

# POLEMICAS DE LA MANIPULACION DEL GENOMA HUMANO

NICOLAS JOUVE DE LA BARREDA  
Universidad de Alcalá de Henares

## SUMARIO

1. Aproximación al fenómeno «vida» desde la perspectiva de la Genética.—2. Genética y desarrollo de un ser vivo.—3. Concepto de «vida», la identidad genética y la manipulación de los embriones.—4. ¿A qué obedece el deseo de clonar los embriones humanos?—5. Polémicas en torno al conocimiento de las secuencias del Genoma Humano.—6. Los riesgos y desviaciones de las manipulaciones genéticas.—Bibliografía.

La Genética es una ciencia joven heredera del impulso científico de las grandes figuras de la Biología del siglo pasado, LAMARCK, DARWIN, y muy en especial de GREGOR JOHANN MENDEL (1822-1884), su fundador. Este monje agustino puso la primera piedra de lo que habría de suponer uno de los retos más importantes del pensamiento humano. Con sus modestos experimentos de la transmisión de los caracteres hereditarios en el huerto de su monasterio de Brno en Moravia, se abrió un campo hasta entonces inédito, el del conocimiento de la herencia del patrimonio genético de los seres vivos en el *continuum* de la vida. Fue la base para la comprensión de la herencia y funcionamiento de las unidades hereditarias, que hoy llamamos genes. A partir de este conocimiento se abriría un mundo de posibilidades de su utilización en beneficio del propio hombre. Como señala LERNER, un ilustre Profesor de Genética de la Universidad de Berkeley en California, en el prólogo de su obra «*Heredity, Evolution and Society*», «...la Genética y la evolución se han convertido en las principales ramas de la ciencia de interés para el hombre culto».

Las ideas evolucionistas en boga en la segunda mitad del siglo XIX, tras la publicación del ensayo titulado «*On the Origin of Species by Natural Selection*» por el inglés CHARLES DARWIN, influyeron en cierto modo en el propio MENDEL, quien indagó también sobre los mecanismos creadores de nuevas especies. A MENDEL se le considera el fundador de la ciencia de la Genética pero sus trabajos publicados en 1865, en un modesto Boletín, pasaron desapercibidos. Hicieron falta 35 años para que se conocieran formalmente, se ratificaran experimentalmente, y se valoraran conceptualmente. De este modo, en 1900, tras lo que se ha dado en llamar el redescubrimiento del mendelismo se sentarían las bases fundacionales de la Ciencia de la herencia, bautizada como Genética por el biólogo inglés BATESON.

Desde entonces el impacto social de la Genética ha sido enorme. El español FRANCISCO AYALA, en la actualidad Profesor de la Universidad de Irvine (California) y presidente de la «*Advisory Association for the Advancement of Sciences*», prestigioso genético evolucionista que lleva más de 30 años desarrollando una brillante carrera investigadora en los Estados Unidos, señala el papel de la Genética cuando sentencia «*todo en Biología tiene sentido a la luz de la Genética*». Por ello, todo lo que trate de explicar o entender el complejo fenómeno de la «vida», encuentra su referente obligado en los conocimientos sobre la herencia. Estos son necesarios en las prácticas que implican manipulaciones o alteraciones de los genes o del genoma en los seres vivos.

Trataremos en este artículo de señalar aquellas aportaciones que el avance de esta joven rama de la Biología ofrece a la Sociedad. En algo menos de un siglo, estamos en condiciones de estudiar toda la información cifrada en términos de las bases moleculares del ADN de los genes. Podemos aislarlos, copiarlos, modificarlos, combinarlos parcial o totalmente entre sí e introducirlos en células vivas para transformarlas. Este mundo de operaciones impone serios problemas por las importantes repercusiones sociales que se derivan. En este artículo trataré de señalar las bases científicas que han impulsado a los investigadores desde los orígenes de la Genética hasta nuestros días, en lo que atañe a la utilización de los embriones humanos. Indicaré por delante que la divulgación de conocimientos en Biología a una audiencia no científica no es tarea fácil. Las dificultades no radican sólo en la capacidad de presentar de forma clara y comprensible los conocimientos científicos, sino de acertar en la explicación diferenciada entre lo que es producto de la curiosidad científica, de sus potenciales aplicaciones, muchas veces objetables.

Es necesario, por tanto, para entender las polémicas en torno a la manipulación genética que distingamos bien entre ciencia y técnica. Creo que es fácil comprender que es menos discutible investigar con fines de conocimiento, que aplicar los avances científicos, con fines algunas veces demasiado arriesgados. Nada parece imponer límites al deseo de conocer, pero son múltiples las voces que denuncian la aplicación de los conocimientos aprendidos mediante la investigación, en determinadas direcciones. Aquí es donde se necesitan normas éticas para regular sobre la licitud de determinadas prácticas.

### 1. *Aproximación al fenómeno «vida» desde la perspectiva de la Genética*

Hay que empezar señalando que, como ocurre casi siempre, la Sociedad se ha visto sorprendida por la rapidez de los avances científicos. Por su propia naturaleza, todo lo que toque el fenómeno que llamamos «vida» ha de ser polémico. Sin embargo, es imperativo y urgente la adopción de leyes reguladoras de las manipulaciones genéticas. Es necesario indicar de antemano que las polémicas que suscitan los avances científicos pueden tener muy diversas motivaciones. A veces lo que la ciencia nos enseña resulta incómodo, desde un punto de vista ético, social o político. Pero los conocimientos científicos, deben ser ajenos a intereses demasiado inmediatos, y a la ciencia le corresponde avanzar en conocimientos, que han de ser divulgados de la mejor manera y desde luego apoyados en razones de validez universal.

Fundamentalmente, el cuerpo de doctrina de la Genética ilumina y explica dos fenómenos que caracterizan a los seres vivos y que son perfectamente antagónicos, uno conservador, el de la herencia, y otro innovador, el de la mutación. En la Naturaleza, ambos fenómenos han actuado de forma espontánea, fortuita, por puro azar, lo que constituye una ley universal del fenómeno biológico. El principio darwiniano de la evolución se entiende hoy como la selección de las novedades genéti-

cas más favorables de entre las producidas por mutación, y su posterior mantenimiento y propagación mediante el fenómeno conservador de la herencia.

Los detalles demasiado técnicos de muchos experimentos que sostienen la doctrina evolucionista pueden quizás parecer innecesarios, o se podría quizás pensar que son ajenos a cualquier iniciativa de lo que hoy entendemos por la «manipulación» de los seres vivos o de sus genes. Sin embargo, sería un error olvidar que todo el difícil equilibrio de la Naturaleza, y del que se ha derivado la producción de millones de especies adaptadas a todos los ambientes, y a las condiciones adaptativas más diversas, se ha logrado de forma espontánea, lenta, regular, sin una finalidad concreta, y sobre todo sin el concurso del hombre.

