



EGUZKILORE

Cuaderno del Instituto Vasco de Criminología.
San Sebastián, N.º 5 extraordinario - Diciembre 1992.

“Droga, Bioética y Política”

Presentación. Desde el Centro Internacional de Investigación	5
SYMPOSIUM INTERNACIONAL: “Atención al drogadicto”	9
• J. Castaignede. Estrategias de apoyos preventivos	11
• T. Firchow. Toxicomanía y normativa legal en Francia	17
• J. Giménez. Alternativas sociales	27
• J. Hurtado. Consumo y prevención en el Perú	35
El consumo de drogas y su prevención en Suiza	45
• A. Messuti. Alternativas a la privación de libertad	71
• J. Pardo. Alternativas sociales	77
• G. Zabaleta. Servicios comunitarios, apuesta de futuro	81
CURSO DE VERANO: “Criminología y Bioética”	85
• A. Beristain. ¿La ética civil supera a la eclesial?	87
• F. Goñi. DNA y Herencia: Problemas éticos	97
• H.-G. Koch. Ética médica y Derecho médico	113
El control de la natalidad y el Derecho Penal	123
Una muerte digna	133
• C. M. Romeo. Las respuestas del Derecho español	143
La utilización de embriones con fines de investigación	151
El diagnóstico preconcepcivo y el diagnóstico prenatal	159
• G. Tamayo. Criminología y Bioética	167
CURSO DE VERANO: “Filosofía y Sociología políticas”	171
• A. Arteta. Actualidad de Tocqueville sobre la democracia	173
Individuo y forma capitalista de su tiempo, según Marx	189
De la piedad y la política	209
• A. Beristain. El estado no tiene el monopolio de la violencia	227
• J. R. Recalde. Orden y Razón de Estado	239
Responsabilidad en un sistema de partidos	253
Autonomía del individuo y promoción de la “vida buena”	265
MISCELANEA	277
• J. M. Rdz. Delgado. Fundamento cerebral de las creencias	279
• E. Ruiz Vadillo. La Sociología jurídica	287
• A. Beristain. G. Kaiser Doktoareari Laudatioa	297
• G. Kaiser. Kriminologiaren betekizuna	313
• VII Coloquio Inter-Asociaciones. Crimen organizado	323

DNA Y HERENCIA: PROBLEMAS ETICOS Y APLICACIONES MEDICO-LEGALES

Félix M. GOÑI

*Catedrático de Bioquímica. UPV/EHU
Bilbao*

Palabras clave: DNA, herencia, Proyecto Genoma Humano, ingeniería genética, molécula.

Hitzik garrantzizkoenak: DNA, herentzia, Giza Genoma Proiektua, genetikazko Injenieritza, molekula.

Mots clef: DNA, hérédité, Projet Génome Humain, technique génétique, molécule.

Key words: DNA, heredity, Human Genome Project, genetic engineering, molecule.

La revolución biotecnológica ha abierto nuevos horizontes al conocimiento humano pero, al mismo tiempo, ha despertado algunas inquietudes ante el posible mal uso de la llamada ingeniería genética. Dedicamos este trabajo a exponer los aspectos positivos y negativos de los recientes avances de la biología, con especial referencia a los aspectos médico-legales. Para ello, es imprescindible una introducción, aunque sea elemental, a la estructura del DNA.

1. ESTRUCTURA DEL DNA

El DNA, abreviatura de las palabras inglesas para "ácido desoxirribonucleico", es la molécula que contiene toda la información genética del ser vivo, es decir, es la molécula responsable de las complicadas operaciones que tienen como resultado final el que los hijos sean parecidos a los padres pero, a pesar de ello, posean ciertos

rasgos individualizadores. Decimos “la molécula” por simplificar. En realidad, el DNA de los animales, y del hombre, está dividido en varios fragmentos, llamados cromosomas, cada uno de los cuales contiene una molécula de DNA. Así, el ser humano posee 46 *cromosomas*, o moléculas de DNA, en cada célula; entre todas ellas contienen la información genética del ser vivo.

El DNA, o, si se prefiere, los cromosomas, está localizado predominantemente en el núcleo celular. Todas las células de un mismo organismo poseen exactamente el mismo DNA en sus núcleos. El conjunto del DNA de una célula se conoce como *genoma* de dicha célula, o del correspondiente organismo.

El DNA es una molécula enorme, de estructura filamentososa. Su tamaño es superior al de cualquier otra molécula de las que integran los seres vivos, pero es extremadamente alargada. Si no estuviera plegada y replegada muchas veces sobre sí misma, no cabría en el núcleo celular: el núcleo de una célula humana mide, en números redondos, una milésima de milímetro; pues bien, el DNA que contiene mediría, totalmente estirado, ¡unos dos metros!

La doble hélice. Examinando con más atención la estructura de esta gran molécula filamentososa descubrimos el dato más importante por sus implicaciones funcionales: el filamento está constituido por dos hebras antiparalelas (que corren en direcciones opuestas) y complementarias. O sea que, conocida una cualquiera de las hebras, podemos automáticamente deducir la estructura de la otra, complementaria de la primera (Fig. 1). Estas hebras se presentan enrolladas en torno a un eje imaginario, dando origen a una estructura helicoidal. El descubrimiento de la estructura en “doble helicoide” del DNA, publicado por James Watson y Francis Crick en 1953, abrió las puertas de la moderna biología molecular.

La importancia del descubrimiento de Watson y Crick no radica tanto en la geometría helicoidal como en el carácter complementario de las dos hebras. En efecto, la complementariedad sugiere inmediatamente un mecanismo para la replicación, o formación de dos moléculas de DNA hijas a partir de una molécula parental. Cada vez que una célula se divide, para dar dos células hijas, su DNA también tiene que dividirse, de modo que las células resultantes tengan el mismo DNA que la progenitora. La replicación del DNA se logra por separación de las dos hebras y síntesis, sobre cada una de ellas, de la correspondiente complementaria. Se obtienen así dos moléculas hijas, formadas cada una por una hebra de la molécula progenitora y una hebra recién sintetizada (Fig. 2).

