

ENGINYERIA GENÈTICA I BIOÈTICA. RESPOSTA A TRES PREGUNTES

FRANCESC ABEL

Institut Borja de Bioètica, Sant Cugat del Vallès

VISIÓ DE CONJUNT DELS PROBLEMES ÈTICS QUE DESENCADENA LA MANIPULACIÓ GENÈTICA, EN LA RECERCA I EN LA CLÍNICA

En els anys 1975–1976 la tecnologia genètica assenyala una etapa que obre possibilitats insospitades i que Daniel Nathans (premi Nobel en 1978 pel descobriment dels enzims de restricció) anomena *Nova genètica*. Les tècniques de restricció, hibridació i seqüenciació dels àcids nucleics, juntament amb el desenvolupament de «l'utilatge microquímic» (que fa possible una ràpida i efectiva síntesi i anàlisi de seqüències de proteïnes i gens), permeten la recombinació controlada de partícules de DNA i la seva aplicació (enginyeria genètica) a diversos camps. En medicina, aquestes tècniques permeten la producció massiva d'agents biològics, com hormones, vacunes, anticossos, etc. En agricultura i alimentació, la producció d'aliments, proteïnes i diversos procediments que permeten a les plantes la fixació de nitrogen atmosfèric, la intensificació de la fotosíntesi i la resistència a diversos factors ambientals. En el camp de l'energia, l'accés a fonts d'energia no contaminants. En el sector de la química, la producció de productes intermediaris d'importància industrial. Encara que sigui de passada, hem d'esmentar també el camp de la biotecnologia militar (desenvolupament, producció i emmagatzemament d'armes bacteriològiques). Segons Juan R. Lacadena, catedràtic de genètica de la Universidad Complutense, l'any 1986 entrem en una nova etapa en la història de la genètica en què, gràcies a tècniques moleculars, es canvia de manera radical el mètode de l'anàlisi genètica. En lloc de seguir-se el mètode experimental: *caràcter* → (*proteïna*) → *gen*, s'inverteix el sentit de l'anàlisi: *gen* → (*proteïna*) → *caràcter* (*Genètica inversa*). Això resulta especialment important per a l'estudi genètic de malalties greus de les quals no es coneix la base bioquímica, mitjançant l'anàlisi del polimorfisme de la longitud de fragments de restricció (RFLP) (1).

Al costat dels beneficis que indubtablement aporten aquestes tecnologies, no hi ha dubte del perill que poden representar: l'alliberament d'organismes modificats al medi ambient; la degradació de la naturalesa i l'augment de les diferències amb els països subdesenvolupats. Tot això planteja problemes ètics de justícia i de responsabilitat ecològica, fàcils de veure per poca sensibilitat ètica que es tingui. Si la informació és poder, no cal dir que el poder de la informació de les claus de la vida i de l'evolució és quasi el màxim poder possible.

Veiem ara els principals problemes que tenim plantejats en el camp de la recerca directament o indirectament relacionada amb la clínica, i que es

plantegen ara o es plantejaran en un futur immediat. Aquests problemes tenen una gran amplitud i van des de les polítiques sanitàries a l'educació de tots els agents de la salut (metges, infermeres, biòlegs moleculars, agents socials, psicòlegs, indústria farmacèutica, polítiques de la salut, etc.).

Genètica de poblacions

La medicina predictiva de malalties greus o de risc de patir-les crea importants problemes que planteja breument M. Pilar Nuñez en *Bioètica & Debat*, després d'haver assistit a les Jornades Anuals d'Ètica en el mes de gener a París. Aquestes jornades van ser organitzades pel Comitè Consultatiu National d'Éthique pour les Sciences de la Vie et la Santé, i es van dedicar al tema «Génétique et médecine: de la prédiction à la prévention».

– *Informació/no informació.* Qui, com i quan es pot dir a una persona que és portadora d'un gen que amb els anys desenvoluparà una malaltia, i si aquesta és curable o almenys controlable?

– *Psicològics.* Quines seran les reaccions del pacient?, d'agressivitat cap els seus progenitors?, de desànim personal al sentir frustrada la seva vida?, de responsabilitat envers la seva descendència?

– *Socials.* Les condicions més o menys restrictives que podrien imposar les companyies d'assegurances a persones que inevitablement seran malalts en un termini més o menys curt.

– *Laborals.* Possible discriminació del treballador pel fet de ser portador d'una malaltia (2). En última instància, són problemes complexos que enfronten la confidencialitat i els drets individuals amb els drets de la societat.

Contemplem dos exemples concrets: la beta-talassèmia i la corea de Huntington.

