

Ingeniería genética: insuficiencias teóricas y la aplicación del principio de precaución

Carlos Sentís

La Ingeniería Genética o Tecnología del ADN Recombinante tiene como objeto la obtención de organismos con nuevas combinaciones genéticas que no se podrían producir por los mecanismos naturales de reproducción y recombinación. Para ello utiliza una serie de técnicas que permiten cortar distintas secuencias de ADN en lugares específicos y volver a unir estos fragmentos de distintas procedencias en una nueva molécula de ADN –ADN recombinante–. Esta metodología permite manejar de modo extracelular (*in vitro*) el material químico portador de la información genética y traspararla de un organismo a otro evadiendo las barreras naturales de separación de especies, de manera que el nuevo organismo así generado incorpora una nueva capacidad informacional que se traduce en un efecto biológico. Desde la perspectiva estricta de la obtención de conocimiento, este conjunto de técnicas permitiría dilucidar las posibles funciones de genes individuales, mediante su integración y expresión en organismos modelo, o bien mediante su inactivación y observación de los resultados. Pero el enorme desarrollo que ha experimentado la Ingeniería Genética desde principios de la década de los 80 se debe a que posibilita la generación de organismos vivos con características y propiedades nuevas, susceptibles de aprovechamiento en distintos campos aplicados, desde la biomedicina, hasta la agricultura y ganadería¹. Estos nuevos organismos creados son pues artificiales por su génesis y quiméricos por su estructura, ya que contienen material genético de distintas especies, generalmente muy alejadas entre sí a nivel evolutivo (filogenéticamente), y se denominan Organismos Modificados Genéticamente (OMGs) u organismos transgénicos.

En este breve ensayo voy a tratar sobre las limitaciones y carencias que tienen las fundamentaciones teóricas en las que se basa la Ingeniería Genética, de su visión reduccionista de la naturaleza, muy centrada en la relevancia del material genético –en el papel del gen– y poco comprensiva de la realidad fisiológica global de células y organismos. Esto acaba por introducir errores y sesgos importantes en el desarrollo y posibles conclusiones derivadas de estos estudios, pero sobre todo,

provoca serias reservas respecto a sus planteamientos aplicados, más aún cuando estas intervenciones tecnológicas –biotecnológicas– traspasan los ámbitos relativamente seguros de los laboratorios de investigación y tienen lugar de modo no confinado en el medio ambiente.

Por tanto, este artículo no pretende ser una recopilación ni de los posibles beneficios maravillosos, ni de los riesgos y peligros potenciales derivados de la moderna Ingeniería Genética en que se refieren datos a menudo contradictorios y poco contrastados, tanto por parte de los estudios que niegan cualquier efecto sobre la salud o el ecosistema, como de los que parecen demostrar múltiples efectos perniciosos. Lo que se pretende razonar es que la Ingeniería Genética –y, sobre todo, sus aplicaciones fuera de los laboratorios de investigación– parte de supuestos científicos teóricos que no se corresponden con la realidad observable y que han quedado desbordados por las aportaciones de distintos campos del conocimiento durante los últimos quince años, que, contempladas en su conjunto, nos presentan la realidad genética y biológica como un intrincado *proceso* no reducible a la comprensión de sus partes. Por un lado, su consideración como proceso se contrapone a la visión estática de la naturaleza y de sus componentes y por otro, la distinta valoración de la superestructura organizacional respecto al valor intrínseco de sus partes es más asimilable a la teoría de sistemas complejos que a la consideración del organismo como máquina cuyas partes pueden ser disociadas conceptualmente del todo. Este intento de visión global de lo orgánico incluye necesariamente la participación de variables biológicas y no biológicas –que englobaré bajo la denominación genérica de *ambientales*, aunque por sus orígenes y por sus efectos son factores de lo más diverso–, en permanente interacción y retroalimentación.

Los recientes avances en Genética y otras áreas relacionadas de la Biología –con el desciframiento de los genomas completos de varios organismos, incluyendo al ser humano– ponen de manifiesto la extraordinaria complejidad de los organismos vivos y la incapacidad explicativa de los modelos existentes en los que se basa la Ingeniería Genética, por lo que se hace necesario un replanteamiento comple-

to de la realidad biológica desde un punto de vista holístico que integre los distintos conocimientos para construir un nuevo marco teórico de referencia.

El paradigma de partida. Algunas consideraciones sobre el gen

Desde que en 1944, Avery, MacLeod y McCarty identificaron al ADN como el material hereditario y, posteriormente, Watson y Crick (1953) dilucidaron su estructura, la Genética se ha centrado en buena medida en el estudio del ADN, que ha cobrado un protagonismo casi absoluto. A partir de ese momento, los factores mendelianos o genes tienen una composición química conocida o conocible –son segmentos discretos de ADN– y pueden ser estudiados directamente, así como los procesos por los que la información contenida en ellos se acaba traduciendo en moléculas biológicas funcionales, las proteínas, que, al fin y al cabo, son las que ejecutan todas las funciones celulares (y por extensión del organismo entero). Pero mientras que las proteínas eran inestables y se degradaban con facilidad, dificultando su investigación *in vitro* y haciendo casi imposible su análisis *in vivo*, la molécula de ADN era altamente estable fuera de las condiciones celulares nativas y por tanto fácilmente aislable y estudiable, por lo que la mayor parte del trabajo experimental se ha desarrollado históricamente sobre el ADN, sobre los genes, sobredimensionando su importancia biológica. Este marco conceptual, que podríamos definir como de *determinación genética de los organismos* –o, más sencillamente, *determinismo genético*– sufrió considerables altibajos en las décadas siguientes, pero se puede afirmar que actualmente está en plena vigencia, pese al cúmulo de pruebas y datos que desde la propia Genética Molecular ponen en entredicho este papel central del gen, y desde luego lo estaba cuando a principios de los 70 comienzan a desarrollarse las primeras y rudimentarias técnicas de manipulación genética. En general esta teoría considera, por un lado, que los genes tienen una función *en sí*

Genes y genomas

mismos, que es relativamente independiente de otros factores internos (celulares) o externos (ambientales) y determinan los caracteres fenotípicos de manera lineal, como causa única, y, por otro, que son entidades moleculares esencialmente estables excepto por cambios poco frecuentes –mutaciones– que suceden al azar y que son el motor primario de variabilidad. El marco teórico en que se encuadra este determinismo genético es la Teoría Sintética de la Evolución Orgánica o explicación neodarwinista de la evolución, que conjuga la teoría de la selección natural como generadora de evolución de Darwin con la teoría mendeliana de la herencia. En la versión más estricta del determinismo, el genoma –conjunto de ADN de una célula o de un organismo– está compuesto por unas unidades funcionales o genes y por otras secuencias que no sirven para nada al organismo, que se denomina ADN basura o ADN egoísta o ADN parásito, según los autores, cuya única función es perpetuarse a sí mismo y están en permanente competencia entre sí y con las secuencias funcionales. Llevando este planteamiento a sus extremos, todas las secuencias de ADN compiten entre ellas por sobrevivir y reproducirse, utilizando para ello a los organismos como meros *vehículos*², lo que niega la importancia del ser vivo y dota de identidad ontológica a las mínimas partes moleculares que lo componen. La extensión de esta teoría implica que todos los organismos, incluyendo a los seres humanos, están determinados en todos sus aspectos por sus genes, es decir, que lo que somos (y seremos) está escrito en nuestros genes³.