Papel biológico del DNA. Como ya hemos, en parte, adelantado, el DNA tiene un triple papel biológico, como base de la herencia, base de la individuación, y base de la evolución.

Como base de la herencia, las moléculas de DNA que los padres transmiten a sus hijos, a través de las células sexuales, son las responsables de que los perros tengan perritos, los gatos, gatitos, y etc. Todos y cada uno de los caracteres físicos de los seres vivos están codificados por los correspondientes fragmentos de DNA; estos fragmentos de DNA, responsables de un determinado carácter, son los llamados *genes*. De ahí el nombre de genoma que se da al conjunto del DNA de una

célula. Así, el DNA de los perros contiene genes relacionados con caracteres específicamente perrunos, y no gallináceos, o elefantinos y, por eso, la progenie de los perros está formada por perros y, en general, cada especie procrea individuos de su misma especie.

Sentado lo anterior, no es menos cierto que, al menos entre los animales superiores, podemos distinguir a nuestro "Canelo" del perro de la vecina e, incluso, podemos distinguir a la vecina del tercero de la del segundo. Y es que, en estas especies, se da la *individuación*, o sea, los individuos son genéticamente distintos unos de otros. Es decir, el DNA de los individuos de estas especies no es totalmente idéntico. Las pequeñísimas diferencias entre un ser y otro son las que permiten reconocer como tales a los distintos individuos, aunque todos pertenezcan a la misma especie. Decimos que el DNA, además de ser la base de la herencia, es la base de la *individuación*. (La *individuación* no se da en todas las especies. Por ejemplo, en las bacterias, u otros organismos que se reproducen asexualmente, los individuos no se distinguen porque todas las células tienen exactamente el mismo DNA).

En tercer lugar, el DNA ofrece la base molecular para la evolución. Esto parece un poco paradójico, ya que la herencia supone transmisión de unos caracteres constantes, y la evolución sugiere más bien lo contrario, pero el DNA ofrece ambas posibilidades. En pocas palabras, y para desconsuelo de providencialistas con poca imaginación, la evolución tiene su origen en el error. En efecto, si la replicación del DNA fuera absolutamente perfecta, si las moléculas hijas fueran *siempre* absolutamente *idénticas* a la molécula originaria, está claro que nosotros no estaríamos aquí, y que las únicas células que poblarían la biosfera serían *idénticas* a aquella primera célula, parecida a las actuales algas cianofíceas, que apareció en la Tierra hace unos cuatro mil millones de años. Hoy podemos contar esto porque las cosas no han sucedido así, ya que la replicación del DNA es ligerísimamente imperfecta y, aunque rarísima vez, se comete un error. Puede, entonces, ocurrir que uno de los DNA hijos no sea idéntico a su progenitor: decimos que ha ocurrido una *mutación* (Fig. 3).

La inmensa mayoría de las mutaciones son letales, es decir, el cambio fortuito ocurrido en el DNA no es compatible con la vida de la célula que habría de ser gobernada por el DNA mutado; sólo en muy pocos casos se dan mutaciones que, por cualquier circunstancia, son compatibles con la vida. En este último ejemplo, como es natural, toda la descendencia recibe el DNA mutado, y no el original. De los contados casos en que el mutante sobrevive, hay algunos rarísimos, que se producen una vez en miles de generaciones, y que conducen a una posible ventaja adaptativa de la célula al medio que le rodea. Esta ventaja se traduce en una rápida replicación de esta célula mutante, con el consiguiente desplazamiento e, incluso, desaparición de la cepa nativa. Se produce así un paso adelante en el camino de la evolución. Sólo el DNA que contiene el mensaje más adecuado a ese ambiente sobrevive. Nótese que hablamos aquí de la evolución "ciega" de animales y plantas; en la evolución de la especie humana rigen otros parámetros, de carácter cultural.

El lenguaje de la herencia: letras y palabras. Volvamos a la estructura del DNA, y demos un paso más en su estudio. Cada una de las dos hebras que constituyen la molécula de DNA, está a su vez formada por una larga sucesión de pequeñas

moléculas, unidas de cabeza a cola, llamadas bases. Las bases son las “letras” del mensaje genético. Si “leemos” la secuencia de bases de una hebra de DNA, lo cual es posible por métodos bioquímicos, la encontraremos de una terrible monotonía, ya que sólo hay cuatro “letras”, A, T, C y G (abreviaturas de otras tantas bases, cuyos nombres químicos podemos ignorar aquí), que se repiten, en distinto orden, en número de miles y miles.

Si observamos ahora la secuencia de las dos hebras de un DNA nos podemos dar cuenta de algo muy importante. Siempre que en una hebra hay una base tipo A, en la hebra de enfrente hay una base tipo T, y viceversa. También ocurre que una base tipo C se halla siempre frente a una de tipo G. Es decir, encontramos parejas A-T (o T-A) y C-G (o G-C), pero nunca A-C, o G-T (Fig. 3). En realidad, A-T y G-C forman parejas, estabilizadas por enlaces químicos específicos, que otras bases (p. ej. G-T) no pueden formar. Se dice que A y T, lo mismo que G y C, son complementarias. Resulta así que las dos hebras del DNA se unen *complementariamente* porque las bases se emparejan *complementariamente*, A con T y C con G.

Podemos ahora entender mejor lo dicho antes sobre la replicación: si en una hebra hay una G, la hebra complementaria debe sintetizarse de modo que, frente a la G, se sitúe una C. De lo contrario se produce una mutación. Otra conclusión de lo que acabamos de ver es que cada una de las hebras contiene toda la información del DNA; la redundancia de la información en la hebra complementaria es una especie de medida de seguridad.