La vida se caracteriza por sus capacidades de herencia y mutación. En virtud de su combinación, surge la capacidad de evolución. Hoy sabemos bastante sobre cómo actúa la Naturaleza en los procesos de mutación y herencia, y comprendemos los mecanismos de la evolución. Es inevitable, por tanto, que surja quien intente imitarla para los fines más diversos. Sin embargo, los conocimientos que hoy tenemos son parciales, y las modificaciones del curso de los fenómenos naturales plantean muchas dudas sobre sus propias posibilidades y consecuencias. De aquí el primer punto de enfrentamiento ético, ¿hasta qué punto es lícito realizar con carácter finalista experimentos que desvíen el destino, evidentemente no finalista, del patrimonio hereditario?

Es evidente que el hombre se ha convertido en una especie dominadora de un mundo vivo que carecía de líderes intelectuales hasta su aparición. Desde entonces, el sometimiento de las demás especies ha sido progresivo. El aprovechamiento de los recursos que nos ofrecen las especies de plantas cultivadas y animales domésticos es la consecuencia lógica de su capacidad intelectual, consustancial a la propia naturaleza del ser humano y su principal cualidad biológica para el éxito de su supervivencia. No obstante, hasta hace bien poco, en lo que respecta a las demás especies biológicas se trataba de seleccionar lo «mejor» para los fines que el hombre deseara, por medio de la imitación de mecanismos que existen en la Naturaleza.

La gran novedad del momento actual es la capacidad de «manipular» los genes, y de realizar operaciones inéditas con ellos, nunca posibles en la Naturaleza. Hoy se pueden aislar genes de una especie, obtener copias, combinarlas mediante prácticas de ingeniería genética, multiplicarlas y trasplantarlas en las células vivas de la misma u otras especies. Se pueden introducir por diversas vías genes inexistentes en células receptoras y aprovechar las ventajas de su transformación con fines industriales y comerciales. Se puede interrumpir el desarrollo de un ser vivo después de la fecundación, o evitar ésta, o por el contrario trasladar un embrión fecundado «in vitro» al medio interno de una madre fisiológica. Se pueden hacer transformaciones genéticas para introducir genes inexistentes en un embrión y luego utilizarlo, se puede por estos medios intentar corregir un defecto congénito, etc. La «manipulación» de genes, la obtención de individuos «transgénicos» mediante técnicas de «ingeniería genética», la «clonación de embriones» y otras técnicas de aplicación discutida en la actualidad, suponen de entrada un conjunto de prácticas que violan los principios básicos de la evolución por selección natural. Todo esto representa un salto cualitativo de gran trascendencia. Este salto nos obliga al planteamiento de nuevas reflexiones, ¿hasta qué punto es lícita la alteración consciente del material hereditario? La manipulación del genoma o de los genes con carácter finalista impone serias y urgentes decisiones.

Pero, dejemos a un lado las experiencias en especies diferentes al hombre, que a pesar de lo indicado, plantean menores problemas y limitaciones de tipo ético. Las contemplaremos únicamente en tanto en cuanto dichas experiencias han sido útiles como modelo de referencia para experimentos similares en el propio hombre.

## 2. *Genética y desarrollo de un ser vivo*

En la actualidad se discute la manipulación de los embriones humanos, la utilización de sus células para la clonación de seres humanos. Se señalan las implicaciones humanitarias, clínicas, éticas y jurídicas que encierra. Sin embargo, la ciencia trabaja al margen de cualquier presión determinista. Lo que realmente le interesa, en lo que atañe al desarrollo de un ser vivo, es la ampliación de los conocimientos sobre los factores de que depende su desarrollo, desde la célula huevo fecundada, y aun desde antes de la fecundación, hasta la constitución del organismo. Para la ciencia, la manipulación de los embriones con el fin de obtener clones de individuos genéticamente idénticos es irrelevante, pues estas prácticas en sí mismas no aportan nuevos conocimientos. A lo sumo sirven para ratificar lo que ya se sabe.

En el tema de la clonación de los embriones se diferencian muy claramente el papel de la investigación básica de la finalista o aplicada. Desde el punto de vista técnico, sobre lo que volveremos más adelante, lo que se está haciendo en materia de manipulación de los embriones humanos es bastante arriesgado y denuncia una cierta precipitación. De hecho, los conocimientos sobre el control de los factores del desarrollo en organismos superiores es todavía escaso y no es posible un control absoluto de este tipo de experiencias, de modo que inevitablemente los resultados se cifran en un porcentaje bajo de éxitos, y sobre los que nada se publica.

Pero la novedad de estas técnicas no radica en la posibilidad de su realización, ya que desde hace varias décadas es posible operar, de forma similar a como ahora se pretende en el hombre, los embriones de animales y plantas. Lo que es nuevo es la confesión por parte de algunos investigadores de su realización en la especie humana.

Un experimento pionero muy antiguo fue realizado por el biólogo y filósofo alemán HANS DRIESCH en 1891. Este investigador, que trabajó en la Stazione Zoologica de Nápoles, entre otros experimentos procedió a la separación de las dos células derivadas de la primera división de segmentación de huevos fecundados de erizos de mar. Estas células embrionarias denominadas blastómeros, una vez separadas daban origen cada una a un embrión normal. Este experimento tiene un valor científico de importancia histórica al haber servido para romper con las ideas preformistas y deterministas, que suponían erróneamente que en la célula huevo fecundada ya estaba conformado con todos sus detalles, como en miniatura, el nuevo ser vivo, al que le bastaría un proceso de crecimiento. En su versión determinista, estas corrientes achacaban a las diferentes partes de la célula huevo, o de sus cromosomas, la capacidad de desarrollar diferentes partes u órganos del ser vivo.

Hoy sabemos, que en el núcleo de la célula fecundada existe toda la información para constituir el nuevo ser, codificada en moléculas de ácido desoxiribonucleico (ADN). Cada blastómero tras la primera y sucesivas divisiones de segmentación, va a recibir una copia idéntica de toda esta información, al recibir por mitosis una copia de cada uno de los cromosomas que en su conjunto constituyen el genoma. Sin embargo, la capacidad potencial de que cada célula separada del embrión en formación, genere un ser completo e idéntico depende de otros factores extracromosómicos, como veremos a continuación.

En efecto, experimentos posteriores desarrollados en ranas, sirvieron para demostrar que la capacidad de los blastómeros separados, para dar lugar a un organismo completo, se atenúa a medida que se van dividiendo las células durante el desarrollo embrionario.