La Ingeniería Genética –sus premisas, sus promesas y su desarrollo metodológico– se basa en este concepto del gen como elemento central alrededor del cual pivota el resto de lo vivo, y por tanto pretende ser una metodología precisa –quirúrgica– cuyas consecuencias son perfectamente fiables y predecibles. Por el contrario, como ahora veremos, estos supuestos teóricos son simplificaciones exageradas y acumulan tal número de excepciones que algunos quedan muy desvirtuados, mientras que otros se demuestran como simplemente falsos, por lo que cualquier intervención artificial en los genomas es *impredecible* en sus consecuencias y debe producir resultados inesperados.

Lo cierto es que los genes apenas representan una ínfima parte del contenido en ADN de una célula u organismo, es decir, de su genoma. Por ejemplo, las secuencias codificantes, aquéllas que se van a traducir a proteínas sólo representan como máximo un 3% del genoma humano, mientras que el resto está formado por ADN repetido o espaciador o intrónico, en general, sin función conocida. Mientras que la teoría imperante sabe algo de la primera fracción, la génica, y asume que existen secuencias reguladoras que cuantifica en otro tanto, considera que el resto no tiene función alguna, pero la realidad es que no la conocemos, y, por ello, para restar importancia a nuestras carencias, se suele referir a él como ADN basura. Como expresaron acertadamente Zuckerkandl y Hennig (1995): «*Dada la suficiente falta de comprensión, cualquier cosa (y esto incluye un cuarteto de Mozart) puede ser declarada basura*» (el remarcado es de los autores). La realidad es que toda esta cantidad de ADN que constituye y conforma los genomas se viene demostrando que tiene un papel estructural y organizativo, pero también funciones de regulación y control de las secuencias codificantes. Por ejemplo, los intrones pueden presentar elementos reguladores de la expresión, como se ha demostrado precisamente en distintas líneas transgénicas de maíz (Bourdon et al., 2001). También el ADN espaciador podría tener alguna función, ya que se observa que las variaciones en este ADN intergénico no son al azar, sino que están evolutivamente conservadas, y se han propuesto como una de las causas de la complejidad y diversidad de los mamíferos (Shabalina et al., 2001). Además, al menos el 50% del genoma está compuesto por elementos móviles, secuencias de ADN con capacidad de *transposición*, de recolocación en otras posiciones genómicas, que, a su vez, tiene funciones importantes dentro de la célula que sólo ahora estamos empezando a atisbar. Este ADN repetido dota a los genomas de una extraordinaria plasticidad, es capaz de reponder a diferentes estímulos ambientales y se ha propuesto como mecanismo fundamental de cambio evolutivo (Brosius, 1999; Smit, 1999; Sentís, 2002).

Genes y fenotipos

Pero además, de la fracción genómica más estudiada, y a la que más importancia se ha dado, es decir, de los genes propiamente dichos, todavía desconocemos en buena medida cómo están regulados de un modo tan preciso, cuáles son las relaciones entre ellos y qué factores (genómicos, celulares o externos) intervienen en el control de su expresión. Lejos queda ya la relación simplista un gen –una proteína cuando ahora sabemos que normalmente un gen puede producir varias proteínas. según los tipos celulares y los momentos de desarrollo de cada organismo⁴.

Por otra parte, no todos los genes tienen como función la producción de proteínas, sino que recientemente se ha identificado un cierto número de genes –indeterminado aún– que producen ARNs que no se traducen a proteína, denominados ARNs no codificantes. Estos ácidos nucleicos también muestran regulación espacio-temporal que depende de las condiciones fisiológicas y a su vez participan en diversos procesos genéticos y epigenéticos (Askew y Xu, 1999) por lo que pueden jugar roles muy importantes en las respuestas celulares a los cambios ambientales (Argaman et al., 2001). Estos ARNs componen una red que permiten la comunicación ADN-ADN (gen-gen), así como otras interacciones ADN-ARN, ARN-ARN y ARN-proteínas, lo que permite un elevado número de combinaciones funcionales de modo que a partir de un número limitado de genes y proteínas se pueden obtener una gran cantidad de fenotipos y organismos distintos. Además de ser una molécula informativa dentro de la célula, que regula y es regulada por otros elementos celulares, los ARNs no codificantes constituyen una red de comunicación intercelular –al menos en plantas– con capacidad de control de la expresión génica a nivel de organismo completo en respuesta a las condiciones fisiológicas y ambientales (Lucas et al., 2001; Wu et al., 2002).

Sin querer entrar más a fondo en otro buen número de incógnitas que rodean el funcionamiento del ADN génico y no génico, el panorama general que aparece nítidamente es nuestra ignorancia sobre el funcionamiento global de los genomas y nuestra imposibilidad para determinar cuál o cuáles pueden ser los efectos de un cambio en una de las partes del genoma, por ejemplo, la introducción de un transgen, sobre el organismo en su conjunto.

Uno de los pilares básicos del paradigma determinista es la relación causal entre la acción de los genes y el fenotipo como conjunto de caracteres observables de un organismo, de modo que un gen determina un carácter y sus variantes –alelos– las variaciones de tal carácter. Sin embargo, si bien es cierto que los genes suelen tener consecuencias fenotípicas concretas en una especie en unas condiciones dadas, las relaciones funcionales entre genes y fenotipo son difíciles de desentrañar, ya que genes homólogos no especifican necesariamente estructuras y funciones homólogas en organismos distintos y, a la vez, dos estructuras homólogas pueden estar codificadas por genes no homólogos (Wray, 1999). Es decir, que la función génica depende de su propio entorno genómico (y quizá de otros factores), y la supuesta independencia de acción de los genes es simplemente falsa: no son unidades independientes que determinan los caracteres, sino que el fenotipo surge de la interacción entre los genes y el resto del ADN en un contexto concreto tanto celular, como orgánico. Las consecuencias prácticas de este hecho implican que la manipulación genética, por ejemplo, la introducción de un gen de otra especie, puede afectar no sólo al carácter que deseamos modificar o añadir, sino también a otros cuya observación, además, puede ser evidente o ser imposible –al menos a corto plazo–. Un ejemplo de lo que sucede al no tener en consideración esta falta de causalidad lineal entre genotipo y fenotipo se manifiesta en los *inexplicables* resultados observados (entre otros organismos de experimentación) en ratones a los que se les ha inhabilitado un gen concreto (conocidos en la jerga genética como ratones *knock out* o ratones KO). Esta técnica permite estudiar los efectos del gen en función de los caracteres fenotípicos que se ven alterados y en ocasiones rinde buenos resultados, pero, muy a menudo, los ratones manipulados no muestran ninguna característica evidente (ningún fenotipo observable) o bien el efecto depende de las estirpes de ratones que se utilicen, de modo que la eliminación funcional de un gen es fatal en una de ellas, mientras que en otra los ani-

