al no poder desarrollar un proceso de gestación normal. Utilizando este argumento, algunos autores concluyen que el embrión somático no debe ser considerado como un embrión sino como un derivado de un cultivo de células troncales. No obstante, los experimentos de clonación por transferencia de núcleos de células diferenciadas realizados con éxito a partir de 1997 en la oveja “*Dolly*” y en otras especies de mamíferos (vaca, cabra, cerdo, ratón, conejo, gato) parecen indicar que lo mismo sucedería en la especie humana, por lo que habría que aceptar que los embriones somáticos son de la misma naturaleza que los embriones gaméticos y, por tanto, comparten el mismo estatuto.

Recientemente (noviembre 2001) se produjo un hecho en el Reino Unido que merece la pena ser considerado en este contexto. Se trata de la actuación legal de la asociación pro-vida “ProLife Alliance” que recurrió la ley que permitía la clonación terapéutica humana argumentando que el embrión somático no estaba amparado por la ley de 1990 sobre “Fertilización Humana y Embriología” (Human Fertilisation and Embryological Act) ya que, a juicio de los querellantes, no son equiparables los embriones obtenidos por transferencia de núcleo (*embrión somático*) y los obtenidos por fecundación entre

gametos (*embrión gamético*). Puesto que el magistrado Crane del Tribunal Superior de Justicia les ha dado la razón, habría que inferir que puesto que biológicamente ambos tipos de embrión no son equiparables, tampoco lo deberían ser desde el punto de vista ético y, si esto es así, significaría, en mi opinión, que la demanda habría tenido un “efecto boomerang” contra la asociación pro-vida ya que deja en entredicho el valor ético de los embriones somáticos.

ASPECTOS LEGALES

Haremos referencia a continuación a la situación legal en algunos de los países más representativos:

Estados Unidos

En Estados Unidos, en Junio de 2001, la administración Bush indicó su apoyo al más restrictivo de los dos proyectos de ley sobre clonación propuestos: la “Human Cloning Prohibition Act 2001” y la “Cloning Prohibition Act of 2001”. Aunque en los dos proyectos de ley se prohíbe la clonación reproductiva humana, en la primera, además, se prohíbe prácticamente cualquier uso de la técnica de clonación por transferencia de núcleo, mientras que en la segunda se autorizaría la clonación no reproductiva. Efectivamente, en Agosto de 2001, la Cámara de Representantes del Congreso, tras 6 horas de discusión, aprobó (por 265 votos a favor y 162 en contra) la “Human Cloning Prohibition Act 2001” que prohíbe cualquier forma de clonación humana, tanto la reproductiva como la no reproductiva. Una enmienda al proyecto, que hubiera permitido la clonación terapéutica, fue rechazada por 251 votos contra 176. Para que el proyecto se transforme en ley tiene que ser aprobado en el Senado donde dominan los demócratas que tienen una posición más favorable hacia la utilización de la clonación como técnica de investigación (clonación no reproductiva). Los acontecimientos terroristas del día 11 de Septiembre de 2001 retrasaron la decisión del Senado, ocupado en temas políticos más acuciantes.

En este contexto, podíamos preguntarnos si la publicación por parte de la compañía Advanced Cell Technology de la investigación antes mencionada (Cibelli et al., 2001) en la que se habían obtenido tres embriones humanos por transferencia nuclear no fue sino un acto de fuerza ante la sociedad y el Senado norteamericanos para presionar a este último cuando tenga que ratificar o no el acuerdo previo del Congreso como diciendo: ¿cómo atreverse a prohibir algo que ya está prácticamente conseguido? Quizá esta impresión viene corroborada por el hecho de que dos científicos (el neurobiólogo francés Marc Peschansky y el norteamericano John Gearhart, experto en células troncales) miembros del Comité Editorial de la revista *The Journal of Regenerative Medicine* dimitieron al considerar que el artículo publicado describía más bien un intento que fracasó y que la publicación debería haber sido pospuesta.

Por su parte, el Presidente Bush, ante la actuación de la compañía Advanced Cell Technology, ha urgido al Senado la prohibición de todas las técnicas que tengan que ver con la transferencia nuclear en humanos. No obstante, en el momento de escribir este trabajo todavía no se ha pronunciado al respecto el Senado de los Estados Unidos pues ha habido una oposición a legislar con carácter de urgencia.

