

BIOTECNOLOGÍA Y GENÉTICA

THE ECONOMIST

25 de febrero de 1995



Hasta hace muy poco, el único acceso a los genes era mediante el cambio ambiental. Hoy en día, esos genes pueden ser manipulados directamente. Ello hace que el cambio genético sea fácil, inmediato y comprensible. La tecnología que permite la manipulación genética directa también hace posible la inspección de la actividad genética. Pero al mismo tiempo hace que el cambio sea arbitrario, ya que se puede inducir artificialmente el desarrollo de genes que los animales no desarrollarían de forma espontánea. Estas nuevas técnicas proporcionan al ser humano unos poderes sin precedentes para modificar el mundo, y para modificarse a sí mismo.

La biotecnología explora la utilización de los genes con diversos propósitos, unos nuevos y otros no tanto. El ser humano ha estado curioseando con los genes de animales desde el comienzo de la Historia. Las nuevas tecnologías harán más efectiva esa curiosidad, pero no cambiarán su carácter drásticamente. Sin embargo, la tecnología también aumenta el conocimiento y crea formas de ayudar a los humanos completamente nuevas y emocionantes. Este informe se centrará, por tanto, en la aplicación de la tecno-

logía genética a la salud del ser humano.

Hasta ahora, la industria biotecnológica no ha cumplido su promesa científica. En América, donde comenzó, y que se mantiene como líder mundial, el sector está perdiendo dinero constantemente, unos mil millones de pesetas el año pasado. Sólo el 1% de las compañías biotecnológicas obtienen beneficios. De ellas, una compañía, Amgen, de Mil Robles, California, fabrica más que todas sus competidoras juntas: posee los dos medicamentos más vendidos en la industria, *neupogen* y *epogen*.

No existe necesariamente una conexión entre las grandes oportunidades científicas y las grandes oportunidades de hacer negocio.

Hoy en día el sector biotecnológico no se limita a usar ADN recombinante como un producto industrial, sino que está aplicando las herramientas al conocimiento de las enfermedades humanas.

Es perfectamente imaginable que para finales de siglo, los científicos conozcan los verdaderos nombres de las proteínas que utiliza el cuerpo humano. En este sentido, la participación de la genética molecular finalizará pronto; pero lo verdaderamente emocionante acaba sólo de empezar. Una vez que todos los genes hayan sido clonados, toda la herencia humana será revelada. La importancia de este hecho irá más allá que las fortunas millonarias de un grupo de compañías biotecnológicas.

Del mismo modo que los organismos son interpretaciones de la información genética dentro de un ambiente específico, también la utilización de este conocimiento científico dependerá de los ambientes, económico y ético, personal y político, en que se haga uso de él. Pero correcta o incorrectamente, su utilización está asegurada. Los genes que limitaban y

permitían imperiosamente serán sometidos a la voluntad humana; los límites serán móviles, y se tolerará en mayor medida. Los genes nunca han sido los dueños completos del destino humano, pero tampoco han servido a la humanidad. Hasta ahora.

Primeros productos biotecnológicos

Cuando comenzó, la biotecnología estaba a punto de utilizar la ingeniería genética para crear proteínas útiles en masa. En las aplicaciones médicas, útil significa terapéutico. El primer producto médico biotecnológico fue una versión de la insulina en la que el nombre mágico de insulina humana era leído en un gen humano por el aparato proteico de una bacteria. La industria convirtió la cita de Crick «un gen - una proteína» en «un gen - una proteína - un tratamiento - un mercado». De alguna forma, esto funcionó: Amgen ha hecho grandes negocios con las proteínas, así como Genentech. Sin embargo, los tratamientos con proteínas son difíciles de conseguir y difíciles de administrar.

La industria biotecnológica fijó rápidamente su objetivo en las *citoquinas*, los mensajeros que regulan el sistema inmune. Fueron clonadas, producidas y examinadas, pero no cumplieron sus expectativas como tratamientos. Chiron, una compañía de biotecnología de California, invirtió años y realizó infinidad de pruebas hasta encontrar una aplicación de su interferón beta de la citoquina en el tratamiento de la esclerosis múltiple.