males parecen completamente normales (Pearson, 2002) ⁵. La variabilidad de estos resultados simplemente refleja el hecho de que un mismo gen actúa de diferente modo según su propio entorno genómico y celular, y que existen rutas paralelas por las que distintos genes o combinaciones de ellos pueden compensar una deficiencia génica concreta o, dicho de otra manera, que hay varios caminos génicos para alcanzar un fenotipo.

Al igual que sucede con los ratones en el laboratorio, la introducción o modificación de genes de plantas puede tener efectos inesperados –o crípticos, o inobservados– debido a esta ausencia de linealidad entre el gen y el fenotipo, de modo que nadie puede asegurar exactamente la constancia de los caracteres propios de la planta, aquéllos que no se deseaba modificar. Es más, estos organismos son liberados en el medio ambiente con unos efectos ecológicos esencialmente desconocidos y comienzan a utilizarse para la alimentación ⁶ asumiendo que son inocuas, sin haber realizado con anterioridad estudios de impacto o epidemiológicos a largo plazo. En todo caso, los análisis que se realizan para aseverar esta inocuidad se refieren sobre todo a los posibles efectos del propio transgen y *su producto* sobre la salud, pero no a los cambios que se puedan haber producido en el resto de la planta y cómo esos cambios pueden afectar al organismo consumidor. Sin embargo, se conocen algunos ejemplos de este tipo ⁷ en los que se ven alteradas características originales de la planta, tales como la capacidad reproductiva, o en los que otros compuestos metabólicos aparentemente no relacionados con el gen introducido aumentan o disminuyen (Bergelson et al., 1998; Lappé et al., 1999). Estos efectos *inesperados* resultan, sin embargo, completamente lógicos desde la perspectiva holística de lo vivo y teniendo en cuenta las propias limitaciones metodológicas de la Ingeniería Genética, ya que la inserción del transgen se realiza prácticamente al azar en el genoma de la planta y de modo no repetible, lo que provoca variabilidad entre las distintas líneas de plantas transgénicas e inestabilidad en la expresión del propio transgen (DeNeve et al 1999; Kumpatia et al., 1998).

Los trabajos en virus y bacterias que dieron lugar al nacimiento de la biología molecular en los años 40 y 50 hicieron hincapié en la noción

«un gen-una función» del mendelismo de principios de siglo, y la reforzaron. Más aun, actualmente los genetistas y biólogos moleculares han contribuido –¿inadvertidamente?– a la extensión de este error conceptual, ya que denominan a los genes según la función concreta por la que fueron descubiertos –«el gen del cáncer de mama», «el gen del cáncer de prostata», «el gen de la agresividad», «el gen de la homosexualidad», etc...– como si fueran los responsables únicos de tales procesos y como si ésta fuera su única función y ésto ha sido magnificado por los medios de comunicación, de modo que de un error conceptual en Genética se pasa a un error científico y social de primera magnitud y por supuesto se afianza la idea de la determinación genética de todos los caracteres y comportamientos que nos definen. Esta falta de precisión semántica ha tenido una clara repercusión en el conocimiento popular de la acción génica: mucha gente –incluyendo científicos que manejan metodologías moleculares, pero que carecen de una formación teórica en Genética– cree que (o actúa como si lo creyera) la función de un gen es *determinar* un carácter como el color de los ojos, cuando la realidad es que cada gen interviene normalmente en varios procesos celulares, algunos de los cuales se plasman de manera observable. No existe ningún *gen del cáncer de mama*: lo que hay es un gen –en realidad muchos– que participa en varios procesos celulares, cuyos fallos –mutaciones– *a veces se asocian* con la aparición del cáncer de mama, fenotipo a su vez complejo en el que intervienen otros muchos factores no genéticos. Es decir, la regla general es que los genes intervengan en distintos circuitos con efectos distintos según su entorno genómico y dependiendo de la especie en la que se expresan. El reconocimiento explícito de este hecho ayudaría en gran medida a aclarar algunos temas inexplicados o incomprendidos en la biología teórica actual. Desde el punto de vista aplicado, esto obliga a un replanteamiento de las aplicaciones tecnológicas de la Ingeniería Genética incluyendo otras aplicaciones genéticas en el campo de la medicina, la terapia génica y la reproducción: poner o quitar un gen es mucho más que obtener una proteína de más o de menos en el organismo resultante y se está interfiriendo con un sistema de redes genéticas en equilibrio que puede perder sus capacidades

de homeostasis respecto a los cambios ambientales ⁸. Por tanto, el punto de vista convencional de un gen que ejecuta una única función no sólo es erróneo como concepto, sino que supone un sesgo de pensamiento que impide comprender el fenómeno genético y biológico, y puede tener nefastas consecuencias prácticas de muy diversa índole.

Observación de la realidad y la necesidad de un nuevo paradigma

Los organismos son sistemas complejos que efectúan intercambios de materia, energía e información con su medio y como tales se caracterizan por sus propiedades emergentes intrínsecas, de modo que los seres vivos tienen características nuevas y diferentes a las de cualquiera de los elementos que lo componen ⁹, lo que significa que sus propiedades no se pueden deducir de las estructuras moleculares que la componen. De los recientes estudios sobre genomas completos, tanto de microorganismos, como de organismos multicelulares, cada vez resulta más evidente que las secuencias de ADN proporcionan poca información sobre cómo funcionan realmente las células y organismos, como reconocen –ahora– los propios proponentes del Proyecto Genoma Humano ¹⁰. De hecho, cada vez resulta más claro que las diferencias entre las distintas especies, incluso con enormes diferencias de organización morfológica, no pueden residir exclusivamente en los genes –quizá ni siquiera principalmente–, sino más bien en la regulación en los distintos niveles y la utilización diferencial de los mismos elementos genéticos. Sólo así podemos entender que el número de genes humanos sea apenas el doble de los que presentan grupos biológicos con un nivel de complejidad organizativa muy inferior, como los gusanos nematodos, y que los genes que determinan primariamente el desarrollo embrionario sean fundamentalmente los mismos en grupos tan alejados filogenéticamente como Artrópodos y Mamíferos. Es más, parece que los humanos y los ratones comparten en número y cualidad el 99% de los genes

que codifican proteínas (Mattick, 2001), por lo que las diferencias interespecíficas deben explicarse más bien por la distinta utilización de los mismos genes y proteínas y no por la aparición de genes nuevos.