Un biólogo alemán, WILHELM ROUX, hacia 1890 realizó un experimento análogo al realizado por DRIESCH, pero en embriones de rana. ROUX mató con una aguja incandescente uno de los dos blastómeros derivados de la primera división de seg-

mentación y, al contrario del resultado de DRIESCH, el blastómero superviviente sólo producía una mitad del renacuajo. En los años cincuenta, los investigadores BRIGGS y KING llevaron a cabo trabajos de manipulación de embriones en ranas, y obtuvieron clones mediante el trasplante de núcleos de células somáticas más o menos diferenciadas, en huevos no fecundados y enucleados. Partían de una batería de huevos no fecundados previamente desprovistos de su propio núcleo. En ellos se introducían mediante micromanipulación núcleos que procedían de células somáticas, genéticamente idénticas por haber sido extraídas de un mismo embrión en estado más avanzado de desarrollo. Las células resultantes tras la implantación artificial de los núcleos eran equivalentes en contenido cromosómico a una célula huevo fecundada, por cuanto su dotación cromosómica era doble. Sin embargo, estos «cigotos artificiales» o no dividían, o su división y proliferación era tan irregular que conducía a la aparición de embriones malformados. Por otra parte, los embriones malformados mostraban una gran diversidad de tipos.

En realidad, estos experimentos se habían concebido para avanzar en el conocimiento de la totipotencialidad del núcleo de cada célula somática, así como de los cambios génicos cualitativos que se van manifestando en las células a lo largo del desarrollo. Este tipo de experimentos nos enseñó que las células de un organismo superior conforme avanza el desarrollo se diferencian unas de otras por mor de la propia actividad diferencial de sus genes. Para entenderlo mejor, aún cuando todas las células del mismo organismo poseen los mismos genes, ya que todas ellas proceden de una única original por divisiones sucesivas, no todos los genes, ni siquiera los mismos, están actuando en todas las células.

Queda implícito que la totipotencialidad implica capacidad plena de generar un organismo vivo completo a partir de una sola célula, fenotípicamente normal y viable hasta las fases adultas de su desarrollo. La actividad génica diferencial se va acentuando conforme progresa el desarrollo y crece en número de células el embrión, por lo que no es extraño que al mismo tiempo se atenúe su totipotencialidad.

Experimentos parecidos fueron los llevados a cabo por el zoólogo inglés GURDON en los años sesenta en el sapo africano *Xenopus laevis*. GURDON realizó trasplantes de núcleos de células del epitelio intestinal de renacuajos en células huevo no fecundadas. Los núcleos somáticos se extraían de células del epitelio gastrointestinal que eran previamente extirpadas y disgregadas. Las células huevo en las que se introducía el núcleo de las células somáticas, tenían un solo juego de cromosomas (condición haploide), pues no habían sido fecundadas y, para la eliminación de su núcleo haploide se sometían a irradiación ultravioleta. La implantación artificial del núcleo somático (diploide) se realizaba con una micropipeta, tratando de no dañar las células receptoras. Para controlar el éxito en la eliminación del núcleo original y del posterior trasplante, los núcleos implantados presentaban un «marcador» físico consistente en la manifestación de un número de nucléolos (cuerpos visibles dentro del núcleo) diferente al de las células huevo receptoras. Tras el trasplante, transcurridas varias divisiones de segmentación *in vitro*, el embrión alcanzaba un estadio llamado blástula. A partir de una de estas blástulas, GURDON llevó a cabo la disociación de sus blastómeros. Los núcleos de estos blastómeros, con una dotación genética idéntica por proceder de uno único por división, eran de nuevo extraídos y se implantaban en una batería de huevos enucleados de la misma estirpe receptora inicial.

De aquí se obtenía un «clon» de individuos, idénticos entre sí e idénticos a los individuos donantes del núcleo. Los experimentos de GURDON, con algunas complicaciones experimentales que no vienen al caso, sirvieron para ratificar la capacidad del núcleo como determinante de la información genética.

Una salvedad importante a tener en cuenta, por lo que se deduzca para la aplicación de experimentos similares con material humano, es que en las condiciones experimentales del trabajo de GURDON, sólo una proporción muy baja de los huevos

con núcleo artificialmente implantado desarrollaban individuos viables, y un porcentaje considerablemente mayor derivaba en embriones malformados.

El interés científico por ir desvelando los factores determinantes del desarrollo era muy fuerte. Hacia finales de los años cuarenta se había avanzado en el conocimiento de la «diferenciación» celular. Pero surgían todo tipo de cuestiones sobre los mecanismos moleculares, y sobre la regulación de la expresión de los genes diferencialmente activos en las diferentes células de un embrión en crecimiento. La explicación en términos genéticos de los procesos fisiológicos de la diferenciación quedó ya esbozada por el biólogo inglés CONRAD WADDINGTON en su obra «*Organisers and Genes*» en 1940.

A partir de entonces había que ampliar los conocimientos sobre los factores determinantes de la expresión diferencial de los genes en las células que por división van organizando un ser vivo pluricelular, y sobre todo el papel del citoplasma como espacio metabólico inductor de la expresión génica. La fenomenología que hoy sabemos acompaña el desarrollo paulatino de un embrión por sucesivas divisiones celulares, la formación de gradientes y campos morfogenéticos determinantes de la existencia de linajes celulares diferenciados entre sí, constituye una rama apasionante de la Genética actual denominada «Genética del Desarrollo». Gracias a esta nueva especialidad de la Genética, hoy podemos afirmar que el desarrollo de un ser vivo es algo muy complejo y perfectamente programado en términos de actividades secuenciales de genes, diferentes en tiempo y lugar para cada célula, desde el mismo momento de la fecundación.

A partir de los años sesenta, el enfoque clásico de la fisiología del desarrollo, dio paso a un nuevo enfoque basado en la capacidad experimental de la Biología Molecular. Si hasta entonces se hablaba en términos de células, y se trataba de entender qué ocurría en su interior para explicar la diferenciación, a partir de entonces se da un nuevo giro, y se enfoca el problema en dirección contraria, de dentro hacia fuera, desde los genes hacia las células.

El aprovechamiento de las facilidades de un organismo sencillo de experimentación como lo es la mosca del vinagre, *Drosophila melanogaster*, abrió las puertas a un replanteamiento del problema del desarrollo en términos de «información posicional», expresión que fue acuñada por LEWIS WOLPERT hacia 1969. La identidad del nuevo ser está codificada al completo en el núcleo de la célula huevo fecundada. El proceso del desarrollo se realiza en mosaico, con células y tejidos diferenciados, lo que obedece a procesos regulares de división celular, seguido de la expresión génica diferencial de acuerdo con los papeles específicos de cada linaje celular en el organismo. Al principio todas las células son idénticas, pero a medida que avanza el desarrollo van surgiendo sus papeles diferentes, y este proceso de diferenciación implica activación o desactivación de genes distintos en cada célula.

