

Una medicina reparativa: Terapia Genética y Celular. Ciencia y ética

Carlos Alonso Bedate*

Introducción

Se ha repetido varias veces que el premio Nobel Francis Crick afirmó una vez que hasta hacía poco tiempo habíamos estado acostumbrados a decir que lo que podemos ser como humanos estaba escrito en las estrellas, pero que en la actualidad ya no podemos mantener esta afirmación puesto que sabemos que en gran medida lo que podemos ser está encerrado en nuestros genes. Sea o no literalmente verdad esta frase atribuida a Crick, lo que sí hace es reflejar una creencia popular. Puesto que hasta hace casi una década no se podía entender cuáles eran los mecanismos que hacían que una persona tuviera unas características determinadas y menos aún cómo podía transmitir las a su descendencia, esos mecanismos deberían estar escritos en las estrellas. Por otro lado era evidente que si bien era cierto que determinadas características se transmitían, no era menos cierto que los descendientes no tenían las mismas características de los progenitores. Ésta era una razón más para decir que si la determinación de lo que en realidad somos no estaba determinado en ningún elemento del individuo, estaría escrito en las estrellas. Actualmente sabemos que tampoco todo está descrito en los genes. Mucho de lo que somos y de lo que seremos, y de nuestras enfermedades, está escrito también en

** Centro de Biología Molecular.
Universidad Autónoma de Madrid.*

nuestras células, de las que los genes son parte, pero no son el todo. Por eso la medicina del futuro se dirigirá en gran medida a intervenir sobre el genoma (los genes) y las células. La primera intervención se denomina con el nombre de "Terapia Genética". La segunda intervención se llama "Terapia Celular".

Aunque ya se conocía con anterioridad al descubrimiento de la estructura del ácido deoxi-ribonucleico (ADN) que gran parte de lo que somos como biología está escrito en nuestros genes, fue a partir de abril de 1953 cuando de una manera oficial quedó de manifiesto que esa afirmación tenía fundamento experimental. Del conocimiento de que los genes dirigen con su información las funciones biológicas y de la posibilidad de aislar los genes, modificarlos e insertarlos en un organismo defectuoso para que pueda ejercer una función, de la que carecía con anterioridad, nace, en la década de los 80, la Terapia Genética: una enfermedad que se manifiesta en un individuo por causa del mal funcionamiento de un gen debería poder ser reparada (tratada) de forma permanente por

La Terapia Genética –intervenir en el genoma– y la Terapia Celular –trasplantar células troncales– eran hasta hace poco ciencia ficción. Hoy son ya una realidad en experimentación

sustitución del gen dañado. Al mismo tiempo, si una enfermedad se manifiesta en un individuo por causa del mal funcionamiento de un grupo celular, la enfermedad podría ser reparada por eliminación de esas células dañadas y la

inserción de unas nuevas. En un principio, la solución sería tan simple como eso. Si se pueden transferir tejidos mediante cirugía a un paciente para curar una enfermedad, no se ve por qué no se podrían transferir células a un paciente para curar la enfermedad. En principio transferir células parece más sencillo que transferir tejidos o genes.

Por el momento es cierto que se puede mantener el aserto de que se pueden insertar genes y células en los organismos. Sin embargo, cuanto más se empieza a entender que el funcionamiento de los sistemas biológicos es enormemente complejo, aún de la función biológica más simple, va siendo más difícil mantener dicha afirmación sin matizaciones. Es difícil predecir si la Terapia Genética aplicada a remediar enfermedades complejas, y aún algunas de las simples dirigidas por un solo gen, tendrá o no éxito. Lo que sí parece que se puede excluir a priori es lo contrario, puesto que son muchos los datos experimentales que afirman tal posibilidad. Lo mismo se podría decir de la Terapia Celular. Hasta hace unos años estas aventuras terapéuticas eran ciencia-ficción dado que no se

conocía cómo actuaban los genes y la mayoría de las células disponibles para trasplante. Las células que se podían aislar y transferir a un organismo estaban en proceso de diferenciación o de diferenciación terminal, además de que se dividían de forma muy lenta dando lugar sólo a otras células iguales a ellas. No había forma de lograr que unas células con un fenotipo determinado pudieran mediante señalizaciones bioquímicas diferenciarse para dar lugar a otros fenotipos y que esas células se multiplicaran de forma intensa. En este caso, los problemas con que se enfrentaba la Terapia Celular eran en principio similares a los que se enfrentó la Terapia Genética, aunque parecía que podrían ser resueltos más fácilmente. Los problemas a los que se enfrentó la Terapia Genética fueron los relacionados con la identificación de los genes. Los primeros problemas con los que se enfrentaba la Terapia Celular eran aquellos relacionados con la identificación de las células que tuvieran unas características especiales que las hicieran capaces de curar la enfermedad. Parecía que si esto se lograba sería fácil poder insertarlas en los organismos y que se pudieran controlar los efectos de la inserción. En principio la Terapia Celular parecía tener ventajas sobre la Terapia Genética.

