

# PERSPECTIVAS ACTUALES DE LA GENÉTICA HUMANA

DR. JOSÉ ANTONIO ABRISQUETA  
Departamento de Fisiopatología y Genética Molecular Humana  
Centro de Investigaciones Biológicas. C.S.I.C. Madrid

## **Antecedentes.**

La principal causa de morbilidad y de mortalidad en la primera mitad del siglo XX fueron las enfermedades infecciosas. Con el descubrimiento de los antibióticos y la mejora de las medidas higiénico-sanitarias, la patología infecciosa ha ido perdiendo protagonismo en los países industrializados. Como consecuencia de todo ello, a finales del siglo XX, aparecen las enfermedades genéticas o con un claro componente genético como una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo occidental. En efecto, la importancia de la genética, ciencia de la variación biológica, se hace progresivamente más patente a medida que una sociedad avanza en su desarrollo económico. Las afecciones genéticas vienen a constituir la nueva barrera con la que debe enfrentarse la medicina y la sociedad.

El Primer Congreso Internacional de Genética Humana, celebrado en Copenhague en 1956, coincidió con el "boom" que supuso el conocimiento del número correcto (46) de cromosomas del hombre, gracias a los trabajos de Tjio y Levan, quienes tuvieron la oportunidad de presentar sus preparaciones en dicho Congreso. Este descubrimiento marcó un hito histórico en el devenir de la Genética Humana (Abrisqueta, 1987). Tres años después, en 1959, Lejeune y colaboradores publicaron la primera anomalía cromosómica humana, descubierta en un grupo de niños afectados de "mongolismo", es decir, del síndrome anteriormente descrito por Langdon Down, en 1866.

En la década de los 60, se fueron conociendo nuevas anomalías humanas, al tiempo que se iban sucediendo nuevos métodos de estudio, particularmente en el ámbito de la citogenética. Por esa época, comenzaron a

darse los primeros pasos de un nuevo capítulo de la Genética Humana, como es la genética prenatal. En los años 70, al tiempo que asistimos a las primeras reuniones internacionales sobre el mapa de los cromosomas humanos, en las que se trataba de asignar genes a diferentes "loci" cromosómicos, comprobamos la proliferación de técnicas de bandas cromosómicas y el auge de la genética bioquímica en el análisis de los errores congénitos del metabolismo, que en España comenzó a aplicarse hacia 1968. En 1980, se iniciaron los primeros estudios diagnósticos combinando los polimorfismos moleculares, conocidos como polimorfismo de fragmentos de restricción (RFLPs), y las sondas en aquel entonces aisladas. En los últimos 20 años hemos asistido realmente a una revolución en el campo de la Genética Humana, gracias a la introducción de las técnicas de genética molecular en el ámbito de la Biomedicina, y a su aplicación en la clínica.

Esta nueva tecnología ha renovado en gran medida el concepto de diagnóstico, e incluso la terapéutica de un número cada vez mayor de enfermedades, cuyos mecanismo etiopatogénicos y bioquímicos estamos descubriendo día tras día. Las publicaciones científicas bombardean constantemente con el descubrimiento de nuevos genes responsables de enfermedades, nuevos métodos de diagnóstico e incluso nuevas perspectivas de tratamiento. Poco a poco vamos conociendo las alteraciones moleculares que subyacen no sólo en trastornos catalogados clásicamente como hereditarios, caso del síndrome de Down, la fibrosis quística, etc., sino aquellas que son responsables de procesos mucho más complejos, como el cáncer, la diabetes o la esquizofrenia. Conocer el defecto genético, nos permite llegar al diagnóstico definitivo de un proceso, a construir modelos animales de esas enfermedades, sobre los que ensayar nuevas pautas de tratamiento, como en el caso de la trisomía del cromosoma 16 murino para el síndrome de Down. En la actualidad, el diagnóstico por tecnología molecular ocupa ya un lugar importante en la práctica médica habitual. Se habla hoy de una "nueva genética", queriendo con ello significar los constantes y espectaculares avances que se van logrando en esta disciplina biomédica, que obligan a una revisión y a un nuevo planteamiento de la genética llamada clásica, que llega incluso a cuestionarla en determinados aspectos.

## **Proyecto Genoma Humano.**

En este contexto emerge con luz propia el Proyecto Genoma Humano (PGH), que constituye la mayor aventura científica de la biología humana y el mapa genético que va a conocerse, a través de ese proyecto, establecerá una base importante de la medicina del futuro. El PGH es un proyecto internacional cuyo objetivo final es obtener una descripción completa del genoma humano, a través de la secuenciación del DNA. Una vez que se ha completado ya la secuenciación del genoma mitocondrial humano, el genoma que se investiga es el genoma nuclear. Dada la escala del esfuerzo que el proyecto supone, representa lo que podríamos considerar el primer proyecto de "gran ciencia" en biología.