Genentech, en la bahía de San Francisco, produce, con eficiencia sin igual, la hormona del crecimiento humano y una enzima que atraviesa la mucosidad que obstruye las salidas de aire de los pacientes con fibrosis quística.

Anticuerpos monoclonales

Los químicos farmacéuticos de los años 70 consideraron a los *anticuerpos monoclonales*, es decir, procedentes de células B idénticas y que reconocen exactamente las mismas moléculas, capaces de apuntar a cualquier tipo de célula enferma. Pero, hasta ahora, los anticuerpos monoclonales, aunque inestimables en los laboratorios, no han proporcionado grandes beneficios terapéuticos.

La terapia anticancerígena de NeoRx, una compañía de Seattle especializada en anticuerpos se basa en lo siguiente: al paciente se le proporcionan anticuerpos que reconocen a las células cancerígenas y cubren lentamente el tumor. Cuando han terminado, se introduce una pequeña molécula radiactiva que reconoce al anticuerpo. Al ser pequeña, se reparte por todas las partes del organismo rápidamente y es expulsada con la misma rapidez, excepto cuando se ha adherido al anticuerpo. La acumulación de moléculas radiactivas en el tumor hace que éste desaparezca, mientras que el resto del cuerpo recibe una dosis mínima de radiación.

Terapia génica

La biotecnología está basada en movilizar los genes. La terapia génica los introduce en los individuos. Aunque los experimentos realizados con esta técnica son escasos, el interés comercial de la idea es cada vez mayor.

Uno de los ejemplos que se están estudiando es la enfermedad de Hurler. Está ocasionada por un fallo genético que desde la infancia lleva al paciente a una muerte temprana. El fallo es la ausencia del gen de una enzima que viaja en la sangre. Una solución consiste en tomar células de la piel de un niño con esta enfermedad e infectarlas con un virus portador del gen. Estas células estimuladas serán introducidas en una bola de colágeno y Goretex y, así inmovilizadas, se reimplantarán en la cavidad abdominal del niño para que secreten la enzima.

Este planteamiento podría ser válido para cualquier enfermedad que necesite un nivel estable en la sangre de

una proteína secretada. El nivel de secreción podría incluso ser modulado. Hay secuencias de ADN que flanquean el gen y controlan la expresión de éste. Estos controles pueden ser imitados.

Los sistemas de este tipo podrían reemplazar a la producción en masa de proteínas, que es el fundamento de la biotecnología tradicional, especialmente en pequeños mercados como la enfermedad de Hurler.

Otro laboratorio de terapia génica trabaja con virus y liposomas como vector de información. Podrían crearse «virosoomas» que transporten fácilmente grandes genes, eviten el sistema inmunológico y penetren con facilidad en una célula dada. Este objetivo podría ser crucial en el tratamiento de enfermedades genéticas donde el gen debe encontrarse en una célula específica.

Una enfermedad de este tipo, la deficiencia ADA, es el único desorden genético que se ha tratado hasta ahora con éxito con un gen.

Las enfermedades genéticas son escasas por definición, ya que las personas enfermas no suelen tener descendencia. Por esta razón, la mayor parte de las investigaciones de terapia génica se orientan hacia el cáncer.

El cáncer es una enfermedad genética. Hay muchos genes responsables de la regulación del crecimiento y de la división celular. Una de las técnicas más debatidas y probadas es la utilización de «genes suicidas», los cuales, correctamente manejados, matarían a la célula en la que se encuentran. Los vectores llevan estos genes a la células, son activados y las células mueren de forma bastante desordenada, pues se llevan algunas vecinas con ellas. Algo parecido puede utilizarse para que el sistema inmune ponga una trampa contra el SIDA, utilizando genes suicidas que eliminarían cualquier célula infectada por el virus antes de que éste pudiera reproducirse.

También existe la posibilidad de evitar que los genes se activen. Los genes supresores de tumores podrían ser colocados en los tumores que los han perdido. O podrían enviarse mensajes genéticos artificiales, mensajes «antisentido».