Terapia Genética

Aunque se han dado varias definiciones de terapia génica, todas ellas, con pequeñas variaciones, tienen un denominador común: *la introducción de material genético en un organismo receptor con fines curativos*. Este hecho fuerza a considerar la Terapia Genética bajo dos aspectos. Por un lado, se ha de verificar si la introducción del material genético se ha llevado a cabo en el hospedador o diana celular y si el material introducido es funcionalmente activo. De lo contrario, la terapia no sería eficaz. Ésta podría ser incluso hasta dañina. Por esta razón, para la evaluación ética y de la potencial eficacia de este tipo de terapia, la Terapia Genética ha de superar dos problemas fundamentales: que se introduzca el gen en la célula de forma apropiada y en el sitio apropiado dentro del cromosoma y que sea funcionalmente activo, es decir, se transcriba, se traduzca y ejerza su función biológica. Se supone que si el gen que se introduce en una célula, se inserta de forma apropiada se producirá en la célula la proteína para la que codifica el gen insertado y que ésta ejercerá un beneficio terapéutico. Sin embargo, este hecho no es tan simple y directo como pudiera parecer, puesto que para que un gen sea activo y ejerza su función biológica no basta que se pueda transcribir y traducir, sino que es necesario que en el

nicho fisiológico donde se inserte existan las señales biológicas para que esto se produzca y para que su función sea la adecuada. Por eso el gen debe insertarse en el tejido donde es necesaria su presencia y en los momentos en los que es necesaria, pues un mismo gen puede ejercer diversas funciones según sea el nicho fisiológico y bioquímico donde se encuentre y, probablemente, según sea el estado del desarrollo del organismo. Quizás sea el estudio de este proceso la guía que marque el futuro de la investigación en Biología. Todos los genes están presentes en todas las células de un organismo, pero sólo se expresan donde son necesarios y cuando son necesarios.

En principio, la Terapia Genética al encuadrarse en una forma específica de tratamientos terapéuticos no se ve por qué razón ha de plantear problemas éticos que no puedan ser solventados por

Para un juicio ético de la Terapia Génica, es imprescindible conocer aspectos técnicos, de los que depende en gran parte la complejidad de la resolución ética

los procedimientos de resolución ética tradicionales. Sin embargo, por presentar características propias, no sólo técnicas sino de repercusión en el funcionamiento del organismo completo, y posiblemente por su repercusión en los individuos de la descendencia, si se realizara Terapia

Genética germinal, la deliberación ética sobre la aplicación de la Terapia Genética debe marchar por senderos propios, aunque sea dentro del marco general definido por las reglas de la ética. No digamos si la discusión se centra en lo que podríamos calificar como eugenesia o mejora genética. Para conocer los senderos propios de la deliberación ética referida a la Terapia Genética es imprescindible conocer, aunque sea de forma global, determinados aspectos técnicos. De ellos depende en gran parte la complejidad de la resolución ética deliberativa. Evidentemente, en este momento no podemos entrar a detallar los aspectos técnicos de la Terapia Genética, ni es necesario. Sin embargo, hay que tener en cuenta que un primer examen, para juzgar si un procedimiento de Terapia Genética es ético, ha de centrarse en determinar el tipo de estrategia que se ha de utilizar para introducir un gen en una célula hospedadora (Terapia Genética) y el papel que el gen introducido en la célula ha de desempeñar. En ocasiones el objetivo de la terapia es que el gen introducido en la célula se transcriba y su producto se traduzca para obtener una proteína terapéutica, mientras que en otros casos sólo es necesario que se realice la transcripción, formación del mRNA, pues el efecto buscado se consigue con el produc-

to de la transcripción, como puede ser el caso de las terapias que utilizan genes que impiden el funcionamiento de ciertos genes. La novedad de este tipo de terapia radica en que se utiliza el gen y su producto de transcripción como agente curativo, y no el producto proteico del gen. Sólo si los datos preliminares indican que la estrategia empleada es correcta, se puede pasar a examinar los condicionamientos éticos.

El mayor problema de carácter científico y ético que existe con respecto a la Terapia Genética, es que existen dos tipos de intervención. Uno es el tipo somático y el otro es el fetal y germinal. Esta distinción está en función del tipo de células sobre las que se realiza la terapia. Si la terapia se realiza sobre unas células que pertenecen a un tejido adulto se llama somática. Si la terapia se realiza sobre las células embrionarias se llama germinal. En la terapia germinal el objetivo sería eliminar definitivamente las enfermedades que son producidas por defectos en algún gen mediante la sustitución del gen dañado en el individuo y en su descendencia. Los genes introducidos en los gametos o en el embrión pasarían a todas las células del futuro individuo, incluyendo las germinales. Ese individuo y toda la descendencia quedaría afectada por la terapia, y como consecuencia curada. Obviamente éste es un ideal terapéutico y ético.

La estrategia para tratar de remediar las enfermedades de tipo genético ocasionadas por el mal funcionamiento de un solo gen sería sustituir el gen dañado por uno sano. Sin embargo, no es siempre fácil realizar este re-emplazamiento y por eso la Terapia Genética no está teniendo por el momento mucho éxito, además de que más del 98% de las enfermedades que tienen base genética son de carácter multigénico, es decir, ocasionadas por el mal funcionamiento de varios genes. Si es difícil sustituir un gen, mucho más complicado es transferir varios genes. Por ejemplo, el cáncer no es propiamente una enfermedad, en el sentido clásico de la palabra, sino que es un término que se emplea para definir un tipo particular y específico de trastornos del sistema homeostático celular. Este trastorno que se manifiesta como enfermedad puede estar causado por genes alterados y por otros factores. Las estrategias más interesantes que se están empleando para curar este tipo de enfermedades son las basadas en inducir el sistema de muerte programada de las células dañadas de tal manera que son las células dañadas las que se suicidan a sí mismas y en inducir respuestas específicas del sistema inmune para que mate esas células o tejidos dañados. Para que el tipo de terapia basado en inducir muerte

celular sea eficaz y éticamente aceptable, se ha de dirigir este tipo de tratamiento a producir preferentemente la muerte en las células dañadas. La mayor parte de los protocolos que actualmente se están empleando para tratar de curar el cáncer, están basados en estas dos estrategias.