La beta-talassèmia, pròpia de l'àrea mediterrània, és una malaltia produïda per una anèmia crònica d'origen genètic que comporta malformacions dels ossos, retard en el creixement, absorció augmentada de ferro i mort prematura. La prevalença del gen de la beta-talassèmia és molt alta a Xipre, un 15% de la població n'és portadora. Gràcies al crivellatge de la població, els programes educatius, la col·laboració de l'església (ortodoxa) en la conscienciació de les parelles (sobre el fet que és més aconsellable no contreure matrimoni si ambdós són portadors del gen de la beta-talassèmia), el diagnòstic prenatal i l'avortament selectiu, la reducció de la talassèmia ha estat dràstica.

Minas G. Hadjiminis va explicar en el II Simposi del Consell d'Europa sobre Bioètica, celebrat a Estrasburg el 30 de novembre de 1993 (3) l'experiència en la lluita contra la malaltia, i va considerar Xipre com a un excel·lent exemple de medicina preventiva. La campanya del govern i la pressió sobre les parelles es mou dins dels àmbits legítims i èticament acceptables, o més aviat es violen uns drets humans? No es fa el mateix quan un govern exigeix identificar determinats trets genètics? En principi, està clar que, si es pot fer el diagnòstic prenatal de determinades predisposicions, no és perillós; per

exemple, alguns tipus d'homosexualitat, malalties mentals o degeneratives. El perill és clar: les persones afectades queden en inferioritat de condicions en una societat competitiva de cara al mercat de treball i companyies d'assegurances.

Els problemes de base són: respecte a la llibertat de les parelles; licitud de determinades polítiques sanitàries; diagnòstic prenatal i avortament selectiu.

La corea de Huntington és el cas més típic de dificultat plantejat en l'àmbit de l'assessorament genètic. La corea de Huntington, crònicament progressiva, hereditària, autosòmica dominant, amb penetrància total, comença entre els 30 i els 50 anys. L'evolució és molt greu, amb trastorns motors, afectius i dels impulsos, psicosis paranoïdes, i pot acabar amb demència. No hi ha teràpia efectiva en el moment actual. L'any 1983, James Gusella descobreix un marcador en el DNA de pacients amb corea de Huntington. El test desenvolupat per Gusella és acurat en un 94 per cent dels casos, amb un 6 per cent de falsos positius i negatius. Qui dóna la informació?; com es dóna?; a qui es dóna?; es dóna o s'ha de donar quan no es vol rebre?; amb quines condicions s'ha d'oferir un test predictiu?

A la base tenim els problemes del dret a la informació, del respecte a la intimitat, dels deures vers els altres i els límits de cadascun dels drets. A aquests problemes podem afegir-n'hi molts d'altres ocasionats pel desenvolupament de tests genètics predictius de diverses alteracions, la seva comercialització i la preparació de material per a l'anàlisi personal.

Patentabilitat del genoma humà

En el mateix Simposi d'Estrasburg abans esmentat, Christian Gugerell, Director de l'Oficina Europea de Patents, explicà les peticions de «patents normals» en relació als gens humans, en les quals hi ha un aspecte d'invenció i obtenció de productes a través d'un procés industrial i que no creen problemes, i aquelles altres «peticions noves», com la presentada per Craig Venter a través dels «National Institutes of Health», dels Estats Units i també pel «Medical Research Centre», del Regne Unit, en les quals es demana patentar fragments de gens humans sense que se'n conegui encara la funció i per tant la utilització tècnica possible d'aquests fragments. De moment, no sembla que es pugui acceptar la patent, perquè no és pròpiament un invent amb una aplicació industrial. De totes maneres, no considera la qüestió tancada. José Elizalde, Assessor Jurídic i Cap de la Unitat XII de la Comissió Jurídica de la UE, va presentar una ponència de gran qualitat sobre els aspectes ètics i jurídics. No va acceptar, en principi, la patentabilitat de seqüències de DNA mentre les seves funcions siguin desconegudes. Va fonamentar sòlidament la seva posició en l'argument d'ètica científica que demana la lliure comunicació i intercanvi entre científics.

Avui, el problema que podem plantejar és, per una banda, la no patentabilitat dels gens humans tot argumentant que són patrimoni de la humanitat, i, per

l'altra, el dret a la investigació i als legítims beneficis econòmics. No acaba de quedar clar què s'entén com a «patrimoni de la humanitat», ni si hom té el dret a heretar un genoma inalterat. De fet, entre 1981 i 1995 s'han concedit 1175 patents de seqüències de DNA humà. La discussió encara és molt viva i sense arguments definitius.