A los efectos de entender los problemas de la manipulación de los embriones, no creo conveniente extenderme más en lo que se ha avanzado en el conocimiento de la genética del desarrollo. Baste significar aquí el destacado papel de nuestro compatriota, ANTONIO GARCÍA-BELLIDO, desde finales de los años sesenta. Su trabajo ha contribuido de forma decisiva en el hallazgo y estudio de la función de determinantes genéticos, genes que regulan los procesos de la diferenciación y del desarrollo. A él se deben gran parte de los conocimientos de modelos jerárquicos de actuación de los genes durante el desarrollo.

Es importante también destacar la influencia del citoplasma en los procesos de la diferenciación celular. Si bien decimos que todas las células tienen una información genética idéntica, por provenir de una única por divisiones regulares sucesivas, a medida que se van multiplicando las células, se van diferenciando en los componentes moleculares de su citoplasma. Esto se pone de manifiesto cuando se realizan trasplantes de núcleos de unas células a otras en fases diferentes del desarrollo.

Hacia esta dirección apuntan los experimentos del investigador inglés HARRIS sobre la expresión genética en híbridos celulares artificiales *in vitro*. En síntesis consistieron en la fusión de células de diversos organismos. La fusión de células HeLa (un tipo de células cancerígenas de procedencia humana, que se mantienen vivas en medios artificiales) con eritrocitos de pollo (que por su grado de diferenciación ni se dividen ni se expresan), da lugar a células híbridas que son capaces de dividir y expresar los genes de ambas procedencias. Esto sugiere que el citoplasma de las células HeLa es capaz de estimular la actividad replicadora y la expresión de los genes de las células eritrocitarias de pollo.

Es imposible en un espacio necesariamente limitado, como el de este artículo, extendernos más sobre los numerosos experimentos que han contribuido a explicar la lógica genética del desarrollo de un ser vivo. Podríamos resumir que hoy están bastante asentados los siguientes conocimientos de validez universal en relación con el desarrollo: 1) desde el punto de vista funcional todas las células somáticas que componen un organismo pluricelular reciben a través de su división, un patrimonio idéntico de información genética; 2) todos los genes que posee un huevo fecundado, o en su defecto el huevo implantado, son potencialmente activos; 3) la activación génica diferencial, de las diferentes células, sigue un patrón jerárquico dependiente de genes determinantes de la actividad de otros genes, así como de las condiciones determinadas por el medio fisiológico que rodea al ADN, y muy en particular del ambiente citoplásmico, y 4) existe una diferenciación celular, cada vez más acusada a medida que se van dividiendo las células, lo que se manifiesta ya desde las primeras divisiones de segmentación del huevo fecundado.

### 3. Concepto de «vida», la identidad genética y la manipulación de los embriones.

A la vista de los conceptos aprendidos de la contemplación y análisis del fenómeno biológico, y sobre todo de los determinantes de la herencia y desarrollo de un ser vivo, podemos deducir algo que interesa para entender bien el concepto de «vida». Con validez universal, puede afirmarse que en una especie superior de fecundación cruzada, incluida la humana, en la célula huevo fecundada existe en esencia el programa completo de desarrollo de un nuevo ser vivo. Esta célula encierra en sí misma toda la información genética diferenciadora e irrepetible del nuevo ser, dado que su identidad está cifrada en la combinación aditiva e inédita de los miles de genes (en el hombre se suponen en torno a los 100.000 en los tres billones de bases nucleotídicas de su ADN) procedentes de ambos parentales, a través de la célula huevo y del espermatozoide. Este patrimonio es diferente al de cada parental, y no variará ni cualitativa ni cuantitativamente, salvo mutación somática o modificaciones epigenéticas, entre la célula del nuevo ser desde el momento mismo de la fecundación. La Biología es clara en este sentido, la vida comienza en el momento mismo de la fecundación, cuando surge un programa completo e individual capaz de dar al final del desarrollo un nuevo ser. Considero de importancia estos conceptos de los que dependen decisiones éticas sobre prácticas como el aborto, o la manipulación de embriones a la que haré mención a continuación.

Las excepciones a tan categórica afirmación se pueden encontrar en especies vegetales o en animales inferiores con mecanismos partenogénéticos o vegetativos de reproducción, que darían lugar a clones más o menos numerosos al mantener la identidad genética de padres a hijos o entre miembros de la misma generación. Sólo en los gemelos monocigóticos, procedentes de un solo huevo fecundado y que por error da lugar a dos embriones tras la separación accidental de los productos de segmentación, habría una misma identidad genética. Es la misma identidad que

puede obtenerse a partir de los experimentos de clonación, con la diferencia de que éstos no tendrían su origen en accidentes de la naturaleza, sino en la voluntad expresa del experimentador.

De estos conocimientos propiamente científicos se pueden derivar técnicas aplicadas, incluida la polémica manipulación de los embriones humanos o de otras especies. Es preciso insistir en que las motivaciones originales de los experimentos científicos reseñados no tuvieron intencionalidad de aplicación tecnológica alguna, sino un interés de avance de conocimientos. Por otra parte, cuando se habla de los experimentos de manipulación de las células de un embrión humano: *a)* no serían equivalentes los experimentos que utilizan células huevo fecundadas (con una identidad genética completa) a los que parten de huevos no fecundados; *b)* si las células derivadas de una ovocélula fecundada permanecen unidas darán lugar a un solo ser vivo, pero si se separan por accidente, como en el caso de los gemelos monocigóticos, o de modo artificial, como en los experimentos de manipulación y clonación, cada aislado podría llegar a constituir un nuevo ser que además sería idéntico a sus hermanos clónicos.

Pero recordemos, que aún con todos los conocimientos de la ciencia, el delicado equilibrio necesario para el normal desenvolvimiento del programa de desarrollo es muy sensible al ambiente inmediato externo de cada célula. La composición fisiológica y molecular del citoplasma de la célula, donde se encuentra el aparato bioquímico que hará posible su diferenciación y contribución al desarrollo, depende de las actividades génicas del propio núcleo y de la de los núcleos de otras células más o menos próximas. Y la expresión del núcleo, depende de la composición del citoplasma, determinada en gran medida por las interacciones con otras células del organismo. El citoplasma juega, por tanto, un importante papel como canalizador de la información que determina la expresión génica selectiva. Los determinantes de una embriogénesis correcta, necesaria para dar lugar al individuo viable y bien formado, podrían verse afectados de variar las delicadas condiciones del proceso de desarrollo.