Recientemente, la Comisión Presidencial que asesora al Presidente Bush en temas de bioética ha elaborado un informe sobre la clonación en el que recomienda por unanimidad la prohibición de la clonación reproductiva mientras que, por mayoría, recomienda una moratoria respecto a la clonación terapéutica¹⁷. Es decir, las espadas siguen en alto.

Reino Unido

En el Reino Unido, el Gobierno aprobó en Agosto de 2000 una ley que autorizaba la clonación humana no reproductiva y que el Parlamento británico ratificó en diciembre de 2000. Sin embargo, como ya se ha mencionado anteriormente, ante una impugnación presentada por el grupo ProLife Alliance, un juez anuló dicho acuerdo parlamentario aceptando la argumentación presentada que se basaba en que, al no ser homologables los embriones somáticos con los embriones gaméticos, no se podían acoger aquellos a la ley británica de 1990 que justificaba la investigación con células troncales embrionarias (de embriones gaméticos). Sin embargo, en enero de 2002, el Tribunal de Apelación ratificó la decisión del Parlamento, argumentando que el espíritu de la ley incluía los embriones clonados porque si el Parlamento hubiera conocido la técnica de clonación en 1990 –que es cuando se aprobó la ley (*Human Fertilisation and Embryology Act*)– la hubiera incluido en la legislación que controla la investigación y utilización de los embriones. Finalmente, el 27 de febrero de 2002, la Cámara de los Lores (Cámara Alta del Parlamento Británico) aprobó la clonación de embriones humanos con fines terapéuticos aunque bajo estrictas normas de control.

Comunidad Europea

En la Comunidad Europea las normas legales varían de unos países a otros. Una vez más, el Reino Unido destaca por su permisividad. Así, el Parlamento inglés aprobó la clonación de embriones humanos con fines terapéuticos en Diciembre del año 2000. Por el contrario, el Parlamento Europeo votó (septiembre 2000) en contra de la clonación terapéutica. También, por su parte, el Grupo Europeo de Ética en Ciencia y Nuevas Tecnologías (noviembre 2000) recomendó prudencia y precaución, concluyendo que era prematura la creación de embriones somáticos por transferencia nuclear.

Ya en un apartado anterior se ha indicado que el Parlamento Europeo no se ha pronunciado aún de forma oficial sobre la clonación terapéutica humana porque la discusión del tema se había encargado a una Comisión que elaboró el denominado Informe Fiori sobre “Genética Humana en la Medicina Moderna”, pero dicho informe fue rechazado por el Parlamento Europeo a finales de noviembre de 2001.

En la distribución de fondos europeos para la investigación dentro del VI Programa Marco para Investigación y Desarrollo, el Parlamento Europeo decidió que no se subvencionarán proyectos que impliquen la creación de embriones humanos con fines de investigación ni la clonación humana terapéutica no reproductiva ni, por supuesto, la clonación reproductiva.

¹⁷ The President's Council on Bioethics, 2002

Por su parte, la *Directiva Europea relativa a la protección jurídica de las invenciones biotecnológicas* (31 de julio de 1998) prohíbe patentar la clonación reproductiva como contraria a la moral y al orden público (Art.6). Sin embargo, en este contexto, es importante señalar el error que se produjo en la Oficina Europea de Patentes (EPO) de Munich al conceder en 1999 la patente EP 0695351 sobre "aislamiento, selección y propagación de células troncales transgénicas animales" a la Universidad de Edinburgo y la compañía biotecnológica australiana Stem Cell Sciences, ya que la EPO no se apercebó de que en la solicitud de la patente se hacía referencia también a los seres humanos puesto que incluía el siguiente párrafo: "En el contexto de este invento, el término 'célula animal' trata de incluir todas las células animales, especialmente las de mamíferos, incluyendo las humanas". Al parecer el error se originó porque en la terminología usada en inglés (*transgenic animal*) el término "animal" incluye la noción de humano, mientras que la traducción alemana o francesa de "animal" no incluye lo humano. Por esta razón, al faltar en la patente el calificativo "*non-human*", la licencia cubre también la manipulación genética de células troncales humanas. La cuestión es que una vez concedida la patente, la OEP no la puede modificar, aunque sí se pueden presentar reclamaciones en contra en un plazo de nueve meses, como así se hizo. Como consecuencia de tal impugnación, recientemente la Oficina de Patentes revocó su primer acuerdo.