También las enfermedades infecciosas pueden ser tratadas mediante Terapia Genética. Por ejemplo, para tratar la inmunodeficiencia humana (VIH) se podría estimular la respuesta inmune del paciente o la expresión de genes que impidan la infección de las células diana por VIH o que impidan la replicación del virus. También se han utilizado moléculas de RNA llamadas anti-sentido que suprimen la acción de genes del virus y por tanto promueven su eliminación. Igualmente se pueden utilizar unas moléculas llamadas ribozimas que destruyen el RNA del virus en sitios específicos o secuencias artificiales que se unen a secuencias del virus y lo neutralizan, o anticuerpos contra el virus y genes tóxicos que se activan y matan las células dañadas. Dada la trascendencia de la infección por el virus HIV, que puede convertirse en pandemia, la investigación en este campo es muy intensa. Sin embargo, a pesar de los esfuerzos realizados hasta el momento no se ha desarrollado ninguna Terapia Genética eficaz en seres humanos. Igualmente se puede utilizar Terapia Genética para tratar enfermedades infecciosas comunes por la inserción en el paciente de forma transeúnte de genes que codifican para antígenos específicos del agente infeccioso. Ésta es una forma novedosa de Terapia Genética equivalente a una vacunación genética.

Terapia Celular

Al igual que para realizar Terapia Genética es requisito imprescindible identificar el gen, es requisito imprescindible para realizar Terapia Celular identificar las células apropiadas que se deben transferir al paciente y producirlas en cantidades grandes. Actualmente existen técnicas que permiten aislar los genes y producirlos en cantidades suficientes para hacer Terapia Genética. Por el contrario, las técnicas para identificar las células con las que se pueda realizar Terapia Celular no están tan desarrolladas. El problema fundamental radica en que para llevar a cabo este tipo de terapia, es necesario producir unas células que tengan ciertas características muy peculiares. La principal característica de estas células es la capacidad de auto renovarse y generar progenie altamente diferenciada. Es decir, es necesario producir células que puedan dar lugar a tipos celulares definidos por su capacidad de alternar entre

varias rutas de diferenciación en respuesta al ambiente o bien que puedan dar lugar a células hijas que mantengan las mismas propiedades que las células de las que derivan. Estas células deben tener además capacidad de regenerar el tejido dañado para que puedan curarlo.

El interrogante fundamental es saber dónde se puede encontrar este tipo de células tan especiales. En los organismos adultos la mayoría de las células están en un estado de diferenciación terminal y no pueden dar lugar a otras células diferentes a ellas. Sin embargo, se sabe que en algunos tejidos existen células que podían dar lugar a varios linajes celulares. Estas células, que se llaman células troncales, existen, por ejemplo, en la médula ósea. Se sospechaba que debía existir también este tipo de células en otros tejidos, pero también se sabía que era muy difícil, si no imposible, su identificación y propagación. Por otro lado, se conocía igualmente que las células embrionarias deberían tener las capacidades que se requerían para las células troncales. El problema estaba en que ni se sabía cómo se podían aislar de un embrión esas células ni parecía ético poder usar un embrión humano para tales fines. Más bien parecía que utilizar un embrión humano para tales fines era un atentado contra la dignidad humana. El primer problema se ha resuelto en gran parte. Es decir, aunque existen muchas lagunas todavía, se conoce cuál puede ser el mecanismo que induce a las células embrionarias a producir varios linajes celulares y a su multiplicación. Estas células se pueden aislar y cultivar. En este caso, aunque no está bien definido todavía el mecanismo, estas células se podrían utilizar para realizar Terapia Celular. Permanece el interrogante ético de si se pueden utilizar esos embriones para tales fines. La solución del interrogante ético depende de lo que se entienda por embrión. Si al embrión humano desde los primeros momentos del desarrollo se le considera un ser humano dotado de dignidad asimilable a la personal, obviamente no puede ser empleado sino para desarrollar la persona que es, al menos, en potencia. Si el embrión humano en esos momentos iniciales de desarrollo no es una persona, es merecedor de respeto, por estar en el proceso de serlo, pero no es tan obvio en este caso que ese respeto sea tan absoluto como para que no pueda ser ponderado con respecto a otros valores superiores y en algunos momentos ceder frente a ellos.

La solución del interrogante ético sobre utilización de embriones para la Terapia Celular depende de si el embrión, en los momentos iniciales del desarrollo, es ya una persona o está en proceso de serlo

Aspectos éticos de la Terapia Genética

Existe la preocupación de que el interés tanto científico como comercial por la terapia génica induzca a la realización de un sinnúmero de ensayos clínicos aún antes de haber llevado a cabo las investigaciones apropiadas en el laboratorio y a que se ejerza una presión excesiva sobre los investigadores. Esta presión puede conducir a presentar como definitivos datos incompletos. Tales presueltos y denuncias no han estado exentas de cierta razón. Datos que muestran que esta preocupación es real están descritos en la literatura científica. Mientras que datos incompletos pueden en muchos casos conducir al desarrollo de teorías o hipótesis fructuosas en las que se fundan otras experimentaciones, es peligroso aplicar estos principios y recurrir a datos incompletos cuando se trata de realizar experimentación humana. Ejemplos de la puesta en marcha de ensayos clínicos prematuros existen en la aún corta historia de la Terapia Genética. Por eso no sería raro, y algunos científicos ya lo han hecho, solicitar por parte de comités éticos y científicos, creados para supervisar los desarrollos en esta área, que se reduzca el entusiasmo que ha habido hasta hoy con respecto a la Terapia Genética. Pedir una reducción del entusiasmo suscitado por la Terapia Genética está justificado si los experimentos se hacen de forma irresponsable. Pero no está justificado si lleva a inanición. Algunos solicitan que se elimine todo ensayo pre-clínico hasta haber resuelto los problemas técnicos relacionados con la transferencia de genes. Yo creo que esta solicitud tiene un mucho de sensatez y sensibilidad, pero puede rayar en lo excesivo y falta de ética, pues las técnicas actuales de transferencia de genes a células son bastante precisas a nivel de laboratorio y lo que hace falta es extender los ensayos pre-clínicos controlados en animales. Ensayos clínicos con riesgo cero es una utopía. Lo que sí constituye un problema científico y ético serio es el hecho de que los resultados pre-clínicos controlados no puedan definitivamente concluir cuál será el efecto terapéutico en humanos. Esto lleva a plantearnos el cómo y cuándo de la experimentación en humanos.