Teràpia gènica, somàtica i germinal

La teràpia gènica humana, és a dir, el guariment de defectes congènits deguts a causes genètiques per mitjà d'accions directes sobre els gens, no ofereix avui dificultat ètica quan és indicada la teràpia gènica somàtica. Ara com ara, no hi ha possibilitats tècniques per regular l'expressió de gens introduïts en cèl·lules germinals (espermatozoides, òvuls o embrions primerencs). Aquesta teràpia germinal té com a objectiu aconseguir que es transmeti a l'herència el gen i la funció introduïda.

Daniel Cohen, del Centre d'Estudis del Polimorfisme Humà (CEPH) de París, centre que ha publicat el primer mapa d'un genoma humà, és a dir, de la totalitat del DNA, considera que l'any 2010 s'haurà tractat amb èxit la majoria de malalties monogèniques, i que en el curs de 50 anys més la majoria de malalties més comunes hauran estat vençudes per la teràpia gènica (4).

El gran repte de la teràpia gènica són les malalties multigèniques, com ara les malalties cardiovasculars, càncer o diverses neuropsiquiatropaties, on intervenen diversos gens i on és molt important la interacció individu-ambient. (Això ens retorna a la medicina predictiva.)

L'enginyeria genètica humana podria amplificar o millorar determinats trets beneficiosos, com per exemple l'alçada, mitjançant una còpia extra de l'hormona del creixement o, en el futur, el quocient intel·lectual o d'altres. Els problemes i conflictes ètics són obvis (decisió per a tercers; justícia en l'elecció de subjectes, etc.)

Àrees de conflicte ètic

Finalment hem d'esmentar —sense entrar-hi— les àrees de conflicte ètic en relació als anomenats Gens Èticament Sensibles:

- transferència de gens humans a animals utilitzats com aliment;
- transferència de gens d'animals no comestibles per raons religioses a altres animals de consum permès;
- transferència de gens animals a vegetals.

COM EL DIÀLEG ÉS UNA GARANTIA D'ANÀLISI OBERTA DELS LÍMITS D'ACCIÓ, DE LA RESPONSABILITAT

No tinc cap dubte que avui, en una societat plural, i donada la complexitat dels problemes que hem vist, és necessari el diàleg ètic interdisciplinari. Els especialistes en ètica i humanitats, en general, han de fer l'esforç per a conèixer

les bases científiques dels problemes que es plantegen i els científics han de formar-se per analitzar les normes morals i el seu fonament. D'aquesta manera és possible entrar en allò que Adela Cortina anomena «raó pràctica dialògica». Aquesta no és només un pacte d'interessos sectorials, ans bé l'adhesió de tots els afectats per la norma i que, després de participar en el diàleg en condicions de simetria, consideren unànimement que la norma és correcta.

Crec que això és possible, però que a mesura que les parts implicades siguin representants de governs, d'interessos econòmics, polítics i religiosos diversos és molt difícil; probablement només podem arribar a pactes més o menys estratègics, via discussió, via enquestes. És important, però, que s'arribi a decisions consensuades i que respectin dos principis fonamentals:

– Les persones no poden ésser instrumentalitzades com a medi per a un fi.

– El progrés científic i tècnic ha d'estar guiat per un esperit de responsabilitat, fonamentat en el respecte a l'home i a la seva llibertat.

Una ètica de la responsabilitat és imprescindible per protegir les persones i el medi ambient de l'abús dels seus propis poders. Per això, també és important establir fronteres als processos de modificació de la naturalesa. Normatives ètico-jurídiques consensuades són necessàries, o, si més no, convenients.

Des de la perspectiva jurídica, creiem importants les observacions fetes pel professor Ian Kennedy, del «Centre of Medical Law and Ethics» del King's College de Londres, en el Congrés d'Estraburg sobre Bioètica, ja esmentat: el dret penal s'hauria d'utilitzar només com a últim recurs quan altres instruments reguladors no serveixin, i quan les conductes a prohibir comptin amb un ample rebuig social i la llei pugui ser aplicada realment i equitativament. En relació a la ciència, és precís determinar, en primer lloc, els fets coneguts i previsibles en l'evolució de la genètica. En segon lloc, la valoració de riscos i danys que se'n poden seguir, tot i tenint en compte la primacia dels drets humans en relació al progrés científic. En tercer lloc, s'ha de veure quin és l'instrument legal més apropiat. En el cas de la teràpia gènica germinal, semblaria convenient a tothom la llei prohibitiva. En altres qüestions, com els tests predictius, s'han de valorar altres possibilitats. En el primer cas es veu possible un acord internacional. En altres casos, cada país ha de veure i valorar el seu propi context social i cultural.

