



## LECCIÓN MAGISTRAL ANDRÉS LAGUNA

### Medicina y futuro biológico de la humanidad: de Andrés Laguna al Siglo XXI



### Medicine and the biological future of humankind: from Andrés Laguna to the XXI century

Francisco J. Ayala

Ciencias Biológicas, Universidad de California, Irvine, EE. UU.

Recibido el 26 de febrero de 2017; aceptado el 8 de marzo de 2017  
Disponibile en Internet el 25 de abril de 2017

*Gloria de su Patria fue en Medicina y en Fe.*

Juan Eugenio Hartzzenbusch

*Humanista, comentador de la Ciencia Natural de Aristóteles, epidemiógrafo, médico celoso y abnegado, agente de paz y uno de los primeros hombres en clamar contra la locura fratricida de los hijos de Europa.*

Pedro Laín Entralgo

Andrés Laguna fallece en Guadalajara el 28 de diciembre de 1559. Charles Darwin publica *El origen de las especies* el 24 de noviembre de 1859, edición vendida completamente ese día; la segunda impresión es publicada el 28 diciembre de 1859.

Entre las numerosas obras del extremadamente polifacético y erudito Andrés Laguna (1510 o 1511-1559), destacan sobremedera su *Epitome* (1548) sobre Galeno (seguido por su *Annotationes in Galeni* de 1553) y *Dioscórides* (1555), traducción del texto griego al castellano de la gran enciclopedia generalmente conocida como *Materia médica de Dioscórides*, donde Laguna explica y corrige el texto griego original y sobre el cual se puede afirmar, siguiendo a Juan Riera Palmero (1999) «El capítulo más brillante de la obra de Andrés Laguna es sin disputa su versión castellana del

*Dioscórides*, al que deben sumarse sus contribuciones a la Historia Natural».

Andrés Laguna publicó a través de los años numerosos escritos sobre materias médicas, incluyendo los que tratan de plantas con uso medicinal. Es notable el esfuerzo que hace en describir en detalle las características de cada planta, considerando los diversos nombres usados para referirse a ellas, y señalando su abundancia o escasez en los lugares donde se pueden encontrar.

La mayoría de los medicamentos que se preparaban en la época procedían del reino vegetal. Laguna considera las aplicaciones recomendadas para cada planta con gran cautela, rechazando usos sin fundamento, postulados a veces en escritos populares. Laguna mantiene, además, a través de los años, un interés considerable por cuestiones de anatomía, particularmente la humana. En 1534, recién terminados sus estudios de medicina en París, publica su *Anatomica methodus*, donde compara los conocimientos clásicos, principalmente provenientes de Galeno, con sus observaciones personales basadas en sus propias disecciones. Sus muchos intereses incluyen las versiones latinas de 2 obras que atribuye a Aristóteles, *De mundo seu de cosmographia* (1538) y *De natura stirpium liber unus et alter* (1543).

Andrés Laguna, nacido en Segovia en 1510 o 1511, pasó gran parte de su vida fuera de España, con estancias de unos

Correo electrónico: [fjayala@uci.edu](mailto:fjayala@uci.edu)

<http://dx.doi.org/10.1016/j.edumed.2017.03.002>

1575-1813/© 2017 Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

meses a algunos años en París, Países Bajos, Metz, Colonia, Bolonia y Roma, incluyendo en estos viajes vueltas ocasionales a España. Con apenas 14 años su padre, el médico judeoconverso Diego Fernández Laguna, le manda a estudiar a Salamanca, donde cursa parte de su Bachillerato de Artes y donde comienza a desarrollarse su interés por las plantas medicinales. De Salamanca pasa a París, hacia finales de 1530 o principios de 1531, donde termina el bachillerato y sus estudios de medicina en 1534. Fue médico de Carlos I y Felipe II y de los papas Pablo III y Julio III. A mediados de 1554 va de Italia a Bruselas y Amberes. En 1557 vuelve a España, primero a Salamanca, ya enfermo, y de allí a Segovia, muriendo poco después en Guadalajara, el 28 de diciembre de 1559.