Ya hemos aclarado que el lenguaje de la herencia se escribe con sólo cuatro letras. ¿Qué hay de las “palabras”? También para esta pregunta conocemos la respuesta, y también aquí la respuesta es de una engañosa sencillez: el lenguaje sólo tiene sesenta y cuatro palabras, de tres letras cada una. (Un cálculo elemental nos demostrará que con cuatro letras, tomadas de tres en tres, sólo se pueden construir, efectivamente, sesenta y cuatro palabras). ¿Cómo es posible que las instrucciones increíblemente complejas, que contiene el DNA para regir todos los aspectos físicos del ser vivo, se puedan dar con sólo sesenta y cuatro palabras? No queda más que una solución, que es la adoptada por el DNA, y es que las “frases” sean *muy* largas, con miles de palabras cada una por término medio.

En términos químicos, el DNA contiene información codificada para sintetizar proteínas, que son largas cadenas de aminoácidos. Cada “palabra” de tres bases (“letras”) codifica un aminoácido: cientos de estos aminoácidos conforman una proteína (correspondiente a una “frase”). La enorme longitud de las frases explica, en último término, el carácter muy alargado de la molécula de DNA.

Hay una correlación precisa entre cada triplete de bases (“palabra”) y el aminoácido que dicho triplete codifica, es decir, que sabiendo el triplete que se halla en el DNA podemos decir inmediatamente qué aminoácido habrá en la correspondiente proteína. El “diccionario” que relaciona tripletes con aminoácidos es el llamado *código genético*, que es igual para todos los seres vivos. (No se debe confundir el código, universal, con el mensaje, propio de cada especie o individuo).

Secuenciación del DNA: el arte de deletrear. Ya se ha mencionado en el apartado anterior que existen técnicas bioquímicas que permiten descifrar la secuencia de ba-

ses que constituye el DNA de un determinado organismo. Hasta hace poco más de diez años, el trabajo de "leer" estas hebras era penosísimo, hasta el punto de que secuenciar incluso el DNA de los virus más elementales, formado por unos pocos miles de bases, parecía una tarea imposible. Sin embargo, en este tiempo han aparecido métodos sencillísimos que, naturalmente, se han expandido como la pólvora por la comunidad científica, y que permiten medir, de manera semiautomática, o totalmente automática, fragmentos de DNA de varios miles de bases en un solo día de trabajo. Además, esta tecnología no está agotada, sino que más bien parece que puede ser todavía sustancialmente mejorada.

Las nuevas técnicas de secuenciación, o lectura de las letras de DNA, están en el origen de la prodigiosa evolución de la ingeniería genética en los años ochenta. Además, las mejoras no han alcanzado sólo a la rapidez de lectura, sino al tamaño de la muestra. En la actualidad se puede secuenciar un DNA a partir de la cantidad que se halla en *una sola célula* (del orden de la millonésima de microgramo, o billonésima de gramo, ó 0,000.000.000.001 g). Estos avances científicos son los que han permitido las aplicaciones tecnológicas, y han despertado las inquietudes éticas, a que hacen referencia las partes segunda y tercera de este trabajo.

2. SECUENCIACION DEL GENOMA HUMANO

En 1976, Frederick Sanger, que ya había entrado en la historia de la ciencia por ser el primero en secuenciar una proteína, la insulina, siguiendo un método original (1953), desarrolló otro método, igualmente original, para secuenciar DNA, y con él secuenció el DNA de un pequeño virus bacteriano, formado por 5375 bases, lo que le hizo acreedor a su segundo premio Nobel. Si se tiene en cuenta que en 1968, R. Holley había recibido un galardón similar por secuenciar un ácido nucleico de 76 bases, se comprenderá el paso de gigante que supuso la técnica de Sanger, publicada casi simultáneamente con la Maxam y Gilbert, metodológicamente muy distinta, pero igualmente útil. La consecuencia de estos avances tecnológicos fue la virtual ruptura del sello que custodiaba los secretos del DNA. En los años ochenta se han secuenciado millones de bases, y este número crece, literalmente, de día en día. Naturalmente, la posibilidad de almacenar esta información en bases de datos informáticas, añade una nueva dimensión al valor de estas investigaciones que, de otra manera, serían difícilmente contrastables.

Las nuevas técnicas de secuenciación han abierto el camino a una serie de proyectos de gran envergadura, encaminados a secuenciar genomas completos de organismos superiores. Entre estos proyectos, destaca con particular notoriedad el diseñado para secuenciar la totalidad de los cromosomas de la especie humana, el llamado Proyecto Genoma Humano. No es necesario señalar que, en este proyecto, la complejidad técnica corre pareja con la peculiaridad de sus implicaciones éticas.

La magnitud del problema técnico. En este punto debemos detenernos a considerar algunos aspectos cuantitativos, que nos ayuden a comprender la complejidad y la ambición del Proyecto Genoma Humano. Hemos dicho que Sanger secuenció, en

1976, un genoma vírico de unas cinco mil bases. Un virus no es, estrictamente hablando, un ser vivo, puesto que no es capaz de reproducción autónoma. Los seres vivos más sencillos son las bacterias; una bacteria representativa, y muy bien estudiada, es *Escherichia coli*, cuyo DNA es ya enorme comparado con el del virus antes citado: unos cuatro millones de bases, de los que aproximadamente un 80% están ya secuenciados a finales de 1992.