No sólo con respecto a la Terapia Genética sino también en otros campos se ha producido una cultura, cada vez más extensa que propone que comenzar un ensayo clínico, porque hay datos sugerentes del éxito del mismo, es ya un éxito. Se considera un éxito, porque la puesta en marcha del ensayo es indicativo de que la técnica que se va a emplear es buena y porque ha tenido cierto éxito en animales modelo. Pero se olvida que el propósito del ensayo no

es la corroboración del éxito de la técnica, sino la búsqueda de la eficacia terapéutica. En todos los códigos de ética médica está presente esta idea. De forma expresa leemos en el código de ética de la Asociación Médica de Finlandia, aprobado en 1988: "Es deber del médico proteger la vida humana y disminuir su sufrimiento teniendo como principal objetivo la promoción y establecimiento de la salud". Es la expresión del "juramento hipocrático".

El entusiasmo sobre las posibilidades de la Terapia Genética fue muy notable en determinados círculos científicos y ha sido muy visible en los medios de comunicación, aunque en la actualidad ha disminuido drásticamente. La razón de esta disminución es técnica al mismo tiempo que sociológica. Hay que tener cuidado con el megamercado financiero virtual que se ha generado en torno a la Terapia Genética, aunque en los últimos años ha empezado a decrecer, pues puede generar desconfianza social. No olvidemos que todo lo que se refiere a la intervención sobre los genes de un individuo genera una sensibilidad especial y desconfianza.

Por otro lado, no se puede ocultar el hecho de que se han generado grandes avances en medicina por experimentación humana basada en datos incompletos, pero al mismo tiempo, y más ahora, se ha generado reticencia por vulnerar la dignidad humana. La dignidad humana está por encima de los intereses de la ciencia y de la sociedad, reconocen los códigos de ética. Los nuevos conocimientos generados por experimentación basada en datos incompletos puede que conduzcan a mejoras técnicas, pero no se puede olvidar el grado de violación de derechos fundamentales que eso lleva consigo. No cabe duda de que en estos casos se ha de atender de forma especial a los consentimientos informados. Por eso la decisión de cuándo comenzar un ensayo en humanos en base a datos incompletos, plantea un problema de grandes dimensiones en bioética. Para resolver estos conflictos es necesaria una deliberación multidisciplinar. No cabe duda de que los beneficios potenciales de la Terapia Genética son enormes y las repercusiones económicas aún mayores. Por eso la Terapia Genética no está exenta del conflicto de intereses que puede surgir en su desarrollo y su implementación en medicina reparativa. Estos conflictos ponen en tela de juicio la objetividad de los datos, la imparcialidad y el bienestar de los pacientes.

Estas preocupaciones han promovido la discusión de directrices que deben regular los ensayos de Terapia Genética. Por ejemplo,

La Terapia Genética no está exenta del conflicto de intereses que ponen en tela de juicio la objetividad de los datos, la imparcialidad y el bienestar de los pacientes

en 1995, Harold Varmus creó dos comités ad hoc con el fin de que le asesoraran sobre cómo debería proceder el Instituto Nacional de Salud de EE.UU (NIH) en relación a los ensayos de Terapia Genética. Uno de estos dos comités tenía el objetivo de estudiar los protocolos y los procedimientos requeridos para permitir la realización de los ensayos clínicos. El segundo, de forma independiente tenía el encargo de diseñar las estrategias de cómo debería el NIH invertir en terapia génica y qué áreas priorizar. Los miembros de los comités fueron elegidos por su relevancia científica y porque ninguno estaba involucrado en una industria relacionada con terapia génica o en un ensayo clínico. Estas dos características, además de la relevancia en el campo de la bioética, son esenciales a la hora de nombrar los miembros de un comité que ha de regular los ensayos de Ter-

En los ensayos que se están haciendo de Terapia Genética es necesaria la absoluta transparencia y la supervisión de los mismos por comités independientes de los intereses personales o corporativos

apia Genética. Sin relevancia científica no se puede evaluar apropiadamente el protocolo y la situación de la enfermedad a tratar. Para garantizar la ética del ensayo parece que es necesario que los investigadores que lleven a cabo el ensayo no ten-

gan intereses económicos ni científicos en el resultado del mismo. Elegir personas que no tengan intereses económicos en el resultado del ensayo puede ser relativamente fácil de hacer. Conseguir que un investigador con conocimiento apropiado se involucre en un ensayo de Terapia Genética sin estar mediatizado por el interés científico, en pro o en contra, no es tan fácil. En cualquier caso se ha de evitar la existencia o la apariencia de conflicto de intereses a veces manifestada de forma inusitada e ingenua.

En 1996 el Comité de Ética del Proyecto Genoma Humano propuso una serie de recomendaciones para responder a las preocupaciones públicas sobre la conducta ética, la calidad y la seguridad con la que se estaban llevando a cabo los ensayos de Terapia Genética, y para estimular la discusión internacional y la propuesta de normativas globales. Este comité propuso que se debía hacer distinción entre la terapia somática y la terapia germinal, y la que pretendía realizar una mejora genética. El comité reconoce que es necesario que exista absoluta transparencia en las formas cómo se realiza el ensayo y en la transmisión de datos y que la sociedad tenga conocimiento de las investigaciones en el entorno de la Terapia Genética. Así, disminuiría la reticencia que está surgiendo con respecto a este tipo de tratamiento y promovería que las naciones establezcan comités para que supervisen los ensayos.