## Proyecto genoma humano

¿Cuál es la situación de la medicina y de la biología médica a principios del siglo XXI, 457 años después de la muerte de Andrés Laguna? Tenemos desde 2001 el boceto del ADN del genoma humano, la secuencia de 3.000 millones de nucleótidos (bases nitrogenadas) que determinan la herencia que un ser humano recibe de cada uno de sus padres. La secuencia definitiva se publicó 2 años más tarde, en 2003.

¿Qué hemos aprendido de esa secuencia? Mucho o muy poco, dependiendo de cómo se considere la cuestión.

El Proyecto genoma humano se emprendió en Estados Unidos en 1989, con un presupuesto de 3.000 millones de dólares, y la expectativa de que se terminaría 15 años más tarde. Se terminó algo antes de lo planeado, en 2001 el boceto y en 2003 la secuencia final. Cuando se anunció el proyecto hubo biólogos moleculares que, ingenuamente, pensaban que la secuencia del ADN nos daría a entender lo que es el ser humano. Yo estuve envuelto en el proyecto como representante de la Academia Nacional de Ciencias de los Estados Unidos y también por parte de los Institutos Nacionales de la Salud (NIH), que financiaban y administraban el proyecto. Publiqué por aquel entonces varios artículos sobre ello. Mi mensaje se puede resumir como sigue: supongamos que tenemos 500 volúmenes del tamaño de *El Quijote*, los cuales sumarán unos 3.000 millones de letras, tantas como los nucleótidos de un genoma humano. Estos 500 libros están escritos usando un alfabeto que conocemos, pero en un lenguaje que no entendemos. Descifrar la secuencia de las letras en los 500 volúmenes de por sí no nos dará a conocer lo que los libros dicen. El proyecto descifrará la secuencia de los 3.000 millones de letras, pero no lo que es un humano. La secuencia del ADN nos brindará la oportunidad de examinar genes o grupos de genes particulares, partes pequeñas del texto, un párrafo aquí y otro allá, con el propósito de desentrañar su información genética. Descifrar el texto completo de los 500 volúmenes será tarea de muchos años.

Un gran éxito del Proyecto genoma humano, mucho mayor de lo que se anticipaba, fue el desarrollo de las técnicas de secuenciación masiva del ADN. En 2016 es posible obtener la secuencia completa de un genoma humano en una o 2 semanas al coste de unos 10.000 dólares, comparados con los 14 años y 3.000 millones de dólares que se llevó la primera secuencia. Cualquier persona que tenga interés en ello, y muchas personas lo tienen, puede obtener la secuencia de su ADN por un coste modesto.

Las nuevas técnicas han facilitado obtener la secuencia del ADN de muchas otras especies, desde bacterias y parásitos unicelulares a toda clase de plantas, hongos y animales, y de muchos humanos. Las secuencias del ADN de organismos vivientes han hecho posible la reconstrucción de su filogenia. Paleontología, biogeografía, anatomía comparada, embriología y otras disciplinas científicas proveen información sobre la filogenia de los organismos; la biología molecular aporta la evidencia más precisa y extensa. Hoy es posible reconstruir la filogenia de organismos particulares con tanta precisión como se desee.

## Herencia biológica

El proceso fundamental de la evolución es la selección natural, la reproducción diferencial de los organismos. Para que haya selección natural tiene que haber variación genética. Considerando un solo gen, se da variación genética cuando en una población se presentan 2 o más alelos en ese gen. Los 2 genomas que heredamos, uno de cada progenitor, difieren en aproximadamente uno o 2 nucleótidos de cada 1.000. Así, de 3 a 6 millones de nucleótidos son diferentes entre los 2 genomas de cada individuo humano, que es una gran cantidad de polimorfismo genético. Los polimorfismos que cuentan para la selección natural son los que impactan la probabilidad de supervivencia y reproducción de sus portadores. El resto de los nucleótidos variantes pueden aumentar o disminuir en frecuencia por azar, sin consecuencia con respecto a la selección natural.

Se dan muchos genes en nuestra especie, cuyos alelos son uno más beneficioso que el otro, aun cuando el alelo menos beneficioso no causa enfermedad o defecto propiamente dicho. Dos ejemplos son el gen que codifica la lactosa y el gen o genes que codifican la melanina. La lactosa permite digerir la leche; el alelo que codifica la lactosa es beneficioso en países que cultivan ganado de leche. La melanina protege del sol, que en países tropicales aumenta la incidencia del melanoma, cáncer de la piel.