España

En España, la Ley 35/1988 sobre Técnicas de Reproducción Asistida prohíbe la experimentación con embriones viables así como la obtención de embriones con fines distintos a la reproducción. Por otro lado, la situación legal respecto a la clonación es la siguiente: Aunque el Código Penal (1995) declara punible en su Art. 161.2

"... la creación de seres humanos idénticos por clonación u otros procedimientos dirigidos a la selección de la raza"

y, además, España firmó el Convenio Europeo sobre los Derechos Humanos y la Biomedicina (Convención de Oviedo, 1997) y su Protocolo Adicional, en cualquier caso tales prohibiciones no incluyen a la clonación no reproductiva. Sin embargo, dado que la técnica de clonación no reproductiva considerada implicaría la producción de un embrión cuyo destino no es la procreación, parece lógico aceptar que le sería aplicable, por analogía, el Art.161.1 del Código Penal que castiga a

"... quienes fecunden óvulos humanos con cualquier fin distinto a la procreación humana"

si se acepta, como se señalaba anteriormente, la equivalencia de los embriones somáticos y los embriones gaméticos.

En este contexto, parece oportuno recoger aquí la opinión de la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida española (CNRHA) expresada en su *I Informe Anual* (Diciembre 1998) en relación con los aspectos éticos de la clonación no reproductiva:

“Tratándose de una línea de investigación que puede proporcionar grandes beneficios en el futuro, la mayoría de los miembros de esta Comisión considera también que, aún teniendo en cuenta las objeciones jurídicas que luego se subrayarán, no debe darse por cerrada la discusión ética sobre la utilización de la técnica de transferencia de núcleos en cultivos celulares humanos, en un intento de establecer un cultivo de tejidos y, si fuera posible, de órganos. La obtención de un embrión artificial por transferencia del núcleo de una célula somática diferenciada de un individuo al citoplasma enucleado de un ovocito, con el objeto de establecer cultivos de tejidos (y acaso de órganos) a partir de las células troncales del embrión preimplantatorio y poder utilizarlos en la reparación de algún tejido u órgano dañado del propio u otro individuo, plantea el problema ético de haber creado un embrión humano que ha de ser destruido para poder establecer los cultivos celulares deseados. Es obvio que en el juicio ético de esta situación, el punto de partida estará condicionado por la valoración que se tenga a priori sobre el estatuto del embrión preimplantatorio y del momento en que se considere que comienza una vida independiente a partir de una vía de reproducción distinta a la habitual. Se trata de un debate en el que la posición de distintos miembros de la Comisión es diferente y que, como se ha mencionado en otros casos, no se ha cerrado todavía. Por otra parte, habría que tener en cuenta que se estaría creando un embrión para experimentación, con los impedimentos legales que ello conlleva conforme a nuestra propia legislación.

En cualquier caso, no hay que olvidar que, como se indicaba anteriormente, la utilización de la clonación no reproductiva puede ser innecesaria si llegan a hacerse realidad clínica los datos experimentales que se van acumulando, y que parecen indicar la posibilidad de establecer los cultivos de tejidos a partir de células troncales que están presentes en los órganos adultos. Esta técnica, que evitaría cualquier problema ético, sería claramente preferible si se llega a confirmar su posibilidad.”

En cuanto a los aspectos legales de la clonación no reproductiva, el I Informe de la Comisión decía que:

“Aunque, como se ha indicado, la clonación no reproductiva no está taxativamente prohibida en los documentos antes comentados, es preciso tener en cuenta que la transferencia de un núcleo diploide al citoplasma de un ovocito enucleado significa realmente la creación de un cigoto artificial capaz de evolucionar hacia un desarrollo embrionario, transformándose, por tanto, en un verdadero embrión cuyo destino, si se pretende utilizar las técnicas de clonación con estos fines no reproductivos, no es el de originar un individuo a término, sino el de utilizar sus células troncales (*stem*) para intentar producir cultivos de tejidos y, si fuera posible, de órganos.