Es importante tener en cuenta este factor de control y equilibrio durante el desarrollo, ya que si en las manipulaciones con células de animales consideramos un éxito el conseguir un solo individuo viable tras numerosos intentos ¿podríamos valorar de igual modo un resultado similar en la aplicación de estas técnicas en la especie humana?

Fue precisamente el pasado 13 de octubre en Montreal, durante la reunión anual de la American Fertility Society, cuando JERRY HALL, director del *In Vitro* Fertilization and Andrology Laboratory de la Escuela de Medicina de la Universidad de Washington, presentó sus trabajos en colaboración con ROBERT STILLMAN y otros colegas, sobre la clonación de embriones humanos. Un par de semanas después, la prestigiosa revista «Science», divulgó estos experimentos y expuso el contraste de opiniones en el seno de la citada asociación. Veamos en qué consistieron los experimentos de HALL, STILLMAN y demás colaboradores, y los antecedentes inmediatos en la clonación de embriones en animales domésticos. Estos, empezaron con los trabajos de trasplante de núcleos en embriones de oveja, y de otros mamíferos, realizados por el investigador británico WILLIADSEN en el Agricultural Research Council Institute of Animal Physiology en Cambridge (Inglaterra). Parte de estos experimentos fueron publicados en la revista inglesa «Nature», a comienzos de 1986. Dos años más tarde, la revista «Science», comunicaba el interés aplicado de la clonación de embriones en ovejas y vacas de Willliadsen, y concluía sobre la posibilidad de producir individuos de caracteres superiores. Estas técnicas se pusieron inmediatamente en práctica en diversas granjas experimentales.

Señalemos antes de continuar, que el método de WILLIADSEN, a diferencia del dado a conocer por HALL en Montreal, no parte en principio de células fecunda-



das, sino de células huevo no fertilizadas. Al igual que el experimento de los americanos, WILLIADSEN utiliza embriones en formación (y, por tanto, individuos en desarrollo) cuyas células se disgregan al cabo de unas pocas divisiones de segmentación. Se parte de células huevo no fecundadas del animal doméstico, que se seccionan en dos porciones, una que conserva el núcleo y la otra que carece de él. Las mitades enucleadas de varias células huevo, se utilizan en los experimentos de trasplante. Este consiste en la fusión de cada una de estas porciones enucleadas con una célula blastomérica procedente de un embrión normal de 8 o 16 células. Las fusiones se inducen artificialmente utilizando virus atenuados Sendai, o un aparato especial de electrofusión. Si todo va bien, las células fusionadas comienzan a dividirse como si se tratase de células huevo fecundadas ordinariamente, y al final producen un clon de 8 o 16 nuevos embriones todos ellos idénticos y, por tanto clónicos. Tras la obtención de los embriones éstos se dejan en desarrollo hasta el estado de blástula, y a continuación se trasplantan al oviducto de la madre fisiológica. Como señala WILLIADSEN, los resultados indican que aún en el estadio de 16 células, los núcleos de los blastómeros que se usan para la fusión, permanecen totipotentes. Pero WILLIADSEN advierte que «... estas conclusiones son más de naturaleza cualitativa que cuantitativa», y que «el objetivo práctico más obvio de estos experimentos será definir las condiciones que conducirán a su utilización en gran escala en especies domésticas».

Probablemente, no habría nada que objetar respecto a estas prácticas en su vertiente aplicada de producción ganadera, mediante la multiplicación del número de ejemplares de élite para beneficio del consumo humano. Pero en la misma conclusión de WILLIADSEN queda implícita cierta inseguridad en las condiciones de su aplicación experimental. De hecho, en sus experimentos con ovejas, WILLIADSEN señala el éxito en repetidas ocasiones, pero no se cuantifican los fracasos. En defensa de estas prácticas, los responsables de la Grenada Corporation en Bryan, Texas, indican que lo que se está haciendo no es lo que el público entiende por clonación: «... no estamos haciendo copias de adultos, sino clonando embriones, que, por tanto son entidades genéticamente desconocidas». Deberíamos apostillar que el desconocimiento de la identidad no invalida el hecho de que se estén utilizando embriones en formación, y, por tanto, seres vivos con una identidad propia, sin que tengamos una idea de la proporción de los resultados negativos. Este es un punto importante en cualquier debate sobre la ética de estas prácticas. La falta de un control riguroso de los resultados, y lo impredecible de los mismos.

Como parece obvio, los resultados positivos de los experimentos de WILLIADSEN ponían de manifiesto la posibilidad de realizar los experimentos de clonación de embriones en otras especies, incluida la humana. La duda es hasta qué punto el optimismo que se deduce de las conclusiones de WILLIADSEN está justificado. La aplicación posterior de este método en otros mamíferos ha mostrado resultados contradictorios.

Como hemos dicho, la lógica finalista de la clonación de embriones en los animales domésticos es la de obtener múltiples copias de genotipos con las mejores características para el consumo humano. Conviene hacer énfasis en que las características fenotípicas de una presunta élite genética no siempre son predecibles, por lo que un factor a añadir a estas técnicas es la de la puesta a punto de pruebas de la «calidad genética» de los embriones a utilizar. Una solución a este problema, desarrollada por los mejoradores de animales domésticos, es la de aprovechar la posibilidad de congelar parte de los embriones producidos por clonación hasta ver el resultado que dan sus hermanos idénticos. Se procede a continuación a la descongelación de los embriones clónicos de los que superan la prueba de calidad a la vista del resultado de sus hermanos. La congelación-descongelación de embriones procedentes de la fecundación *in vitro* es una práctica posible desde hace bastante

tiempo. Ya en el año 1984 se produjo el primer caso del nacimiento de un niño procedente de un embrión congelado en Australia.

Pero al llegar a este punto me parece necesaria otra reflexión, sobre todo si tratamos de entender la posible utilización de estas prácticas en material humano: ¿hasta qué punto sería ético aventurar el desarrollo de uno de los embriones como avance de lo que daría de sí el resto del clon?