Uno de los problemas mayores con los que se enfrenta la Terapia Genética es la baja efectividad de la transferencia de los genes a las células dañadas. En este caso, la eficiencia terapéutica sería baja porque el gen sería funcional en sólo un número muy reducido de células que tuvieran el gen dañado. Se duda, por tanto, si los beneficios compensarían los potenciales riesgos sobre todo cuando son desconocidos, aún teóricamente. Los beneficios se pueden balancear con los riesgos cuando estos son conocidos o presumibles. Sin embargo, en el caso de la Terapia Genética los riesgos no son fácilmente evaluables, pues se desconoce cuál pueda ser la patología que un gen puede generar cuando se inserta en un lugar del cromosoma no apropiado. No se puede descartar la situación en la que el gen transferido no produzca daño en un momento y sí lo produzca si el hospedador se coloca en otra situación diferente. Son todavía muchas las incógnitas. Tampoco hay un consenso sobre qué tipos de sistemas de transferencia serán los más efectivos y se pone en duda que se estén adoptando las mejores líneas de investigación.

La mayor parte de los ensayos aprobados hasta ahora no están orientados directamente a la Terapia Genética por sustitución de genes, sino a introducir en el paciente ciertos genes que van a tener repercusión terapéutica (por ejemplo, contra el cáncer). En los pacientes, las células cancerígenas o las infectadas por HIV, por ejemplo, no son descartadas por el organismo porque el sistema inmune del paciente no es eficiente. Esta situación podría cambiar si se introducen proteínas a las que el sistema inmune reconoce como extrañas y reacciona contra ellas o se introducen genes que pueden codificar para proteínas que hacen una función similar. Casi la mitad de los ensayos de Terapia Genética aprobados hasta ahora están orientados al tratamiento del cáncer y SIDA. La razón es tanto científica como económica y de salud pública. La inversión necesaria para definir protocolos de terapia génica tanto en su aspecto científico como clínico está creciendo en ordenes de magnitud y las compañías no pueden justificar el gasto en I+D a no ser que se puedan tratar grandes poblaciones. El número de personas con cáncer o SIDA sujetos de Terapia Genética justifica la inversión. El problema ético es que no se hace el mismo esfuerzo para combatir las enfermedades infecciosas o las enfermedades genéticas raras, porque el beneficio no justifica el gasto. Éste es un problema ético, pues los más desfavorecidos no tendrían acceso a estas terapias. Quizás este planteamiento esté comenzando a cambiar. La razón es ética, pero también financiera y política. Evidentemen-

te, en la investigación sobre la infección SIDA existe un interés comercial, pero también social. Afortunadamente, ya no es sólo el interés financiero lo que determina las acciones a seguir, aunque tardaremos algún tiempo en darnos cuenta de ello para que este cambio mental se plasme en realidades.

Actualmente los investigadores se están planteando varios tipos de interrogantes científicos y éticos acerca del empleo de la terapia génica. La principal cuestión se centra en la evaluación de los beneficios potenciales y los posibles riesgos del tratamiento genético. El proceso de valoración empieza con la clasificación de la enfermedad genética que va a ser tratada. Otra de las cuestiones planteadas se sitúa en la determinación de la eficiencia y efectos a la larga de los retrovirus por causa de su integración en el genoma. Otro de los problemas con los que se enfrenta la Terapia Genética en la actualidad y en el futuro, es la elección adecuada de los candidatos (pacientes) que se han de tratar y la necesidad de informar correctamente a los pacientes sobre los beneficios y riesgos del tratamiento, además de los derivados de las cuestiones de mantener la privacidad y confidencialidad. De hecho, al conocerse la genética de un individuo, se conoce indirectamente la de la familia. Los individuos de la familia se convierten así en sujetos del estudio. En este caso es necesario preguntarse sobre la extensión de la confidencialidad o de la no confidencialidad. De hecho, en principio, es muy difícil pensar que un tratamiento de Terapia Genética vaya a ser eficaz si el sujeto para el que se diseñó el tratamiento está en fases muy tardías de la enfermedad. Queda la disyuntiva acerca de utilizar Terapia Genética. En fases tempranas del tumor se preferirá realizar una intervención quirúrgica. Esto podría cambiar si la Terapia Genética fuera sencilla de realizar y eficaz. Por el momento no lo es.

Por estas razones parece que es imperativo desarrollar modelos animales apropiados para que los resultados de los ensayos preclínicos de Terapia Genética puedan con confianza proveer datos relevantes para los ensayos clínicos en humanos. Sin embargo, hoy somos cada vez más conscientes de que, en la mayoría de los casos, los datos obtenidos en animales no se pueden extrapolar a humanos. Los experimentos llevados a cabo en el laboratorio son controlados y se conoce con gran precisión el estado del animal y se puede determinar el estadio de la enfermedad. En los ensayos con humanos esta situación no se da con esa precisión. Esto supone un reto ético de primera magnitud, pues no se puede obviar hacer en algún momento experimentación con humanos. Es verdad

que esta experimentación será más segura si antes se han llevado a cabo estudios exhaustivos en modelos animales, pero siempre quedará una duda razonable sobre la validez de los datos de laboratorio. Hacer ensayos con una droga que no es eficaz, puede dañar al individuo de forma temporal y, en la mayoría de los casos, controlada. La transferencia de un gen de forma no apropiada, puede dañar de forma permanente al individuo. Lo más razonable será realizar ensayos en mamíferos superiores no humanos antes de comenzar los ensayos en humanos. Otra pregunta importante que debe ser contestada antes de comenzar un ensayo concreto, es si la Terapia Genética que se vaya a emplear está basada en una hipótesis adecuada y bien fundamentada con respecto a la enfermedad que se quiere tratar. La consecuencia es que si la terapia es negativa o no claramente positiva en animales modelo, ¿se ha de prohibir siempre que se haga experimentación en humanos si la hipótesis es correcta y la metodología apropiada?