Dado que el Art.161.1 del Código penal dice que “se castigará ... a quienes fecunden óvulos humanos con cualquier fin distinto a la procreación humana”, sería necesario valorar si la citada expresión es extrapolable a la obtención de embriones por cualquier método (en este caso por transferencia de núcleo) con fines distintos a la procreación. Si fuera así, también estaría prohibida en nuestro país la clonación no reproductiva. Por tanto, solamente estaría permitida la clonación no reproductiva que, utilizando la técnica de transferencia de núcleo, sin embargo no produjera un embrión artificial. Eso significaría que el citoplasma de la célula receptora no debería desencadenar el programa genético de desarrollo contenido en el núcleo transferido.

En el mismo sentido, el Art. 15 de la Ley 35/1988 establece que la investigación o experimentación en preembriones vivos sólo se autorizarán si se atiende a los siguientes requisitos:

- Para cualquier investigación sobre los preembriones, sea de carácter diagnóstico, o general, será preciso:
 - que no se desarrollen in vitro más allá de catorce días después de la fecundación del óvulo..
- Sólo se autorizará la investigación en preembriones in vitro viables:
 - si se trata de una investigación aplicada de carácter diagnóstico, y con fines terapéuticos o preventivos

Unas y otras disposiciones pueden provocar dificultades para autorizar la clonación no reproductiva, ya que el embrión artificial creado puede tener un status equiparable al del preembrion [...]”

¿Libertad de investigación?

En 1975, el Dr. Stetten, en una alocución a la Sociedad Americana de Genética, planteaba el problema de la libertad de investigación utilizando un símil contable en los siguientes términos:

“... Al considerar cualquiera de estos o similares problemas, el científico, el ético o el legislador podrían realizar el ejercicio de construir no una sino dos tablas de coste-beneficio, debiendo evaluar el coste y el beneficio no sólo de realizar el experimento en cuestión, sino también de no realizarlo. Cuando un contable hace un análisis de costes y beneficios suma y resta conceptos que pueden ser traducidos en una unidad de medida común, por ejemplo dólares. Sin embargo el científico-ético no está en esa feliz situación: su análisis de coste-beneficio tendrá, además de dólares, otras entradas tales como incapacidad, sufrimiento, impedimento, esperanza de vida, desfiguramiento, conocimiento, comprensión, y una pléyade de otras cualidades humanas que carecen del adecuado factor de conversión. ¿Cuál es el equivalente en dólares a la mitigación de una semana de sufrimiento? ¿cuál es el de aumentar el conocimiento en un proceso de enfermedad?

Una complicación añadida en esta contabilidad es que el problema de que se trata es un problema de investigación y la investigación es, por definición, una invasión de lo desconocido. Por tanto, se deduce que ni los costos ni los beneficios del experimento proyectado pueden ser conocidos con precisión. [...] Finalmente, al cerrar el balance no debemos olvidar incluir en la columna del debe las consecuencias de infringir la libertad de investigación”.

Se puede preguntar: ¿es lícito y está justificado el proseguir con algunas de las nuevas investigaciones de la Genética Humana? ¿qué postura deben tomar la comunidad científica y la sociedad? ¿se debe promocionar, permitir, desaconsejar o prohibir alguna de tales investigaciones? ¿quién debe decidir? A la hora de tomar una decisión—decía Stetten—los especialistas implicados en el problema (no sólo los científicos, sino también los moralistas, filósofos, sociólogos, psicólogos y legisladores) han de tener en cuenta el haber y el debe, los pros y los contras, no sólo en la realización de cierta investigación, sino también de la

no realización de la misma. A este respecto se podría preguntar qué habría ocurrido en la humanidad si Jenner o Pasteur no se hubieran arriesgado a ensayar las vacunas.

La Declaración Universal de la UNESCO sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos señala que “la libertad de investigación, que es necesaria para el progreso del saber, procede de la libertad de pensamiento” (Art 12, b). De forma análoga podemos afirmar que la libertad de expresión procede también de la libertad de pensamiento y que, lo mismo que aceptamos que la libertad de expresión es sagrada, podemos aceptar que también la libertad de investigación es sagrada.