El trabajo de HALL y sus colaboradores, presentado en el Congreso de Montreal mostraba los adelantos en el manejo de embriones humanos en la Clínica Washington de Fecundación *in vitro*. El método de estos investigadores es diferente al de WILLIADSEN, ya que no utiliza células huevo enucleadas, sino que se trata de un experimento de clonación pura. Lo que hacen es disgregar las células de un embrión humano en formación procedente de una fecundación *in vitro*. En su comunicación explicaron un experimento en el que partieron de diecisiete embriones de dos a ocho células cada uno (una a tres divisiones de segmentación después de la fecundación *in vitro* de la célula huevo). Los embriones utilizados, según indicaron, habían sido clasificados como inhábiles para su utilización por haber sido penetrados por múltiples espermatozoides, conteniendo por ello juegos extra de cromosomas. Las células individuales separadas de estos embriones, los blastómeros, eran cubiertos con una película artificial gelatinosa, a modo de una zona pelúcida artificial, necesaria la implantación en el útero materno. Las células aisladas y cubiertas de este modo eran entonces cultivadas *in vitro* en una solución fisiológica nutritiva. Aquí las células continuaban su proceso de división. El resultado final fue la obtención de cuarenta y ocho embriones humanos, una media de tres por cada embrión de partida. HALL, señaló que muchos de los embriones no progresaron hasta alcanzar el punto en que podían ser implantados en el útero de la madre fisiológica, por falta de división celular.

HALL añadió en su comunicación que en sus experimentos nunca implantaron ningún embrión, sino que se limitaron a seguir los procesos del desarrollo durante sus primeros estadios. Según indicaron, su trabajo se centró en la evaluación de la capacidad potencial de los embriones clónicos. Al parecer, los procedentes de los productos de una sola división de segmentación de la célula huevo fecundada *in vitro*, presentaban un aspecto normal al llegar al estadio de treinta y dos células, tras cinco divisiones de segmentación después del aislamiento de cada blastómero individual. Tras este punto eran destruidos.

Según indicó HALL en su comunicación, ninguno de los embriones de treinta y dos células se llegó a implantar en una madre fisiológica, por lo que desconocemos qué hubiera sucedido después de la implantación. No obstante, cabría esperar que se produjesen alteraciones en el normal cumplimiento del programa de expresiones genéticas que condicionan el desarrollo del individuo, como consecuencia de las actividades génicas diferenciales y de los gradientes citoplásmicos que se habrían ido produciendo en el transcurso de las divisiones de segmentación. No es difícil adivinar estos efectos en los resultados de HALL y sus colegas, ya que entre sus conclusiones indicaron que los mejores resultados se obtuvieron con embriones de dos blastómeros, y que los de cuatro u ocho células, aislados y colocados en el medio nutritivo no progresaron más allá de un par de rondas de segmentación.

HALL, al presentar estos trabajos en el Congreso de Montreal hizo una manifestación tan inquietante como sorprendente, señaló que la única intención de su comunicación era, no tanto el dar a conocer sus propios resultados, como promover una discusión sobre la ética de estas técnicas que le constaba estaban practicándose en otros laboratorios. Por otra parte, indicó que no tenía intención de implantar ninguno de los embriones clonados o de intentar ninguna otra aplicación clínica hasta que la «*American Fertility Society*» estableciese alguna directriz.

#### 4. ¿A qué obedece el deseo de clonar los embriones humanos?

Supuesto que el método anunciado por HALL recibiera el beneplácito de la sociedad, habría que plantearse cuáles serían las aplicaciones clínicas, en las que en su caso, se habría de basar su aprobación ética. En principio, la aplicación más directa está en la propia generación de múltiples embriones tras la fecundación *in vitro*. Los razonamientos en favor vienen de la posibilidad de utilizar uno de los embriones como control de la «calidad» genética de sus hermanos clónicos.

A diferencia de lo que se practica en los animales domésticos, no se trata de dejar que llegue a término de su desarrollo el individuo sometido a prueba, mientras se mantienen en congelación los restantes. Se apunta una vía mucho más discutible desde el punto de vista ético, ya que se trata de sacrificar un miembro del clon, para extraer su ADN, y utilizarlo como probador para la detección de genes potencialmente indeseables. Pero vayamos por partes. Para asegurar la probabilidad de éxito, los especialistas que asisten la fertilización *in vitro* recurren habitualmente a la implantación de tres a cinco embriones en el útero de la madre fisiológica. En circunstancias normales, se trata de embriones genéticamente distintos por proceder de la fecundación de espermatozoides y células huevo de información genética diferente. De ellos, normalmente sólo uno llega a término. Su identidad, por tanto, será potencialmente distinta a la de cualquier otro embrión implantado. La disposición de varios embriones clónicos, y, por tanto, genéticamente idénticos, para su implantación en el oviducto de la madre fisiológica, abre una nueva perspectiva. Se podría sacrificar uno de ellos para evaluar la «calidad» genética del clon completo. Se realizarían pruebas sobre la información contenida en su ADN, como paso previo a la implantación de los embriones hermanos clónicos que hubiesen superado la prueba.

MARGARET SOMERVILLE, directora del McGill Center for Medicine, Ethics and Law, de Montreal, objeta todas estas prácticas cuando señala «... de lo que realmente estamos hablando es de la producción en masa de seres humanos». Con respecto al sacrificio de un embrión para la evaluación genética del resto del clon opina la misma SOMERVILLE que «... estaríamos en la misma situación del sacrificio de un gemelo para salvar al otro». ARTHUR CAPLAN de la Universidad de Minnesota en Minneapolis, Presidente de la Association of Bioethics indica: «... la creación de embriones clónicos con el único propósito de hacer una diagnosis genética es moralmente sospechosa».

En mi opinión, la idea de clonar y probar la calidad genética de un miembro del clon, parte de un principio preventivo positivo, pero hay dos hechos de dudosa aprobación ética. Por una parte, repugna pensar en la utilización sin remisión de un embrión humano, incluso sin garantías plenas de éxito en el diagnóstico que se pretenda, ya que en el momento actual es una utopía la predicción o exclusión de cualquier enfermedad congénita con carácter general a partir de una muestra del ADN de un individuo. Esto es impracticable para la inmensa mayoría de los miles de enfermedades hereditarias conocidas en el hombre, y de las que carecemos aún de test apropiados de laboratorio. En segundo lugar, repugna pensar que estamos hablando de la posible elección y, por tanto, selección de posibles embriones humanos en función de sus caracteres, equivalente a la práctica de una eugenesia positiva, y la cuestión más obvia es ¿quién y bajo qué criterios ha de decidir sobre los caracteres genéticamente deseados?

