

PATENTE DE GENES: ¿DE QUE HABLAMOS CUANDO HA- BLAMOS DE PATENTAR ALGO?

Camilo J. Cela Conde

Departamento de Filosofía. Universidad de las Islas Baleares

Resumen

La patente de cualquier hallazgo impone unas condiciones cuyas exigencias dependen de la oficina ante la que se presenta la solicitud. Todas las patentes comparten sin embargo una serie de requisitos comunes como son los de novedad, utilidad, no obviedad, etc. Al afectar al material genético, esas condiciones han impuesto un concepto simple de "gen" que contrasta con la virtualidad y la complejidad de las relaciones existentes entre genotipo y fenotipo, y han modificado no poco las reglas de juego habituales en la investigación científica. Las dificultades que se derivan de la patente de genes pueden dividirse, pues, en tres grandes apartados: problemas éticos (como la de la propiedad de la información genética), problemas técnicos (como la de las dificultades para el desarrollo de un trabajo de laboratorio) y problemas metodológicos (como la del concepto de "gen" que se maneja). Es difícil que el peso de las exigencias del mercado pueda superarse fácilmente para lograr resolver esos problemas planteados.

La Constitución estadounidense, en el párrafo número 8 de su primer artículo, concede al Congreso la autoridad necesaria para "promover el progreso de la ciencia y de las artes útiles" garantizando a los inventores unos ciertos derechos. Las oficinas de patentes existen, al menos en Norteamérica, con el fin de dar satisfacción a tal mandato. Eso es algo tan sabido que recordarlo resulta trivial. En los Estados Unidos y en la Unión Europea, únicos casos que, a los efectos prácticos, consideraré aquí, la obtención de patentes es el medio rutinario de proteger los derechos de cualquier descubrimiento.

¿Cualquiera? Bueno, con ciertos límites. La *European Patent Act*, por ejemplo, en su artículo número 53, prohíbe las patentes que puedan ofender a la moralidad o "l'ordre public"¹. Los Estados Unidos, más liberales en este particular sentido, no imponen tal clase de límites. Pero tanto la oficina de patentes europea como la norteamericana exigen unos ciertos requisitos a la hora de registrar cualquier hallazgo o mejora técnica, requisitos entre los que se encuentran las exigencias de novedad, utilidad y no obviedad. El propósito de tales cautelas en materia de patentes ha sido el de conseguir un equilibrio entre los intereses privados (los de aquellos que han invertido esfuerzos y quizá mucho dinero en lograr sus hallazgos) y los intereses públicos (los de la sociedad que habrá de beneficiarse de los descubrimientos), premiando, pues, lo que supone un método novedoso e impidiendo a la vez que alguien saque provecho de lo que no es fruto directo de su inventiva. Pero no siempre resulta fácil decidir si algo es nuevo, es útil y va más allá de lo obvio. En ocasiones resulta incluso muy complicado. Imaginemos que Isaac Newton, redivivo hoy, pretendiese patentar la ley de la gravitación universal. Es evidente que fue él quien aportó por primera vez las ecuaciones diferenciales necesarias para expresarla. También lo es que sus fórmulas resultan utilísimas (al fin y al cabo son las que usamos para enviar una nave espacial a la Luna), y que superan con mucho lo obvio. Pero, ¿serían patentables?

¹ Price y Cohen (1994) han sostenido que hacer juicios morales no es la función de las oficinas de patentes, sino de los poderes políticos (que deben convertir el juicio moral en ley positiva), con lo que esa cláusula, a su entender, no puede ser aplicada por la Oficina de Patentes Europea (EPO) para decidir si un producto es patentable o no.

A lo largo de los doscientos años de existencia de las oficinas de registro, la historia de las patentes ha ido aclarando el sentido de unos conceptos tan ambiguos como los que se exigen a la hora de patentar algo. Por poner un par de ejemplos de lo que las oficinas de patentes no aceptan, no se puede registrar la tabla de dividir ni la combinación entre los distintos compuestos que dan lugar al ácido sulfúrico. Pero, ¿qué sucede con los seres vivos? Al igual que las ecuaciones matemáticas y los procesos naturales, la interpretación tradicional de las oficinas entendió que no eran patentables. Las precisiones hechas por el Tribunal Supremo de los Estados Unidos en la demanda de la compañía Funk Brothers contra la Kalo Inoculant, resuelta mediante sentencia del 16 de febrero de 1948, ponen de manifiesto el alcance de ese criterio. Al dictaminar si una combinación de cepas de bacterias capaces de beneficiar a las leguminosas (mediante la fijación del nitrógeno libre en la atmósfera) es o no es patentable, dice la sentencia:

"Las cualidades de esas bacterias, como el calor del sol, la electricidad o las cualidades de los metales, son parte del acervo de conocimientos de todos los hombres. Son manifestaciones de las leyes de la naturaleza, libres para todos los hombres y no reservadas para ninguno de ellos. Aquel que descubra un fenómeno de la naturaleza desconocido hasta entonces no tiene un derecho reconocido por la ley a monopolizarlo (...) El descubrimiento del hecho de que ciertas cepas de cada especie de esas bacterias pueden mezclarse sin efectos perjudiciales para las propiedades de cada una de ellas es un descubrimiento de sus cualidades de ausencia de inhibición. No es más que el descubrimiento de una parte de la obra de la naturaleza y por consiguiente no es patentable." (Funk Bros. v. Kalo Co., 333 U.S. 127, 1948) (<http://caselaw.findlaw.com/scripts/getcase.pl?court=US&vol=333&invol=127>)

Pero la caja de Pandora se abrió en el año 1971, cuando la General Electric pretendió patentar una bacteria capaz de digerir hidrocarburos al estilo del petróleo. Bajo la idea establecida de que una bacteria es un ser vivo cuya existencia quizá se deba a Dios, o puede que a la selección natural, pero en ningún caso a la intervención humana, la oficina de patentes norteamericana (Patent and Trademark Office,

PTO) rechazó la solicitud. Nueve años más tarde, en 1980, y tras acudir la General Electric a la Justicia, el Tribunal Supremo de los Estados Unidos decidió autorizar la patente de la bacteria, toda vez que Anad Chakrabarty, el científico de la General Electric responsable del hallazgo, había manipulado genéticamente una bacteria mediante la hibridación con plásmidos procedentes de otras hasta conseguir los resultados deseados. Al no ser por completo un producto de la naturaleza sino también, en cierta medida, del trabajo humano, la condición de "ser vivo" de la bacteria nueva quedaba minimizada bajo el concepto del "resultado del ingenio humano y la investigación", por decirlo con las mismas palabras que el alto tribunal estadounidense. La decisión se tomó, no obstante, por un estrecho margen de 5 a 4 votos de sus magistrados, y no sin admitir todos ellos la gran ambigüedad de las normas con las que se ha desarrollado el mandato constitucional de protección de los intereses de los inventores. Tal como dice el juez Burger en la sentencia del caso "Diamond v. Chakrabarty":

"La cuestión que tenemos delante en este caso es una restrictiva de la interpretación legal que nos obliga a explicar el sentido del título 35, parágrafo 101, de la *Patent Act* que establece: "Quien inventa o descubre cualquier proceso útil, máquina, manufactura, o composición de materia nuevos y útiles, o cualquier nueva y útil mejora de ellos, puede a causa de ello obtener una patente sujeta a las condiciones y requisitos de este título". Específicamente, debemos determinar si el microorganismo del demandado constituye una 'manufactura' o 'composición de materia' dentro del significado de la ley." (Diamond v. Chakrabarty, 447 U.S. 303, 1980)