Estoy de acuerdo con Stetten cuando compara la libertad de investigación con la libertad de expresión como un derecho inalienable del hombre, diciendo:

“... es una cosa preciosa digna de ser alimentada y cuidada, pero, como otras libertades, no es absoluta. Todos sabemos que la libertad de expresión puede ser coartada cuando su ejercicio puede engendrar un peligro real...”

y añade:

“todos hemos sido educados en la norma de que no se puede gritar ‘¡fuego!’ en un teatro abarrotado de público”.

Aunque he utilizado ya la cita en incontables ocasiones, no resisto la tentación de terminar este trabajo incluyendo aquí las palabras proféticas que en 1967, hace ya más de un tercio de siglo, escribiera el premio Nobel Marshall W. Nirenberg en relación con la Terapia Génica, pero extensible también a cualquier otra técnica de manipulación genética humana:

“... 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.”

Bibliografía

- 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
- BONGSO, A.; FONG, C.-Y.; NG, S.-C.; RATMAN, S. 1994. Isolation and culture of inner cell mass cells from human blastocysts. *Human Reproduction*, 9: 2110-2117
- BYK, C. 1996. La Biotecnología: ¿de un Derecho refundido a un Derecho manipulado?. *Rev. Der. Gen. H.*, 5:35-47
- CASADO, M; EGOZCUE, J. (coord.) 2000. Documento sobre investigación con embriones. *Observatori de Bioètica i Dret, Barcelona*, 16 pp.

- 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. *The Journal of Regenerative Medicine*, 2:25-31.
- 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.*, 59 pp.
- FUNDACION BBV DOCUMENTA. 1994. El Derecho ante el Proyecto Genoma Humano. Volumen II. *Fundación BBV, Bilbao*, pp.127-287
- GEARHART, J. 1998. New potential for human embryonic stem cells. *Science*, 282:1061-1062
- 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.
- KIM, J.-H.; AUERBACH, J.M.; RODRÍGUEZ-GÓMEZ, J.A.; VELASCO, I.; GAVIN, D.; LUMELSKY, N.; LEE, S.-H.; NGUYEN, J.; SÁNCHEZ-PERNAUTE, R.; BANKIEWICZ, K.; MCKAY, R. 2002. Dopamine neurons derived from embryonic stem cells function in an animal model of Parkinson's disease. *Nature*, 418:50-56.
- LACADENA, J.R. 2000. Genética, Sociedad y Bioética. En (M. Palacios, coord.) *Bioética 2000, Ediciones Nobel, S.A., Oviedo*, pp. 251-264
- LACADENA, J.R. 2001 a. Células troncales humanas: ciencia y ética. *Moralia*, 24:425-468
- LACADENA, J.R. 2001 b. Research on human embryos: no. En (M. Carrera; L. Cabero; R. Baraibar, eds.) *The Perinatal Medicine of the New Millenium, Proceedings 5th World Congress of Perinatal Medicine, Barcelona 23-27 Septiembre 2001, Monduzzi Editore, Bologna*, pp. 1186-1190
- LACADENA, J.R. 2002 a. Células troncales embrionarias humanas: fines y medios. En (J.J. Ferrer y 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. 2002 b. Genética y Bioética, *Col. Cátedra de Bioética, Univ. Pontificia Comillas, Editorial Desclée de Brouwer, Bilbao*, 719 pp.
- NIRENBERG, M.W. 1967. Will Society Be Prepared? *Science*, 157:633
- RODRÍGUEZ VILLANUEVA, J. 1986. Perspectivas de la investigación biomédica y farmacéutica en España. *Discurso de Ingreso en la Real Academia de Farmacia*, 94 pp.
- STETTEN, D. Jr. 1975. Freedom of inquiry. *Genetics*, 81:415-425
- TESTART, J. 2000. Investigaciones sobre el embrión humano. *Rev Der Gen H*, 12:225-235
- THE PRESIDENT'S COUNCIL ON BIOETHICS. 2002. Human cloning and human dignity: An ethical inquiry. (Pre-publication version). Washington D.C. 31 pp.
- THOMAS, S.M.; DAVIES, A.R.W.; BIRTWISTLE, N.J.; CROWTHER, S.M.; BURKE, J.F. 1996. Ownership of the human genome. *Nature*, 380:387-388
- 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