En las poblaciones humanas se han identificado más de 2.000 enfermedades, malformaciones y otros defectos, cuya causa es genética. Los trastornos genéticos pueden ser dominantes, recesivos, multifactoriales o cromosómicos.

Los trastornos dominantes son causados por la presencia de una única copia del gen defectivo, heredado de solo uno de los padres, de manera que el trastorno se expresa en los heterocigotos, individuos que poseen un alelo normal y uno defectivo. En los trastornos recesivos el alelo defectuoso está presente en ambos genomas, heredado de cada progenitor (en el cromosoma X de los varones, dado que tenemos solo uno, se expresan tanto los alelos recesivos como los dominantes; las mujeres tienen 2 cromosomas X). Los trastornos multifactoriales son causados por interacciones entre varios genes, a veces localizados en diferentes cromosomas. Los trastornos cromosómicos se deben a la presencia o ausencia de un cromosoma entero o de un fragmento de cromosoma.

Ejemplos de trastornos dominantes son algunas formas de retinoblastoma y otros tipos de ceguera y el enanismo acondroplásico. La acondroplasia es un tipo de enanismo causado por un gen dominante que causa que sus portadores tengan torso normal, pero brazos y piernas cortos y

frente protuberante. Velázquez perpetuó en sus cuadros a varios acondroplásicos, como el bufón Sebastián de Morra y Mari Bárbola que aparece en *Las Meninas* en la esquina inferior derecha, detrás del perro y junto a quien parece un niño, pero se trata también de un enano, aunque de tipo diferente. Trastornos recesivos son la fibrosis quística, la enfermedad de Tay-Sachs y la anemia falciforme (causada por un alelo que en los heterocigotos protege contra la malaria). Son ejemplos de enfermedades multifactoriales la espina bífida y el paladar hendido. Entre los trastornos cromosómicos más comunes está el síndrome de Down, causado por la presencia de un cromosoma 21 extra, y varios trastornos debidos a la ausencia de un cromosoma sexual o a la presencia de uno adicional, más allá de la condición normal de XX para las mujeres y de XY para los hombres, como los síndromes de Turner (XO) y Klinefelter (XXY).

Se estima que la incidencia de trastornos genéticos en la población humana actual es del 2,56%; afecta a unos 180 millones de personas. La selección natural reduce la incidencia de los genes que causan enfermedad, más efectivamente en los trastornos dominantes que en los recesivos. Consideremos la fenilcetonuria, conocida como PKU, enfermedad hereditaria recesiva, debida a la incapacidad de metabolizar el aminoácido fenilalanina, que se manifiesta por una deficiencia intelectual grave y trastornos neurológicos. La fenilcetonuria es letal si no se trata. La frecuencia del alelo es 1%, de modo que en condición heterocigótica se halla presente en más de 70 millones de personas, pero solo el 0,01%, unas 700.000 personas, son homocigotos y expresan la enfermedad. La reducción de los trastornos genéticos debido a la selección natural está compensada por su aumento debido a la incidencia de nuevas mutaciones.

## Eugenesia y futuro

¿Puede la humanidad escoger su propio destino evolutivo? Los avances en genética, biología molecular, medicina y técnicas asociadas se usarán en el futuro más extensa y agresivamente que ahora. Se ha sugerido que tales avances podrían utilizarse para mejorar nuestra constitución genética, con el fin de producir seres humanos muy superiores a nosotros. Pero existen razones por las que cualquier intento de mejorar la constitución genética de la humanidad, excepto en el sentido de curar enfermedades y defectos, puede no ser prudente.

Hay quienes anticipan que la eugenesia, aun para corregir enfermedades y defectos, puede tener consecuencias perjudiciales a largo plazo. En la fenilcetonuria, por ejemplo, la fenilalanina se acumula en el organismo y se hace tóxica para el cerebro, causando incapacidad mental y eventualmente la muerte durante la infancia. Con una dieta apropiada el niño puede llegar a ser adulto y llevar una vida prácticamente normal. Si el paciente tiene hijos pasará sus genes PKU a ellos. En consecuencia, el gen aumentará en frecuencia de generación en generación. A cuantos más pacientes se cure, más habrá que curar en el futuro.