Las células poseen todos los elementos que se necesitan para sus funciones específicas en una innumerable variedad de ambientes diferentes. A su vez, las células dentro de un organismo no actúan de modo autónomo, sino que están organizadas en estructuras de orden superior –tejidos y órganos– y son sensibles a las informaciones que recibe de otras células, tanto de su mismo tejido, como de otras partes del organismo. En cada uno de ellos, existe un patrón de expresión celular que hace que algunos de sus genes estén activos, mientras otros permanecen inactivos, es decir, se cumple otro de los requerimientos de un sistema complejo, la *selectividad*, que permite la utilización diferencial de los recursos de un sistema en función de las *condiciones* en que se produce el proceso. Esto permite que una célula u organismo sobreviva o se adapte a los cambios en el medio en equilibrio vital –homeostasis–, a la vez que permite el cambio mismo del sistema en función del tiempo –diferenciación y desarrollo–. Para conseguir este objetivo, el sistema debe poner en juego todos sus elementos y las interacciones entre ellos en un complejo de regulación global entre partes intercomunicadas. Puesto que todos los organismos tienen tres componentes informacionales fundamentales ¹¹ –ADN, ARN y proteínas–, debe ser la regulación general de estos elementos la que dota de las propiedades emergentes al sistema. La adaptación de un organismo a los constantes cambios de las condiciones ambientales no es simplemente la suma de respuestas independientes de genes individuales, sino el resultado de una sinergia coordinada entre los distintos componentes celulares. Esta autorregulación del sistema necesita pues de varios niveles de interacción entre sus componentes y de la integración de estos niveles en sistemas de complejidad creciente, no jerarquizado, sino organizado en red. Contrariamente a las tesis simplistas de un gen operando independientemente para construir un resultado (proteína, fenotipo), lo que se observa es un sistema de comunicación multidireccional y de interacciones entre todos sus componentes que, a su vez, está condicionado o

disparado por las variables ambientales. De este modo, los genes existen y trabajan en un determinado contexto —el celular— y su expresión está controlada por el conjunto de los componentes del sistema, que se podrían establecer en tres niveles de interacción: genéticos, epigenéticos y metabólicos, que conforman una unidad de comunicación-respuesta a las condiciones ambientales, y, por tanto, ninguno de estos niveles funciona de forma independiente, sino interdependientemente, para determinar el resultado fisiológico del organismo en unas condiciones dadas. En el nivel genético, las propias relaciones entre los distintos genes y entre los genes y el resto del genoma imponen una regulación primaria de la cantidad y momento de expresión de los genes, por lo que la unidad genética funcional pasa a ser el genoma como conjunto, no el gen como entidad aislable. La regulación epigenética se puede considerar un segundo sistema informacional, paralelo e interactivo con el genoma, y se refiere a los distintos mecanismos capaces de controlar y redirigir la información contenida en la secuencia de ADN generando nuevos patrones de expresión, que, en último término, permite comprender la existencia de fenotipos complejos, incluyendo probablemente algunas enfermedades humanas de carácter multifactorial ¹². Por su parte, la red metabólica es a la vez resultado y efector de los otros dos niveles, ya que las proteínas celulares —el proteoma— es codificado de modo primario por el genoma, pero han de sufrir modificaciones posteriores —esencialmente mediante interacciones de tipo proteína-proteína— para convertirse en biológicamente activas, y determinar la estructura y funciones celulares, es decir el fenotipo celular, lo que incluye la regulación de los otros dos niveles.

En ningún momento se puede considerar que cualquiera de estos elementos actuando de modo aislado pudiera desarrollar todas sus funciones y producir una célula viva, porque sólo de una célula viva se deriva otra célula viva, y esto es una característica diferencial de lo orgánico, ya que las células se pueden considerar sistemas autoorganizados que actúan en función del medio, y son estas condiciones ambientales las que acaban imponiendo la regulación y las limitaciones morfoespacio-temporales a los organismos o, dicho de otro modo, el fenotipo.

La complejidad tal como está descrita aquí implica que cualquier cambio en una de las partes del organismo —y por supuesto, en un gen—, al afectar a la totalidad del ser vivo, mostrará un comportamiento inherentemente impredecible con nuestro actual nivel de conocimientos. Para anticipar, aunque fuese parcialmente, los posibles efectos, serían necesarios muchos más datos, no sólo del genoma o del proteoma, sino sobre la respuesta celular ante diferentes condiciones y su influencia en el desarrollo y comportamiento global del organismo. Pero ninguna cantidad de información adicional a la que ya tenemos nos permitirá una mejor comprensión del fenómeno de la vida sin un cambio previo en los principios teóricos y en las aproximaciones metodológicas que actualmente se utilizan en las Ciencias Biológicas. Es necesario abandonar la actitud reduccionista imperante por un enfoque que considere los organismos como sistemas y los estudie en su globalidad ¹³, asumiendo que los seres vivos, desde las bacterias hasta los multicelulares más complejos, viven en comunidad, y en relación de interdependencia con el medio ambiente. Este aspecto introduce una nueva limitación científica en lo que se refiere a las intervenciones biotecnológicas en la naturaleza. Hasta ahora he comentado que, visto desde el organismo individual, los efectos de la Ingeniería Genética son impredecibles, pero desde una perspectiva más general del medio natural esta impredecibilidad es también observable, aunque difícilmente cuantificable.