El término *genoma humano* se utiliza para describir la totalidad de la información genética (contenido de DNA) de las células humanas. En realidad, engloba a dos genomas: un genoma complejo, nuclear, y un genoma sencillo, mitocondrial. El genoma nuclear proporciona la gran mayoría de la información genética esencial, que en su mayor parte es responsable de especificar la síntesis de polipéptidos en los ribosomas citoplasmáticos. Las mitocondrias poseen sus propios ribosomas y los escasos genes codificantes de polipéptidos que contiene el genoma mitocondrial, producen mRNA que son traducidos por los ribosomas mitocondriales. El genoma nuclear, que contiene más del 99 % del DNA celular, tiene un total de 3000 Megabases (Mb) que se reparten entre los 46 cromosomas, 22 pares autosómicos diferentes y dos cromosomas sexuales, que pueden ser diferenciados fácilmente gracias a la aplicación de técnicas de bandeado cromosómico. El número de genes que contiene el genoma nuclear se estima en un rango que oscila entre 30.000 y 150.000 (Pennisi, 2000). El genoma mitocondrial humano está definido por un solo tipo de DNA circular bicatenario (cromosoma mitocondrial o cromosoma 25). Su secuencia de nucleótidos ha sido ya completamente establecida y consta de 16.569 pares de bases de longitud (Anderson y col. 1981), que contienen 37 genes. Cada mitocondria tiene varios de esos cromosomas circulares, y el número de mitocondrias varía con el tipo de célula y el estado funcional. A diferencia de su

equivalente nuclear, el genoma mitocondrial humano es extremadamente compacto, aproximadamente el 93 % de la secuencia de su DNA es codificante. En el genoma nuclear, el porcentaje de DNA codificante es solamente del 3 %, el 97 % restante, cuya importancia es motivo de controversia, ha sido denominado impropriamente "DNA basura". Se ha comprobado, sin embargo, que desempeña un papel decisivo en la función normal del genoma, en la reparación y en la regulación, y quizás hasta en la evolución de los organismos multicelulares (Nowak, 1994). Por otro lado, los borradores de los proyectos público y privado del genoma humano han revelado que todos los humanos somos idénticos en un 99,8%.

Pues bien, el mapa genético humano que se va a conocer a través del PGH va a constituir una base importante de la medicina del futuro, que puede transformar toda la práctica médica, hasta el punto de que la medicina del siglo XXI, como se ha dicho (F. Valdivieso, 1998), se basará en la genética molecular. El PGH aspira a establecer la secuencia nucleotídica de todos los genes que componen el genoma humano, con el fin de determinar, entre otras cosas, cuáles son los responsables de las diferentes enfermedades hereditarias y de los distintos rasgos o caracteres del hombre (Abrisqueta, 1993).

La principal justificación del PGH es la adquisición de información fundamental relativa a nuestra constitución genética, que pueda aumentar nuestra comprensión científica básica sobre la genética humana y el papel de los genes en la salud y en la enfermedad. El principal estímulo científico que ofrece el PGH tiene relación con la construcción de mapas genéticos y físicos de alta resolución del genoma humano, un preludio del mapa físico definitivo, el de la secuenciación completa del genoma humano. El *mapa genético* (qué genes existen) es un mapa de ligamiento que indica el orden y las distancias relativas medidas en centimorgans (cM), que es la unidad de distancia derivada de la frecuencia de recombinación entre marcadores genéticos. El *mapa físico* (dónde están situados) es aquel en el que las distancias entre los lindes identificables se expresan en número de pares de bases o nucleótidos . El *mapa citogenético* viene a ser un mapa físico de baja resolución, pero muy útil

para la localización de segmentos de DNA responsables de una determinada disfunción o anomalía. La resolución de los cromosomas bandeados es de alrededor de 5 Mb en cromosomas metafásicos y de 2-3 Mb en cromosomas profásicos. Con todo ello se pretende obtener el mapa de la secuenciación nucleotídica completa de los cromosomas humanos (cuáles son las bases que componen los segmentos de DNA implicados en los genes). Se anunció la obtención de un "borrador de trabajo" del genoma humano para la primavera del año 2000 y una versión "altamente precisa y exacta" para el 2003 (E. Marshall, 1999). En realidad, el primer capítulo del "Libro de la Vida", como se ha llamado al genoma humano, constituyó la secuenciación del cromosoma 22, obtenida por un consorcio internacional de grupos de investigación (Dunham y col. 1999). Posteriormente, se secuenciaron los cromosomas 5, 16 y 19 (28-04-2000) y el cromosoma 21 (18-05-2000). Finalmente, el 26 de Junio de este año, en una histórica declaración, el presidente Bill Clinton, acompañado por los directores de los programas público (Francis Collins) y privado (Craig Venter) del genoma humano, anunciaron la consecución de un borrador casi completo del "manual de Instrucciones" del cuerpo humano, que es el genoma humano. Existe un compromiso, a su vez, para obtener mapas y secuencias completas de los genomas de diversos organismos modelo, y desarrollar técnicas auxiliares incluyendo análisis de datos. Se está dedicando también una especial atención a los aspectos éticos, legales y sociales y al apoyo de la transferencia de tecnología a la comunidad médica.