En el campo de la biotecnología las compañías persiguen una gran gama de estrategias de acuerdo con variedad

de tecnologías. Las grandes compañías farmacéuticas dedican sus recursos a la biotecnología. Las pequeñas compañías ya no aplican una tecnología determinada de manera uniforme.

Ordenadores y biotecnología

Los ordenadores son esenciales para la biotecnología. En todo el mundo las compañías están desarrollando planteamientos computacionales para los problemas de información biológica generativa y selectiva, pero en ningún lugar tanto como en la bahía de San Francisco, donde hay una gran concentración de empresas biotecnológicas.

Una mezcla especialmente poderosa de estas técnicas es el *chip* de ADN. Affymetrix utiliza las técnicas de enmascaramiento desarrolladas para fabricar circuitos impresos y así producir series de moléculas cortas de ADN adheridas a una pequeña lámina de cristal.

Esto sería lo que la tecnología podría conseguir: se toma un chip de un centímetro y se subdivide en cien millones de cuadrículas, cada una de una milésima de milímetro de ancho, actividad fácil de hacer para los fabricantes de chips. En cada cuadrícula, se construye una cadena de nucleótidos, aplicando las técnicas de enmascaramiento de los fabricantes de chips a los fines de la química combinatoria. Con sólo 120 pasos (cuatro, para reflejar los cuatro nucleótidos, para cada lugar a lo largo de la cadena) podría producirse una cadena de 30 nucleótidos diferente en cada posición de la cuadrícula. Habría tres mil millones de nucleótidos en el chip. Ese número tiene un significado más allá de su tamaño. Es el número de nucleótidos que hay en un óvulo o en un espermatozoide humanos, el número necesario para describir un conjunto completo de genes humanos. Es la medida más grande de todos los ejercicios de recopilación y utilización de la información biológica: el proyecto genoma humano.

Proyecto genoma humano

El objetivo del proyecto genoma humano es simple: analizar y secuenciar todo el ADN de todos los cromosomas humanos.

Los genes suponen sólo un 3% del ADN humano; el resto del genoma los mantiene en orden, controla su expresión, etc. Donde antes sólo existían estudios de genes simples, ahora habrá sistemas genéticos completos, incluyendo sus secuencias de control, sus singularidades históricas, todo sobre ellos.

El progreso más grande hecho hasta ahora en el programa del genoma es el desarrollo de procedimientos para este tipo de análisis, que permite que éste sea más rutinario y, por lo tanto capaz de ser automatizado. Con técnicas de producción lineales y la ayuda de robots en los laboratorios, las máquinas secuenciadoras se utilizan de manera altamente beneficiosa.

El objetivo del programa sobre el genoma es proporcionar, con el tiempo, servicios médicos; éstos serán desarrollados por las compañías. El hecho de que estas compañías estén compitiendo por la información favorece el desarrollo del proyecto.

Uno de los campos de trabajo consiste en buscar genes asociados a enfermedades del corazón, obesidad y diabetes. Al observar los desórdenes genéticos de las enfermedades comunes, esperan explotar los mercados en mayor medida que aquellos dedicados a los desórdenes genéticos específicos.

Estas búsquedas son complicadas, porque se haya implicado más de un gen. Para localizar los genes hay que estudiar un gran número de individuos y observar muchas señalizaciones genéticas.

Otra aplicación consiste en criar ratones con enfermedades análogas a las humanas y localizar los genes en ellos mediante programas de reproducción. Una vez que se ha localizado un gen en el ratón es bastante fácil localizarlo en las personas.

Algunas compañías han hecho tratos de muchos millones de dólares para utilizar la genética, tanto molecular como tradicional, para vencer los mayores problemas de salud. Si alguno de los programas tuviera éxito, los ingresos generados serían enormes.

Examen genético

En la actualidad, el examen genético es todavía algo extraño, y, con algunas excepciones, su utilización no es particularmente controvertida. El número de exámenes disponibles y de enfermedades y desórdenes a los que se aplicarán incrementará rápidamente. Al contrario que las medicinas, los exámenes genéticos no están apenas regulados. No es necesario que se sometan durante años a exámenes clínicos, ni tienen que mostrar su eficacia. Así que es justo pensar que un resultado del proyecto genoma humano serán los exámenes para un amplio campo de disfunciones genéticas. Éstos no se realizarán solamente para las enfermedades, sino también para detectar la predisposición a estas enfermedades.

Evitar enfermedades hereditarias

Por el momento, la mayor parte de las pruebas genéticas tienen que ver con la reproducción, que es, después de todo, el momento de la vida en que los genes se ponen más en evidencia. Los embriones se examinan para buscar desórdenes de distinto tipo, tales como el defecto cromosómico que provoca el síndrome de Down. Es probable que dichas pruebas lleguen a ser más fáciles y disponibles en etapas más tempranas del embarazo, mientras que las técnicas para aislar células fetales de la sangre materna mejoran.

Los exámenes no son sólo para el nonato sino también para los futuros padres, especialmente si proceden de familias con historiales de enfermedades genéticas.

El descubrir que se es portador, normalmente tiene significado médico en sí mismo. Algunos programas de protección de portadores, tales como el de la enfermedad de Tay Sachs entre los judíos americanos de la descendencia de Europa del Este, han supuesto gran ayuda, en parte porque la comunidad protegida ha sido un compañero del proceso al que se ha consultado en todo momento para disipar cualquier prejuicio.

El examen genético proporcionará a los químicos farmacéuticos más conocimientos sobre las enfermedades que están manejando, y sobre los pa-

cientes que están tratando. Algunas, muchas quizás, de las sustancias terapéuticas ahora disponibles serán reevaluadas, y muchas resultarán ser mejores que ahora, aunque para un menor número de pacientes. Es probable que el diseño de los experimentos clínicos resulte beneficiado, al igual que la calidad de vida.

En América, el debate sobre los exámenes se dirige inexorablemente a cuestiones de seguros médicos. Los temores de que las compañías aseguradoras utilicen los datos de las pruebas para excluir a algunas personas están muy extendidos.

Homosexualidad y genética

El doctor Dean Hammer estudia las bases genéticas de la homosexualidad. Hace dos años, en plena controversia, publicó sus primeros descubrimientos. Todo ser humano recibe uno de los dos cromosomas X de su madre; cualquiera de dos hermanos debería tener un 50% de posibilidades de heredar el mismo cromosoma X. Sin embargo, él descubrió que los hermanos homosexuales parecían compartir con frecuencia el mismo cromosoma X. Una región denominada xq-28 estaba particularmente implicada; ésta podría contener un gen que hubiera contribuido a la homosexualidad de los hermanos. Los medios de comunicación anunciaron el descubrimiento de un gen homosexual.

Pero no es así, al menos no en el sentido que sugería dicha divulgación. Si los estudios del doctor Hammer dan fruto, no habrá descubierto un gen común a todos los homosexuales, ni uno que no tengan los heterosexuales. Entre otras cosas, un gen que provocara el comportamiento homosexual habría encontrado dificultades para pasar de generación en generación.

Podría resultar que el gen aumentara moderadamente la fertilidad femenina, proporcionando a la hembra portadora suficientes ventajas que predominasen sobre las desventajas reproductivas que pudiera provocar en un macho.

El gen del doctor Hammer, si llega a ser encontrado, marcará una disposición, no un destino. Eso todavía es

controvertido, sin embargo, y algunas de las dimensiones del debate son sorprendentes. El doctor Hammer siempre fue consciente de que algunas personas estarían deseando someterse a un examen que permitiera la posibilidad de abortar, en caso de sospechar que el feto pudiera ser «homosexual».

Genética y comportamiento

La homosexualidad, el amor romántico, la violencia, la inteligencia, doblar la lengua, todos son aspectos de la naturaleza humana. Quienquiera que piense que los humanos y su naturaleza humana han evolucionado mediante la selección natural, esperará encontrar genes asociados a estas características.

Del estudio de los genes debería surgir un entendimiento de las posibilidades del incremento o moderación ambiental.

Como la base genética de enfermedades comunes, que las compañías del genoma están separando, la base genética del comportamiento dependerá de la compleja interacción de muchos genes diferentes y el ambiente. Entre estos genes, los científicos esperan encontrar muchos que desempeñen un papel en el desarrollo del órgano del comportamiento humano, el cerebro. Es probable que estos genes del desarrollo estén altamente interrelacionados, y que cada uno de ellos tenga múltiples efectos. Es probable que las proteínas que regulan los complicados sistemas del desarrollo tengan efectos ligeramente distintos en diferentes momentos y diversas partes del organismo. Denominar a cualquier gen de éstos un gen de algo concreto significa no entender nada.

El campo de la genética de la conducta está repleto de descubrimientos rechazados y de otros que resultaron ser aplicables en un campo restringido.

Los exámenes fetales son y serán utilizados para informar de las opciones sobre el aborto. En general, las personas deberían ser capaces de elegir lo que desearan para su hijo, si las convicciones religiosas personales se lo permitieran, y eso incluye un grado de selección genética. Si, como podría suceder, algunas familias de personas

sordas desean hijos sordos, puede que sea correcto permitirles esa opción.

A algunos observadores les preocupa que ciertas opciones pudieran no tener cabida económicamente en el sistema de atención sanitaria de una sociedad, lo que originaría una nueva eugenesia basada en el racionamiento de la atención médica. Pero el efecto global de la elección será sin duda una disminución de los desórdenes relacionados con los genes. La elección estará influida por presiones sociales, e incluso quizás por la política pública.

Una razón sorprendente para la manipulación genética de embriones podría ser el deseo de proporcionar al hijo ciertas características de las que carecen los padres. Esta manipulación podría ser posible tecnológicamente, pero originaría profundas consecuencias morales.

El verdadero significado de la tecnología genética, y el poder que otorga a la vida no es que los individuos puedan ser diseñados de la nada, sino que puedan liberarse de algunas de las limitaciones impuestas por sus genes.

El final de la infancia

Los seres humanos actuales han provocado algo casi tan dramático como la primera chispa de la vida. La información genética codificada se puede leer ya por otros medios. La selección, sea natural o no, ya no es la única manera de variar y trabajar con esta información. Se puede hacer directamente. Este descubrimiento es el paso más grande en el inexorable avance de la biología. No explica todo, pero ayuda a acercarse al momento en que todo se pueda explicar. Todavía existen arduas cuestiones biológicas que manejar, especialmente las referentes al cerebro; algunas pueden ser intratables en términos humanos durante un largo tiempo. En la escala de los cuatro mil millones de años de historia de la vida, sin embargo, parece probable que se puedan resolver en un instante.

Con el tiempo, la preeminencia del gen se desvanecerá. Los genes habrán perdido su posición privilegiada como portadores de la información. La información biológica se almacenará en las mentes y en los ordenadores.

El poder del gen se ha revelado como parcial y contradictorio. El impresionante poder biológico de la humanidad es aún embriológico. Este interregno es un buen momento para empezar a tomar decisiones sobre la mejor manera de traspasar este poder de la naturaleza al hombre. Esas decisiones serán difíciles, pero los principios generales para ayudarles y guiarles ya se pueden identificar: el respeto por la autonomía, respeto por la variedad, respeto por la igualdad.

De éstos, la igualdad parece la más dispuesta al desafío. Los individuos son diferentes, y los genes muestran la inmensidad de esas diferencias. Pero la igualdad nunca ha sido algo que la naturaleza haya proporcionado, es algo que las sociedades crean en ciertos ámbitos, particularmente en los del oportunismo. Es social, no biológico.

En cualquier caso, la humanidad está llegando al final de su infancia. Estamos viendo el mundo natural que nos creó tal como es. Tenemos a nuestro alcance el poder para crearlo de nuevo, es un momento de felicidad, y de temor, y sobre todo de responsabilidad.