Els dos següents apartats esquematitzen: a) el que jo considero punts d'acord en els debats bioètics, i b) l'informe del «Human Embryo Research Panel», coordinat per Harold Varmus, director dels NIH i premi Nobel en 1976.

a) Línies d'acord en els debats bioètics

1. Reconèixer la llibertat de la ciència i de la investigació, tot acceptant que no tenen caràcter absolut. La dignitat de l'individu i la dignitat del conjunt dels individus (drets de tercers i de la societat) determinen les restriccions.

2. Reconèixer i respectar l'autonomia dels pacients com a persones, tot acceptant la compatibilitat d'aquest criteri amb el del paternalisme benivolent.
3. Desenvolupar una ètica ecològica per aconseguir que els beneficis que poden resultar de l'enginyeria genètica serveixin al desenvolupament integral de la persona i de totes les persones.
4. Control dels laboratoris que treballin amb DNA (seguretats físiques i biològiques).
5. Inacceptabilitat de determinacions genètiques obligatòries amb la finalitat de millorar les races (sia per eugenisme positiu o negatiu).
6. La selecció de treballadors individualment propensos a determinats riscos no ha de ser mai una alternativa a la millora de l'ambient del lloc de treball.
7. Acceptabilitat de la teràpia genètica de cèl·lules somàtiques quan hi ha una clara indicació mèdica.
8. Inacceptabilitat en el moment actual de la teràpia genètica de cèl·lules germinals.
9. Limitació dels crivellats genètics.
10. Prohibició de fecundació entre l'espècie humana i espècies animals, per a obtenir embrions capaços de desenvolupar-se.
11. Condemna dels negocis i comerç d'embrions humans.
12. Condemna dels negocis i comerç d'òrgans i teixits humans.
13. Acceptació del criteri de mort cerebral (escorça cerebral i tronc encefàlic) com a mort de la persona.
14. Garantir la intimitat personal i la confidencialitat en les proves diagnòstiques de la sida; que cap afectat o infectat pel virus no pugui ésser rebutjat o marginat per causa de la seva condició.
15. Prohibició de produir i emmagatzemar armes bacteriològiques.

b) Línies d'acord de l'equip de Muller —en preparació(5)

Acceptades, mitjançant autorització cas-per-cas pels NIH

- Investigació en embrions existents, rebutjats, fins els 40 dies.
- Creació in vitro, limitada, d'embrions, amb l'objectiu d'obtenir dades imprescindibles de referència, però només per a investigacions.
- Extracció cel·lular (biòpsia de blastòmers) d'embrions preimplantats.
- Establiment de línies cel·lulars a partir d'embrions existents irrecuperables.
- Maduració d'oòcits no fertilitzats («partenots») per a investigació.

Necessiten major debat

- Utilització d'oòcits fetals per crear embrions amb la finalitat exclusiva d'investigació.
- Investigació sobre embrions existents més enllà del dia 14 i fins el tancament del tub neural.
- Clonatge per separació de blastòmers o blastocists, només per a investigació.
- Utilització d'embrions existents per a investigació, quan un progenitor va

ser donant anònim de gàmetes que va rebre compensació monetària, o no pot localitzar-se per donar el seu consentiment explícit.

No acceptables

- Transferència d'embrions humans o animals, per gestació.
- Transferència d'embrions experimentals, o de «partenots», a humans.
- Experimentació sobre embrions més enllà del tancament del tub neural (dia 18).
- Gemel·lació (separació de blastòmers) per gestació.
- Clonatge d'embrions mitjançant transplantament nuclear.
- Creació de quimeres humà-humà o humà-animal.
- Creació d'embrions, estrictament com a material experimental.
- Fertilització creuada d'espècies amb gàmetes humans, excepte per comprovar la capacitat de penetració dels espermatozoides (amb ous d'hàmsster).
- Transferència d'embrions a d'altres cavitats que la uterina.
- Selecció del sexe d'embrions, excepte per prevenir malalties lligades al cromosoma X.
- Utilització d'espermatozoides, oòcits o embrions, de donants que no van donar el seu consentiment explícit per a investigació.
- Utilització d'espermatozoides, oòcits o embrions, de donants que van rebre una compensació més que raonable («suborn»).