Sin embargo, la complejidad del genoma humano es de muy distinta magnitud. Para empezar, y como ya hemos dicho, tenemos no una, sino varias moléculas de DNA, cada una formando un cromosoma. Cada célula humana contiene un total de 48 cromosomas, de los que 46 son los llamados cromosomas somáticos, y dos, los cromosomas sexuales. Como el hombre se reproduce sexualmente, la mitad de los cromosomas de cada célula proceden del padre (en principio, son idénticos a los del espermatozoide que fecundó el óvulo de nuestra madre, para dar la célula huevo de la que nos hemos formado) y la otra mitad, de la madre. Por eso, los 48 cromosomas se pueden agrupar en 24 parejas, formadas por cromosomas homólogos de procedencia, respectivamente, paterna y materna. En las parejas de cromosomas somáticos, los dos componentes son indistinguibles macroscópicamente, y deben ser extraordinariamente similares en su secuencia por lo que, en rigor, sólo hay que secuenciar 23 de estos cromosomas. Además, los dos cromosomas sexuales pueden ser iguales (XX) en el caso de la mujer, o diferentes (XY) en el del varón, por lo que el total de cromosomas a secuenciar es de veinticinco: veintitrés somáticos + X + Y. Cada uno de estos cromosomas consta de decenas de millones de bases, y el total de DNA a secuenciar se cifra en unos *tres mil millones*. O sea, que cien personas, secuenciando unas diez mil bases al día, necesitarían unos diez años para conseguirlo. Este es un cálculo de mínimos; en realidad, se espera alcanzar el objetivo en un total de unos quince años, en un esfuerzo en el que participan cientos de científicos de todo el mundo. Precisamente, 1992 ha sido un año histórico para el proyecto, ya que se ha publicado la secuencia de dos cromosomas muy importantes, el 21, implicado en el síndrome de Down ("trisomía 21") y el cromosoma sexual Y, ligado al sexo masculino. El genoma puede estar secuenciado coincidiendo con el cambio de milenio.

Fragmentos de DNA y puzzles moleculares. Las técnicas al uso permiten secuenciar moléculas de DNA de unos pocos miles de bases, como máximo. Por lo tanto, las moléculas mayores, como las que integran los cromosomas, han de ser fragmentadas en otras más pequeñas, para su secuenciación. Los fragmentos se obtienen de distintas maneras, pero en todos los procedimientos hay un componente de azar, y los métodos se diseñan procurando que haya un cierto grado de superposición de la información, es decir, que el extremo final de un fragmento y el extremo inicial del fragmento siguiente, coincidan.

Así pues, una vez secuenciados los fragmentos, el trabajo se completa con la ordenación de las secuencias parciales, una tarea muy similar, por otra parte, a la de reconstrucción de un texto a partir de lo que los lingüistas llaman una "concordancia".

Deletrear, leer y comprender. Todos los que sabemos leer castellano sabemos reconocer las letras de una frase escrita en magiar, o en croata. Esto no significa que

seamos capaces de leer estos idiomas, y mucho menos que podamos comprender lo leído. Pues bien, estas diferencias entre deletrear, leer y comprender las podemos trasladar sin excesiva violencia conceptual al Proyecto Genoma Humano. Efectivamente, en unos diez años, estarán secuenciados los veinticinco cromosomas antes citados, con lo que dispondremos de una serie de letras, A, T, C, G, en distintas combinaciones que, de estar impresas, ocuparían una biblioteca del tamaño de la del Espasa. Ahora bien, ¿significa eso que comprenderemos el significado de lo leído? Ni muchísimo menos. Salvo una pequeña parte, el resto, al menos a la luz de los conocimientos actuales, será en gran manera incomprensible.

Conocemos, en efecto, el código genético para convertir la secuencia de bases del DNA en una secuencia de aminoácidos de una proteína, pero es que la mayoría del DNA humano no codifica ninguna proteína, y está ahí por razones que, en el mejor de los casos, podemos adivinar, pero que, la mayoría de las veces, ni sospechamos. Por otra parte, y ante la sorpresa de los investigadores, en los escasos cromosomas secuenciados ha aparecido un gran número de genes (o secuencias que parecen serlo) cuya existencia ni se sospechaba, y cuya función es un completo misterio.

Así pues, y aunque los responsables del Proyecto Genoma Humano no expliquen esto con claridad, la secuenciación será un paso de gigante, y uno de los grandes logros de la humanidad, pero no nos permitirá, por sí solo, comprender el mensaje encerrado en nuestro DNA. Para ello, es previsible que se requieran nuevas décadas de estudio y de esfuerzo investigador. Sin embargo, hay razones para el optimismo en cuanto a la posibilidad de comprender el mensaje en, digamos, una generación. La razón principal en este sentido es que la ciencia y la tecnología, en su conjunto, avanzan más de lo que ninguna imaginación individual puede sospechar, y por eso lo que hoy son enigmas impenetrables pueden ser, dentro de un año, meros ejercicios de laboratorio.

En apoyo de lo dicho se basa la historia, extraordinariamente acelerada, de la Biología Molecular. Hace cincuenta años no se sabía que el mensaje genético se hallara contenido en el DNA, es decir, no se sabía ni siquiera que existiera el lenguaje genético. Hace treinta años se conocían las letras, pero ni una sola palabra: no se había descubierto el código genético. Y, como hemos visto, hace sólo unos diez años que podemos "leer de corrido" el DNA. Los biólogos de mi generación (no totalmente valetudinarios) recordamos bien los primeros setenta, en los que la Biología Molecular se consideraba "terminada" después del desciframiento del código genético y, sobre todo, se veía como una curiosidad académica pero sin ninguna utilidad práctica. ¡Y precisamente en esos años se estaban haciendo los descubrimientos que pusieron en marcha, en la década siguiente, la revolución biotecnológica! ¿Quién sabe la trascendencia de los descubrimientos que hoy mismo se están produciendo en los laboratorios? Ciertamente, en muchos casos, ni los propios científicos que los llevan a cabo.