Una vez superada la barrera epistemológica y ética de las patentes de seres vivos, la dificultad consiste en saber dónde terminan los frutos del ingenio y la investigación humanos. Tal como sostiene Sagoff en su estudio destinado a distinguir entre invenciones patentables y productos que no lo son, "La Oficina de Patentes [estadounidense] parece que razonó que cualquier cosa que no sea un producto de la naturaleza es, por tanto, un resultado de la invención o el diseño. Puede que no sea ésa una interpretación injustificada del [caso] Chakrabarty, pero confunde la producción de algo nuevo y útil con una invención." Sagoff (1996)

El propósito del artículo citado de Sagoff, y el de tantos otros que han dado su opinión sobre las patentes de seres vivos ya sea por motivos religiosos, éticos, científicos o comerciales sin más, es el de trasladar al mundo de la genética molecular la distinción clásica, proveniente de John Locke, entre creación (en el sentido de diseño) y producción (en el sentido de mera manipulación de algo cuyo diseño proviene de la naturaleza). Sin embargo, y quizá escarmentada por el correctivo del Tribunal Supremo de los Estados Unidos de 1980, la Patent and Trademark Office no entró en demasiadas precisiones semánticas y aceptó a partir de 1985 todo tipo de patentes acerca de plantas y semillas modificadas genéticamente. En 1987 extendió el paraguas protector de las patentes a los animales que procedían de los laboratorios y, así, un año más tarde la universidad de Harvard patentaba el *oncomouse*, un ratón transgénico modificado mediante el añadido de un oncogen, el *v-Ha-ras*, capaz de hacerlo más susceptible al desarrollo de tumores. *The New Republic*, en su número del 23 de mayo de ese año, planteaba una duda razonable: "es un pequeño paso para un ratón pero un paso gigante para la humanidad. ¿Adelante o atrás?" Adelante, sin duda, si se trata de abrir la mano hacia la producción de animales transgénicos. Al ratón le han seguido conejos, vacas, peces, aves de corral, cerdos, cabras y ovejas. Atrás, si tenemos que hacer caso a las quejas que, procedentes sobre todo de organizaciones religiosas, veían un sacrilegio y un riesgo en esa entrada del ser humano en el terreno de las creaciones que John Locke asignó a Dios. Instituciones de todo tipo: religiosas, radicales, ecologistas y defensoras de los derechos animales o humanos, han ido dando respuestas muy críticas a esa invasión de la técnica en el genoma. Una invasión notable, en cualquier caso. La Patent and Trademark Office estadounidense recibió 4.000 solicitudes de patentes de secuencias de DNA en el año 1991, que se habían convertido ya en 500.000 en 1996 (Enriquez, 1998).

Por lo que hace a Europa, la autorización para la patente de organismos vivos es mucho más reciente. En el año 1973, la *European Patent Convention*, aceptada por todos los países de la Unión Europea más Austria, Suecia y Suiza, creó la Oficina de Patente Europea (European Patent Office, EPO). De acuerdo con los criterios entonces establecidos, las modificacio-

nes en plantas y animales son patentables, mientras que los nuevos animales O variedades de plantas no lo son. También se dejaron fuera de los elementos patentables el cuerpo humano o cualquiera de sus partes como tales, cláusula que excluía, en principio, la patente de genes, proteínas o células que formasen parte de nuestros cuerpos. La ambigüedad de esa normativa, redactada cuando aún estaban en embrión las técnicas del DNA recombinante, era grande, y una revista tan seria como *Nature* se ha permitido ironizar al respecto en alguno de sus editoriales sosteniendo que los abogados, como amigos de lo poco preciso, deben adorar la *European Patent Convention* (Nature, 1996). No le falta razón. ¿En qué se distingue una modificación de un animal o una planta, que es patentable, de una nueva variedad, que no lo es? ¿Forma parte o no del cuerpo humano un gen obtenido por clonación en el laboratorio?

La historia de la convención europea es la de un intento de precisar las dudas de tal forma que no se impidiese todo tipo de patente del material genético. En 1988 se publicó un primer borrador de directiva que pretendía aclarar esos puntos, y en él se incluía aún la prohibición de patentar toda parte del cuerpo humano, ya hubiese sido separada de él mediante clonación o no, pero el Parlamento Europeo rechazó la directiva en su sesión plenaria de marzo de 1995 (Grupo de trabajo sobre las percepciones públicas de la biotecnología, 1996). Las dudas al respecto hicieron que la Oficina de Patentes Europea impusiese una moratoria sobre las patentes de genes en ese mismo año, 1995, con el resultado de que dos años más tarde tenía 2000 solicitudes de patente en suspenso (Moss y Cohen, 1994)². Pero en el mes de julio de 1997 el Parlamento Europeo, pese a la intensa campaña de presión en contra por parte de grupos religiosos y ecologistas, aprobó por fin una norma que permite patentar plantas, animales, genes y células humanas. La nueva directiva dio vía libre a las patentes genéticas, no sin excluir de ellas la clonación de seres humanos, los mé-

² Cook-Deegan et al (1996) han apuntado que la estrategia en la obtención de las patentes lleva a que no sea demasiado significativo el número en sí de estas. Una patente como la de Amgen sobre la eritropoietina incluye derechos sobre decenas de productos, mientras que la patente de Kyowa Hakko Kogyo sobre el betainterferón sólo protege el vector de expresión. Una sola puede equivaler, pues, a muchas otras en cuanto a la cantidad de productos biotecnológicos protegidos.

todos de terapia en línea germinal, o las técnicas que utilicen embriones humanos (Nature, 1997; Williams, 1997). Se prohíbe también patentar cualquier modificación genética en animales capaz de ocasionar un sufrimiento desproporcionado al supuesto beneficio que puedan obtener hombres o animales de él (Abbott, 1998).

Pese a la normativa más tolerante, las condiciones impuestas por el Parlamento Europeo mantienen las venerables exigencias de innovación, utilidad y no obviedad compartidas con la Patent and Trademark Office estadounidense. Se puede seguir planteando, entonces, en qué medida manipular o cambiar un genoma es lo mismo que diseñarlo o inventarlo. Pues bien, la mayor fuente de dudas y preocupaciones proviene de una labor investigadora que constituye, en mi entender, el reto científico propio del fin de siglo. Me refiero, por supuesto, al Proyecto Genoma Humano.

Los tres principales objetivos del Proyecto Genoma Humano son, como se sabe, la creación de mapas genéticos (qué genes existen), el desarrollo de mapas físicos (dónde están situados) y la determinación de la secuencia completa del genoma humano (cuáles son las bases que componen los segmentos de DNA implicados en los genes). Se trata de un proyecto inacabado, pero la patente de genes es hoy algo cotidiano y rutinario en los Estados Unidos. De hecho, las compañías especializadas en la secuenciación del DNA, con Incyte Pharmaceuticals y Human Genome Sciences en los primeros lugares, han solicitado en los Estados Unidos patentes de centenares de miles de secuencias, bloqueando la capacidad de la Patent and Trademark Office (Marshall, 1996). Quisiera llamar la atención sobre algunos problemas que aparecen con ese tipo de patentes, del todo relacionados entre sí pero que, a efectos de una mayor claridad, dividiré en tres tipos: (I) problemas éticos, (II) problemas para la investigación y (III) problemas metodológicos.