La cartografía y secuenciación del genoma humano ofrecerá una cantidad masiva de información, que después necesitará tiempo para interpretarla.. La secuenciación completa del genoma humano es sólo el comienzo, no el final de la investigación. Con el listado de pares de bases del DNA todavía sabremos poco de la localización de genes (Abrisqueta, 1996), y mucho menos de la forma en que éstos operan. Para que la información obtenida, a partir de esa secuenciación, sea valiosa hay que saber qué representa cada sucesión de letras. Hay que pasar de la secuencia del DNA a su función biológica, hay que conocer qué productos sintetizan esos genes y cómo actúan en la regulación de todo el organismo (Oliver, 1996). Después de la secuencia genómica, los retos incluyen identificar los genes, predecir las

proteínas que codifican, determinar cuándo y dónde se expresan los genes y las proteínas y cómo interactúan y cómo los perfiles de esa expresión e interacción cambian en respuesta a los agentes ambientales. Es la era denominada postgenoma, que implica el paso del conocimiento del *genoma*, a la investigación del *proteoma*, es decir, el análisis de las proteínas expresadas en los diferentes tipos de células (Kahn, 1995; Pennisi, 1996). En la actualidad adquiere creciente importancia el estudio del proteoma (proteómica). En el genoma se estudian los genes, pero las proteínas son las que funcionan y en las enfermedades disfuncionan. El análisis del proteoma es la tentativa para capturar el perfil de las proteínas de un organismo o de un tejido en un momento dado. La tarea de desentrañar las funciones de los 30.000-150.000 genes humanos exigirá un esfuerzo mucho mayor que el dedicado a su identificación, tal vez diez veces mayor o más (Maddox, J. 1999). Convertir el conocimiento así adquirido en medicinas útiles, será una tarea adicional.

En cualquier caso, el producto final de todo este proyecto será un mapa de referencia y secuencias que constituirá el libro de consulta para la biología humana y la medicina de los siglos venideros (Abrisqueta, 1999), y establecerá las bases de lo que algunos han bautizado como *medicina predictiva* y *medicina genómica*, aunque el término predictiva necesite alguna matización (Berg y col. 1995). En efecto, la predisposición genética o susceptibilidad de una persona a una enfermedad no predice que vaya a contraer necesariamente dicha enfermedad. La información sobre la estructura de los genes será utilizada para explorar su función y su regulación (genómica funcional). Esta información proporcionará las explicaciones necesarias para entender los procesos biológicos en el hombre (Editorial. Nature Genetics. 1997). A medida que las técnicas de cribado de mutaciones se desarrollen, se espera que se altere de manera radical la estrategia actual de asistencia médica, de un modelo que intenta tratar la enfermedad en sus fases avanzadas, a un modelo preventivo, basado en la identificación de los riesgos de cada individuo. Con todo, aunque los datos recogidos por el PGH tendrán sin duda valor médico, algunas de las más importantes aplicaciones en medicina, sobre todo las anomalías de tipo multifactorial, las enfermedades complejas, pueden tardar en desarrollarse.

## **Genes y factores ambientales.**

Todo este comentario sobre las perspectivas que ofrece el PGH y su proyección en la práctica médica, puede parecerle a alguien excesivamente determinista, como si el ser humano dependiera sólo de sus genes. Sería lo que Clarke (1995) ha denominado la *genetización* de la medicina, es decir, tratar de explicar las diferencias entre individuos y grupos humanos en términos puramente genéticos, lo cual conduce a una exageración de los factores genéticos, con menoscabo de los agentes ambientales. Para una explicación equilibrada de la patología humana, es indispensable prestar atención a los factores sociales y ambientales, así como a los factores genéticos. Nada más lejos de la realidad que ese pretendido determinismo genético, puesto que la realización progresiva del programa genético de un individuo, contenido ya en la célula inicial o cigoto, va a estar mediatizada, en mayor o menor medida, por los agentes peristáticos. El DNA de la célula lleva cifrada, en la secuencia de pares de bases, toda la información para la síntesis de moléculas que determina la forma y función del organismo humano, aunque para su realización dependa del factor ambiente. En efecto, la persona humana, como todo ser vivo, es resultado de la acción convergente de los factores genéticos y de los agentes ambientales, hasta el punto de que los genes y el ambiente constituyen un proceso ontogenético único e irrepetible. Incluso en el caso de los gemelos monocigóticos idénticos, porque algunos pueden no serlo (Emery y Rimoin, 1997), su desarrollo los sitúa en coordenadas espacio temporales algo diferentes, de forma que cada uno genera un proceso ontogenético distinto. Cada uno de ellos es único e irrepetible (Abrisqueta, 1995a). Los agentes ambientales pueden ser factores del ambiente interno, como también factores externos. Los factores ambientales no son sólo los físicos, sino también los culturales, y abarcan desde los agentes físico-químicos que inciden sobre las células, el entorno familiar y social, hasta la estimulación total que recibe el individuo, desde el momento de la concepción hasta su muerte.