Efectos sobre los ecosistemas y la salud: limitaciones de otras disciplinas que deben efectuar el análisis de riesgos

Cuando hablamos de relaciones de interdependencia entre organismo y ambiente no podemos perder la perspectiva de que ésta se realiza en interacción con otros individuos de la misma especie en el nivel de población y con otras especies que comparten su medio físico, es decir, es un elemento integrado en una unidad organizativa

de orden superior que resulta de estas interacciones múltiples y que produce efectos concretos sobre todos y cada uno de sus componentes. Y si la Genética y la Biología Celular no saben bien cómo funciona una célula, mucho menos se puede afirmar que la Ecología tenga una comprensión total sobre cómo funcionan realmente los ecosistemas, habida cuenta que, en muchos casos, ni siquiera se conocen cuántas especies lo componen, ni, por supuesto el número aproximado de individuos. Y ésta es una ignorancia muy importante a considerar cuando se pretende analizar el impacto que pueden tener las nuevas tecnologías en la naturaleza, más aun cuando la aplicación de la Ingeniería Genética para la producción de alimentos necesita del cultivo no confinado de gran número de organismos modificados genéticamente. En este sentido, nuestra falta de conocimientos es particularmente relevante en lo que respecta a los microorganismos como componentes de los ecosistemas y, más concretamente, del suelo, que va a ser el lugar físico donde las plantas transgénicas van a realizar la mayor parte de las interacciones con ellos (Pace, 1997). En este caso no sabemos ni cuántos, ni los distintos tipos que hay en cada suelo: es decir, estamos aún en la fase descriptiva de la ciencia y por tanto muy lejos de llegar a la fase predictiva de una disciplina madura. Pero, lo que queda claro a partir de las experiencias anteriores es que la liberación masiva de organismos transgénicos al medio ambiente no puede dejar de tener algún efecto sobre el resto del sistema, aunque momentáneamente no sea observable (Muir y Howard, 1999). Más aún cuando muchas de las características añadidas a estas plantas afectan de modo directo, bien a los insectos —en el caso del transgen que produce la toxina BT— (Liu et al., 1999) y a sus predadores, o bien, precisamente, a los microorganismos del suelo en el caso de las plantas resistentes a herbicidas, ya que los herbicidas se acumulan en el suelo (DiGiovanni et al., 1999). Por supuesto, la especie humana ha venido incidiendo desde siempre en la estructura y composición de los ecosistemas y los ha modificado o degradado o extinguido, según las circunstancias históricas, de tal modo que el concepto inocente de naturaleza virgen se puede decir que ha desaparecido prácticamente por completo ¹⁴. Pero esto no justifica de ninguna manera que, amparán-

donos en errores pasados, sigamos interviniendo agresivamente sobre la naturaleza, cuando —al menos ahora— sabemos que los recursos naturales son escasos y sólo parcialmente renovables. Además, sean cuales sean los efectos, puesto que los ecosistemas son complejos en sí mismos, los cambios provocados —grandes o pequeños, buenos o malos— serán *irreversibles*, en el sentido de que un sistema complejo no puede volver a un estado anterior una vez han cambiado las condiciones iniciales. Esto se hace más patente con la posibilidad de que los transgenes que llevan los OMGs pasen a otros organismos silvestres, bien por fecundación o por transferencia horizontal entre individuos, mecanismos ambos para los que ya se han descrito ejemplos (Hoffman et al., 1994; Desplanque et al., 1999).

Una situación muy similar es la que sucede a la hora de realizar la prognosis de riesgos en lo que respecta a los posibles efectos de los alimentos transgénicos sobre la salud humana. En este caso, excepto que el efecto sea agudo y obvio e inmediato, su posible incidencia sobre la salud pasará desapercibido y será declarado inexistente, nulo o despreciable (por supuesto si tales efectos nocivos son inmediatos y obvios, tales alimentos no llegan a comercializarse, como ha sido el caso de plantas transgénicas que provocaban reacciones alérgicas). Sin embargo, no debería hacer falta decir que un riesgo no observable no significa que sea inexistente, o que por ser poco probable sea un peligro, sino que simplemente haga falta más tiempo de observación para que se haga patente. Esto ha sucedido ya en innumerables ocasiones respecto a la introducción de drogas y productos químicos en la cadena alimentaria, e incluso con determinados medicamentos. Siempre se afirmó que eran seguros y que no se observaban efectos sobre la salud hasta que a fuerza de evidencias, y al cabo de un cierto tiempo, se pudo vincular causalmente la ingesta de determinados productos con la aparición de disfunciones, enfermedades o incluso malformaciones. Y esto sólo cuando tal causalidad es demostrable, ya que en muchas ocasiones es realmente difícil o imposible, con nuestras actuales herramientas epidemiológicas, una conclusión clara que asocie la posible causa con el efecto, sobre todo porque cuando nos encontramos con múltiples posibles variables —incluyendo la dotación

genética de cada individuo— simplemente es *imposible* resolver de modo concluyente la relación causal: podemos encontrar una asociación o correlación entre determinadas situaciones o productos y una disfunción concreta, pero ésto sólo será indicativo y nunca concluyente, y puede ser utilizado según las modas coyunturales político-científicas, como ya ha sucedido anteriormente en demasiadas ocasiones. Es imposible que con los actuales métodos y tiempos de comprobación antes de comercializar un OMG se pueda afirmar su inocuidad cuando la experiencia ya nos ha enseñado que la acumulación —es decir una función del tiempo— y la interacción con otras sustancias y predisposiciones propias puede ser determinante en la aparición del problema. Por supuesto, exigir un mayor tiempo de comprobación sería una conclusión obvia, pero parece imposible que la carrera empresarial por la conquista del mercado de los transgénicos pueda esperar el tiempo necesario antes de comercializar sus productos.

La aplicación del Principio de Precaución contra la política de hechos consumados

El Principio de Precaución apareció referido legislativamente por primera vez en Alemania en 1976 (*vorsorgeprinzip*) para definir la acción de gobierno, que debe evitar el daño ambiental mediante la planificación y la anticipación. De este modo, si la ausencia de regulación permite riesgos que son de alguna manera inciertos, pero no despreciables, *la acción reguladora está plenamente justificada*. En este sentido, la aplicación tecnológica de la Ingeniería Genética es paradigmática, ya que por su propio carácter novedoso e imprevisible, incierto en sus consecuencias, como sucede con cualquier cambio genético, la convierte en un caso típico de la aplicación del Principio de Precaución. La aplicación tecnológica de las biociencias parte del supuesto, como ya hemos visto, de la posibilidad de predecir los resultados de su intervención con una cierta probabilidad de acierto,