¿Con qué rapidez aumentará la frecuencia del gen? Si se curase a todos los pacientes PKU en el mundo (lo cual no es actualmente factible), la frecuencia del gen aumentaría de 0,01 a 0,02 en 100 generaciones y el número de pacientes se incrementaría de uno en 10.000 a 4 en 10.000. El aumento

no es drástico. Además, cabe pensar en el progreso de la medicina y de la ingeniería genética a través del tiempo. Cien generaciones requieren 3.000 años. Muchísimos años antes de que el gen PKU se duplique se habrán descubierto tecnologías para curar la enfermedad al nivel genético y el gen será eliminado de la población.

Consideremos el retinoblastoma, enfermedad cancerosa de la retina causada por una mutación dominante. Todos los portadores del gen sufren de la enfermedad. El gen responsable (RB1) reside en el cromosoma 13 (los humanos tenemos 23 pares de cromosomas). El retinoblastoma tiene manifestaciones variables. Típicamente, durante la infancia se produce un crecimiento tumoral que empieza en uno de los ojos, se extiende rápidamente al otro y, por fin, al cerebro, causando la muerte del individuo, por lo común antes de la pubertad. Si el retinoblastoma se diagnostica a tiempo es posible salvar la vida del niño por medio de una operación quirúrgica, aunque la pérdida de uno o incluso de los 2 ojos es en general inevitable. La cura es eficaz en el 95-98% de los casos. La persona curada puede llevar una vida más o menos normal, casarse y tener hijos, pero la mitad de estos nacerán con retinoblastoma y necesitarán del tratamiento quirúrgico a su vez. Antes de que la cura fuera posible, las mutaciones de retinoblastoma eran eliminadas por la muerte de sus portadores en la misma generación. Ahora, las mutaciones que surgen en cada generación van sumándose a las de generaciones anteriores transmitidas a los descendientes debido a la cirugía que detuvo la enfermedad en retinoblastómicos. Claro está que curar a todos los niños que nacen en el mundo con retinoblastoma no es posible por ahora. Hay bastantes dolencias hereditarias cuya manifestación puede curarse hoy en día al menos de manera parcial y su número aumenta con rapidez.

El problema resulta aún más acuciante cuando se consideran los trastornos mentales. Se ha estimado que cerca del 1% de la población sufre de esquizofrenia o de lo que se llama enfermedad esquizoide; enfermedades que pueden estar determinadas por una sola o varias mutaciones genéticas. Más de 100 millones de personas en el mundo sufren de defectos o enfermedades mentales causadas por su herencia biológica. Muchas de tales personas no podrían sobrevivir en las condiciones de una civilización primitiva, mientras que hoy en día lo hacen y se reproducen. Un aumento, por pequeño que sea, de individuos con dolencias y defectos genéticos es intrínsecamente indeseable tanto por el sufrimiento de sus portadores como por la carga social que supone. Pero la alternativa es peor: consiste en negar la cura a los ya nacidos y dejarles que sufran o mueran, algo inaceptable en términos éticos siempre que existan y sean accesibles los medios para combatir la enfermedad.

## Diagnóstico genético

Las propuestas de mejora de la condición humana por medio de la llamada eugenesia o ingeniería genética, usando los conocimientos de la genética molecular y las técnicas y prácticas asociadas con ella, pueden agruparse en 2 categorías generales con respecto a sus objetivos. Por un lado, están las propuestas terapéuticas, que se plantean para corregir enfermedades o defectos y aliviar el dolor y el sufrimiento tanto individuales como sociales. Por otro,

están las visiones utópicas que persiguen un «mundo feliz» por medio de la mejora de genes o la clonación de individuos con genotipos idóneos, para alcanzar una humanidad ideal y perfecta. Las consideraciones terapéuticas abarcan el diagnóstico y el consejo genéticos, la farmacopea genética y la cirugía genética. Las propuestas utópicas incluyen la selección germinal y la clonación de individuos.

Existen ya en muchos países clínicas genéticas y consultorios médicos cuyo propósito es descubrir defectos genéticos crípticos en quienes van a ser padres, para aconsejarles sobre la probabilidad de que esos defectos genéticos se manifiesten en sus hijos. Por ejemplo, un individuo portador de un alelo de fenilcetonuria cuyo par es normal no padece PKU, pero transmitirá ese alelo a la mitad de sus descendientes. Si su pareja es portadora de un gen PKU existe una probabilidad del 25% de que cada hijo sufra PKU.