TRES PREGUNTES FINALS SOBRE EL DIÀLEG

Quines són les bases i els instruments metodològics d'aquest diàleg

En els problemes tractats es plantegen dos tipus de qüestions diferents: les que tenen un caràcter de normativitat ètico-jurídica a escala supranacional i les que s'han de tractar en l'àmbit hospitalari. Entremig hi ha les normatives que vénen de l'espai responsable de polítiques sanitàries o socio-sanitàries.

- En tot cas, crec important que els interlocutors exposin les premisses implícites en el diàleg bioètic i que responen a una determinada concepció de la persona. Només així serà possible el diàleg fonamentat en el coneixement de la imatge de l'home que es té i que està en l'arrel de tota decisió ètica. Personalment veig difícil acceptar com a èticament vinculant conclusions estadístiques, tot i que tinguin un nombre elevat de seguidors. El nombre no indica, en si mateix, que sigui la postura èticament correcta.

- Que els interlocutors siguin capaços d'escoltar i de revisar les pròpies posicions.

- Necessitat de participació pública després de campanyes d'informació objectives en la mesura que sigui possible, conscienciant la població de la

gravetat dels problemes en joc.

- La presa de decisions ha de poder-se fonamentar racionalment.
- La legislació serà molt sovint convenient i sempre assenyada.

Quina és la meua visió de futur d'aquest diàleg

El futur immediat és relativament optimista, si tenim en compte els documents publicats pel «*Group of Advisers on the Ethical Implications of Biotechnology*».

Ja han aparegut una sèrie de principis ètics del treball del Grup, els quals inclouen:

- El respecte per la dignitat humana com a fonament de la reflexió ètica.
- La llibertat científica com un aspecte de la llibertat d'opinió, amb límits imposats pel respecte que cal donar a la dignitat humana.
- Avaluació dels riscos i resultats del progrés biotecnològic amb una perspectiva que asseguri que la utilitat dels avenços biotecnològics ultrapassa qualsevol desavantatge relacionat o risc, particularment pel que fa a la protecció de la salut i el medi ambient.

- El dret públic a gaudir de productes i serveis segurs i d'una qualitat acceptable.

- El principi de salvaguardar la diversitat biològica, com es va manifestar a la Convenció de Rio, signada per les Comunitats Europees.

- El dret del públic a ser informat clarament i completament, amb el degut respecte pels drets democràtics.

El grup també té en compte el context social i econòmic en el qual es duen a terme les activitats de la Comissió Europea, remarcant:

- La necessitat de ser conscients dels termes econòmics, culturals i socials en joc: l'aproximació ètica ha de formar una part integral del desenvolupament de les directrius polítiques pels sectors afectats.

- La necessitat d'un «ensenyament ètic» genuí, corresponent a la difusió de la cultura científica, per tal de convertir en realitat els drets fonamentals en què es basa la ciutadania europea.

- La necessitat de considerar si és apropiat legislar sobre cada tema a la llum dels imperatius ètics lligats a les responsabilitats de la Comunitat, tenint el degut respecte al principi de subsidiarietat (6).

Quin és el grau d'acceptació entre professionals i societat

Crec que, en general, hi ha un gran desconeixement, i posicions de massa por o massa optimisme. La Fundació Catalana per a la Recerca, des de fa tres anys, tracta el tema de la responsabilitat social del científic, i això és bon senyal.

M. A. BROGGI

Gràcies, Francesc; crec que ens has fet veure que la bioètica és un mètode per dialogar. Primer, sobre referències bàsiques, com pot ser la concreció dels drets humans, que assenyalen límits més durs. I segon, sobre límits ja més tous, o discutibles i canviants, com poden ser els culturals, socials, econòmics, etc.

Les intervencions dels dos ponents han coincidit, em sembla, en evocar preguntes. La bioètica vol això, ajudar a formular-nos preguntes, quantes més millor, sabent que les respostes no poden ser taxatives. I això és una crida al diàleg, ara entre tots.

REFERÈNCIES

1. Lacadena, J. R. (1989). Posibilidades actuales de la manipulación genética humana. *Labor Hospitalaria* 21, 287-297.
2. *Bioètica & Debat*, núm. 4, abril 1996.
3. 2nd Symposium of the Council of Europe on Bioethics (Strasbourg, 1993). (1994). *Ethics and Human Genetics*. Council of Europe Press, Luxembourg.
4. García Barreno, P. (1996). Biotecnología y sociedad, futuro imperfecto: compromiso ético de la biotecnología. *In Evaluación social de la ciencia y de la técnica: análisis de tendencias*. Universidad Pontificia de Comillas, Madrid, pp. 159-209.
5. *Ibidem*. p. 166.
6. European Commission (1996). Group of Advisers on the Ethical Implications of Biotechnology. Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg.