

# La medicina frente al Proyecto Internacional del Genoma Humano

Cuando los estudios prenatales no investigan más que unas cuantas mutaciones, no sería adecuado realizarlos en todas las mujeres embarazadas, sino sólo en la población de alto riesgo.

**E**n febrero del año 2000 el Health Industry Council del área de Dallas/Fort Worth organizó un foro con el título “Salud Mundial”, dedicado a discutir diferentes aspectos relacionados con los adelantos tecnológicos en el área de la genética. El título oficial del acto fue “Genética: promesas y peligros”, y participaron 18 expertos de 13 países, incluyendo México, y algunas organizaciones internacionales como la Organización Mundial de la Salud (OMS). El documento final se centró en dos aspectos: **1)** salud y medicina; y **2)** nutrición y salud, que son directamente relevantes, en particular el primero, para el tema del presente escrito, y parte de lo que se dice adelante tiene como fuente dicho documento, en cuya génesis y redacción participó quien esto escribe.

## 1) SALUD Y MEDICINA

El muy reciente anuncio de que nuestra especie tiene alrededor de 31 mil genes y de que estaba práctica-

### Rubén Lisker

mente terminado uno de los dos objetivos principales del Proyecto Internacional del Genoma Humano (PIGH), la secuenciación de los 3 mil millones de pares de bases que constituyen nuestro genoma, y adelantado el segundo objetivo, que es ubicar el sitio cromosómico ocupado por cada uno de estos genes (ya están publicados los mapas detallados de los cromosomas 21 y 22), augura un nuevo comienzo para la biología humana. Se comprenderán mejor las funciones celulares, lo cual permitirá nuevas estrategias para la prevención de enfermedades y el uso más individualizado de diversos medicamentos para el tratamiento de los pacientes, haciendo cada vez más cierto el viejo concepto de que más que enfermedades hay enfermos, cada uno con una manera personal de reaccionar ante el mismo padecimiento.

Hay pocas dudas de que la genética ocupará un lugar central en la práctica de la medicina, lo que cambiará el paradigma actual basado en diagnóstico y tratamiento a uno basado en predicción y prevención, lo que tendrá gran repercusión en nuestra capacidad de mejorar la salud del hombre. De hecho, la capacidad de predecir y prevenir diversas enfermedades monogénicas (aquellas cuya presencia depende de la actividad de un solo par de genes) existe desde hace años, pero ahora se vislumbra la posibilidad de ampliar

este procedimiento a enfermedades comunes, en cuya génesis intervienen muchos genes interactuando con el medio ambiente, como sucede con el cáncer, la diabetes, las enfermedades del corazón y muchas otras.

Las oportunidades serán enormes, pero también lo será la capacidad de hacer daño y afectar la dignidad del hombre, aumentando los problemas de desigualdad existentes y la posibilidad de incrementar los problemas de discriminación social, pero ahora sobre bases genéticas. Para evitar estos problemas será necesario que la sociedad en su conjunto se familiarice con la nueva genética a fin de asegurar que todos sus usos, cuando ocurran, se realicen dentro de criterios éticos lo más estrictos posible.

### Medicina predictiva

Como ya se señaló, éste es uno de los grandes avances que se vislumbran en el futuro de la genética médica. Podrá averiguarse, seguramente desde el primer trimestre del embarazo, la patología a la que se va a enfrentar cualquier individuo a lo largo de su vida, y no sólo respecto a enfermedades de etiología puramente genética, sino también de aquellas en que la interacción de los genes con el medio ambiente es determinante. Al respecto se pueden distinguir dos situaciones diferentes: **1)** la identificación de genes que directamente causan alguna enfermedad; y **2)** la identificación de genes que aumentan la probabilidad de tener algún padecimiento, y que se pueden definir como genes de susceptibilidad.

**Podrá averiguarse la patología a la que se va a enfrentar cualquier individuo a lo largo de su vida**

**1. Genes responsables de enfermedades.** Distinguiamos dos situaciones diferentes: **a)** aquellas en que es posible tomar medidas preventivas; y **b)** aquellas en que de momento no se pueden tomar dichas medidas.

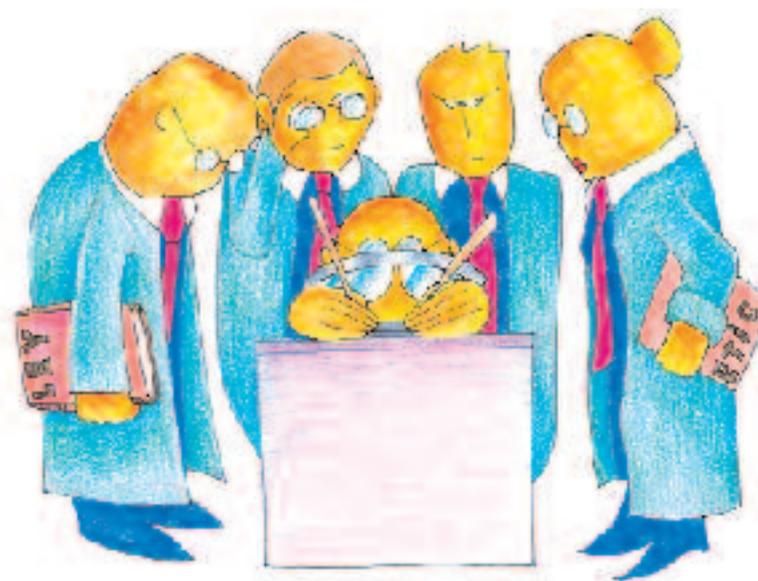
**1.a.** Ejemplos de estas enfermedades son la fenilcetonuria (padecimiento que produce retraso mental profundo entre otros síntomas), evitable con medidas dietéticas sencillas como que el paciente tome únicamente leche con cantidades bajas del aminoácido fenilalanina, sustancia responsable del daño en esta enfermedad, y la galactosemia (enfermedad que produce retraso mental profundo y cataratas congénitas), que se evita retirando totalmente la leche de la dieta, ya que la sustancia responsable de las manifestaciones clínicas es la galactosa, elemento que se produce por el metabolismo normal de la lactosa (azúcar de la leche). Cabe aclarar que para que el tratamiento sea efectivo en ambos padecimientos debe iniciarse a la brevedad posible después del nacimiento.

**1.b.** Pondré dos ejemplos: la fibrosis quística del páncreas y la enfermedad de Huntington. La primera se manifiesta poco después del nacimiento y se caracteriza por determinado aumento en la viscosidad de diferentes secreciones, incluyendo las pulmonares, lo que lleva a problemas respiratorios muy graves que terminan con la vida de los enfermos cuando llegan a adultos jóvenes o incluso antes, y en todo caso los pacientes tienen una calidad de vida bastante pobre. Se han intentado algunos tratamientos que a la fecha han sido infructuosos, y las únicas opciones que existen son tener esperanza de que pronto se descubra algún tratamiento eficaz, o realizar un diagnóstico prenatal analizando el líquido amniótico durante el primer trimestre del embarazo seguido de un aborto electivo en caso de que se compruebe la presencia de la enfermedad. Un problema de esta opción es que un estudio prenatal negativo no excluye en realidad la presencia de fibrosis quística, ya que se han descrito más de 600 mutaciones en el gen responsable de la enfermedad, y los estudios prenatales no investigan más que unas cuantas mutaciones, las más frecuentes en la población de donde provienen los enfermos. Conviene aclarar que no sería adecuado realizar estudios prenatales en todas las mujeres embarazadas sino

que deben restringirse a la población de alto riesgo, que son aquellas familias que ya han tenido un hijo con esta enfermedad, lo que identifica a los padres como portadores clínicamente sanos y cuyos hijos tienen cada uno 25% de riesgo de tener la enfermedad.

La enfermedad de Huntington, por su parte, es un padecimiento neurológico degenerativo cuyos síntomas iniciales suelen aparecer después de los cuarenta años y que en una década termina con la vida del paciente, quien pasa esos años con una muy pobre calidad de vida que suele trastornar el entorno familiar. A la fecha no existe tratamiento efectivo para esta enfermedad, y las opciones son las de esperar que con el tiempo ello ocurra, o bien recurrir al diagnóstico prenatal temprano en el embarazo seguido de aborto electivo. Caben dos precisiones: los candidatos para el diagnóstico prenatal son básicamente los hijos de personas afectadas que tienen 50% de riesgo de también estarlo y que habitualmente ya han nacido cuando se manifiesta la enfermedad en los padres; y en la práctica esta posibilidad se reduce a los nietos de las personas afectadas si es que se comprueba que alguno de sus hijos tiene un gen anormal en la etapa pre-sintomática. Esto lleva al problema de cuándo informar al hijo de una persona enferma que él o ella va a desarrollar la enfermedad más adelante, ya que los trastornos psicológicos son prácticamente inevitables y la persona puede fallecer de otra cosa antes de llegar a los 40 años y por tanto de manifestar el padecimiento. Por otro lado, para poder planear la familia, la persona debe saber si tiene o no el gen anormal, ya que si la respuesta es positiva, con seguridad desarrollará la enfermedad y puede transmitirla.

**2. Genes de susceptibilidad.** En este caso la presencia del gen significa cierto aumento en la probabilidad de que un individuo dado presente un padecimiento, sin llegar a la certeza de ello. Esta probabilidad puede variar conforme avanza la edad de la persona, lo que en algún momento permite tomar medidas preventivas adecuadas. El mejor ejemplo de esta situación es el llamado carcinoma de mama y ovario familiar. Una



**Un estudio prenatal negativo  
no excluye en realidad  
la presencia  
de fibrosis quística**



**Los métodos actuales de detección, incluyendo la mastografía, pueden no ser suficientemente sensibles en mujeres jóvenes**

mujer nacida en una familia de este tipo, cuando presenta una mutación en uno de dos genes llamados BRCA-1 y BRCA-2 tiene 90% de probabilidades de desarrollar cáncer de mama si vive hasta los 80 años.

El problema es qué hacer con esta información. Parecería obvio que a partir de cierta edad, tal vez los 40 años, deban hacerse revisiones periódicas de los senos buscando identificar tumores muy precoces. Pero hay dos peligros. El tumor maligno puede aparecer antes de que empiecen las revisiones periódicas, y los métodos actuales de detección, incluyendo la mastografía, pueden no ser suficientemente sensibles en mujeres jóvenes con senos todavía firmes, y ello llevar a errores de omisión diagnóstica.

Por lo anterior hay quien sugiere que estas mujeres deben someterse en algún momento a mastectomía bilateral, pero por el momento se desconoce si esto sería 100% efectivo, a qué edad debe proponerse y si vale la pena realizar una cirugía mutilante con obvias repercusiones psicológicas en pacientes que no necesariamente van a desarrollar un tumor maligno (entre otras cosas porque puede fallecer de una causa independiente, antes de llegar a la edad de mayor riesgo).

Un problema adicional puede ser que empresas comerciales pretendan ofrecer como servicio la realización de pruebas para identificar mutaciones en los genes BCRA-1 y BCRA-2, sin acompañarlas de una explicación suficientemente amplia que señale con claridad toda la problemática sobre qué hacer cuando el resultado es positivo (y también cuando es negativo, ya que sólo se identifican algunas de las muchas mutaciones que puede producir el padecimiento, por lo que el resultado negativo no es sinónimo de que nunca se presentará la enfermedad). Lamentablemente, no es difícil que alguna compañía ofrezca realizar estas pruebas antes de haberse resuelto muchas interrogantes, produciendo, en mi opinión, más daño que beneficio en la sociedad.

Quiero terminar esta sección señalando que a corto plazo (de hecho, ya se está utilizando) se usarán unos "chips" que podrán estudiar simultáneamente secuencias claves de 5 o 10 mil genes, lo que permitirá un estudio simultáneo de todos estos genes e identificar cambios en uno o más de ellos. Si se realiza el procedimiento a manera de encuestas de población

se acumulará una enorme cantidad de información que seguramente va a ser solicitada con ansiedad por las compañías de seguros, entre otras instituciones, lo que plantea problemas de confidencialidad de la información. ¿De quién es la información genética de una persona? Este tema es tratado a fondo en el artículo de Alessandra Carnevale que se publica en este mismo número de *Ciencia*.

## Terapia génica

Se puede definir como la manipulación del material genético (ácido desoxirribonucleico) de células vivas con el propósito de tratar alguna enfermedad. Es posible usarla en dos tipos de células: germinales y somáticas. Las primeras son los gametos (óvulo en la mujer y espermatozoide en el varón), y las somáticas son todas las células restantes del organismo. Si el procedimiento se realiza en los gametos, los cambios se transmitirían a la descendencia, y de ocurrir un efecto indeseable, sobre todo a largo plazo, podría afectar a una o más generaciones. Es por esto que hay consenso en la actualidad de no realizar terapia génica en células germinales. La terapia génica en células somáticas sólo modifica las células del cuerpo de la persona bajo tratamiento, por lo que cualquier efecto adverso estaría limitado a esa persona. Se considera que la terapia génica de células somáticas es una terapia experimental como cualquier otra, y su uso no debe tener más restricciones que las de cualquier terapia en fase experimental.

Desde el punto de vista conceptual, la forma más fácil de entender la terapia génica es imaginarla como la forma de tratar una enfermedad causada por la alteración de un único gen, que ocasiona la ausencia total o parcial de alguna sustancia necesaria para el organismo. En la hemofilia, por ejemplo, el padecimiento resulta de la falta de síntesis de una sustancia llamada globulina antihemofílica debido a que el gen responsable de su producción está alterado. Si encontramos la forma de introducir en una persona que padezca esta afección un gen normal que dirija la síntesis de globulina antihemofílica, supliría la función del gen defectuoso y el paciente estaría curado. Para ello es necesario que el gen nuevo se incorpore al

## En la actualidad hay consenso de no realizar terapia génica en células germinales

genoma del individuo y persista durante un tiempo razonable.

En la realidad, de los cerca de 400 proyectos registrados internacionalmente hasta septiembre de 1999, sólo alrededor de 9% se referían al tratamiento de enfermedades como la hemofilia, relativamente poco frecuentes, y 67% se relacionaban con el tratamiento de todo tipo de tumores mediante muy diversas estrategias, todas con la idea común de introducir en el organismo enfermo algún gen capaz de bloquear la actividad del tumor. Este hecho es trascendente no sólo por que tal vez permita el manejo efectivo de una de las principales causas de mortalidad a nivel mundial, sino que, dada su alta frecuencia, los productos para el tratamiento serán mucho más económicos que si sirven sólo para el manejo de enfermedades raras como la hemofilia. Es posible que esto haga accesibles dichos insumos a países o personas del tercer mundo, lo que no ocurriría en el caso contrario.

En 1994 se preparó en Europa una publicación para difundir datos sobre la terapia génica, con base en preguntas y respuestas, que reproduzco parcialmente a continuación:

### ¿Exactamente qué se hará en la terapia génica de células somáticas?

La terapia génica emplea preparaciones purificadas de ADN para tratar una enfermedad. Puede hacerlo corrigiendo la función de una célula en la que un gen no funciona bien desde el nacimiento (como la hemofilia) y en ocasiones destruyendo una célula cuyo crecimiento está fuera de control (como el cáncer). Se está estudiando actualmente la seguridad y éxito del procedimiento. Las técnicas están en su infancia, pero ya se

## Es necesario que el gen nuevo se incorpore al genoma del individuo y persista durante un tiempo razonable

están empleando para tratar diversas enfermedades, en particular el cáncer.

### ¿Es importante?

Sí, porque permitirá introducir genes normales para tratar decenas de enfermedades, algunas raras como la hemofilia o la fibrosis quística del páncreas, pero otras frecuentes como el cáncer, el SIDA, el infarto del miocardio o la enfermedad de Alzheimer.

### ¿Esto quiere decir que los científicos interfieren en la herencia de las personas?

No, porque se está usando exclusivamente en células somáticas.

Por último, unas palabras de advertencia. La terapia génica se empezó a emplear hace más de diez años, y el único informe de éxito parcial se refiere a una paciente con un problema inmunológico grave causado por la ausencia de una enzima, lo que permitía la acumulación de sustancias tóxicas en el organismo, que destruían a los linfocitos T del sistema inmunitario ha ciéndola vulnerable a infecciones. El tratamiento consistió en: **1)** extraer linfocitos T de la enferma; **2)** introducir en el genoma de los linfocitos un virus al cual, mediante ingeniería genética, se le había integrado el gen normal de la enzima faltante; y **3)** cultivar esos linfocitos tratados para aumentar su número y transfundirlos a la enferma. Funcionó bien al principio, pero fue necesario repetir el tratamiento cada seis meses. No parece haberse replicado este éxito, y ya empiezan a aparecer publicaciones de científicos distinguidos poniendo en duda el posible éxito de la terapia génica. Por lo pronto, la mayoría piensa que terminarán siendo útiles para la solución de problemas reales, y el tiempo dirá quién tiene la razón.

## Algunas recomendaciones generales

En el foro al que me referí al principio de este artículo surgió una serie de recomendaciones dirigidas principalmente a los gobiernos, pero que merecen una difusión mucho más amplia, por lo que las reproduciré en forma resumida, entendiendo que su relevancia varía de país a país.

**Recomendación 1: Política y valores.** Los gobiernos deben propiciar consultas públicas para desarrollar una respuesta adecuada al avance de la genética. Se debe afirmar que la meta es la mejoría de la salud humana, prestando atención a guías internacionales, estableciendo una serie de valores para implementar estrategias nacionales que deben incluir: **a)** evitar hacer daño; **b)** mantener la dignidad humana; **c)** respetar la autonomía del individuo así como sus valores culturales, étnicos y religiosos; **d)** respetar la integridad y honestidad; **e)** evitar la discriminación, y **f)** proteger el medio ambiente.

Los principios para desarrollar la práctica clínica y la investigación en genética deberán cubrir los siguientes aspectos éticos: **a)** privacidad y confidencialidad; **b)** consentimiento libre e informado, y **c)** considerar las cuestiones sobre tejidos humanos, cómo deben almacenarse y quién decide sobre su empleo a futuro.

**Recomendación 2: Educación y entrenamiento.** Puesto que la genética será la ciencia central para entender los procesos de salud y enfermedad, deben aumentarse los conocimientos de genética de muchos grupos y sectores. Desde estudiantes dentro del sistema de educación formal, primaria hasta posgrado, hasta el público en general y los profesionales de la salud.

Para ello se requieren suficientes recursos para reorganizar los aspectos curriculares de los diferentes niveles educativos que proporcionen no sólo los conocimientos básicos sobre genética, sino también los diferentes aspectos sociales, éticos y legales. Las ventajas y limitaciones de las pruebas genéticas son una parte importante de este nuevo conocimiento.

**Recomendación 3: Gobiernos, investigación y sector comercial.** Se propone la creación de algún tipo de sociedad entre estos sectores, dada su interdependencia y la necesidad de trabajar juntos para solucionar las situaciones en que los objetivos de un sector entren en conflicto con los otros. Debe haber principios claros y total

transparencia con el fin de que los usuarios estén debidamente informados.

Habría que establecer una situación que permita el desarrollo de investigación por el sector comercial, que le proporcione ganancias razonables al mismo tiempo que impida situaciones sociales inadecuadas y faltas de ética, y específicamente el abuso del público y su explotación. Esto incluye compartir la información relacionada con la identificación del genoma humano en su estado natural.

**Recomendación 4:** *Prestación de servicios: prevención, diagnóstico y tratamiento.* El entendimiento más a fondo de la genética mejorará las intervenciones genéticas, y los riesgos para diferentes individuos se podrán calcular con mayor exactitud. El desarrollo de la farmacogenética disminuirá el sufrimiento de los enfermos, una vez que se entienda mejor la variabilidad genética y la administración de fármacos se adecue a las necesidades individuales.

Todo ello aumentará la demanda de servicios de genética, por lo que se deberán tomar precauciones para disponer de suficientes recursos para la educación y para proporcionar servicios en el campo de la genética.

## 2) NUTRICIÓN Y SALUD

Se señaló que la población mundial está creciendo y haciéndose más añosa. En el año 2020, los ancianos mayores de 65 años formarán el 25% de la población mundial. Para alimentarla es necesario usar técnicas tradicionales y nuevas tecnologías genéticas en la agricultura. De manera simultánea hay que atender la desconfianza de la población en relación con la nueva agricultura.

*Promesas.* Se menciona: **a)** aumento en la productividad; **b)** mayor adaptabilidad a cambios ambientales, incluyendo temperaturas extremas, plagas y otros factores del ambiente; **c)** incremento en el valor nutricional de los alimentos; **d)** mayor eficiencia en el uso de la tierra; **e)** reducción en el uso de pesticidas y herbicidas; **f)** mayor uso de plantas con usos terapéuticos, y **g)** xenotransplantes, entre otros.

*Peligros.* Se mencionó: **a)** alteraciones ambientales como cambios en la biodiversidad y transferencias ge-

néticas no controladas; **b)** peligro para la salud de humanos y otros animales; **c)** aumento en la falta de equidad entre pobres y ricos, explotando estos últimos los recursos existentes; **d)** miedo y desconfianza del público, derivados de falta de transparencia; **e)** bioterrorismo y biopiratería.

Después de analizar promesas y peligros, el balance fue claramente favorable hacia lograr las promesas si se combaten eficientemente los peligros.



## El desarrollo de la farmacogenética disminuirá el sufrimiento de los enfermos

**Rubén Lisker**, actualmente director de Investigación del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", es médico genetista, cuya principal línea de investigación se refiere a la genética de población, tema del que ha escrito numerosos artículos y un libro. También es autor de otros dos libros sobre introducción a la genética. Es Investigador Emérito del Sistema Nacional de Investigadores, y en los tres recientes años se ha dedicado a explorar los problemas éticos relacionados con la genética humana.