Las personas que acuden a tales clínicas y consultorios sospechan que son portadores de algún defecto genético, frecuentemente porque tienen familiares con el defecto. Por ejemplo, es probable que un hermano de una persona con PKU sea portador del gen defectivo. Hay otras razones para ir a un consultorio genético, como es el caso de las madres de 35 años de edad o más, cuya probabilidad de concebir hijos con defectos cromosómicos es alta. Por ejemplo, la probabilidad de que una mujer de menos de 30 años tenga un hijo con síndrome de Down es de menos de uno por 1.000. A partir de esa edad, la probabilidad aumenta rápidamente llegando al uno por 100 a los cuarenta años y al uno por 50 a los 45. El síndrome de Down se debe a la presencia de 3 copias del cromosoma 21 en vez de las 2 copias normales. El síndrome de Turner y el síndrome de Klinefelter son otros ejemplos de anomalías cromosómicas serias cuya incidencia aumenta con la edad de la madre.

En clínicas apropiadas se puede analizar la constitución genética de los padres para comprobar si son o no portadores de genes o de cromosomas defectivos. Es posible calcular así la probabilidad de que un hijo vaya a sufrir de la enfermedad, como en el ejemplo de PKU citado antes. Los futuros padres pueden decidir no tener hijos o arriesgarse a tener uno anormal, pero es posible ir incluso más allá. Técnicas como la amniocentesis (del griego *amnion*, membrana, y *kentesis*, perforación) permiten descubrir si el feto posee o no características genéticas indeseables. La amniocentesis se lleva a cabo insertando una aguja larga a través del abdomen de la madre encinta para obtener una muestra pequeña de fluido amniótico. Si se determina que el feto posee una constitución genética indeseable, los padres pueden optar por el aborto, una decisión con implicaciones morales y religiosas y, en algunos países, incluso con repercusiones legales.

## Terapia genética

Los diabéticos necesitan inyectarse la hormona insulina para poder digerir el azúcar que, sin ella, se acumula en el organismo con efectos debilitantes y hasta fatales. La insulina es una proteína sintetizada en el páncreas. La compañía farmacéutica Eli Lilly introdujo en el mercado Humulin<sup>®</sup>, una insulina idéntica a la humana porque está sintetizada bajo el control del gen humano de la hormona. La producción de insulina humana fue el primer éxito farmacéutico en gran

escala de la ingeniería genética, una tecnología emergente que llegó de la mano de los avances de la genética molecular: la venta anual de Humulin<sup>®</sup> alcanza más de 3.000 millones de euros.

El proceso de ingeniería genética usado es el llamado «ADN recombinante». El gen de la insulina extraído de un páncreas humano es introducido en un plásmido, que es una cadena circular de ADN. El plásmido con el gen es introducido a su vez en bacterias inofensivas y fáciles de multiplicar en un laboratorio apropiado. Cuando las bacterias se multiplican sintetizan las proteínas codificadas por sus propios genes, pero también la insulina codificada por el gen introducido, que las bacterias tratan como si fuera uno de los suyos. La insulina extraída de estas bacterias es idéntica a la insulina humana y funciona como tal.

Las técnicas de ADN recombinante y sus primeras aplicaciones a bacterias datan de principios de los años 70 del siglo pasado. Su aplicación a los seres humanos comenzó hacia fines de los 80. A partir de entonces, los éxitos de la ingeniería genética en la producción de productos biológicos con beneficio farmacéutico aumentaron rápidamente, como la producción de somatotropina, la hormona humana del crecimiento (*human Growth Hormone* [hGH]). La hGH se produce en la glándula pituitaria del cerebro, de donde pasa a la circulación sanguínea con influencia en los tejidos y órganos del individuo. La deficiencia de hGH en los niños detiene su crecimiento y terminan enanos, pero además causa en los adultos fatiga extrema, ansiedad, depresión y malestar general. Aproximadamente 3 de cada 10.000 adultos sufren deficiencias de hGH. El gen de la somatotropina fue integrado por primera vez en bacterias en 1979. En 1985 la hGH proveniente de bacterias fue introducida en el mercado. Pero también apareció un uso no medicinal de la hGH: igual que en el caso de otros esteroides, la hormona aumenta la masa muscular. Su uso por los atletas ha creado conflictos para los comités olímpicos y deportivos. La ingeniería genética ha producido durante las últimas décadas un gran número de hormonas, enzimas, factores antihemofílicos, anticuerpos monoclonales que evitan el rechazo de los trasplantes, interferones para controlar la leucemia, la hepatitis y la esclerosis múltiple, activadores de plasminógenos para tratar los infartos y muchos otros fármacos beneficiosos.