PROBLEMAS ETICOS

Los fondos asignados por el Department of Energy y el National Institute for Health estadounidenses a las cuestiones éticas, legales y sociales alcanzan entre el 3 y el 5% del presupuesto dedicado por esas instituciones al Proyecto Genoma Humano. Se trata, con mucho, de

la mayor inversión del mundo en cautelas éticas. No puede decirse que haya servido para lograr grandes soluciones pero, desde luego, la bibliografía de denuncia de los problemas éticos relacionados con la patente de genes alcanza ya un tamaño abrumador. Cada vez entendemos mejor los problemas aun cuando no conozcamos demasiado las soluciones. Con el fin de no extenderme más allá de lo razonable dejaré en el olvido una gran cantidad de controversias éticas, como las que se refieren al derecho de acceso de las compañías aseguradoras a la información del genoma (vid, por ejemplo, el informe de Masood, 1996), para centrarme en la cuestión de las patentes.

Se plantea un problema de raíz ética cuando la patente de genes alcanza una determinada secuencia que corresponde a un individuo o un grupo de individuos en concreto. No se trata en este caso de una cuestión teórica, sino bien pragmática: ¿quién garantiza la privacidad y la confidencialidad de los resultados obtenidos? y si se obtiene algún beneficio comercial de la investigación, ¿a quién le corresponde? Son muchas las invasiones en la privacidad de los genomas particulares, como sucede a la hora de la obtención de muestras en familias afectadas por enfermedades hereditarias al estilo de la fibrosis quística, por ejemplo, o de determinados tipos de cáncer de mama³. Pero quizá el ejemplo más sonoro de todos sea el del llamado "Proyecto vampiro". En 1993, el Secretario de Comercio de los Estados Unidos, Ron Brown, presentó la solicitud de patente de una línea celular procedente de una muestra de sangre tomada a una india de la tribu Quayami (Panamá) con el virus del sida *HTLV-II* (Harry, 1995). El debate acerca de la legitimidad de un acto así llegó hasta las Naciones Unidas, y el Departamento de Comercio abandonó sus pretensiones de obtener la patente meses más tarde. Un intento similar con líneas celulares de indígenas de las islas Solomon tuvo lugar por las mismas

³ En el número I del volumen 8 de las Human Genome News (julio-septiembre, 1996) se daba la noticia de los esfuerzos del Congreso de los Estados Unidos por proteger la información genética privada. En agosto de 1996 alcanzó el rango de ley el Health Care Insurance Portability and Accountability Act, que limita el uso de la información genética y requiere al Department of Health and Human Services para que establezca normas para reforzar la privacidad de las informaciones acerca de la salud. (Human Genome News, 1996).

fechas y condujo también a protestas diplomáticas (RAFI, 1993).

El interés de los investigadores por los pueblos indígenas o las comunidades aisladas es fácil de comprender. Se trata de poblaciones con línea celulares relativamente simples. Si se descubre en ellas la tendencia a desarrollar enfermedades hereditarias o, como en el caso de los Guayami, a resistir mejor a ciertas infecciones, las posibilidades que se abren para la industria farmacéutica son muy grandes. No es raro, pues, que haya una multitud de proyectos de investigación así como, por ejemplo, los de la obesidad e hipertensión en los indios Pima de Arizona, o de la esquizofrenia en un grupo de mormones de Utah, o de las dolencias cardíacas de los lapones Sami en Suecia y Finlandia, o del alcoholismo en las reservas de los Navajo (de Stefano, 1996). La primera solicitud de patente de ese estilo fue presentada en 1989 por el US Department of Health and Human Services y los National Institutes of Health (NIH), y se refería a una línea celular obtenida de indígenas de la tribu Hagahai de Papua-Nueva Guinea (RAFI, 1994). Fue concedida en 1995, y su uso potencial es el del diagnóstico y tratamiento de enfermos infectados con una variante del virus del sida *HTVL-I*. Pues bien, el Gobierno de Papua-Nueva Guinea solicitó la extradición a ese país de la antropóloga responsable de los trabajos de obtención de muestras genéticas, Carol Jenkins, acusándola de apropiarse de los derechos de los nativos (Taubes, 1995).

La cuestión que se plantea en todos los casos es la de quién es el dueño de los derechos de las líneas celulares. ¿Los individuos? ¿Las tribus? ¿Los investigadores? El caso de Papua Nueva Guinea se resolvió al renunciar en favor del pueblo Hagahai la responsable de la toma de muestras, Carol Jenkins, a todos sus derechos comerciales que alcanzan nada menos que el 50% de los beneficios de la patente (Lehrman, 1996). Pero eso no resuelve el problema de, ¿originales Organizaciones como la ONG Rural Advancement foundation International (RAFI) sostienen que sólo la abolición de las patentes lo resolverá, porque el material genético pertenece a quienes lo llevan en sus cuerpos (Lehrman, 1996; Dickson, 1996). Sin embargo, Richard Lebovitz (1996) ha apuntado el litigio, un tanto cómico la verdad sea dicha, que se podría producir entre dos gemelos univitelinos por la pro-

piedad de sus respectivos genes, que son por supuesto idénticos. Lo cierto es que los genes son compartidos por muchas personas con lazos familiares, así que resulta difícil plantear el derecho de propiedad, en un sentido estricto, de los portadores de los genes.

Una tesis parecida puede encontrarse en la sentencia del caso Moore v. Golde (1990), visto en los tribunales californianos. En 1984, John Moore, enfermo de leucemia, presentó una demanda contra el hospital Los Angeles Medical Center de la Universidad de California. La junta rectora de esa universidad había patentado la línea celular derivada de la sangre de Moore, vendiendo luego los derechos a dos compañías farmacéuticas que comercializaron productos contra el cáncer basados en ella. Moore entendía que tenía derecho a una parte de los beneficios, pero la Corte Suprema de California desestimó la demanda al entender que las células de un paciente no son "propiedad" de éste en sentido estricto (Harry, 1994; de Stefano 1996).

Ese criterio no es compartido en absoluto por las instituciones que luchan por la defensa de los derechos de los pueblos indígenas, como la ONG canadiense Rural Advancement Foundation International ya mencionada, que ha advertido acerca del riesgo del Proyecto Diversidad del Genoma Humano (HGD), o el Council for Responsible Genetics (CRG) de Cambridge, Massachusetts, que se ha opuesto a las patentes de organismos vivos, de sus órganos y de sus células. El Proyecto Diversidad del Genoma Humano⁴ está obteniendo sistemáticamente muestras genéticas de más de 700 comunidades indígenas de todo el mundo y poniéndolas a disposición de los investigadores, cosa que plantea numerosas dudas acerca de la legitimidad para obtener las muestras, la validez de los permisos otorgados y la propiedad de los resultados de las investigaciones. En la medida en que la bioprospección es una fuente de primer orden para la medicina y la agricultura biotecnológica (ver el informe de Macilwain, 1998), surge de inmediato el conflicto sobre el disfrute de los beneficios. Justo es reconocer que el proyecto Diversidad del Genoma Humano se ha mostrado sensible a esas cuestiones y ha propuesto la firma de contratos legales para prote-

⁴ Vid. la página web del HGD: <http://www-leland.stanford.edu/group/morrinst/hgdp.html>

ger los derechos de propiedad de los nativos. Las garantías que puedan ofrecer esos contratos es, sin embargo, algo que está por averiguar, toda vez que los tratados internacionales GA TT (*General Agreement on Tariffs and Trade*) y CBD (*Convention on Biological Diversity*) no establecen explícitamente el estatus de los materiales gen éticos humanos (RAFI, 1994). Más grave incluso puede ser en términos globales la otra cara de la moneda: el obstáculo que supone para la economía de los países en vías de desarrollo el tener que pagar verdaderas fortunas por los materiales patentados. El Banco Mundial acaba de alertar acerca del riesgo que supone el proyecto de endurecer aún más los tratados internacionales acerca de los derechos de propiedad intelectual. En palabras de Lyn Squire, director de desarrollos económicos del Banco Mundial, resaltadas por la revista *Nature*, "el conocimiento puede significar la diferencia entre enfermedad y salud, entre miseria y riqueza" (Butler, 1998).

PROBLEMAS PARA LA INVESTIGACIÓN

Un problema ético diferente aparece al tener en cuenta las dificultades que suponen las patentes para los trabajos de investigación. Aun cuando no es ése en absoluto el propósito que dio lugar a la aparición de las leyes sobre patentes, la necesidad de obtener una licencia para utilizar la tecnología existente frena con cierta frecuencia los trabajos de investigación.

Paradójicamente, la comercialización puede también verse perjudicada por la presencia de patentes. Como ha apuntado Rebeca Eisenberg, las patentes de genes obtienen su justificación en gran medida del supuesto de que sólo así se protege la comercialización de los productos obtenidos. Pero tanto la Pharmaceutical Manufacturers Association (PMA) como los grupos comerciales de la Industrial Biotechnology Association (IBA) y la Association of Biotechnology Companies (ABC) se han quejado precisamente de lo contrario (Eisenberg, 1994). El que las patentes bloqueen el desarrollo comercial de un hallazgo en lugar de promoverlo puede parecer algo absurdo, pero tiene su sentido. Las moratorias impuestas por el reglamento de las patentes impiden que los nuevos descubrimientos puedan utilizarse de inmediato. El

título 35 de la *Patent Act* estadounidense, en sus párrafos 200-204, establece que todo investigador que pretenda patentar una secuencia de DNA debe entregar a la administración el mapa correspondiente. Pero a continuación dispone de hasta dos años para solicitar la patente, y durante todo ese tiempo el Gobierno no puede hacer público el mapa de la secuencia. Eso significa que no sólo el uso de la secuencia queda limitado por los términos de la patente, sino que el propio contenido del descubrimiento quedará fuera del dominio público durante un periodo que puede llegar a tres años. La moratoria puede ser menor si la patente se solicita de inmediato o si se renuncia a ella, pero suelen pasar 18 meses hasta que los trámites permiten que el descubrimiento se haga público (Silverstein y Tallent, 1992). Por su parte, las compañías que patrocinan la investigación de las universidades exigen a menudo que los resultados obtenidos se mantengan en secreto incluso más allá de lo que obligan los procedimientos de patente, con la que el problema se agudiza (Wadman, 1996).

Aparte de los obstáculos comerciales, las patentes se han convertido en un problema en especial grave en el terreno de la investigación biotecnológica. Como recuerda Philippe Ducor (1997), ese campo de innovaciones ha eliminado la distinción clásica entre investigación básica y aplicada. Pagar una patente para desarrollar un producto en su etapa final, cuando lo que se pretende es una comercialización inmediata, entra dentro de lo razonable. Pero la patente se convierte en una barrera difícil de salvar cuando el trabajo que se está llevando a cabo es del estilo de la investigación universitaria. La mayor parte de los países europeos y el Japón han resuelto tradicionalmente el problema permitiendo un "uso experimental" de los productos protegidos por una patente sin que se infrinjan los términos de la misma. Los Estados Unidos, por el contrario, carecen de esa salvaguarda. Existen, claro es, bases de datos de acceso libre y público, como la GenBank del National Institutes of Health, pero eso no significa que el uso de las secuencias de DNA protegidas por patentes, que son muchas, puedan utilizarse para la investigación sin pago alguno. Lloviendo sobre mojado, en mayo de 1998 se presentó en el congreso de los Estados Unidos la *Antipiracy Act*, una iniciativa legal destinada a incrementar los derechos de propiedad de los propietarios de las bases de datos, cosa que puede limitar aún

más el acceso a ellas de los investigadores (Gardner y Rosenbaum, 1998). El mundo de la ciencia, desde la American Association for the Advancement of Science a la National Academy of Sciences o la Electronic Freedom Foundation, ha emitido opiniones contrarias a la ley, reclamando el libre acceso a las bases de datos con fines investigadores (Gardner y Rosenbaum, 1998).

Pero en opinión de Ducor (1997) esa libertad es dudosa por lo que hace a la genómica. Los productos de la biotecnología tienen un valor comercial en cualquiera de sus niveles, sin que quepa hablar, como ya se ha dicho, de nivel de investigación y nivel de aplicación. Gran parte de los hallazgos no suponen más que una etapa en la obtención de los productos gen éticos, como es el caso de la tecnología del DNA recombinante, y la existencia de una patente, la de Cohen-Boyer en este caso, afecta incluso a los trabajos de investigación más básicos (Ducor, 1997). No es raro que el editorial de la revista *Science* del 30 de septiembre de 1994, firmado nada menos que por lean Dausset y Howard Cann, reclamase el que todos los fragmentos de DNA clonados hasta completar la secuencia entera del genoma humano estén a la libre disposición de los investigadores (Dausset y Cann, 1994).

Un terreno que se ha mostrado en especial resbaladizo es el de la patente de pequeños fragmentos de DNA complementario, las llamadas *Expressed Sequence Tags* o EST, de las que hablaré con más detalle en el próximo apartado. Se trata de fragmentos cortos del DNA complementarios de las moléculas de RNA mensajero. Tienen, por tanto, una función en cuanto a la síntesis de proteínas y enzimas, aunque no se sepa cuál es ésta. La mayor base de datos de ESTs y otros productos genéticos con fines industriales es el resultado de la coalición, iniciada en 1994, entre las compañías SmithKline Beecham y Human Genome Sciences y el Institute for Genome Research (TIGR) de Craig Venter. El material patentado e introducido en esa base de datos está a la libre disposición de los investigadores, pero éstos, de lograr algún resultado comercial gracias a él, deben negociar con el consorcio de los tres organismos la forma de repartir los beneficios (Poste, 1995). Esta política contrasta con la de la compañía Merck que, en ese mismo año de 1994, financió el

proyecto Gene Index de la Universidad de Washington, una base de datos de ESTs de acceso del todo libre (Williamson y Elliston, 1994). En 1996, el Gene Index Project había proporcionado 220.000 secuencias, lo que supone un 75% de las secuencias cortas contenidas en la base de datos más grande que existe, la GenBank (Elliston, 1996). Huelga decir que la opinión de la Merck es del todo contraria a patentar secuencias cortas de DÍA como las ESTs. Por su parte, y por referirnos a Europa, la primera generación de un mapa físico que cubre el 90% del genoma humano, obtenida por científicos franceses en 1993, es también de libre acceso.

Los científicos han discutido acerca de las ventajas y desventajas de las bases de datos de libre acceso y de las patentes de ESTs. George Poste (1995), por ejemplo, sostiene que la existencia de amplias bases de datos de ESTs libres como la promovida por Merck puede impedir que se logre la patente de

un gen entero por culpa del requisito de la no obviedad, toda vez que una gran parte de él es ya conocida. y si impidiendo esa patente se protege el "interés público", también se pone en peligro la supervivencia de las compañías pequeñas de biotecnología, que basan sus ingresos en dichas patentes⁵. La discusión no se ha interrumpido, desde luego. En el número del primero de mayo de 1998 de la revista *Science* figuran dos artículos del todo opuestos respecto a la cuestión de las patentes biotecnológicas. Heller y Eisenberg (1998) sostienen que la patente de genes puede detener el progreso tecnológico porque, mediante una especie de "tragedia de los anticomunes", los muchos dueños de las patentes gen éticas se bloquean unos a otros e impiden que se utilicen los recursos disponi-

⁵ El artículo citado de Poste (1995) incluye comentarios muy críticos respecto de la postura de Merck. Williamson y Caskey (1996), de la compañía Merck, precisan la diferencia entre la patente de descubrimientos genómicos, apoyada por completo por Merck, y el que esas patentes impidan el acceso de los científicos a quienes tienen fines de investigación, que es lo que Merck combate. La cuestión es más compleja todavía si tenemos en cuenta que la base de datos de SmithKline, Has y Tigr permite también el acceso con fines investigadores, pero manteniendo una opción sobre los productos comerciales que puedan derivarse de ellos (ver más arriba en este mismo artículo). Shapiro (1996), Aston (1996) y Davison (19%) expresan opiniones contrarias a Poste (1994), basándose en las dificultades que hay para calificar de "invención" un fragmento de DNA. Carey (1996), por su parte, tercia en favor de Poste.

bles⁶. John Doll (1998), por su parte, defiende las patentes de ESTs con el argumento de que si una cadena larga de DÍA, un gen, es patentable, también debe serlo una secuencia corta incluida en él una vez que se identifica claramente. Se trata de puntos de vista más o menos discutibles. Pero la necesidad de entender si las secuencias cortas de DÍA son o no son patentables ha llegado hasta la misma Patent and Trademark Office estadounidense. Un hecho que puede arrojar alguna luz acerca de las dificultades de un tercer tipo, las epistemológicas, que se añaden a las éticas y las de investigación.

PROBLEMAS EPISTEMOLÓGICOS

Decía antes que son centenares de miles las secuencias de DÍA que se han presentado ante la PTO con la intención de obtener una patente. No da la impresión de que en todos los casos estemos ante una invención o una mejora. El descubrimiento del orden de las bases nitrogenadas en la secuencia genética es eso, un descubrimiento de algo que existe dado en la naturaleza. Con casi las mismas palabras de 1948 empleadas por la corte suprema estadounidense podríamos decir que las cualidades de esas cadenas de DNA son, como el calor del sol, la electricidad o las cualidades de los metales, parte del acervo de conocimientos de todos los hombres. Son manifestaciones de las leyes de la naturaleza, libres para todos los hombres y no reservadas para ninguno de ellos. Aquel que descubra un fenómeno de la naturaleza desconocido hasta entonces no tiene un derecho reconocido por la ley a monopolizarlo.

¿Cómo es posible, entonces, que se puedan registrar las secuencias de DNA complementario?

La clave de la patentabilidad de los genes estriba en las técnicas mediante las que son localizados. El sistema incluye la producción de clones de fragmentos de DNA, y es esa técnica la que se patenta, no el gen en sí mismo. Las secuencias de DNA que se pretenden patentar deben distinguirse de sus correlatos naturales,

ya sea porque se trate de una secuencia purificada, o porque forme parte de un vector o de una molécula recombinante (Doll, 1998). A todos los efectos prácticos las secuencias de DNA obtenidas en el laboratorio son equivalentes a las naturales, y así algunos productos de interés comercial, como son la hormona del crecimiento, la insulina y el interferón alfa, se obtienen hoy mediante la aplicación de patentes relativas a la clonación de genes. Pero las patentes no alcanzan tan sólo a aquellos productos que cumplen de sobras la condición de la utilidad. Con las ESTs aparecen también secuencias del DNA que no se sabe ni remotamente para qué sirven y que, aun así, pretenden patentarse.

En otro lugar (Cela Conde, 1997) he comentado las técnicas relacionadas con ese tipo de iniciativas como, por ejemplo, la de búsqueda de genes "causantes" de enfermedades. Por resumir una historia larga y compleja, lo que se hace es, en esencia, identificar por un lado genes completos en algunos organismos-tipo, como las bacterias o la levadura. Paralelamente, en el genoma humano de quienes padecen enfermedades hereditarias se buscan las ESTs de las que llevamos tiempo hablando, y que son segmentos cortos de DNA. A partir de ahí tenemos, por un lado, secuencias largas y completas de DNA formando los genes de los organismos-tipo y, por otro, cadenas muy cortas de DNA humano (las EST). Si esas cadenas cortas coinciden con algunas de las partes de los genes conocidos de los organismos-tipo, se supone que hemos identificado el gen humano homólogo al del organismo-tipo, y que las diferencias entre uno y otro serán las responsables de la enfermedad humana.

Existen, sin embargo, algunos problemas metodológicos en el hallazgo de genes humanos por este procedimiento, problemas que abarcan prácticamente toda la cadena de los razonamientos.

En primer lugar, se postula la presencia de un gen en un organismo-tipo cada vez que se identifica una banda con efectos funcionales para la producción de proteínas. Esa atribución del carácter de gen es automática, y desde luego muy rápida⁷. Como dice Oliver (1996), no se

⁶).Fried y Watson (1998) entienden que el punto de vista de Heller y Eisenberg es demasiado pesimista. porque los intereses de los dueños de las patentes y de los que pretenden desarrollarlas son los mismos. Ver la réplica de Heller y Eisenberg que figura a continuación de la carta de Fried y Watson.

⁷ La tasa diaria de descubrimientos admitida por la European Union Yeast Genome Sequencing Network es de 40 al

sabe nada de la función de al menos la mitad de esos nuevos genes descubiertos: se concluye que son "genes" porque se identifican como fragmentos que son leídos por el ácido ribonucleico.

Otro problema aparece al comparar los genes de los organismos-tipo y los humanos. Incluso suponiendo que ambos genes supongan la síntesis de la misma proteína (cosa que está por confirmarse en la mayoría de los casos), esas proteínas pueden luego cumplir papeles muy distintos, con la que la homología desaparece. Un ejemplo muy ilustrativo de ese fenómeno es el de la búsqueda por parte del equipo de Richards Myers y Anna-Elina Lehesjoki del gen "causante" de la epilepsia EPMI por medio de la comparación con genes homólogos de organismos-tipo (Pennacchio et al, 1996). Resultó ser un gen cuya función ya se conocía: codifica la proteína cistatina E. La duda se plantea al tener en cuenta que la cistatina E no parece tener conexión ninguna con los mecanismos conocidos de la epilepsia (O'Erien, 1996). Regula una cierta actividad de la proteasa dentro de todas las células, mientras que los procesos epilépticos tienen que ver con una interestimulación excesiva de las neuronas. El por qué queda afectado el cerebro por la ausencia de cistatina E se desconoce. Lo único obvio es que el valor funcional de esa proteína es bien diferente en el organismo-tipo y en el cerebro del ser humano.

Existe un error muy extendido en la consideración de los genes homólogos. Como genes idénticos, cuando no lo son. El hecho de que un gen esté presente en dos organismos diferentes no significa ni mucho menos que cumpla las mismas funciones. En la página web que la organización HUGO mantiene para aclarar conceptos, Lisa Stubbs, investigadora del Oak Ridge National Laboratory que tiene a su cargo un programa de comparación de los genomas de ratones y seres humanos, lo aclara muy bien:

"Las diferencias entre ratones y humanos no están en el número de genes que albergamos cada uno, sino en la estructura de los genes y en

la actividad de sus productos proteínicos. Gen por gen, somos muy semejantes a los ratones. Pero lo que realmente importa es que se suman alrededor de 100.000 sutiles cambios para hacer diferentes organismos (...) Un gen puede producir más o menos proteína en diferentes células y en distintos momentos, en respuesta a claves del desarrollo o a señales ambientales, y muchas proteínas pueden cumplir funciones dispares en varios contextos biológicos." (Human Genome News, 1996)

Se trata de una advertencia contenida ya en el principio de la relatividad de la teoría genética de Ernst Mayr (1983), que establece el valor selectivo cambiante de los genes. Un mismo gen puede conferir una gran aptitud biológica en un contexto genético y ser virtualmente letal en otro. La clave de cualquier secuencia genética está, pues, en el conocimiento que se tenga respecto de sus efectos funcionales. En principio eso es algo ya cubierto por los requisitos de la Patent and Trademark Office de los Estados Unidos: cualquiera que acuda a ella con una secuencia del DNA humano debe demostrar su operatividad terapéutica si pretende patentarla. La aplicación de ese principio ha sido crucial en un asunto relacionado con el National Institutes for Health, el ejemplo quizá más conocido del abuso en el intento de patentar secuencias de DNA.

Los National Institutes for Health (NIH) instaron en 1992 a su investigador Craig Venter a solicitar la patente de miles de secuencias cortas de DNA complementario. Se trataba de una mera identificación de la secuencia de las bases nitrogenadas, obtenida de forma automática y sin la menor pista de cuáles podrían ser sus funciones, pero en septiembre de 1993 los NIH habían presentado instancias para 6.122 patentes que reclamaban tanto el gen completo del que formaba parte el fragmento de DNA como las proteínas, desconocidas por supuesto, que pudiese codificar dicho gen (de Stefano, 1996). Desde científicos como James Watson, el codescubridor de la estructura del DNA, a ONGs y organizaciones religiosas del mundo entero consideraron que el NIH había llegado a un límite en el abuso de la patente de cosas que ni remotamente se podían considerar como "útiles", salvo para el bolsillo de quien obtuviese los derechos, con el agravante de que eso se hacía, además, en nombre del Gobierno de los

día, es decir, 40 veces la tasa de los pasados 40 años (Oliver, 1966; Jordan y Collins, 1996).

⁸ Oliver (1996) indica el caso de la proteína Nifs de fijación del nitrógeno en las bacterias que realizan ese proceso. Nifs está presente también en otros organismos, como E. coli, que no fijan nitrógeno de la atmósfera y, por tanto, su función en ellos es otra distinta.

Estados Unidos. El propio Craig Venter abandonó los NIH, declarando que había sido forzado por la agencia gubernamental a presentar las patentes y sintiéndose tratado "como un paria" (Beardsley, 1998). La Patent and Trademark Office, por su parte, rechazó el intento y se negó a inscribir las secuencias basándose en que, por un lado, no tenían utilidad demostrada alguna y, por otro, constituían algo obvio, ya que se trataba de un material que podía hallarse en los bancos de datos genéticos disponibles (Dan, 1992). Dos años más tarde, los NIH decidieron suspender ese tipo de solicitud de patentes (Anderson, 1994) pero otras empresas privadas han seguido por el camino abierto, toda vez que la Patent and Trademark Office volvió a admitir en 1997 patentes sobre ESTs. Así, el consorcio de la compañía británica SmithKline Beecham y la estadounidense Human Genome Sciences pretende secuenciar y patentar todo el genoma humano que les sea posible, y en 1996 había secuenciado ya 850.000 fragmentos cortos o largos de DNA extraídos de cerca del 85% del genoma humano (Caplan y Merz, 1996).

La cuestión de la utilidad de las secuencias para las que se solicitan patentes tiene, sin embargo, otra cara que pusieron de manifiesto los participantes en la audiencia sobre biotecnología organizada por la Patent and Trademark Office estadounidense en 1994. La sesión tuvo lugar en San Diego (California) el 17 de octubre de ese año, presidida por Bruce Lehman, director general de la PTO, y participaron en ella hasta cincuenta y siete políticos, expertos y representantes de la industria biotecnológica (Patent and Trademark Office, 1994). Como es lógico, los asuntos planteados fueron muchos, y reflejan bastante bien el punto de vista opuesto al de las organizaciones cívicas y religiosas que pretenden poner trabas a la patente de organismos vivos. Por lo que hace a la cuestión de la utilidad exigible en cualquier solicitud de patente, fueron varios los participantes que se quejaron de los requisitos demasiado rigurosos, a su entender, de la PTO estadounidense.

¿Qué quiere decir que un producto cuya patente se solicita es "útil"? Y, sobre todo, ¿cómo se demuestra que es así? Porque "útil" puede significar ¿con aplicaciones de diagnóstico o terapia?, pero aún falta precisar cuáles son las exigencias a la hora de demostrarlo. El criterio de la PTO en los últimos años ha sido el de

exigir pruebas clínicas acerca de los efectos en seres humanos. Varios de los asistentes a la audiencia, como William Rastetter, presidente de la IDEC Pharmaceuticals, alegaron que esas pruebas van en contra de los intereses de las empresas pequeñas de biotecnología, por la caras y difíciles que resultan. Bill Kennedy, abogado de una firma especializada en patentes, planteó los agravios comparativos de la ley estadounidense en ese aspecto, más exigente que las normas europeas y japonesas, que tienen como requisito la "aplicación industrial" en lugar de la "utilidad". Kennedy aludió a las patentes rechazadas en Estados Unidos por falta del criterio de utilidad mientras el mismo producto obtenía patentes japonesas o europeas al resultar de aplicación industrial. La diferencia es de especial aplicación en el caso de las investigaciones básicas, que se llevan a cabo en condiciones que no permiten la experimentación clínica ni con animales ni con seres humanos. Martin Simpson, de la Office of Technology Transfer de la universidad de California abundó en esa opinión, añadiendo sus propias dudas acerca de la que significa "prueba de la operatividad de las invenciones terapéuticas para los humanos". Simpson se preguntó por qué no son la bastante predictivos los datos obtenidos *in vitro*, o los que se logran mediante la experimentación con animales (Patent and Trademark Office, 1994).

Como vemos, los intereses de la industria farmacéutica, de las empresas biotecnológicas, de los investigadores y de las organizaciones que hablan en nombre de la sociedad en general son, en gran medida, opuestos. En un intento de terciar en el conflicto, la Human Genome Organisation (HUGO) lanzó en 1995 una advertencia sobre la patente de secuencias de DNA cuyo sumario es el siguiente:

"HUGO (The Human Genome Organisation) se lamenta de que la patente de secuencias parciales y no caracterizadas de DNA complementario premie a quienes llevan a cabo descubrimientos rutinarios y penalice a quienes determinan su función biológica o su aplicación. Un resultado así impediría el desarrollo de medios de diagnóstico y terapéuticos, lo que va claramente en contra del interés público. HUGO se dedica también al suministro inmediato de la información genética acelerando así la investigación generalizada de los aspectos funcionales

de los genes. Este manifiesto explica nuestras preocupaciones." (HUGO, 1995)⁹

Tanto el consejo de la us National Academy of Sciences como el National Institutes of Health se han unido al espíritu de la declaración del HUGO, protestando por la decisión de la Patent and Trademark Office de 1997 de volver a aceptar patentes de ESTs. Las críticas recibidas por ese tipo de iniciativas y el interés por su propia imagen ha llevado a que compañías de biotecnología como la Human Genome Sciences, el miembro americano del cártel formado con la Smithkline Beecham, hayan intentado calmar las aguas. En abril de 1996 la Human Genome Sciences anunció la solicitud de tres patentes sobre genes completos del genoma humano. En una nota de prensa firmada por William Haseltine, presidente de la HGS, se enfatizaba el hecho de que se trata de genes completos, cuya función es conocida, y cuya utilidad terapéutica está apoyada experimentalmente (Human Genome Sciences, 1996).

El manifiesto del HUGO expresa muy claramente qué debe entenderse por "útil", es decir, algo de "resultados terapéuticos conocidos". Aún queda abierto, no obstante, un agujero por el que se cuela un uso tergiversado de las patentes: el de la homología entre los genes de diversas especies. El caso más ejemplar al respecto es, a mi juicio, el del "gen de la obesidad". Como se recordará, en el año 1994 se produjo el descubrimiento por parte de Friedman y colaboradores, que mereció honores de portada en la revista *Nature*, del gen mutante *ob*, responsable, en los ratones, de una obesidad patológica (Zhang et al., 1994)¹⁰. Los autores comenzaban su artículo con estas palabras: "La obesidad es el desorden nutricional más común en las sociedades occidentales (...) Aunque la obesidad se considera a menudo un problema psicológico, existen evidencias de que el peso del cuerpo está fisiológicamente regulado." Esa frase puede ser cierta incluso si no hay relación de homología alguna entre el gen *ob* del ratón y el de los

seres humanos. Pero los autores dejaban muy claro que tal homología existe: "Presentamos aquí la clonación y secuenciación del gen *ob* del ratón y su homólogo humano (...) La secuencia predicha de aminoácidos entre humano y ratón es idéntica en un 84% y tiene los rasgos de una proteína secretada." Sin embargo, incluso quienes aplaudieron el hallazgo del gen *ob* no dejaron de apuntar ciertas precauciones. Por ejemplo, Nakamura, quien calificó la clonación de *ob* de "un punto y aparte en la investigación de la obesidad" también advirtió que "será particularmente interesante determinar el papel del homólogo humano del gen del ratón *ob* (...)" (Nakamura, 1995). El propio comentario de *Nature* a la primera publicación del gen *ob* estaba lleno de cautelas sobre la necesidad de relacionar los hallazgos del equipo de Friedman con la producción efectiva de proteínas, ya que todo lo que se tenía era el gen clonado y la suposición acerca de sus relaciones con la obesidad humana.

Pues bien, al margen de todas estas esperanzas y cautelas, la compañía Amgen pagó en febrero de 1995 a la Rockefeller University 20 millones de dólares (con el compromiso de llegar hasta 80 millones más) por los derechos exclusivos para desarrollar productos basados en el gen de la obesidad. Se trata de una suma bien considerable, pero esa inversión quedó compensada de sobras gracias al aumento de la cotización de las acciones de Amgen, que alcanzó una suma de 600 millones de dólares en un solo día, el 26 de julio de 1995. El por qué de esa repentina fiebre compradora se explica si tenemos en cuenta que cuarenta y ocho horas después, el día 28 de julio, se publicaron en *Science* hasta tres artículos remitidos por grupos de investigación independientes que mostraban los efectos de la pérdida de peso en ratones tanto obesos como normales a los que se les inyectaba la proteína *ob* (vid. Barinaga, 1995)¹¹. y todo ese revuelo financiero se produjo sin necesidad de haberse indicado ni remotamente cuáles son las funciones que puede llegar a cumplir el gen *ob* en los seres humanos. Tal como dice Ruth Harris, "hace falta mucho más trabajo sobre los niveles de la proteína *Ob* en los

⁹ El manifiesto fue redactado por el Dr. C. Thomas Caskey (President of HUGO), la Prof. Rebecca S. Eisenberg (University of Michigan Law School), el Dr. Eric Lander (Whitehead Institute) y el Prof. Joseph Straus (Max Planck Institute), y aprobado por el consejo del HUGO.

¹⁰ Los genes son el 5.501.969, de la Human Osteoclast-Derived Cathepsin, el 5.504.003, de la Human Macrophage Inflammatory Protein-4 (MIP-4), y el 5.506.133, de la Human Superoxide Dismutase-4.

¹¹ El asunto planteó una polémica acerca del acceso privilegiado a la información sobre las investigaciones que van a publicarse y quedan, teóricamente, bajo custodia (vid. Macilwain, 1995).

seres humanos para entender el papel que juega en la obesidad" (Barinaga, 1995). y hasta la fecha no parece que esos trabajos den fruto. L. Arthur Campfield, de Hoffmann-La Roche, compañía que ha adquirido los derechos de *diabetes*, uno de los cinco genes identificados como "causantes" de la obesidad, reconoce que han encontrado las versiones humanas de esos cinco genes pero, "hasta la fecha, por mucho que hemos buscado mutaciones en esos genes, no las hemos encontrado."¹²

Hay una moraleja evidente en el asunto del gen *ob*: para hacer negocios no es preciso disponer de un conocimiento sólido y preciso acerca de las funciones de los genes humanos que se van clonando. Las expectativas se bastan por sí solas para generar volúmenes de plusvalía más que considerables. Los resultados de las patentes contribuyen en una medida cada vez más importante al negocio de compañías que tienden a ser gigantescas. La unión prevista de Glaxo y SmithKline supondrá una empresa con un volumen de negocio que supera el producto nacional bruto de 143 países (Enriquez, 1998). Así que, en el fondo, la patente de genes humanos se basa en algo tan antiguo como la propia naturaleza de nuestra especie, en la tentación de las apuestas con un balance de costes y beneficios atractivo. Unos pocos aciertos (una terapia para alguna enfermedad muy extendida, por ejemplo) pueden compensar de sobras todos los demás fiascos.

REFERENCIAS :

- Anderson, C. (1994), "NIH Drops Bid for Gene Patents". *Science*, 263: 909.
- Aston, D.J. (1996), "Genes, Patents and Insurance". *Nature*, 379: 672. Barinaga, M. (1995), "Obese Protein Slims Mice". *Science*. 269: 475-476.
- Beardsley, (1998), "An Express Route to the Genome?". *Scientific American*, August 1998 (<http://www.sciam.com/1998/0898issue/0898pr ofile.html>)
- Butler, D. (1998), "World Bank calls for a fairer deal on patents and knowledge". *Nature*, 395: 529.
- Caplan, A.L. y Merz, J. (1996), "Patenting gene sequences". *British Journal of Medicine*, 312 (7936).
- Carey, N.H. (1996), "Why Genes Can Be Patented". *Nature*, 379: 484.
- Caskey, C.T. y Williamson, A.R. (1996), "Merck, SmithKline and patents". *Nature*, 381: 360.
- Cela Conde, C.J. (1997), "Genes, causas y patentes. El callejón tortuoso del Proyecto Genoma Humano". *Revista de Derecho y Genoma Humano*, 6: 169-185.
- Cook-Deegan, R.M., Walters, L. Goldstein, D. y McCormack, S. (1996), "Ownership of human genes". *Nature*, 382: 17-18.
- Dan, C (1992) "First Round Lost in Battle to Patent Genes", *New Scientist*, 3 October 1992, p. 7.
- Dausset, J. y Cann, H. (1994), "Our Genetic Patrimony". *Science*, 264: 1991.
- Davison, F. (1996), "Gene Patenting". *Nature*, 379: 111. de Stefano, P. (1996) "Genomics 101. The Xs and Ys of legal rights to genetic material". *Intellectual Property Magazine*, diciembre de 1996 (<http://www.ipmag.com/dec96.html>)
- Dickson, D. (1996d), "Whose Genes Are They Anyway?". *Nature*, 381: 11-14.
- Doll, J.J. (1998), "The Patenting of DNA". *Science*, 280: 689-690. Ducor, P. (1997), "Are patents and research compatible?". *Science*, 387: 13-14.
- Eisenberg, R. (1994), "Technology Transfer and the Genome Project: Problems with Patenting Research Tools". *Risk; Health, Safety and Environment*. 5: 163 (<http://www.fplc.edu/risk/vol15/spring/Eisenber.htm>)
- Elliston, K. (1996), "Merck Gene Index Project" *Human Genome News*, 7 (5):1, enero-Marzo 1996.
- Enriquez, J. (1998), "Genomics and the World's Economy". *Science*, 281: 925-926.
- Fried, A.H. y Watson, M.E. (1998), "Patenting Genes". *Science*, 281: 517. Gardner, W. y Rosenbaum, J. (1998), "Database Protection and Access Information". *Science*, 281: 786-787. Gibbs, W.W. (1996), "La obesidad". *Investigación y ciencia*, 241: 70-77. Grupo de trabajo

¹² Citado por Gibbs (1996, p. 72).

- sobre las percepciones públicas de la biotecnología (1996), "Las Patentes en Biotecnología". *Boletín de la EFB (European Federation of Biotechnology)*, 1 (2a edición): 1-4.
- Harry, D. (1994), "The Human Genome Diversity Project: Implications for Indigenous Peoples". *Abya Yala News (Quarterly journal of the South and Meso American Indian Rights)*, Winter 1994, Vol. 8, No.4 <http://aises.uthscsa.edu/natnet/archive/nl/9503/0170.html>.
- Harry, D. (1995), "Patenting Of Life and Its Implications For Indigenous Peoples". *Institute for Agriculture and Trade Policy; Intellectual Property Rights*, 7, January 1995 (www.igc.apc.org/iatp/ipr-info7.html)
- Heller, M.A. y Eisenberg, R.S. (1998), "Can patents Deter Innovation? The Anticommons in Biomedical Research". *Science*, 280: 698-699.
- HGS (1996), "Human Genome Sciences Issued Three U.S. Human Gene Patents". (<http://www.hgsi.coln/news/press/96-04-16-patents.html>)
- HUGO (1995), "Statement on Patenting of DNA Sequences". (www.ornl.gov/TechResources/HumanGenome/archive/hugo.html)
- Human Genome News (1996), "Genetic Privacy and Property: Perspectives from Capitol Hill", 8 (1), julio-septiembre de 1996. (<http://www.ornl.gov/TechResources/Human-Genome/publicat/hgn/v8n1/03capebi.html>)
- Lehmlan, S. (1996), "Anthropologist cleared in patent dispute". *Nature*, 380: 374.
- Levobitz, R.M. (1996), "Ownership of human genes". *Nature*, 382: 17
- Macilwain, C. (1995), "Embargo System Under Siege on Wall Street over Obesity Gene". *Nature*, 376: 374.
- Macilwain, C. (1998), "When rethoric hits reality in debate on bioprospecting". *Nature*, 392: 535-540.
- Marshall, E. (1996), "Patent Office Faces 90-Year Backlog". *Science* 272: 643.
- Masood, E. (1996), "Gene tests: who benefits from risk?". *Nature*, 379: 389-392.
- Mayr, E. (1983), *Animal, Species and Evolution*. Cambridge, Harvard University Press.
- Moss, G. y Cohen, S. (1994), "Time to abandon Brussels' bind on patents". *Nature*, 372: 384.
- Nakamura, M.T. (1995), "Another obese gene function". *Nature*, 374: 124
- Nature (1996), "One way out of a patent quagmire". *Nature*, 381: 175
- Nature (1997), "Academy backs calls for caution on gen sequence patents". *Nature*, 387: 840.
- Nature (1997), "Euro-vote lifts block on biotech patents". *Nature* 388: 314.
- O'Brien, C. (1996), "Gene Perplexes Epilepsy Researchers". *Science*, 271: 1672.
- Patent and Trademark Office (1994), "Transcripts of the public hearing on the patenting of biotechnological inventions before the United States Department of Commerce Patent and Trademark Office" (<http://www.uspto.gov/web/offices/com/hearings/biotech/biotrans.html>)
- Pennacchio, L.A., Lehesjoki, A. E., Stone, N.E., Willour, V.L., Virtaneva, K., Miao, J., D'Amato, E., Ramirez, L., Faham, M., Koskimieni, M., Warrington, J.A., Norio, R., de la Chapelle, A., Cox D.R. y Myers, R.M. (1996), "Mutations in the Gene Encoding Cystatin B in Progressive Myoclonus Epilepsy (EPM1)". *Science*, 271: 1731-1734.
- Poste, G. (1995), "The case for genomic patenting". *Nature*, 378: 534-536.
- Price, R. y Cohen, S. (1994), "A moral question for patent legislation". *Nature*, 369: 589.
- RAFI (1993) "Patents, Indigenous Peoples, and Human Genetic Diversity", RAFI Communique, Rural Advancement Foundation International, Ottawa, Canadá (mayo de 1993)
- RAFI (1994), "The Patenting of Human Genetic Material". RAFI Communique, Rural Advancement Foundation International, Ottawa, Canadá (enero/febrero de 1994)
- Sagoff, M. (1996), "Animals as Inventions: Biotechnology and Intellectual Property Rights", *Institute for Philosophy and Public Policy* vol. 16, no.1 (Winter 1996) (<http://epn.org/ippp/sagoff.html>)
- Shapiro, D. (1996), "Ethics of Genomic Patenting". *Nature*, 379: 294
- Silverstein, H. y Tallent, W. (1992), "A Question of Ownership-Patent Rights on Genome

Maps Clarified". *Probe. Newsletter for the USDA Plant Genome Research Program*, vol. 2 no.3, otoño de 1992. (<http://www.nalusda.gov/pgdic/Probe/v2n3/aques.html>)

Stubb, L. (1996), "How closely related are mice and humans?". En *Human Genome News. Genome FAQs*, July-September 1996; 8 (1) (<http://www.ornl.gov/hgmis/publicat/hgn/v8n1/16faq.html>)

Taubes, G. (1995), "Scientists Attacked for 'Patenting' Pacific Tribe" *Science*, 270: 1112.

Wadman, M. (1996), "Commercial interests delay publication". *Nature*, 379: 574.

Williams, N. (1997), "European Parliament Backs New Bipotent Guidelines". *Science*, 277: 472.

Williamson, A.R. y Elliston, K.O. (1994), "Ownership and human genome". *Nature*, 372: 10.

Zhang, Y., Proenca, R., Maffei, M., Barone, M., Leopold, L. y Friedman, J.M. (1994), "Positional Cloning of the Mouse Obese Gene and Its Human Homologue". *Nature*, 372: 425-432.