y niegan o ignoran las incertidumbres teóricas de sus presupuestos de partida, cuantificando las posibilidades de daño y decidiendo qué riesgos deben ser evaluados. De este modo acometen una lectura utilitaria del llamado Principio de Precaución, transformándolo en un simple cálculo de riesgos en los que se asignan *probabilidades* a la acción de factores aislados en los efectos *identificados*. Es decir, confunden el Principio de Precaución con el cálculo de riesgos, partiendo de la base de que se conocen los peligros potenciales de un producto o un proceso, aunque no se pueda hacer —en el estado actual de la Ciencia— una determinación exacta de la medida de tales peligros. Sin embargo, la asunción de la incertidumbre es la regla cuando la ciencia es considerada como conocimiento, es decir, cuando trabaja dentro de ella misma, dentro de sus propios y estrictos criterios, sin una pretendida aplicación tecnológica inmediata. Por un lado, la misma noción de probabilidad es una medida de la incertidumbre, aunque calculable, de los riesgos empíricos de una determinada actuación, siempre y cuando se conozcan las bases que subyacen al proceso, y con los necesarios datos estadísticos pertinentes. Este tipo de incertidumbre determinable se puede abordar mediante la utilización de cálculo de riesgo y posterior evaluación riesgo-beneficio, aunque la práctica de estas evaluaciones está a menudo sesgada por los intereses de los autores del análisis, lo que no ha ayudado precisamente a fomentar la confianza del público en este sistema. Por otro lado está la *incertidumbre verdadera* en la que a un suceso no se le puede asignar una probabilidad empírica, bien sea por falta de estudios al respecto, o porque la complejidad de la situación puede convertir al suceso en único. Es muy frecuente en problemas ambientales y de salud que la combinación de efectores impida discernir el peso individual de cada uno de ellos sobre un sustrato concreto —ecosistema, individuo...— y a la vez que los sucesos sean irrepetibles, por lo que no se puede avanzar una prognosis de lo que puede suceder en una situación parecida —pero siempre distinta— en el futuro. Es decir, algunos efectos de diversas combinaciones de factores sobre sustratos complejos, como los seres vivos, son simplemente desconocidos y por tanto impredecibles epistemológicamente. Esta incertidumbre verdadera, abarca todas

aquellas acciones que se basan en teorías y conceptos insuficientemente desarrollados, o abiertamente erróneos, como sucede con algunas aplicaciones de la Ingeniería Genética, la aproximación debe ser la estricta aplicación del Principio de Precaución, ya que es imposible hacer un análisis riesgo-beneficio, puesto que la primera parte de la ecuación –el riesgo– no es mensurable: es indeterminada, y, por tanto, no sujeto a cálculo de probabilidades. Además, el análisis de riesgos tradicionalmente deja de lado aquellas consecuencias que no pueden ser cuantificadas, como los efectos sociales y económicos (que el Principio de Precaución sí incorpora), incluyendo las desiguales condiciones políticas y económicas entre los distintos países, y, en general, cualquier relación no lineal entre factor y resultado, así como las interacciones multifactoriales complejas.

El Principio de Precaución es una directriz de la acción política, tanto en materia ambiental, como en lo que afecte a la salud humana, precisamente aplicable ante situaciones de incertidumbre científica, pero presenta el problema de su propia definición y aplicación, ya que, según los momentos y los agentes a considerar, se pueden encontrar hasta catorce formulaciones distintas del mismo Principio (Vanderzwaag, 1999). A pesar de ser citado en numerosos tratados internacionales, como el propio Tratado de la Unión Europea, como principio fundamental a considerar en las decisiones políticas en estos temas, estas referencias no van acompañadas por la correspondiente definición, lo que hace la aplicabilidad del Principio difícil y sujeta a controversia. Estas distintas formulaciones van desde la aplicación más rigurosa (pruebas concluyentes de seguridad y comprensión total de los posibles efectos adversos), que implicaría la paralización en la incorporación de cualquier nueva tecnología, hasta las más edulcoradas que lo desvirtúan ya que pretenden equipararlo con un análisis convencional de riesgos fundamentado empíricamente, lo que implica haber identificado los posibles impactos dañinos sobre la salud o el medio ambiente y asume que el conocimiento científico que sustenta el proceso es fiable y completo. Este punto de vista asume que los riesgos son inevitables y deben ser aceptados por la sociedad y sólo puede poner-

se en cuestión cuál es la cantidad de riesgo aceptable. Pero el Principio de Precaución, ya desde sus orígenes, va mucho más allá de la mera planificación o de las estimaciones de riesgo, ya que incluye conceptos tales como la prevención de riesgos –no su cálculo–; la responsabilidad hacia las generaciones futuras (Jonas, 1979); la falibilidad del conocimiento científico y la minimización de efectos adversos, sobre todo a largo plazo, a través de la prudencia. Por lo tanto, los elementos clave para la definición general de este Principio son: el cese precautorio de cualquier intervención (bio)tecnológica que presente incertidumbres científicas; la carga de la prueba –es decir, las demostraciones de seguridad, inocuidad, etc.– debe corresponder a los proponentes de tal intervención, que, a su vez, deben ser responsables de los posibles daños; la búsqueda de alternativas que ofrezcan similares «beneficios» que se presumen a la intervención; y por último, el desarrollo del Principio de precaución debe utilizar procesos democráticos, partiendo de la extensión del principio de consentimiento informado ya aplicado a las intervenciones médicas, puesto que los posibles daños pueden afectar de modo general a la población presente y futura.

Sin embargo, mucho antes de que se decidan cuáles son las políticas a desarrollar en el marco de referencia del Principio de Precaución y con la intervención de todos los interlocutores sociales implicados y/o sus representantes, a lo que asistimos es a una política de hechos consumados, en la que los debates sobre consecuencias van en paralelo a la puesta en práctica de la alimentación con organismos transgénicos¹⁵, más escandalosa si consideramos que tal inacción decisoria supone *de facto* una acción permisiva respecto a la utilización de los alimentos transgénicos y a sus posibles consecuencias sobre el futuro social y biológico de la especie humana dentro de una lógica de progreso técnico a ultranza. La primera consecuencia es la comprobación a posteriori de los efectos –ya no se trataría de teorizar sobre ellos, sino de comprobarlos empíricamente– sólo que la población objeto de estudio somos todos nosotros, mientras que los evaluadores son los propios expertos que, a su vez, han recomendado la puesta en práctica de dichas tecnologías. De hecho, si en algún mo-

NOTAS

mento tuviera que decidirse judicialmente sobre presuntas responsabilidades económicas o penales derivadas de la comercialización de un determinado alimento transgénico, los propios jueces deberían apoyarse en los informes periciales de los mismos expertos¹⁶, lo que les confiere una capacidad de decisión social muy alejado de la perspectiva democrática y muy cercano a la idea de expertocracia que ya denunciaba Bertrand Russell en *La perspectiva científica*. En el caso de la aplicación tecnológica de la Ingeniería Genética en la naturaleza, y su utilización en la alimentación animal y humana, este análisis *a posteriori* puede conducirnos a una situación verdaderamente crítica, ya que, para cuando se detecten los posibles efectos sobre la salud o el medio ambiente, las consecuencias serán irreversibles y difíciles de solucionar¹⁷.

En resumen, el nivel de complejidad asociado a la inserción de información genética artificialmente construida en los organismos y la liberación generalizada de tales organismos modificados en el medio obliga a reconocer nuestras limitaciones conceptuales, las incertidumbres derivadas de ellas, la responsabilidad de tal acción y, por tanto, a obrar con la debida cautela: no somos capaces de calcular los riesgos, ni siquiera de predecir cuáles puedan ser, y, mucho menos, de controlarlos, por lo que la única opción racional –y científica– es incrementar la investigación de modo confinado –intentando resolver nuestras inconsistencias conceptuales– y detener las actuales experiencias fuera del laboratorio de modo inmediato. No se puede acusar al Principio de Precaución de poco científico o antitecnológico, puesto que actuar bajo las indicaciones de dicho Principio obliga a un análisis científico mucho más riguroso que los que convencionalmente se realizan, ya que su objetivo es minimizar o eliminar las incertidumbres. Y este análisis debe incluir la reconsideración del cuerpo teórico que sustenta cualquier aplicación, así como el cambio de paradigma en que se basan tales conocimientos, desde el reduccionismo imperante hasta la consideración de los organismos vivos y sus comunidades como sistemas complejos en interacción constante, abandonando definitivamente el determinismo genético y sustituyéndolo por una nueva Genética con una visión más holística e integradora.

¹ La propia utilización de los términos *Ingeniería* o *Tecnología* demuestra ya desde un principio el marcado carácter tecnocientífico que impera en este campo y en su estructura conceptual, y esto impregna gran parte de la investigación desarrollada, lo que introduce, además de sesgos potenciales, una manera de pensar utilitarista en los propios científicos que se forman en estas áreas.

² El más conocido defensor y divulgador de esta perspectiva «neoliberal» de los genes es Richard Dawkins, y los nombres de algunos de sus libros lo dicen todo: «El gen egoísta», «El relojero ciego», etc.

³ Precisamente los proponentes de esta teoría la denominaron Sociobiología (Wilson, 1975), lo que no ha ayudado precisamente a la puesta en común de dos Ciencias, como la Sociología y la Biología, que nada tienen que ver con ese nombre híbrido.

⁴ Por ejemplo, existen tres genes que codifican neurexinas, proteínas de superficie celular que participan en el reconocimiento entre neuronas y ayudan al establecimiento de la red neuronal, pero existen miles de variantes proteicas –isoformas– de neurexinas como producto de distintos mecanismos de procesamiento alternativo de estos tres genes únicamente (Missler y Sudhof, 1998).

⁵ Un caso llamativo a este respecto es el de los efectos de la deficiencia para el gen de la *caveolina-1*, cuya proteína es necesaria para las funciones de comunicación y señalización de la membrana celular. Se esperaba que los ratones que tuvieran mutado este gen presentarían problemas orgánicos generalizados incompatibles con la supervivencia, pero el síntoma más evidente que presentaron estos ratones modificados genéticamente fue su acusado priapismo (Drab et al., 2001).

⁶ En algunos casos los productos derivados de OMGs se permiten para la alimentación animal, pero no para el consumo humano, sin ser conscientes de que a nivel de cadena trófica es lo mismo, como se ha puesto una vez más de manifiesto a raíz del caso de las *vacas locas*.

⁷ Una restricción producida por los métodos actuales de publicación científica es que muchos de estos resultados «negativos» no salen nunca a la luz: es difícil que una revista de prestigio acepte un artículo que diga que la modificación genética de un ratón no tiene efectos observables o que una planta modificada genéticamente muestra un fenotipo inexplicable. En el caso, además, de las plantas producidas por la industria biotecnológica, los resultados negativos o inesperados son secretos por lo que la verdadera incidencia de estos fenómenos, digamos epigenéticos, es desconocida.

⁸ De hecho, gran parte de los organismos modificados genéticamente en el laboratorio resultan débiles o inviables cuando se prueban en los campos de cultivo y resultan mucho más sensibles a las condiciones ambientales, como exceso de calor o de frío, infecciones, etc., que los mismos cultivares no modificados (Gertz et al., 1999; Hagedorn, 1997).

⁹ O dicho de otra forma, que el todo es distinto a la suma de las partes, palabras tanto más repetidas en Biología, como, por lo visto, incomprendidas en su significado e implicaciones.

¹⁰ A este respecto resulta muy clarificadora la consulta del nuevo gran proyecto «De los genomas a la vida»

del Departamento de Energía de EEUU, que sustituye al Proyecto Genoma Humano: <http://doegenomestolife.org/>.

¹¹ No se incluyen en estos juegos de interrelaciones complejas el resto de los componentes celulares, como lípidos, glúcidos, iones, etc., en un intento de simplificar las ya de por sí inaprehensibles relaciones entre los mencionados, y porque en general, se considera que las acciones ejecutadas por estos componentes tienen lugar a nivel fisiológico a través de los ya mencionados.

¹² En Genética se consideran caracteres complejos o multifactoriales a aquellos fenotipos que no muestran un patrón de herencia mendeliano y, por tanto, no dependen de uno o pocos genes, sino que están determinados en proporciones desconocidas, por factores genéticos –aunque no se sabe cuáles y cuántos– y por factores ambientales, asimismo indeterminados. La mayoría de las enfermedades comunes en la especie humana, como la diabetes, y múltiples enfermedades psiquiátricas, caen bajo esta categoría. De hecho, asumir la existencia de estas redes reguladoras que conectan el genoma con el fenotipo supone un nuevo enfoque que podría permitir la identificación de la etiología de dichas enfermedades (Strohman, 1995).

¹³ Como efecto colateral de la aplicación de la perspectiva reduccionista y del aumento de la complejidad técnica, la Biología sufre, además, un proceso de superespecialización –también presente en otras disciplinas– que, en general, dificulta una visión global y, por tanto, la comprensión de los procesos complejos.

¹⁴ De hecho, cuando hablamos de Reservas Naturales o de Reservas mundiales de la Biosfera nos estamos refiriendo a espacios y ecosistemas que la especie humana ha decidido proteger, y no se puede afirmar que un espacio se desarrolla de forma natural si está tutelado por una especie que tiene el control sobre ella. Esto no quiere decir, por supuesto, que no se deban mantener tales ecosistemas y aumentar su número, sino que reafirma la influencia humana sobre ellas, aunque la acción desarrollada en este caso sea la protección.

¹⁵ Debería resultar obvio que la Tecnología se construye a partir de la Ciencia y no a la inversa, ni en paralelo, pero lo cierto es que los efectos de los OMGs y su propia viabilidad y estabilidad se están estudiando cuando algunos de ellos ya han sido comercializados y ya existen millones de hectáreas de cultivos transgénicos en todo el mundo.

¹⁶ Cuando digo aquí expertos me refiero al colectivo científico implicado en estas materias y no pretendo implicar con ello ninguna responsabilidad concreta del científico individualmente considerado y por tanto de un modo similar al que utiliza Beck en su libro *La Sociedad del riesgo* (1998) para distinguir entre «dominancia profesional de la medicina» y «poder personal del médico» (p. 266)

¹⁷ Ya se sabe que desde el punto de vista estrictamente científico no existe ningún problema irresoluble: la cuestión es cuánto tiempo y a qué costo –también social– se resolverá.