## Cirugía genética

La medicina utiliza medicamentos diversos para curar enfermedades: muchos de ellos derivados de plantas o animales; otros son sintetizados en el laboratorio. La «cirugía genética» se refiere a las técnicas utilizadas para corregir defectos en el ADN de humanos usando las técnicas de ADN recombinante, lo cual permite al individuo sintetizar en sus propias células las proteínas, enzimas y otros componentes necesarios, en vez de tener que ingerirlos o recibirlos mediante una inyección.

Consideremos, por ejemplo, la mutación responsable de la anemia falciforme. La hemoglobina de las personas que sufren anemia falciforme es incapaz de transportar con eficacia el oxígeno desde los pulmones hasta el resto del cuerpo, donde sirve de comburente en las reacciones químicas que constituyen las funciones vitales. Las personas que sufren de anemia falciforme mueren, por lo general, antes

de alcanzar la madurez. La enfermedad se debe a un defecto en la cadena  $\beta$ , una de las 2 proteínas ( $\alpha$  y  $\beta$ ) que constituyen el 98% de la hemoglobina de los humanos adultos. Las cadenas  $\alpha$  y  $\beta$  están determinadas cada una por un gen diferente. La cadena beta ( $\beta$ ) consta de 146 aminoácidos; el sexto aminoácido es el ácido glutámico en la hemoglobina normal y la valina en la hemoglobina falciforme. Si por mutación en el gen de la cadena  $\beta$  se cambia un cierto nucleótido, la hemoglobina final tendrá en ese lugar preciso valina en vez de ácido glutámico, con consecuencias fatales.

La cirugía genética permite reemplazar ADN defectuoso por ADN normal. En la anemia falciforme el procedimiento actual consiste en insertar un gen adicional normal en las células de la médula que producen los glóbulos rojos, con lo cual la persona produce hemoglobina normal (aunque seguirá produciendo también la hemoglobina anémica). Primero se incorpora el gen deseable en un plásmido que tiene la propiedad de introducirse en el ADN de otros organismos. El segundo paso consiste en la introducción del plásmido en las células de la médula.

La cirugía genética actual se aplica a las células y tejidos en los que se expresa el gen que era deficiente, con lo que el organismo puede llevar a cabo las funciones normales. Pero si (como hasta ahora es siempre el caso) no se corrige el gen en las células germinales —óvulos o espermatozoides— el individuo transmitirá el gen anormal a sus descendientes. La incidencia del gen anormal y el número de individuos a intentar curar aumentarán cada generación.

El avance de la cirugía genética más reciente, con consecuencias potencialmente revolucionarias, es la técnica llamada Cas, abreviación en inglés de *CRISPR-associated*, donde CRISPR son las iniciales de *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats* (en español *repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente interespaciadas*). CRISPR se refiere a segmentos de ADN de bacterias que incluyen repeticiones de secuencias de pocos nucleótidos (entre 24 y 48 pares). Cada una de las repeticiones está seguida por segmentos cortos de *spacer* ADN (segmentos de ADN que no codifican aminoácidos). Particularmente útil es CRISPR/Cas9, en el que Cas9 es una enzima especializada en cortar ADN en lugares específicos, haciendo posible «editar» genes particulares, activándolos o neutralizándolos, según se desee. CRISPR/Cas y otros sistemas semejantes son todavía experimentales, pero con enormes posibilidades futuras.