Proyecto Genoma Humano: Ventajas e inconvenientes. Después de examinar las dificultades prácticas del Proyecto, podemos ahora considerar sus ventajas e inconvenientes, tanto en términos estrictamente académicos como en un contexto social

más amplio. Las ventajas, digámoslo de una vez, son *inmensas*. La primera (no sería quien esto escribe un científico si no lo expresara así) el enorme avance en el conocimiento biológico que el Proyecto supone. Saber siempre es bueno, y la ciencia no sería ciencia, y el progreso humano sería una quimera, si no fuera por esa constante inquietud del hombre por explorar lo desconocido, sin tener en cuenta criterios de utilidad. En este sentido, ya se ha dicho que la secuenciación del genoma humano será uno de los hitos de la historia universal, comparable al descubrimiento de América o a la llegada del hombre a la Luna.

Pero, además, están las ventajas de orden práctico que se refieren, sobre todo, al dominio de la enfermedad y mejora de la calidad de vida. Es indudable que el número de estas ventajas crecerá conforme vayamos comprendiendo mejor el sentido de las secuencias de DNA ya léidas pero, sólo con lo que conocemos hasta ahora, podemos sin duda sentirnos optimistas. En efecto, como se detallará en la última parte de este trabajo, hay ya una serie de enfermedades genéticas cuyos genes se han detectado y aislado, lo cual permite diagnosticar estas enfermedades antes de que se produzcan, incluso antes del nacimiento, y hay razones para pensar a medio plazo en una terapia génica, es decir, una corrección de los genes mutados que son causa de enfermedad.

No todas las enfermedades ocurren como consecuencia de un gen alterado, pero sí es cierto que los trastornos genéticos suelen ser incurables (hemofilia, diabetes) y, a menudo, incompatibles con la vida, o con una vida digna (distrofia muscular de Duchenne, idiocia fenilpirúvica). Está claro que la posibilidad real de ofrecer la curación radical de estas enfermedades justifica los esfuerzos e inversiones del Proyecto Genoma Humano. Pero, aparte de las patologías indicadas, ligadas directamente a un trastorno génico, se sospecha que hay una multiplicidad de genes que predisponen o coadyuvan a la implantación de casi todas las enfermedades, ya que en la etiología de muchas de ellas nos encontramos con un "fondo genético". El consenso actual entre los científicos es que el cuerpo humano no está capacitado para sobrevivir más allá de un límite, que estaría situado entre los cien-ciento veinte años; la terapia genética no podría, razonablemente, alargar este plazo, pero sí aumentar las posibilidades de prolongar la vida hasta cumplirlo, y prolongarla en buen estado físico.

En cuanto a los inconvenientes, debemos distinguir las dificultades materiales de las de orden ético, dejando estas últimas para un párrafo posterior. Pues bien, la principal dificultad o inconveniente del Proyecto Genoma Humano es su elevado costo que, necesariamente, hace detraer en su provecho fondos de otros proyectos de investigación de gran interés. No tendría mucho sentido hablar aquí de cifras absolutas, fácilmente manipulables, pero debe quedar claro que el Proyecto Genoma sólo se puede llevar a cabo a costa de otras líneas de investigación, y las correspondientes decisiones constituyen uno de los más importantes focos de debate en las discusiones sobre política científica en todos los países implicados. Pero no sólo se debe considerar el costo de la investigación: todo hace suponer que el tratamiento de los enfermos será intolerablemente caro para la mayoría de los individuos y, por supuesto, para los sistemas de seguridad social. En la etapa actual sólo podemos llegar al diagnóstico de algunas enfermedades genéticas, y esto sólo ya representa

un costo muy elevado, que muchas veces se sufraga incluyendo estos diagnósticos dentro de proyectos de investigación.

En fin, algunos han señalado que el Proyecto Genoma Humano, internacional pero, a la vez, genuinamente estadounidense, ha servido para encender otro episodio de la "guerra" Estados Unidos - Europa, donde ya funciona hace años, y con notable éxito, un proyecto para secuenciar el genoma de levadura. Sin embargo, no parece que esta división de fuerzas represente un inconveniente serio, sino que más bien sirva de acicate a ambos bandos en sus respectivas gestas científicas.

Los aspectos éticos. El Proyecto Genoma Humano ha despertado, quizá como ningún otro proyecto científico hasta la fecha, una serie de inquietudes éticas de una intensidad sólo comparable a la promovida por el interés biológico de la empresa. Algunos debates menores, como el de la "patentabilidad" del genoma, han contribuido a aumentar la inquietud del público. En el fondo de todas estas discusiones y alarmas, late la preocupación de que, por la manipulación del genoma, se llegue a poder manipular la conducta de los seres humanos, llegando a la producción de infrahombres o subrazas, al servicio de otros grupos "superiores". Es decir, el origen de la preocupación está en la creencia de que la conducta humana es un rasgo heredable, que viene fijado en los genes. Naturalmente, esto está lejos de ser probado.

El carácter hereditario de la conducta, o de algunos de sus rasgos (p. ej. la inteligencia) viene siendo estudiado desde hace décadas. Sin embargo, la interpretación de estos resultados está sometida a una controversia permanente. La dificultad intrínseca de obtener información fiable a partir de este tipo de estudios se ve aumentada por la presión de los grupos interesados en desviar los resultados en un sentido o en otro. Así, las corrientes "neoliberales" aseguran que la inteligencia se hereda, por lo que es inútil invertir en la educación de las capas inferiores de la población, condenadas "genéticamente" a no progresar. Por el contrario, grupos "demócratas" muestran prejuicios de sentido contrario, que tampoco ayudan a clarificar la situación. Dejando aparte el área de la educación, el derecho penal es otra disciplina donde un renacer de las teorías lombrosianas, esta vez en versión molecular, causaría una notable inquietud.