No sería ético sino irresponsable, abandonarse a las leyes azarosas de la naturaleza que ocasionan la aparición de genes dañinos, cuando el hombre puede remediar tantos daños en su raíz

Es claro que representa un interrogante ético saber si se debe posponer o rechazar a ultranza un experimento en humanos, que represente algún tipo de riesgo, si con ello se puede alcanzar un beneficio seguro, no para el individuo sujeto del ensayo, sino para otros. Respuestas como las expuestas han de ser dadas adecuadamente antes de empezar cualquier experimentación en humanos.

Nadie puede negar que realizar Terapia Genética es siempre un proceder bueno y ético, pues se trata de remediar un daño y que debemos luchar contra los genes que causan enfermedades. Según algunas personas realizar Terapia Genética no es solamente bueno sino una obligación moral. No sería ético ni humano, sino irresponsable y poco inteligente, abandonarse a las leyes aparentemente inexorables y azarosas de la naturaleza que ocasiona la aparición de genes dañinos. Por ejemplo, y dado que comencé con unas palabras de Francis Crick, James Watson cree que es imperativo no abandonar al ser humano a la incertidumbre de los procesos de replicación, reparación y mutación. Watson mantiene que la generación de genes dañinos es un mal al que nos condena el haber alcanzado el grado de evolución en el que estamos. Por tanto, respetar los mecanismos evolutivos sin intervenir en ellos es equivalente a tener connivencia con el mal. Ésta es la razón de que, para Watson, toda acción que lleve a la desaparición de la discapacidad en los seres humanos constituya el deber más esencial de las

acciones humanas. ¿Quién puede dudar de ello? En realidad Watson va más allá de la Terapia Genética, pues postula que se deben eliminar los genes dañinos de la población. Esto sólo se puede hacer o mediante Terapia Genética de tipo germinal o mediante eliminación del organismo que posee el gen dañino. El sujeto que ya es individuo humano no se puede eliminar. La alternativa es eliminar el embrión temprano que lo porta o hacer Terapia Genética de sustitución. Puesto que realizar la segunda alternativa no es posible por ahora, ¿sigue siendo una obligación moral tomar la primera, es decir, eliminar el embrión en sus etapas iniciales de desarrollo? Así lo que parecía obvio, en teoría, se ha convertido en pregunta difícil de contestar cuando se aterriza en la realidad. Como vemos, la Terapia Genética nos lleva a plantearnos la pregunta de cuáles son los derechos del embrión en sus etapas iniciales de desarrollo y en qué circunstancias tales derechos podrían supeditarse a otras consideraciones. Esta pregunta es crucial para el tema de la Terapia Celular.

Aspectos éticos de la Terapia Celular

Quizás uno de los temas más candentes y apremiantes de la discusión social, filosófica, humanista, antropológica y bioética del momento, y que necesite ser clarificado con cierta urgencia, se centra en la determinación de si es lícito o no derivar células troncales de embriones sobrantes de las fertilizaciones *in vitro* o de embriones generados para tal fin y si este hecho supone o no una agresión contra la dignidad del embrión o de la persona. Evidentemente, en esta discusión va a estar involucrada otra pregunta que ya viene siendo lugar común en las legislaciones, al menos en el mundo occidental: cuál es la dignidad que se deba conferir al embrión y en concreto al embrión en la etapa temprana del desarrollo embrionario. La urgencia de dar respuesta a la pregunta de si es lícito o no derivar células troncales de embriones o si representa una agresión contra la dignidad del embrión, dimana del hecho de la existencia de datos, contrastados por un gran número de autores, que demuestra que de las células troncales derivadas de la masa interna del blastocisto se pueden generar muchas estirpes celulares diferentes. Estas células podrán ser utilizadas, fundamentalmente, para realizar Terapia Celular contra una gran variedad de enfermedades. Evidentemente, si la posibilidad de generar estas estirpes celulares llegara a ser una realidad, se plantearía un verdadero problema ético de valores en cuanto que será necesario

dar respuesta a la pregunta de cuál es el estatuto del embrión del que se derivarán esas células. ¿Se contrapondrá el valor del embrión al valor de poder hacer terapia sobre un gran número de personas que padecen enfermedades irreversibles e incurables? Los argumentos que se hayan de dar para defender que no se pueden derivar células troncales de embriones, han de tener gran peso específico, porque las consecuencias de permitir o impedir generar esas células será de gran relevancia. Algunos investigadores han indicado que declarar lícito o ilícito derivar células troncales de embriones marcará un punto de inflexión en la investigación biomédica del futuro.

Hasta hace relativamente poco tiempo ha sido fácil responder a la pregunta de qué es un embrión humano. Bastaba con decir que un embrión es aquella célula de la que tras sucesivas divisiones celulares y generación de formas se llegaba a formar el organismo adulto. Esta simple respuesta parecía satisfacer adecuadamente a la pregunta, porque definía descriptivamente lo que era un embrión. En el caso humano, el embrión era aquella realidad biológica que daba lugar a una persona por desenvolvimiento de las propiedades intrínsecas del embrión. Por tanto, el cigoto, la unión del óvulo y espermatozoide, era un embrión. Aunque desde un punto de vista biológico parece que no hay nada que objetar a esta respuesta, pues es descriptiva de un fenómeno evidente, en el momento actual de la ciencia existen dudas sobre la exactitud de esta definición. Por tanto, si la valoración ontológica (y también ética) del embrión humano depende de la definición que demos del mismo, es posible que haya que revisar el valor que se daba al embrión humano.