"*Conócete a ti mismo*", estaba escrito en un templo de Delfos, hace unos 2400 años. Hasta ahora, esa máxima ha servido bien y ha sido útil para la

humanidad, sin embargo, comenta James Weber, a partir de los 90 y especialmente en el siglo XXI podría ampliarse provechosamente esa filosofía al concepto de "*conoce tu genoma*". Los genes, evidentemente, influyen en el comportamiento e incluso en la personalidad, pero no hasta el punto de que ellos sin más determinen una conducta (Abrisqueta, 1995b). En efecto, existen muchas pruebas que nos demuestran la interacción de los genes con el ambiente y que cuestionan el determinismo genético superficial -¡obré así por culpa de mis genes!- que algunos quisieran imponer. La conducta humana, por ejemplo, en parte está condicionada genéticamente. El comportamiento humano no está en general fijado por los genes, muestra un extraordinario grado de plasticidad fenotípica, se adquiere durante el proceso de socialización, por la enseñanza recibida de otros individuos. Su base está dada por los genes, pero la dirección y el grado de su desarrollo, en su mayor parte son determinados más por tendencias culturales que biológicas. El cerebro, que con sus cien mil millones de neuronas proporciona la base física para el pensamiento, se estructura de acuerdo con la información genética del sujeto y con el ambiente en el que se realiza su desarrollo. Para la aparición de la actividad pensante el cerebro necesita el acceso al mundo, la aportación del ambiente. Por esa razón, podemos decir que el cerebro está construido y mantenido conjuntamente por genes y experiencia. También en la inteligencia, el peso de la herencia es notable en nuestra cultura, aunque deja amplio margen al influjo del ambiente. Los datos sugieren que el cociente de heredabilidad de la inteligencia se sitúa en nuestra sociedad entre 0,40 y 0,60 (Abrisqueta, 1996).

### **Pruebas genéticas y diagnóstico clínico.**

Los rápidos avances en Genética Humana, propiciados en gran medida por el PGH, han dado como resultado la expansión del número y rango de los diagnósticos genéticos, lo cual supone una evolución en la práctica de la medicina. La información obtenida del análisis de la susceptibilidad genética a una determinada enfermedad de un individuo asintomático, permite *predecir* los riesgos de aparición de dicha afección en el futuro. En ese sentido, la genética es una rama inusual de la medicina, ya que muchas de las consultas las

realizan personas fenotípicamente normales. Estas personas quieren saber si sus hijos aún no nacidos estarían afectados, o si es posible que acaben desarrollando los síntomas de una enfermedad de manifestación tardía. El diagnóstico *presintomático* puede descubrir en individuos sanos (*prepacientes genéticos*), la presencia de un gen o genes responsables de enfermedades, y conocer el riesgo de desarrollarlas en el futuro. Además, esos tests pueden revelar información genética no sólo sobre la salud de un individuo, sino también de los miembros de su familia. En efecto, durante siglos, la medicina se ha preocupado de curar y continúa así en la mayor parte del mundo. En la actualidad, sin embargo, la medicina se ha fijado, como último objetivo, prevenir más bien que curar. Pero para prevenir es preciso predecir. Así nació la medicina predictiva, que es el primer acto de la medicina preventiva (J. Dausset, 1995). Por definición, la medicina predictiva estudia a los sujetos sanos,  *futuros pacientes*, e investiga la predisposición a diversas enfermedades y los riesgos de aparición de una afección determinada. Este riesgo puede ir desde la casi certidumbre a la simple probabilidad más o menos elevada. Se suele diferenciar *predisposición* de *presintomático*. Si el test genético identifica una predisposición a una enfermedad, la enfermedad puede o no puede producirse. Por el contrario, un test genético que detecta un desorden presintomático, identifica una condición que ya está presente, aunque sus síntomas aún no se hayan desarrollado (Pokorsky, 1995). Como antes hemos comentado, el término *predictivo*, que denota la detección precoz de un gen que puede más tarde causar una enfermedad, hay que entenderlo con ciertas cautelas. Los agentes ambientales pueden afectar a la expresión de los genes. Aunque algunos tests genéticos predicen con relativa exactitud si un portador desarrollará en el futuro una determinada enfermedad, en la mayoría de los casos la no presencia de una mutación no garantiza estar libre de la enfermedad e incluso cuando se logra identificar los genes responsables de la afección, los factores ambientales pueden ejercer una fuerte influencia en la expresión de esos genes y, en consecuencia, en el desarrollo de la enfermedad.

Durante los últimos años, se ha identificado los genes responsables de numerosos defectos mendelianos, monogénicos, pero la dilucidación de la

base genética de los procesos multifactoriales se ha producido con mayor lentitud. Se considera que, en un individuo, estas enfermedades se originan a partir de la interacción de múltiples genes, cada uno de los cuales posee un efecto menor, con la influencia modificable de factores ambientales. Para caracterizar la expresión fenotípica de los trastornos mendelianos, se suelen utilizar dos conceptos o parámetros. La *penetración*, que es la frecuencia con que se manifiesta un gen en el fenotipo de un portador, y la expresividad, que es la fuerza con que se manifiesta un gen penetrante y se refiere a la gravedad clínica (Abrisqueta, 1996). Las causas de esta variación en la penetración y en la expresividad de un gen pueden ser debidas, bien al efecto del medio genotípico ("genetic background"), bien al medio ambiente, bien a los dos componentes. Por tanto, la presencia de un gen patológico, no es determinante por sí solo de la manifestación o expresión de la enfermedad. Cuanto mayor es el número de genes responsables, tanto mayor es la complejidad, porque aquellos forman redes interactivas más intrincadas. Averiguar el efecto de cualquiera de esos genes en una red tan enrevesada constituye una tarea hercúlea. A esas acciones realmente complejas, hay que sumar la aportación de los factores ambientales, que pueden afectar a la expresión de los genes (Abbott, 1996). Entre los caracteres puramente mendelianos y los puramente poligénicos, existe un completo espectro de caracteres gobernados por "loci" principales de susceptibilidad en un trasfondo genético posiblemente poligénico, y algunas veces sujeto a importantes determinantes ambientales. La comprensión de estos caracteres oligogénicos es, probablemente, el problema solucionable más importante al que se enfrenta la genética humana en estos momentos (Stracham y Read, 1999). Un ejemplo, entre otros, es el de las cardiopatías congénitas con 4 - 6 "loci", o sea, 8 - 12 alelos, o el de la enfermedad hemolítica del recién nacido.

Las definiciones clínicas de las enfermedades resultan siempre algo arbitrarias, pero es el método más útil de clasificación, y en algunas ramas de la medicina no existen otras bases para establecer una clasificación más fundamental de los fenotipos. En ocasiones, sin embargo, la clasificación original de todo un espectro de enfermedades basada en la clínica, acaba siendo completamente cambiada por el análisis molecular, tal como ha ocurrido

en la osteogénesis imperfecta. Las clasificaciones clínica y genética de las enfermedades no compiten una contra otra. Cada una tiene sus aplicaciones, y una clasificación satisfactoria ha de tener en cuenta ambos aspectos. Entre los problemas que presenta la patología molecular se incluyen:

- el que mutaciones de varios "loci" diferentes puedan producir el mismo síndrome clínico. Por ejemplo, sordera congénita.

- el que mutaciones diferentes de un mismo "locus" puedan producir diferentes síndromes clínicos. Por ejemplo, en las hemoglobinopatías.

- el que las enfermedades genéticas suelen ser variables, incluso dentro de la misma familia, de forma que conocer la existencia de la mutación, no necesariamente permite predecir las características que presentará el paciente. La neurofibromatosis tipo 1 es uno de los ejemplos (Stracham y Read, 1999).

De esta forma, las descripciones basadas en DNA de las enfermedades genéticas complementan, más que superan, a las descripciones clínicas tradicionales. Sin embargo, la predicción genética es un área en la que la identificación del "locus" afectado, y cuando se puede de la mutación exacta, resulta fundamental.

Los límites en la capacidad de predicción de un trastorno, se ponen de manifiesto al comprobar la confluencia de elementos genéticos y ambientales en la génesis de las enfermedades. Así, en la enfermedad de Alzheimer, un proceso neurodegenerativo y multifactorial que ocasiona la demencia senil a más de 400.000 españoles, hay 4 genes confirmados relacionados con la enfermedad, que se encuentran en los cromosomas 1, 14, 19 y 21 (Abrisqueta, 1993). Existen, por otro lado, factores medio ambientales implicados en la patogénesis de esta enfermedad. En efecto, algunos pacientes cruzan el umbral de la enfermedad sólo tras un fenómeno desencadenante, como un traumatismo craneal o la exposición a una neurotoxina (Whalley, 1992). Por tanto, el hecho de la presencia del gen no significa sin más que la enfermedad deba manifestarse. Una consideración similar puede hacerse en el caso de los trastornos mentales. Hay más de 10 genes implicados en la susceptibilidad a la esquizofrenia (Gottesman, 1994). Estudios genéticos y epidemiológicos indican que existe un importante componente genético, pero que se requieren también factores ambientales para su manifestación (Nestler, 1997). En la psicosis maníaco - depresiva, para la que se han reconocido genes en los cromosomas

4, 5, 6, 11, 12 13, 15, 16, 18, 21 y X (Risch y Botstein, 1996), solamente un 63% de los portadores del gen muestran signos del trastorno, lo cual sugiere que otros factores, entre ellos los ambientales, juegan un papel en causar la enfermedad. En la depresión unipolar es probable que la transmisión genética sea poligénica y que el entorno social resulte al menos tan importante como la genética. En la fibrosis quística, que afecta aproximadamente a 1/2.500 de la población caucasoide, el 70 % de los pacientes portan una mutación conocida en el gen que codifica la proteína responsable de la enfermedad. Pero un test negativo para esa mutación no garantiza estar libre de la afección, debido a que un potencial paciente de la fibrosis quística podría ser portador de una de las más de 700 mutaciones conocidas dentro del mismo gen, que están también asociadas con la enfermedad.

Los genes que predisponen a la aparición tardía de la diabetes, que se caracteriza por la resistencia a la insulina, no han sido aún totalmente identificados. Se piensa que pueden existir entre 2 y 10 de esos genes. Cuando sean identificados, permanece todavía la difícil tarea de interpretar el camino por el que esos genes predisponen a la enfermedad, ya que está fuertemente influenciada por factores externos, tales como la dieta y la obesidad. De igual manera, muchas cardiopatías son debidas a una combinación de la susceptibilidad genética y al estilo de vida (Abbott, 1996).

### **Terapia génica.**

En la nueva frontera de la medicina, la de las enfermedades genéticas, la terapia génica constituye un capítulo importante, ya que mediante la introducción de genes seleccionados en las células de un paciente puede sanar o aliviar muchos trastornos hereditarios. La terapia génica consiste en una técnica por la cual un gen exógeno normal se inserta en células somáticas de un paciente para corregir un error genético congénito o para dotar de una nueva función a las células. Las afecciones hereditarias monogénicas, es decir, causadas por mutaciones de un único gen, son las enfermedades candidatas para ser tratadas por terapia génica. El número total de mutaciones registrado, a 15 de Marzo de 2000, en el conjunto de "*Human Gene Mutation Database*",

es de 20.864 . En el caso de los denominados rasgos complejos, poligénicos, el problema es más complicado, dado que múltiples factores genéticos y ambientales colaboran en su etiología. Sería una buena estrategia, con fines terapéuticos, abordar el análisis de las regiones más ricas en genes (ricas en guanina/citosina) y utilizar los métodos de ligamiento, aunque sin olvidar, por otro lado, el papel importante que juegan en su génesis los factores ambientales. La terapia genética en el caso de las anomalías cromosómicas, se mantiene inalcanzable, en el estado actual de los conocimientos. Cabe elucubrar, no obstante, sobre las posibilidades teóricas que ofrece el conocimiento, escaso pero creciente, de los mecanismos de la regulación génica. Con la acción de los "silenciadores", que reprimen la expresión de los genes, con el fenómeno de la metilación, que se asocia a otro mecanismo de creciente interés como es la "impronta genómica" o con la creación de moléculas de DNA o RNA "antisentido", que hibriden específicamente con el RNA mensajero de un gen diana, entre otras estrategias, es posible pensar o soñar en la inactivación o modificación selectiva de la actividad de cualquier gen.

La terapia génica comprende técnicamente los siguientes pasos:

-preparación, mediante técnicas de ingeniería genética, del gen normal o recombinante, adecuado para la finalidad terapéutica que se persigue;

-introducción del gen al interior de las células somáticas del enfermo, que requieran ser tratadas. Para este segundo paso, deben cumplirse una serie de requisitos esenciales: en primer lugar, que el gen terapéutico llegue a la célula "diana" con facilidad y eficacia; por otra parte, el gen deberá expresarse correctamente, a niveles suficientes y que pueda responder a las necesidades fisiológicas cambiantes del individuo, para lograr la función curativa del producto. Un problema central de la terapia génica es el modo de administrar los genes, los fragmentos de DNA terapéuticos. El modo más eficaz recurre a virus modificados (retrovirus) que son empleados como vectores de tales genes.

El 14 de septiembre de 1990, una niña de apenas cuatro años, Ashanti DeSilva, se convertía en la primera paciente sometida a terapia génica, sufría

una inmunodeficiencia combinada grave. En la actualidad, están en curso, más de 400 terapias génicas ( cáncer, sida, fibrosis quística, etc.). Después de 9 años transcurridos desde la primera terapia génica en humanos, la técnica no ha producido todavía la cura definitiva de un solo paciente, aunque recientemente se han descrito dos casos en los que la terapia génica ha sido al parecer totalmente eficaz, uno, de inmunodeficiencia severa hereditaria (Francia) y otro, de hemofilia B (USA) (Friedmann, 2000). Más de la mitad de todos los estudios clínicos de terapia génica se centran en el cáncer, pero el siguiente grupo en importancia, alrededor de un 10 %, tiene como objetivo la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), agente etiológico del sida. La eficacia de las terapias génicas para trastornos complejos, poligénicos, está evidentemente más distante que en el caso de las afecciones monogénicas. No se pueden silenciar, por otra parte, los fracasos habidos, incluso con muertes de pacientes, por la aplicación de esa terapia génica (Smaglik, 2000).

Como es sabido, este método terapéutico suscita intensos debates filosóficos, éticos y jurídicos, pues la ingeniería genética de la que se sirve puede abrir al mismo tiempo las puertas a la selección o perfección de determinados caracteres del ser humano, que puedan ser considerados "deseables", es decir, a la llamada eugenesia positiva. En todos los casos, se considera siempre la terapia génica de *células somáticas*, no de *células germinales*.

Específicamente, sobre la terapia en la línea somática se suelen proponer las siguientes condiciones:

- estricta ponderación de riesgos y beneficios para el paciente, en particular que esta forma de terapia se ofrezca como último recurso alternativo a falta de tratamientos convencionales presumiblemente eficaces y que se trate de una enfermedad grave;
- consentimiento informado del paciente;
- sometimiento a protocolos rigurosos;
- dado que son tratamientos por lo general todavía costosos, igualdad de oportunidades de acceso a los mismos por parte de los pacientes.;

-vigilancia por comités locales y nacionales.

Se mantiene el sentir dominante, tanto en la comunidad científica como en la sociedad, de no recurrir en la actualidad a intervenciones génicas en la *línea germinal humana*, ni siquiera para fines terapéuticos, hasta que se posea información lo más completa posible de todos sus efectos y potencialidades, e incluso entonces debería volver a replantearse. La línea germinal, afirma John Fletcher, es un rubicón que no debe cruzarse. De hecho, casi todas las legislaciones prohíben la terapia germinal (art. 13. *Convenio sobre los Derechos Humanos y la Biomedicina. Consejo de Europa. 1997*; art. 5. *Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos. UNESCO. 1997*). No obstante, en medios científicos actuales se alzan algunas voces a favor de la terapia de las células germinales y de la terapia génica prenatal, "in utero" (W.F. Anderson, 1999; Zanjani y Anderson, 1999).

### **Genes y discriminación.**

La medicina predictiva, medicina del siglo XXI, ofrece grandes esperanzas, desencadena también inquietudes y plantea nuevos dilemas éticos. La avalancha de datos genéticos que se avecina aún no ha afectado a mucha gente. Pero es cuestión de tiempo. En los laboratorios se aíslan progresivamente nuevas mutaciones y se van introduciendo nuevos tests predictivos. Cuando se tenga suficiente información sobre los efectos de las mutaciones, los resultados de las pruebas serán de gran utilidad para el médico, ya que se podrá determinar la probabilidad de que una persona desarrolle una enfermedad y quizá sugerir algún tipo de tratamiento para aumentar la esperanza de vida. Pero los estudios necesarios para conocer los efectos de las mutaciones y la acción de los factores ambientales requiere mucho tiempo. Los datos genéticos, además, pueden acarrear perjuicios inmediatos y graves. En particular, pueden precipitar cambios psicológicos gravosos y abrir la puerta a la discriminación (Beardsley, 1996).

La mayoría de la información obtenida por una prueba genética es sólo predictiva y probabilística, indica que un determinado gen puede incrementar la

probabilidad de desarrollar una enfermedad. En efecto, es tan imprecisa la naturaleza de la información, que necesita una protección adicional contra las presiones sociales y la discriminación que se puede generar en base a motivos socioeconómicos, por ejemplo, en la selección de empleados y entre los usuarios de seguros. Existe un consenso en que los tests de predisposición o susceptibilidad han de ser voluntarios, basados en una opción autónoma, teniendo, además, una completa información del mismo y limitados a aquellas enfermedades que pueden ser tratadas o prevenidas (Abrisqueta, 1994). El principio clave de la intimidad que exige protección parece ser *el derecho a no conocer* secretos de la propia persona desconocidos hasta entonces, incluido el hecho de ser un *enfermo saludable* y el derecho a que no sean conocidos por terceros dichos rasgos genéticos (Fuller y col. 1999). Estos derechos, argumenta L. Nielsen (1996), son fundamentales y exigen una mayor atención debido a los efectos psicológicamente estresantes de la información genética predictiva. Es esencial en el ámbito social, incluidos el campo laboral y el de la contratación de seguros, la protección frente a lo que se califica de estigmatización y discriminación injusta. Los tests genéticos, en definitiva, pueden tener como resultado la creación de nuevas categorías sociales, una especie de proletariado genético, excluidas de distintos derechos y prestaciones. En cualquier caso, es necesaria la adopción de medidas que eviten la discriminación genética.

### **Bibliografía.**

- Abbot, A. - 1996 - Complexity limits the powers of prediction. Nature. 379. 390.
- Abrisqueta. JA. -1987 - Genética Humana: evolución histórica y perspectivas actuales. Libro: Historia de la Genética. Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales. Madrid. p. 113.
- Abrisqueta, JA. - 1993 - Proyecto Genoma Humano: Perspectivas y límites. Verdad y Vida. 51, 204, 411-421.
- Abrisqueta, JA. - 1994 - Bases genéticas del asesoramiento y cribado genéticos. Libro: Consejo Genético: aspectos biomédicos e implicaciones éticas. Universidad Pontificia Comillas. Madrid. 35-37.
- Abrisqueta, JA. - 1995a - Aspectos biológicos del desarrollo embrionario humano. Verdad y Vida. 209 y 210, 229-234.

- Abrisqueta, JA. - 1995b - Contra el determinismo. Sístole. 11. 3.
- Abrisqueta, JA. - 1996 - Genoma Humano: aventura genética ante el enigma de la vida humana. Cuadernos de Pensamiento. 10, 337-345.
- Abrisqueta, JA. - 1999 - Genes y discriminación. Revista de Derecho y Genoma Humano. 11. 155-166.
- Anderson, S, Bankier, AT, Barrell, BG et al. - 1981 - Sequence and organization of the human mitochondrial genome. Nature. 290. 457-465.
- Anderson, W.F. - 1999 - Risks inherent in fetal gene therapy. Nature, 397, 383.
- Beardsley, T. - 1996 - Tendencias en Genética Humana: información vital. Investigación y Ciencia. Mayo, 70-77.
- Berg, K, Petterson, V, Riis, P, y Tranoy, KE - 1995 - Genetics in democratic societies-the Nordic perspective. Clinical Genetics. 48, 199-208.
- Clarke, A - 1995 - Cribado poblacional de la susceptibilidad genética a las enfermedades. British Medical Journal. Edición española. 10. 4. 196-201.
- Dausset, J - 1995 - Bioética y Responsabilidad. Revista de Derecho y Genoma Humano. 3, 23-33.
- Dunham, I., Shimizu, N., Roe, B.A., Chissoe, S. y col. - 1999 - The DNA sequence of human chromosome 22. Nature. 402. 489-495.
- Editorial. - 1997 - Up the function. Nature Genetics. Vol. 16, 2, 111-112.
- Emery y Rimoin - 1997 - Principles and Practice of Medical Genetics. 3ª edic. Churchill Livingstone. Nueva York. Vol. I, 397.
- Friedmann, Th. - 2000 - ABC Salud. 2 Abril. 12-13.
- Fuller, BP, Elliot Kahn, MJ et al. - 1999 - Privacy in Genetics Research. Science. 285, 1359-1361.
- Gottesman, II - 1994 - Complications to the complex inheritance of schizophrenia Clinical Genetics. 46, 116-123.
- Kahn, P - 1995 - From Genome to Proteome: Looking at Cell's Proteins. Science. 270, 369-370.
- Langdon Down, J - 1866 - Observations on an ethnic classification of idiots. Clin. Lectures and Reports. London Hospital. 3, 259-262.
- Lejeune, J, Gautier, M. y Turpin, R. -1959 - Étude des chromosomes somatiques de neuf enfants mongoliens . Compt. Rend. Acad. Sci. 248, 1721-1722.
- Maddox, J. - 1999 - Lo que queda por descubrir. DEBATE Pensamiento. 359.
- Marshall, E. - 1999 - Sequencers Endorse Plan for a Draft in 1 Year. Science. 284. 1439-1440.
- Nestler, EJ. - 1997 - An emerging pathophysiology. Nature. 385. 578-579.
- Nowak, R. - 1994 - Mining Treasures from Junk DNA. Science. 263. 608-610.

- Nielsen, L. - 1996 - Pruebas genéticas y derecho a la intimidad: una perspectiva europea. Revista de Derecho y Genoma Humano, 4, 65-85.
- Oliver, SG - 1996 - From DNA sequence to biological function. Nature. 379. 597-600.
- Pennisi, E. - 1996 - From Genes to Genome Biology. Science. 272, 1736-1738.
- Pennisi, E. - 2000 - And the Gene Number is...? Science. 288. 1146-1147.
- Pokorsky, RJ - 1995 - Genetic information and life insurance. Nature. 376. 13-14.
- Primer Congreso Internacional de Genética Humana. Copenhague. 1956.
- Risch, N. y Botstein, D. - 1996 - A manic depressive history. Nature Genetics. 12, 351-354.
- Smaglik, P. - 2000 - Gene therapy institute denies that errors led to trial death. Nature. 403. 820.
- Stracham, T. y Read, AP - 1999 - Genética Molecular Humana. Ediciones Omega, S.A. Barcelona. 526.
- Valdivieso, F. - 1998 - ABC de la Ciencia. 30 de Enero de 1998, 57.
- Wadman, M - 1997 - Us urget to monitor some genetic tests. Nature. 385, 477.
- Whalley, LJ - 1992 - Factores de riesgo de la enfermedad de Alzheimer. British Medical Journal. Edición española. 7, 4, 4-5.
- Zanjani, E.D. y Anderson, W.F. - 1999 - Prospects for in Utero Human Gene Therapy. Science, 285. 2084-2088.
-