Con la dificultad que supone presentar conclusiones, aunque sean provisionales, sobre un tema tan complejo y teniendo en cuenta, además, que el concepto de "conducta humana" no es unívoco, y puede incluir respuestas y actividades de muy distinto grado de abstracción y complejidad, se puede decir, sin embargo, que *no hay pruebas de que la conducta humana se herede*, es decir, que venga fijada por los genes. Esta falta de pruebas en un sentido se enfrenta, además, con la incontrovertible evidencia de que la educación y el ambiente sí modelan nuestra conducta. Así pues, y con la certeza de que la polémica seguirá, quede expresada nuestra opinión optimista en cuanto a que los estudios sobre el genoma humano no servirán directamente al dominio del hombre por el hombre.

Pero, aparte del problema de la heredabilidad de la conducta, y sea o no posible la "fabricación de razas inferiores", hay dos argumentos importantes por los que no resulta razonable oponer obstáculos éticos al Proyecto Genoma Humano. En primer lugar está lo que podríamos llamar el carácter *inevitable* del avance científico

co. La curiosidad forma parte de la naturaleza humana. Y la historia nos muestra que, llegados a un determinado punto de progreso científico, el siguiente paso se da con toda naturalidad, a menudo simultáneamente por científicos que trabajan sin relación entre sí. En el caso que nos ocupa, es evidente que la inevitable curiosidad científica no quedaría falta de recursos clandestinos, o al menos secretos, cuando la aportación de caudales públicos y conocidos cesara. Recuérdese que la proporción de fondos que los países dedican a investigaciones "reservadas" excede en mucho a la que se aplica a investigaciones abiertas y públicas. Así pues, la disyuntiva no está entre proseguir las investigaciones sobre ingeniería o detenerlas, sino entre proseguirlas abiertamente, con publicación de resultados, o en la clandestinidad y, por tanto, sin posibilidad de control.

Una segunda razón, por la que no parece oportuno oponerse al Proyecto Genoma Humano, ni a ningún tipo de investigación científica, es el carácter *éticamente neutro* del conocimiento. Si accedemos a interpretar la Historia en clave de progreso, observaremos que cada etapa de dicho progreso ha supuesto aspectos positivos y negativos. El control del fuego supuso vencer al frío, pero también permitió provocar incendios; la rueda revolucionó el transporte, pero la movilidad de los combatientes también hizo las guerras más sangrientas, y así podríamos seguir hasta la energía nuclear, con sus inmensos beneficios y posibles efectos devastadores, y hasta la ingeniería genética. Como en los casos anteriores, esta nueva tecnología puede servir para mejorar sustancialmente la vida humana, aunque también pueda ser mal utilizada. Pero, ¿por qué negarse a recibir sus beneficios, para evitar unos posibles males que, en el peor de los casos, nos amenazan también como consecuencia de las investigaciones "reservadas"? Y, sobre todo, ¿por qué negarse a recibir precisamente esta tecnología, cuando nos beneficiamos de todas las otras, aun aceptando sus riesgos? ¿No parece más razonable, por el contrario, abrirse a todos los posibles beneficios de la ciencia, manteniéndose, al mismo tiempo, alerta frente a sus posibles malos usos o perversiones?

3. APLICACIONES MEDICAS Y FORENSES

Las nuevas tecnologías basadas en las propiedades del DNA nos abren un nuevo mundo de aplicaciones en los campos más diversos. Aquí nos contentaremos con citar dos casos de interés médico-legal.

Diagnóstico prenatal de enfermedades hereditarias. En esta técnica se examina el DNA de células fetales obtenidas por amniocentesis, es decir, por punción del abdomen de una mujer embarazada y obtención de células del líquido amniótico que baña al feto. Estas células proceden del propio feto, y basta con obtener un pequeño número de ellas, ya que pueden ser cultivadas *in vitro* en el laboratorio, hasta obtener una cantidad suficiente. También se puede someter su DNA al proceso de amplificación conocido habitualmente por las siglas PCR (correspondientes al inglés "polymerase chain reaction", reacción polimerásica en cadena), para lo cual basta partir de *una sola célula*.

Una vez obtenido el DNA fetal en cantidad suficiente, la enfermedad hereditaria sospechada se puede diagnosticar mediante estudios de *hibridación*, basados una

vez más, en la complementariedad de las dos hebras del DNA. En pocas palabras, si se conoce el gen causante de la enfermedad y cómo está mutado (de ahí el interés de secuenciar el genoma humano), se puede preparar por síntesis química una hebra de DNA "marcada" radiactivamente, de modo que podemos detectarla en todo momento, y que será capaz de unirse, por complementariedad, al gen alterado. Sólo falta separar las dos hebras del DNA fetal, cosa técnicamente muy fácil, añadir el DNA marcado complementario del gen mutado, y restaurar las condiciones en que las dos hebras del DNA se reasocian. Si el DNA fetal contiene el gen mutado, la molécula sintética de DNA marcado se unirá, y la radiactividad será detectada unida al genoma fetal.

Estas secuencias de DNA marcadas radiactivamente, y fabricadas expresamente para detectar una determinada mutación, reciben el nombre de *sondas génicas* o *sondas de DNA*. En estos momentos hay sondas para diagnosticar numerosas alteraciones genéticas, como la ya mencionada distrofia muscular de Duchenne, las talasemias (trastornos de las globinas), o algunos tipos de osteogénesis imperfecta. Se han llegado a desarrollar técnicas de este tipo para detectar anomalías debidas a la mutación de una sola base, como ocurre en la anemia falciforme.

Algunas de estas enfermedades producen la muerte del individuo a edad temprana, y otras permiten una vida más prolongada pero en condiciones físicas o psíquicas lamentables. Comoquiera que, por el momento, la sustitución de unos genes por otros es impracticable, el resultado de estos estudios suele ser a menudo una posible indicación de aborto. Existe la dificultad añadida de que, normalmente, sólo hasta el segundo trimestre del embarazo se dan las circunstancias que permiten la amniocentesis. Para evitar los inconvenientes éticos de estos abortos, se intenta actualmente (y ya se han publicado los primeros resultados) realizar el diagnóstico en embriones preimplantados, es decir, óvulos fecundados *in vitro* y que realizan, también *in vitro*, las primeras divisiones, hasta la fase de seis-ocho células. En esta fase se puede separar una célula para los estudios genéticos sin consecuencias posteriores en el desarrollo. Sólo si el embrión es sano se implanta en el útero materno.

"Huellas digitales" moleculares y pruebas de paternidad. Como el DNA es característico del individuo, según venimos diciendo y repitiendo, es fácil comprender que podemos, a partir de una muestra de DNA, establecer su relación con una determinada persona. Esto significa, en la práctica, la posibilidad de identificar el origen de manchas de sangre, o de otros líquidos biológicos, como el semen e, incluso, como veremos, permite identificar positivamente relaciones de paternidad.

El genoma humano contiene ciertas regiones de DNA llamadas *DNA satélites*, cuya longitud y proporción varían hasta el punto de ser absolutamente características del individuo. Estos DNA satélites se pueden obtener y analizar con facilidad, incluso (contando con la técnica PCR de amplificación) a partir de vestidos manchados por sangre o semen varios años antes de la prueba. También se pueden llevar a cabo en semen obtenido de lavados vaginales. El nivel de credibilidad de estos estudios es sólo comparable al de las huellas dactilares.

Una modificación reciente de estas técnicas permite detectar con facilidad a cuántas personas diferentes corresponde una mezcla de DNA de distinta proceden-

cia. Esto es aplicable a los casos de violación múltiple, en que el análisis del lavado vaginal u otras manchas de semen puede demostrar el número de atacantes.

Es importante señalar que el perfil de DNA satélites se hereda, de modo que los fragmentos que se detectan en un individuo se detectan también en sus progenitores. Esta es la base de las actuales pruebas de paternidad basadas en el DNA que, a diferencia de las tradicionales (que podían, a veces, excluir, pero nunca probar la paternidad) pueden demostrar, más allá de toda duda razonable, que dos personas están ligadas por este tipo de relación. Esta técnica se utilizó por vez primera en 1987, para apoyar la solicitud de un muchacho ganés cuya entrada en el Reino Unido fue inicialmente rechazada. Las autoridades de inmigración ponían en duda que la mujer que decía ser su madre lo fuera efectivamente. Para complicar el asunto, no se disponía de muestras del padre (entre otras cosas, porque la madre no estaba segura de quién era). Sí se pudieron analizar, sin embargo, muestras de tres hijos que eran, sin duda, de la misma madre. La comparación de los perfiles de DNA satélite de los tres hermanos, la madre, y el sujeto problema permitió demostrar, con una probabilidad de *seis millones contra una*, que el muchacho en cuestión era efectivamente hijo de la mujer que decía ser su madre, y las autoridades concedieron el permiso de residencia.

Las técnicas de DNA satélite para establecer filiaciones se están aplicando también en medicina veterinaria, para establecer "pedigrees" de perros y caballos de raza, cuyo valor puede así ser tasado más objetivamente.

"Huellas digitales" moleculares: implicaciones legales. El análisis de DNA puede proporcionar pruebas inculpatórias o exculpatórias en acusaciones tan graves como las de violación o asesinato. Por eso es importante establecer una serie de condiciones y dificultades que estas pruebas deben superar antes de ser aceptadas como incontrovertibles.

Idealmente, y desde un punto de vista estrictamente científico, las pruebas biológicas deben satisfacer los siguientes criterios:

1. El carácter marcador utilizado debe ser variado como un verdadero carácter genético. Su heredabilidad debe estar demostrada por estudios familiares, y debe probar que es estable a lo largo de toda la vida de un individuo.
2. Las frecuencias génicas deben estar establecidas (al menos para los grupos de población mayoritarios) de modo que se puedan interpretar los resultados.
3. Debe existir una nomenclatura para definir las variantes en cada sistema polimórfico.
4. La comunidad científica forense debe disponer de patrones para realizar los análisis de manera independiente.
5. Los métodos deben estar claramente definidos para asegurar la fiabilidad de las pruebas.
6. Los marcadores deben pasar por una "prueba a ciegas" para establecer que el procedimiento no conlleva implícitas ambigüedades que puedan inducir a error.

En la práctica, ninguna técnica real puede cumplir absolutamente los criterios citados. Sin embargo, el método de los DNA satélites y, sobre todo, la utilización

de fragmentos de DNA satélites obtenidos con distintas técnicas de fragmentación y estudiados separadamente, se acercan más que razonablemente al ideal. Esto se demuestra por los centenares de individuos que, sólo en Estados Unidos, desde 1988, han sido exculpados de crímenes de los que habían sido acusados gracias a las "huellas digitales" de DNA.

Pero, aparte de la dificultad teórica de satisfacer estrictamente los criterios citados, está la dificultad práctica de que estas técnicas, aunque sean rutinarias en laboratorios de biología molecular, resultan demasiado complejas para el laboratorio forense, como también han demostrado numerosos casos en Estados Unidos. A menudo, perfiles de DNA que a los ojos de un experto son comparables, no lo son tanto para un tribunal, o para un jurado, y viceversa. Indudablemente, van a presentarse pequeñas mejoras técnicas que resolverán estos problemas.

Finalmente, mencionaremos la dificultad de ofrecer en este caso la posibilidad de análisis independiente a las dos partes en litigio, al ser tan escasos (cuando no inexistentes) los laboratorios disponibles. Se da el caso de una sólida compañía comercial (ICI) que se ofrece a instalar laboratorios y a formar personal y, efectivamente, así lo está haciendo en muchos países de Europa y América. Sin embargo, esto no excusa a los poderes públicos de organizar laboratorios oficiales con garantías de calidad, de manera que las pruebas puedan ser contrastadas de manera independiente.