Declarar ilícito derivar células troncales de embriones debe fundarse en razones de gran peso, pues impediría la terapia sobre un gran número de personas que padecen enfermedades irreversibles e incurables

Con respecto a este tema se han dado dos posturas. Una postura está representada por aquellas personas que piensan que el embrión temprano merece la consideración que se atribuye a la persona (aunque puede no serlo). Utilizar embriones para derivar células troncales sería una violación de la dignidad humana. Otra postura está representada por quienes creen que el embrión al no ser una persona no tiene por qué tener la consideración de persona: el embrión llega a ser una persona en algún momento del desarrollo, aunque no se pueda definir con exactitud cuándo llega a serlo. Los que defienden esta postura mantienen que el ser humano se origina a través de un proceso de desarrollo que origina cons-

tantemente novedad y en el que los productos originados adquieren progresivamente cualidades nuevas (ontológicamente nuevas) y por tanto adquieren también valores específicos. Así, en este contexto, no todas las etapas del proceso de desarrollo constituyente del ser humano tienen el mismo sentido valorativo con respecto al todo. La realidad biológica definida como embrión no tendría suficiencia constitucional en origen, ni por su realidad ontológica ni por su situación procesual. La suficiencia constitucional se habría conseguido y logrado en un entorno temporal en el que las interacciones entre moléculas habrían generado la novedad a la que se atribuye el valor. Es decir, la suficiencia constitucional no se tendría en origen sino que se adquiriría en el tiempo. Por esta razón no puede decir que el embrión en sus primeros momentos de desarrollo esté dotado de potencialidad de ser persona, en su sentido pleno. Es, más bien, un sistema biológico dotado de potencialidad para ser una persona cuando se den unas circunstancias y por razón de ellas. Esto no quiere decir, sin embargo, que el embrión carezca de valor. La utilización de embriones no constituiría ninguna violación de derechos, puesto que el embrión temprano no es sujeto de derechos inalienables asimilables a los de la persona.

Es obvio que todo individuo humano fue alguna vez un embrión, pero no es tan obvio deducir de esta afirmación que el embrión del que se derivó fuera ya entonces y en ese momento esa persona

En gran medida la valoración que se ha dado al embrión humano en sus etapas iniciales de desarrollo, como si fuera una persona, ha dimanado del hecho de la creencia de que el embrión contiene en potencia un ser humano y a que

está destinado por fuerza de su dinámica biológica a serlo. Aunque ya se han superado las ideas que proponían algunos embriólogos de siglos pasados, de que en la cabeza del espermatozoide ya existía el hombre entero quien se desarrollaba y crecía al entrar en el óvulo, en ocasiones todavía seguimos pensando con esquemas similares, aunque expresados en términos moleculares diferentes. Una vez que las hipótesis derivadas del "homúnculo" se demostró que eran falsas, algunos autores las sustituyeron por otras que suponían que el cigoto, una vez formado, tenía ya en sus cromosomas todas las informaciones necesarias para constituir su programa de desarrollo y que por ejecución de este programa, establecido a priori, se constituía el individuo. Si eso era así, se debía concluir que el cigoto, una vez conjuntados los genomas del óvulo y del espermatozoide, era el embrión del ser humano-persona, pues contenía al individuo en potencia informante.

En este sentido, algunos piensan que es lógico concluir que al embrión se debía conceder la misma –o casi la misma– consideración, en términos de derechos, que a la persona a la que dará lugar. Sin embargo, mientras que no hay ninguna objeción a la afirmación de que si no hubiera existido un determinado embrión no habría existido la realidad biológica a la que dará lugar, no resulta tan obvia la afirmación de que ese embrión era ya la realidad a la que dará lugar. Resulta obvio afirmar que un determinado individuo alguna vez fue un embrión, pero no resulta tan obvia la afirmación de que el embrión, en su origen, fuera ya ese determinado individuo al que da lugar. De la mera descripción de que el embrión es el origen temporal del ser humano no se deduce nada más, y por supuesto nada menos, que de no haber existido ese embrión no se habría originado el ser humano al que daría lugar. Es obvio que todo individuo humano fue alguna vez un embrión, pero no es tan obvio deducir de esta afirmación que el embrión del que se derivó fuera ya entonces y en ese momento esa persona. Para que eso fuera así, ese embrión no solamente tendría que tener las características constitutivas de la persona a la que dará lugar en el momento de ser embrión, sino que tendría que tener, en ese momento, las restricciones de no ser sino esa persona. Es decir, ese embrión tendría que estar determinado a ser esa persona concreta con las características que ella tendrá y no otra persona. Si no llegaran a cumplirse ambas condiciones, no se podría concluir que el embrión del que se derivará la persona concreta, fuera ella y sólo ella (con carácter de individualidad irrepetible) en ese momento.

Dados los conocimientos actuales de la biología no es evidente que estas condiciones se cumplan en el cigoto. En primer lugar, hemos de tener en cuenta que el proceso de fecundación y formación del cigoto no es instantáneo, a menos que entendamos por fecundación la entrada del espermatozoide en el óvulo, lo cual no se puede aceptar en este momento. La fecundación se extiende por un período de varios días desde la penetración del espermatozoide en el óvulo hasta el momento en el que se forma un sistema celular integrado por los genomas de las dos células y un citoplasma capaz de funcionar como iniciador de un proceso de maduración que conduce a la división celular. Este simple hecho abre ya el interrogante de determinar cuál es el momento en el que se constituye el embrión. Por otro lado, se sabe que el cigoto o primera célula embrionaria después de varias transformaciones y divisiones celulares da lugar a la formación de un conjunto celular llamado

blastocisto y que sólo unas pocas células de ese conjunto, llamadas células de la masa interna del blastocisto, son las que dan lugar al individuo futuro. En este contexto, se abre otro interrogante a la pregunta de qué es un embrión. ¿Es el cigoto o la primera célula embrionaria el verdadero embrión o el embrión es sólo el conjunto de las células del blastocisto que van a dar lugar a la masa interna?