La cirugía genética podría usarse para rectificar las células germinales, con lo que el individuo transmitiría a sus descendientes genes con funciones normales, pero ello no es actualmente posible, aunque pudiera serlo en el futuro. Manipular la línea germinal humana plantea cuestiones legales y morales difíciles de resolver, con las que habrá que enfrentarse cuando la cirugía genética germinal sea en la práctica posible. La cirugía genética somática no lleva a implicaciones legales o morales en principio diferentes de las que plantea la práctica de la medicina común. Se trata de curar a quienes sufren enfermedades o defectos.

Cirugía genética experimental se ha llevado con éxito en genes causantes de enfermedades importantes como el síndrome de Parkinson, la leucemia linfática crónica, el mieloma múltiple y la hemofilia. Entre 2013 y 2014 compañías farmacéuticas americanas invirtieron más de 600 millones de dólares en cirugías y terapéuticas genéticas. Los avances

han sido importantes, pero las prácticas actuales frecuentemente llevan a consecuencias indeseadas. Los efectos negativos incluyen respuestas inmunes contra la inclusión de una entidad extraña, leucemia, tumores y otros problemas típicamente provocados por los virus o plásmidos vectores. Frecuentemente las correcciones de cirugía genética son de poca duración y requieren tratamientos repetidos, lo cual aumenta los costes y otros inconvenientes. Además, las enfermedades genéticas más comunes son multifactoriales, causadas por interacción entre varios o muchos genes, más allá de las posibilidades terapéuticas actuales de la eugenesia. Ejemplos incluyen la diabetes, la alta presión sanguínea, la artritis, el Alzheimer y las enfermedades cardíacas.

## Clonación

El término «clonación» tiene significados variables, aunque siempre implica copiar una entidad biológica. Tres usos comunes se refieren a la clonación de genes, la clonación de células y la clonación de individuos.

Clonar genes (o, de manera más general, clonar segmentos de ADN) es algo que se hace de manera rutinaria en muchos laboratorios de genética de todo el mundo. Una tecnología empleada extensamente es la reacción en cadena de la polimerasa (en inglés *Polymerase Chain Reaction* [PCR]), inventada en la década de 1990 por Kary Mullis, quien recibió el premio Nobel en reconocimiento. Con la técnica de la PCR es posible obtener miles de millones de copias idénticas de un segmento de ADN en unas horas. La multiplicación del segmento de ADN proporciona material suficiente para investigar su secuencia de nucleótidos y otras propiedades.

Las tecnologías para clonar células en el laboratorio son aún más antiguas, practicadas desde mediados del siglo xx. Se utilizan para reproducir un tipo particular de célula, por ejemplo, una célula dérmica o hepática, con el fin de investigar sus características. La clonación celular es un proceso natural. Primero, en el caso de las bacterias y otros microorganismos que se reproducen mediante clonación; es decir, la escisión de una célula individual en 2 células idénticas entre sí y a la célula madre. La clonación celular, o duplicación celular, tiene lugar asimismo en organismos pluricelulares como las plantas o los animales, cuando las células se multiplican mientras forman un tejido concreto, la piel, el músculo o los glóbulos rojos de la sangre. Los organismos multicelulares empiezan como una célula que se duplica una y otra vez, aunque el proceso incluye diferenciación de los tipos celulares que constituyen los diferentes tejidos. Algunas células se duplican exactamente, como es el caso de las células dérmicas o los glóbulos rojos de la sangre, mientras que otras se diferencian durante su replicación. Así, las células madre embrionarias humanas se desarrollan en células epiteliales, células musculares y en los más de 200 tipos de células que existen en los humanos.

La clonación de humanos puede referirse a «clonación terapéutica», particularmente la clonación de células embrionarias con el propósito de obtener órganos para su trasplantación, o el de obtener células neurales u otras con propósitos medicinales. Mas típicamente la clonación de humanos se refiere a «clonación reproductiva», consistente en la transferencia del núcleo de una célula somática a un óvulo (técnica conocida como *Somatic Cell Nuclear*

*Transfer*). No es posible clonar un individuo humano, aun si se clona su genoma. Genomas idénticos, desarrollados en contextos diferentes —biológicos, familiares, sociales y culturales— resultarán en individuos totalmente diferentes, aunque se parezcan físicamente al individuo original. Además, consideraciones éticas, sociales y religiosas entran en consideración, que llevan a rechazar toda propuesta de clonar a una persona.