Nota final

El autor de este trabajo es consciente de haber cometido algunas simplificaciones excesivas, en su afán de hacer llegar la biología del DNA a un público no especializado, y espera indulgencia de los lectores más informados en esta materia.

BIBLIOGRAFIA

- J.M. MACARULLA y F.M. GOÑI, *Bioquímica Humana* (2.^a ed.). Reverté, Barcelona, 1990.
L. STRYER, *Bioquímica* (3.^a ed., 2 vols.). Reverté, Barcelona, 1988.
S.B. PRIMROSE, *Molecular Biotechnology*. Blackwell, Oxford, 1992.

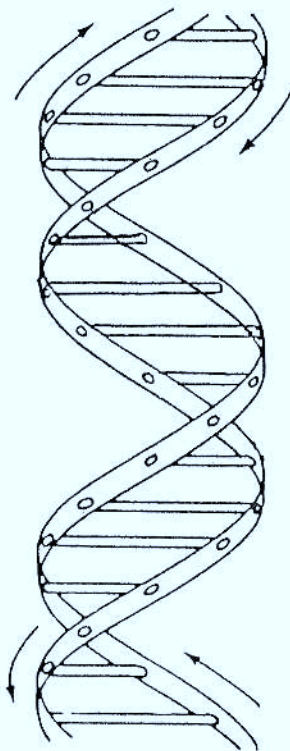


Fig. 1. La molécula de DNA es una larga estructura filamentosa constituida por dos hebras antiparalelas y complementarias. Las dos hebras de la molécula de DNA están enrolladas en torno a un eje imaginario, formando un doble helicoide.

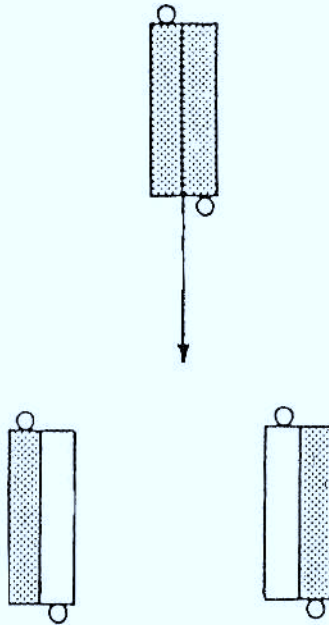


Fig. 2. El DNA se replica de modo que las hebras se separan y, sobre cada una de ellas, se forma otra nueva.

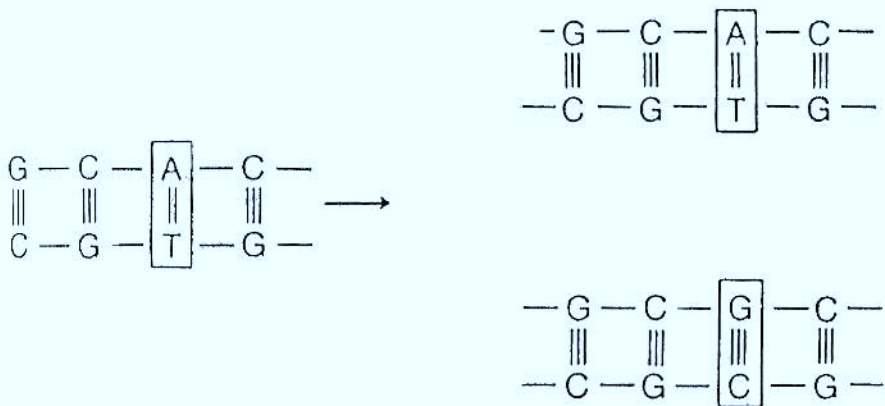


Fig. 3. Ocasionalmente, en la replicación del DNA puede darse un error, y una de las dos moléculas hijas experimenta una mutación. Obsérvese que, en la molécula del DNA, las dos hebras son complementarias porque las bases A-T y C-G se emparejan complementariamente.

ASI MURIO MI MADRE

Fue secuestrada mi madre y desde los primeros días de su secuestro fue violada por los altos jefes militares del pueblo... Después, la bajaron al campamento, un campamento que se llamaba Chajup que quiere decir abajo del barranco. Allí tenían muchos hoyos donde castigaban a los secuestrados y donde también fue torturado mi hermanito. La bajaron al mismo lugar. Al llegar al campamento fue violada por los altos jefes militares que mandaban la tropa. Después, mi madre estuvo en grandes torturas. Desde el primer día la empezaron a rasurar, a ponerle uniforme y después le decían, si eres un guerrillero, por qué no nos combates aquí. Y mi madre no decía nada. Pedían a mi madre, a través de golpes, decir dónde estábamos nosotros. Y si daba una declaración, la dejaban libre. Pero mi madre sabía muy bien que lo hacían para torturar a sus demás hijos y que no la dejarían libre. Mi madre no dio ninguna declaración. Se hizo la disimulada en todas las cosas. Ella hacía como si no sabía nada. Ella defendió hasta lo último a cada uno de sus hijos. Y, al tercer día que estaba en torturas le habían cortado las orejas. Le cortaban todo su cuerpo parte por parte. Empezaron con pequeñas torturas, con pequeños golpes para llegar hasta los más grandes golpes. Las primeras torturas que recibió estaban infectadas. Desgraciadamente, le tocaron todos los dolores que a su hijo le tocaron también. La torturaban constantemente. No le dieron de comer por muchos días. Mi madre, de los dolores, con las torturas que tenía en su cuerpo, toda desfigurada, sin comer, empezó a perder el conocimiento, empezó a estar en agonía. La dejaron mucho tiempo y estaba en agonía.

Me llamo Rigoberta Menchú y así me nació la conciencia. 2.^a edición, Seix Barral, Barcelona, 1993, p. 223.