Los conocimientos sobre biología del desarrollo están poniendo cada vez más de manifiesto que el proceso de transformación de las células de la masa interna del blastocisto hasta formar el individuo se lleva a cabo a través de múltiples interacciones entre moléculas y células de la masa interna del blastocisto y del endometrio de la madre y que la información generada a través de todas ellas es esencial para que ese proceso se efectúe con normalidad. Tan esenciales son las informaciones procedentes del endometrio de la madre que algunos autores proponen que ellas forman parte también del programa de desarrollo del embrión en cuanto que determinan el patrón de la expresión de sus genes y, por tanto, su ruta de desarrollo individual. En este supuesto, la definición antes

El embrión humano no contiene de forma intrínseca y autónoma toda la información necesaria para llegar a generarse una persona

dada de embrión debe ser revisada, pues el embrión humano no contiene de forma intrínseca y autónoma toda la información necesaria para llegar a generarse una persona. Si esto es así, tenemos ante nosotros otro interrogante

no menos importante: ¿cuándo está constituido el embrión? ¿En el momento de la entrada del espermatozoide en el óvulo, en las células de la masa interna del blastocisto, o en algún momento posterior cuando un conjunto celular tiene ya las capacidades internas para poder generar, de forma intrínseca y autónoma, es decir ser verdadera potencia, el individuo?

Todas estas preguntas ni siquiera podían haber sido formuladas en un pasado muy cercano, pues teníamos pocos datos que ilustraran qué ocurría en los primeros estadios del desarrollo de los placentarios y menos cuando casi todos los paradigmas mentales por los que entendíamos el desarrollo embrionario procedían de los ovíparos. Aparte de la inexactitud que implica identificar potencia informante con individuo sujeto de derechos, la afirmación de que el cigoto es potencia informante ya no se puede mantener en la actualidad, puesto que el programa de desarrollo no está sólo en el ADN de la primera célula sino también en la red de interacciones entre moléculas y células que tienen lugar durante el desarrollo.

Estos datos han llevado a R. Sthroman, biólogo molecular de la Universidad de Berkeley, a afirmar que el programa de desarrollo se extiende a todo el proceso de desarrollo y que se genera en el tiempo a medida que se va ejecutando y que no está contenido sólo en el ADN. Si los datos de la ciencia ponen de manifiesto estos hechos, queda como interrogante si se puede afirmar que el cigoto, y, aún más, algunos otros estados posteriores, tienen definidas las características biológicas del individuo al que van a dar lugar. Parece que hay que afirmar que no es así. Por eso, aunque sea cierto que el cigoto es en el tiempo el inicio de una posible vida humana y así pueda denominarse descriptivamente como embrión, no es tan obvio que aplicar ese término al cigoto sea científicamente correcto, sobre todo si eso quiere implicar que el cigoto tiene ya definidas las capacidades de poder ser una determinada persona. Así, la discusión de qué es y cuándo existe un embrión al que se debe aplicar la protección de la persona no ha hecho sino comenzar.

Lo que no debemos olvidar es que las respuestas que se den a la pregunta de qué es un embrión han de ajustarse a los datos que nos proporcione la ciencia y que las ideologías no deben prejuzgar, en lo posible, esos datos. Así, la respuesta a la pregunta de qué es un embrión no es tan sencilla como podía parecer. Es necesario llevar a cabo, en estas materias, un diálogo multidisciplinar y sosegado, además de responsable porque la definición apropiada de los términos de un problema llevan ya implícita en gran parte la solución del mismo. De lo contrario una pobre definición de los términos puede conducir a una discusión estéril en la que los interlocutores, estando de acuerdo en lo fundamental, se enredan en discusiones colaterales que enturbian y descentran el diálogo. Si partimos de términos pobremente definidos o erróneos difícilmente podremos plantear ni siquiera el campo de discusión y menos dar una solución satisfactoria, pues aquella que se dé no afecta a la realidad misma de la situación. ¿Se puede dudar de que alguien movido de la más elemental ética puede no querer que se respete al ser humano que es individuo-persona? ¿Es lícito pensar que la diferencia de opiniones con respecto al empleo de blastocistos tempranos para la derivación de células madre proceda de diferencias en el respeto a la dignidad inalienable que se debe atribuir a seres humanos personales y a que unos utilizan un lenguaje dogmático y a-científico, que otros tienen una mentalidad utilitarista y éticamente relajada y que otros son los que tienen la verdad? Creo que no. Más aún, creo que pensar en estos términos y plantear la situa-

ción en ellos hace injusticia a todas las partes. Esta injusticia hace que los sectores se rebelen y que la discusión se polarice irremediabilmente. Las diferencias se sitúan en el reconocimiento de que unos aceptan que ciertos elementos biológicos tienen la categoría de ser humano-personal o una ligación tan estrecha que lo sitúa en la esfera del individuo-persona que es propiamente sujeto de dignidad y derechos. Otros no lo creen.

La pregunta crucial es: ¿cómo se define el ser humano individuo-persona? Y más aún, ¿cuándo se puede definir que una realidad tiene ya las características como potencia real (no sólo como posibilidad) de un ser humano individuo-persona? Estas preguntas están abiertas y la Ciencia en este momento ha abierto dudas sobre las definiciones dadas con anterioridad en las que estaban basados algunos presupuestos éticos, como el valor que debía atribuirse al embrión temprano. Evidentemente, el embrión es un ser humano individual y único. Es ser porque toda entidad es ser. Es humano porque tiene las características genéticas y de especie humana. Es individual porque todo lo que es indiviso *in se* y está separado de otro, es individuo. Es único porque en el proceso de fecundación se genera un conjunto de información genética y celular única. Por estas características, el embrión temprano humano por tener dignidad en la esfera de lo humano merece protección. Pero deducir de aquí que ese ser humano individual y único, que es el cigoto, es al mismo tiempo persona o que haya que asimilarlo en dignidad a la persona, en su aspecto valorativo, es otro tema. La discusión está abierta y es necesaria una gran dosis de apertura responsable, prudencia y sosiego, además de una gran renuncia a intereses partidistas, para abordarla con deseo de encontrar la verdad, aproximarnos a ella o actuar en lo desconocido con los mejores deseos de acertar y corregir si se ha hecho mal.