Si la aplicación del método siguiese la humanitaria razón de la prevención de individuos portadores de errores congénitos (eugenesia negativa), hay que señalar en primer lugar, que esto sólo sería aplicable en los casos de fertilización «in vitro». Por otra parte, aún en estos casos la buena intención se contradice con lo prematuro de la idea, por la carencia de información sobre las secuencias de los genes

responsables de la inmensa mayoría de las enfermedades con base hereditaria. Podrán a corto plazo irse añadiendo secuencias de ADN que por encontrarse exclusivamente en personas afectadas por determinadas enfermedades podrían servir a modo de marcadores para la prospección de secuencias idénticas en el ADN de los embriones. La detección precoz de genes causantes de estas enfermedades es uno de los fines perseguidos con el pretencioso proyecto del Genoma Humano. Pero, en el momento presente la finalidad indicada es pura utopía. No hay nada que permita predecir, con plenas garantías de acierto que por un resultado negativo para una de las secuencias disponibles, se vaya a producir el nacimiento de un individuo sano, o sin otros defectos congénitos. No hasta que se tenga un catálogo completo de las secuencias de los genes normales, y de sus versiones alteradas causantes de las enfermedades hereditarias. Para cuando esto se alcance hará falta además disponer de pruebas de laboratorio para el diagnóstico rápido, que permitan discriminar sin paliativos los embriones portadores de genes sanos de los causantes de los defectos, utilizando el ADN de unas pocas células.

##### 5. *Polémicas en torno al conocimiento de las secuencias del Genoma Humano*

De lo anterior se intuye el gran interés despertado por el proyecto del Genoma Humano, que de continuar la tendencia en la mejora de las técnicas de secuenciación, podría estar completado hacia el año 2010. Recordemos como está constituido el ADN. Su estructura lineal está construida por la sucesión de las llamadas bases nucleotídicas. Estas son cuatro (Adenina, Guanina, Citosina y Timina), y en la molécula del ADN, se suceden de forma ordenada y lineal. Un gen estaría construido por varios miles de estas bases. En el caso del hombre el genoma total alcanza una longitud equivalente a tres billones de bases, repartidos entre los 23 pares de cromosomas que constituyen su genoma, portador de unos 100.000 genes. De momento se ha desarrollado una tecnología que ha permitido fragmentar el genoma humano en miles de trozos, que una vez aislados se mantienen y replican en el interior de unos cromosomas artificiales de levadura (YAC, de yeast artificial chromosome). Bastan unos 20.000 de estos YACs, conteniendo cada uno de ellos un fragmento diferente del genoma humano de un tamaño medio de un millón de nucleótidos, para mantener de modo artificial el genoma humano completo. A estas colecciones de fragmentos, mantenidas a disposición de los investigadores para su secuenciación y/o manipulación se les ha dado en llamar «librerías genéticas», o más abreviadamente «genotecas». A partir de los fragmentos, y de fragmentos menores que de ellos se obtienen simplemente por corte con enzimas, es de donde se está obteniendo la detallada información de la secuencia de todo el genoma. Hoy se puede predecir que hacia el año 2000 seremos capaces de desvelar la información contenida en nuestro ADN, a un ritmo de 500 megabases (500 millones de bases) por año.

Sería tal vez necesario un contexto distinto, y un artículo aparte, para tratar adecuadamente sobre las polémicas que se han suscitado en el mundo científico alrededor del citado proyecto del Genoma Humano. Desde el nacimiento de este proyecto, hacia 1986, son muchas las discusiones en base a las ventajas e inconvenientes del mismo, su elevado coste con relación al beneficio que se espera obtener, los intentos de «patentar» secuencias totales o parciales de genes humanos, etc.

La Federación Europea de Sociedades de Genética, recientemente creada durante el Congreso Mundial de Genética celebrado en Birmingham en agosto de 1993, tiene entre sus prioridades el estudio de la recomendación a los países de la Comunidad Europea en materia de legislación sobre la utilización de las secuencias. Existen

muchos intereses por parte de firmas comerciales para hacerse con patentes de secuencias de genes, de los que se podrían derivar ganancias económicas por la exclusividad en la comercialización de agentes relacionados con el tratamiento de enfermedades.

En el pasado mes de febrero, la revista «Science» se hizo eco de un anuncio de HAROLD VARMUS, director del National Institutes of Health (NIH) de los Estados Unidos, en el sentido de solicitar la patente de unas 6.869 secuencias parciales del genoma humano. Declara VARMUS, que estas secuencias no tienen un interés directo para la medicina o la ciencia, ya que ni siquiera se conoce cuál es la función que codifican. Pero el gesto de patentarlas desde un ente público trata de salir al paso de intereses privados. Se trata de proteger su disponibilidad pública para cuando se sepa su auténtica valía. El Profesor LACADENA indica en un reciente artículo que «... patentar un gen humano puede no significar más que patentar un procedimiento de obtención de ciertos fármacos; lo malo podría ser el exceso de poder económico que tuviera una institución o una empresa multinacional de ingeniería genética que acumulara las patentes de muchos miles de genes humanos». El debate sobre la licitud de patentar genes no ha hecho más que empezar. Los gobiernos de las naciones más adelantadas tendrán que decidir, una vez más a remolque de la ciencia, sobre la posibilidad de un uso comercial de las secuencias de los genes humanos. Una pregunta que habría que hacerse en torno a este polémico tema es sobre la propia posibilidad de patentar algo que no es producto de una invención o del ingenio humano. ¿Sería lícito patentar algo que es el resultado de la aplicación de unas técnicas de secuenciación automática, por lo demás hoy rutinarias?, ¿sería lícita la explotación comercial de secuencias de algo que enfáticamente se reconoce como «patrimonio hereditario» de la humanidad?

## 6. Los riesgos y desviaciones de las manipulaciones genéticas

No es cuestión aquí de profundizar más sobre las polémicas suscitadas en torno al Proyecto del Genoma Humano, a lo sumo tratar de informar sobre lo que se está haciendo o intentando, y orientar desde la perspectiva de la ciencia sobre las cuestiones abiertas que plantean todos estos descubrimientos. En la tesitura de regular estas cuestiones se encuentra, por ejemplo, la Cámara alta francesa, que el 21 de enero pasado enmendó, con un escaso consenso, un Proyecto de Ley sobre la Bioética. El texto de la ley cuida tres aspectos: *a)* protección y respeto del cuerpo humano; *b)* donación y utilización de órganos, células y tejidos, incluyendo los de fertilización asistida «in vitro», y *c)* los bancos de datos de casos clínicos. La normativa es tajante en el sentido de imponer severas restricciones a la clonación de embriones, y tajante en el mantenimiento de la integridad física de los mismos.