Una técnica reciente de clonación es la *Mitochondrial Replacement Technique* o técnica de reemplazamiento mitocondrial, con la que se produce un embrión con genes de 3 individuos. Se utiliza cuando la mujer que quiere ser madre lleva en sus mitocondrias genes causantes de enfermedades serias. Las mitocondrias del embrión vienen todas de la madre. La técnica consiste en obtener un óvulo de una donante, cuyo núcleo se destruye y se reemplaza con el genoma del núcleo de la mujer que quiere ser madre y el del padre. El embrión tiene los genes nucleares del padre y de la madre, pero también los genes mitocondriales de la mujer donante.

Un resultado previsto de la investigación sobre clonación de células es la clonación terapéutica de órganos. El «donante» óptimo para una persona que necesita un trasplante de riñón sería un riñón clonado a partir del genoma del mismo paciente. Si las células de una persona se clonan de manera que se diferencien en un riñón, un hígado o algún otro órgano destinado a sustituir un órgano enfermo del donante, el proceso parecería aceptable, social y moralmente.

## Corolario

La propuesta de obtener la secuencia completa del genoma humano fue avanzada en 1980 por el eminente biólogo Botstein et al.<sup>1</sup>. Hacia mediados de la decena de 1980, instituciones del gobierno de Estados Unidos pidieron a la *National Academy of Sciences* de EE. UU. que evaluara la posibilidad y beneficios de secuenciar el genoma humano. Yo era por entonces miembro del Consejo de Gobierno (*Council*) de la Academia, que me pidió a mí y a otros 3 científicos que evaluáramos la propuesta en sendos artículos, que fueron publicados simultáneamente en la revista científica de la Academia. El mío, *Two frontiers of human biology: What the sequence won't tell us (Dos fronteras de la biología humana: lo que la secuencia no resolverá)*<sup>2</sup>, proponía que

las 2 grandes fronteras de la biología en el siglo XXI serían: 1) la descodificación ontogenética o transformación del huevo en individuo; y 2) el misterio cerebro-mente o cómo las señales físico-químicas recibidas por nuestros sentidos se transforman en percepciones mentales, sentimientos, ideas, argumentos críticos, emociones estéticas y valores morales, y cómo a partir de esta diversidad de experiencias emerge la realidad unitaria que es la mente o el yo. Conocer la secuencia del genoma de por sí no contribuiría mucho a descifrar estas 2 cuestiones. Pero no cabía duda, afirmaba yo, de que conocer la secuencia completa del genoma humano sería de gran utilidad para la medicina y contribuiría notablemente a entender la primera de las 2 cuestiones: el desarrollo del individuo a partir del huevo fecundado. En 1998 me invitaron a que evaluara los beneficios ya alcanzados, lo que llevé a cabo con el artículo *The Human Genome Project: Promise versus reality (El Proyecto genoma humano: promesa y realidad)*<sup>3</sup>, haciendo hincapié en el hecho de que el proyecto estaba avanzando más rápidamente y con más éxitos de lo anticipado, incluyendo la identificación de los defectos genéticos que dan cuenta de enfermedades importantes, como la corea de Huntington, la fibrosis quística y varios cánceres.

Las 2 fronteras quedaban todavía por descubrir, pero estaban avanzando rápidamente los conocimientos sobre el desarrollo del ser humano, y la neurobiología estaba emergiendo como la disciplina biológica tal vez más importante. La aproximación hacia las 2 fronteras continuó con el avance del proyecto y ha continuado hasta el presente.

## Bibliografía

1. Botstein D, White RL, Skolnick M, Davis RW. *Am J Human Genet.* 1980;32:317–31.
2. Ayala FJ. *Two frontiers of human biology: What the sequence won't tell us. Issues Sci Technol.* 1987;3:51–6.
3. Ayala FJ. *The Human Genome Project: Promise versus reality. Law Human Genome Rev.* 1998;9:23–34.

## Bibliografía recomendada

Ayala FJ. *¿De dónde vengo? ¿Quién soy? ¿A dónde voy?* Madrid: Alianza Editorial; 2015.

Ayala FJ. *Origen de la humanidad y su futuro biológico. Materia III.* Madrid: Descubrir la Ciencia; 2016.