BIBLIOGRAFÍA

- ARGAMAN, L.; HERSHBERG, R.; VOGEL, J.; BEJERANO, G.; WAGNER, E.G.; MARGALIT, H., y ALTUVIA, S. (2001): «Novel small RNA-encoding genes in the intergenic regions of *Escherichia coli*». *Curr. Biol.*, 26, 941-950.
- ASKEW, D.S., y XU, F. (1999): «New insights into the function of noncoding RNA and its potential role in disease pathogenesis». *Histol. Histopathol.*, 14, 235-241.
- AVERY, O.T.; MACLEOD, C.M., y MCCARTY, M. (1944): «Studies on the chemical nature of the substance inducing transformation of pneumococcal types». *J. Exp. Med.*, 98, 451-460.
- BECK, U. (1986): *La sociedad del riesgo*. Edición en español de Editorial Paidós (1998).
- BERGELSON, J.; PURRINGTON, C.B., y WICHMANN, G. (1998): «Promiscuity in transgenic plants». *Nature*, 395, 25.
- BROSIOUS, J. (1999a): «Genomes were forged by massive bombardments with retroelements and retrosequences». *Genetica*, 107, 209-238.
- DE NEVE, M.; DE BOCK, S.; DE WILDE, C.; VAN HOUTD, H.; STROBBE, I.; JACOBS, A.; VAN MONTAGU, M., y DEPICKER, A. (1999): «Gene silencing results in instability of antibody production in transgenic plants». *Mol. Gen. Genet.*, 260, 582-592.
- DESPLANQUE, B.; BOUDRY, P.; BROOMBERG, K.; SAUMITOI-LAPRADE, P.; CUGUEN, J., y VAN DIJK, H. (1999): «Genetic diversity and gene flow between wild, cultivated and weedy forms of *Beta vulgaris* (Chenopodiaceae), assessed by RFLP and microsatellite markers». *Theor. Appl. Genet.*, 98, 1194-1201.
- DI GIOVANNI, G.D.; WATRUD, L.S.; SEIDLER, R.J., y WIDMER, F. (1999): «Comparison of parental and transgenic alfalfa rhizosphere bacterial communities using bioglyphic metabolic fingerprinting and enterobacterial repetitive intergenic consensus sequence-PCR (ERIC-PCR)». *Microb. Ecol.*, 37, 129-139.
- DRAB, M.; VERKADE, P.; ELGER, M.; KASPER, M.; LOHN, M.; LAUTERBACH, B.; MENNE, J.; LINDSCHAU, C.; MENDE, F.; LUFT, F.C.; SCHEDL, A.; HALLER, H., y KURZCHALIA, T.V. (2001): «Loss of caveolae, vascular dysfunction, and pulmonary defects in caveolin-1 gene-disrupted mice». *Science*, 293, 2449-252.
- GERTZ, J.M.; VENCILL, W.K., y HILL, S. (1999): «Tolerance of transgenic soybean (*Glycine max*) to heat stress». British Crop Protection Conference. *Proc. Int. Conf. Brighton*, 3, 835-840.
- HAGEDORN, C. (1997): «Boll drop problems in roundup-resistant cotton». *Crop and soil env. News* 12/97.
- HOFFMANN, T.; GOLZ, C., y SCHIEDER, O. (1994): «Foreign DNA sequences are received by a wild-type strain of *Aspergillus niger* after co-culture with transgenic higher plants». *Curr. Genet.*, 27, 70-76.
- JONAS, H. (1979): *El Principio de responsabilidad*. Edición en español de Edit. Herder (1995).
- KUMPATIA, S.P.; CHANDRASEKHARAN, M.B.; IYER, L.M.; LI, G., y HALL, T.C. (1998): «Genome intruder scanning and modulation systems and transgene silencing». *Trends Plant Sci.*, 2, 97-104.
- LAPPÉ, M.A.; BAILEY, E.B.; CHILDRESS, C.; SETCHELL, K.D.R. (1999): «Alterations in clinically important phytoestrogens in genetically modified, herbicide tolerant soybeans». *J. Med. Food* 1, no. 4.
- LIU, Y.B.; TABASHNIK, B.E.; DENNEHEY, T.J.; PATIN, A.L., y BARTLETT, A.C. (1999): «Development time and resistance to Bt crops». *Nature*, 400, 519.

- LUCAS, W.J.; YOO, B.C., y KRAGLER, F. (2001): «RNA as a long distance information macromolecule in plants». *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 2, 849-857.
- MATTICK, J.S. (2001): «Non-coding RNAs: the architects of eukaryotic complexity». *EMBO Rep.*, 2, 986-991.
- MISSLER, M., y SUDHOF, T.C. (1998): «Neurexins: three genes and 1001 products». *Trends Genet.*, 14, 20-26.
- MUIR, W.M., y HOWARD, R.D. (1999): «Possible ecological risks of transgenic organism release when transgenes affect mating success: sexual selection and the Trojan gene hypothesis». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 96, 13853-13856.
- PACE, N.R. (1997): «A molecular view of microbial diversity and the biosphere». *Science*, 276, 734-740.
- PEARSON, H. (2001): «Surviving a knockout blow». *Nature*, 415, 8-9.
- RUSSELL, B. (1949): *La perspectiva científica*. Edición en español de Editorial Ariel (1981).
- SENTÍS, C. (2002): «Retrovirus endógenos humanos: significado biológico e implicaciones evolutivas». *Arbor*, 677, Tomo CLXXII.
- SHABALINA, S.A.; OGURTSOV, A.Y.; KONDRASHOV, V.A., y KONDRASHOV, A.S. (2001): «Selective constraint in intergenic regions of human and mouse genomes». *Trends Genet.*, 17, 373-376.
- SMIT, A.F.A. (1999): «Interspersed repeats and other mementos of transposable elements in mammalian genomes». *Curr. Opin. Genet. Develop.*, 9, 657-663.
- STROHMAN, R.C. (1995): «Linear genetics, non-linear epigenetics: complementary approaches to understanding complex diseases». *Integr. Physiol. Behav. Sci.*, 30, 273-282.
- VANDERZWAAG, D. (1999): «The precautionary principle in environmental law and policy: elusive rhetoric and first embraces». *J. Environ. Law and Practice*, 8:355-358.
- Watson, J.D., y CRICK, F.H. (1953): «A structure for ADN». *Nature*, 171, 737-738.
- WILSON, E.O. (1975): *Sociobiology: the new synthesis*. Cambridge, MA. Belknap Press.
- WRAY, G.A. (1999): «Evolutionary dissociations between homologous genes and homologous structures». *Novartis Found. Symp.*, 222, 189-203.
- ZUCKERKANDL, E., y HENNIG, W. (1995): Tracking heterochromatin. *Chromosoma* 104, 75-83.