Desde una perspectiva aplicada las cuestiones que se plantean surgen de la propia duda sobre la necesidad de la manipulación de los embriones. ¿Es realmente necesario clonar embriones para justificar un diagnóstico preventivo por el procedimiento de sacrificar una individualidad biológica para salvar otra idéntica? ¿No sería mejor abordar la mejora de las técnicas de diagnóstico por otras vías sin tocar los embriones? ¿No sería preferible recurrir a la transformación de células no embrionarias, portadoras de errores congénitos, mediante una auténtica terapia génica? Esta, no exige la manipulación de embriones, podría realizarse en células somáticas y consistiría en la inyección del gen correcto para que se insertase en alguna parte del genoma, quedado en condiciones de ser expresado en el lugar y en el momento adecuados.

Sin embargo, se han realizado muchos avances en la transformación genética de las células embrionarias. Así, en 1980, JOHN W. GORDON y sus colabora-

dores de los Departamentos de Biología y Genética Humana de la Universidad de Yale, en New Haven, demostraron la posibilidad de operar células embrionarias de ratón. Llevaron a cabo la inyección directa de genes en el núcleo de un huevo fecundado de ratón, seguido de su implantación en el oviducto de una madre fisiológica. El resultado fue positivo, pues lograron la integración y aparente retención de los genes exógenos en todas las células de los animales nacidos. Los animales «transgénicos» así obtenidos, no sólo manifestaban los caracteres extraños, sino que los transmitían a su descendencia. Volviendo a algo indicado más atrás para experimentos similares en otros animales, no tenemos una estadística de los fracasos, si acaso menos importantes en el ratón que en material humano. La vía que se pretende es la de introducir genes correctores de enfermedades tan importantes como la beta-talasemia, el síndrome de Lesh-Nihan, la distrofia muscular, la anemia falciforme, la enfermedad de Gaucher, la fibrosis quística, etc. Muchas de éstas y otras que les seguirán, han sido caracterizadas y se está ensayando su corrección en blastocitos de ratón.

Falta por conocer si todo este abordaje es practicable con un grado similar de éxito en el sistema humano. Aún así, los riesgos de la manipulación son reales, y las posibles desviaciones en la intencionalidad de esta terapia son evidentes. El problema radica en que si se pueden corregir enfermedades, por el mismo método se pueden intentar otras «mejoras» en las características hereditarias de la especie. La elección a la carta de las características hereditarias deseadas, utilizando células germinales selectas. Esta es una posibilidad real, y demasiado importante como para ser desatendida. Nos encontramos en el umbral de un nuevo proceso eugenésico, que ahora se presenta de una forma más sutil y sofisticada, a través de la manipulación de los embriones humanos.

Las aplicaciones de la manipulación de los embriones tienen riesgos innegables. El manejo de las células embrionarias carece aún de garantías totales de control experimental, y los resultados pueden no obedecer a los fines deseados. Hay campos de investigación que requieren más información antes de lanzarse a las aplicaciones. Es necesario avanzar en el análisis de la base molecular de las enfermedades genéticas y de los factores determinantes del desarrollo. Mientras tanto, se debería impedir el sacrificio de embriones con fines de diagnóstico preimplantación. Se podría mejorar el rendimiento de las técnicas de La Reacción de la Polimerasa en Cadena (PCR), para amplificar secuencias de ADN, sin llegar a sacrificar los embriones. No se justificaría entonces la utilización de la clonación en el hombre, bastaría con hacer la prueba en un solo embrión, tras la fertilización asistida *in vitro*, antes de su implantación en el oviducto de la madre fisiológica. En este caso el diagnóstico preimplantación, sin sacrificio de embriones, representaría un avance sobre los métodos de amniocentesis, que requieren la pregnancy y, cuando demuestran malformaciones no dejan otra salida, que la interrupción traumática del embarazo. Pero sin duda lo mejor sería abandonar los experimentos de terapia génica en las células germinales y embrionarias en favor de las células somáticas.

La manipulación de embriones y la clonación puede llegar a ser experimentalmente viable en el hombre, como lo es en otras especies animales. Pero a diferencia de lo que nos parece razonable en las especies de las que nos servimos, el riesgo de convertirnos en objetos de la propia experimentación es muy patente. Podemos justificar parte de las aplicaciones que se apuntan, pero para cuando se superen los problemas de control aducidos, surgirá la tentación de extender las aplicaciones de estas técnicas hacia otro tipo de intereses. Esto es algo sobre lo que hemos de reflexionar para no esclavizar el futuro de nuestra inteligente especie.

## BIBLIOGRAFIA

- ANDERSON, CH. (1994): *NIH drops bid for gene patents*. Science 263: 909-910.
- BALTER, M. (1994): *Researchers nervous about bioethics bill*. Science 263: 463-464.
- DRIESCH, HAE (1970): «The potency of the first two cleavage cells in echinoderm development. Experimental production of partial and double formations», en *The Process of Biology: Primary Sources* (J. J. W. Baker y G. E. Allen, eds.). Allen: 161-170.
- GARCÍA-BELLIDO, A.; RIPOLL, P., y MORATA, G. (1973): *Developmental compartmentalisation of wing disk of Drosophila*. Nature New Biology 245: 251-253.
- GURDON, J. B. (1970): «The development capacity of nuclei taken from intestinal epithelium cells of feeding tadpoles», en *The Process of Biology: Primary Sources* (J. J. W. Baker y G. E. Allen, eds.). Allen: 227-245.
- KING, T. J., y BRIGGS, R. (1970): «Serial transplantation of embryonic nuclei», en *The Process of Biology: Primary Sources* (J. J. Baker y G. E. Allen, eds.), Allen: 199-226.
- KOLBERG, R. (1993). *Human embryo cloning reported*. Science 262: 652-653.
- LACADENA, J. R. (1994): *¿Hacia una sacralización del ADN humano?* Boletín de la Sociedad Española de Genética, 5: 5-8.
- LERNER, M. I. (1966): *Heredity, Evolution and Society*. Freeman and Co. San Francisco.
- MARSHALL, E. (1994): *New law brings affirmative action to clinical research*. Science 263: 602.
- MARX, J. L. (1988): *Cloning sheep and cattle embryos*. Science 239: 463-464.
- MOORE, J. A. (1972): *Heredity and Development*, Oxford Press.
- ROBERTS, L. (1993): *Taking stock of the genome project*. Science 262: 20-22.
- SÁNCHEZ-MONGE, E., y JOUVE, N. (1989): *Genética*. Ed. Omega, Barcelona.
- WILLIADSEN, S. M. (1986): *Nuclear transplantation in sheep embryos*. Nature 320: 63-65.
- WILLIADSEN, S. M. (1987): «Towards cloning of domestic animals», en *Future Aspects in Human in vitro Fertilization* (W. Feichtinger y P. Kemeter P., eds.). Springer-Verlag, Berlin.
- WOLPERT, L. (1978): *La formación de modelos en el desarrollo biológico*. Inv. y Ciencia 27: 78-79.