

VII Congreso Nacional de Ciencias
Exploraciones fuera y dentro del aula

26 y 27 de agosto, 2005 INBioparque, Santo Domingo de Heredia, Costa Rica

Bases genéticas de la enfermedad humana

Dr. Gustavo A. Gutiérrez Espeleta
Universidad de Costa Rica

Resumen: El Proyecto Genoma Humano ha generado un recurso informativo del genoma humano y de algunos organismos modelos, que ha permitido un desarrollo creciente de tecnología cada día más común en la investigación biomédica. La "revolución genética" ha comenzado y está cambiando el modo en como se desarrolla la investigación, que ahora permite que los investigadores puedan resolver complejos problemas relacionados con la enfermedad, el desarrollo y la evolución. Se ha logrado un avance dramático en la identificación de los genes de la enfermedad humana. El reto a corto plazo es lograr entender aquellas enfermedades que son difíciles de estudiar, que son raras o son causadas por mutaciones en más de un gen (poligénicas) o son consecuencia de la interacción entre los factores genéticos y ambientales (multifactoriales). Se discuten algunos avances en el diagnóstico molecular y la farmacogenética, que permiten diseñar terapias, políticas de prevención y tratamientos más efectivos y algunos alcances éticos, legales y sociales de ésta nueva área médica.

La secuencia del genoma es la base de la investigación biomédica en la actualidad. El Proyecto Genoma Humano (PGH) permitió la localización y la determinación del orden de 3.120 millones de nucleótidos que constituyen el material genético de los 24 cromosomas humanos. Sin lugar a dudas, un proyecto extremadamente caro y con repercusiones especiales, como ningún otro en la historia de la humanidad. Esta infraestructura genómica junto con tecnologías más sofisticadas, son hoy día una gran ayuda para definir los factores subyacentes en las susceptibilidades y predisposiciones de la enfermedad humana.

El siguiente paso consistiría en determinar la función de estos genes y obtener acceso a las proteínas que esos genes producen. Pronto se comenzará la caracterización de las proteínas y su estructura y así se conocerá mejor el papel que las proteínas juegan en las enfermedades (la era proteómica). Cuando se alcance esta otra etapa, se incrementará el control sobre las enfermedades humanas (diagnóstico molecular, prevención, tratamiento, terapia génica y eventualmente curación), envejecimiento y muerte. Así pues, el PGH promete transformar la habilidad para entender las enfermedades genéticas humanas proveyendo una única

correlación entre la genética y la medicina clínica. De esta forma, médicos y científicos obtendrán nuevos conocimientos sobre los componentes genéticos que contribuyen a la enfermedad y así establecer mejores medios para determinar si un paciente ha heredado un defecto genético. Numerosos aspectos interrelacionados del PGH tienen el potencial de un impacto positivo en el cuidado de los pacientes. Primero, para algunas de las enfermedades genéticas, el conocimiento presintomático de un defecto heredado puede proveer oportunidades significativas para el uso de medidas preventivas (cambio en el estilo de vida, facilitar el diagnóstico precoz, intervenciones puntuales) que pueden servir para disminuir la morbilidad. A medida que progresa el PGH, un número creciente de genes patógenos serían descubiertos. Segundo, a la capacidad mejorada para definir defectos moleculares precisos que causan las enfermedades genéticas, se sumarían esfuerzos para dilucidar la patofisiología. Tal conocimiento facilitaría el diseño de tratamientos más racionales para las enfermedades genéticas, los cuales incluirían el desarrollo de mejores fármacos, la síntesis de productos genéticos que pueden estar en deficiencia o la introducción de la forma normal de un gen en un paciente afectado.

Diagnóstico molecular

Cuando una enfermedad hereditaria se transmite por las reglas mendelianas clásicas, es fácil ubicar estos genes de gran penetración y manifestaciones en el genotipo. Sin embargo, descifrar los componentes genéticos de los desórdenes hereditarios transmitidos de forma compleja, como la diabetes, enfermedades cardíacas, la mayoría de los cánceres, desórdenes autoinmunes y psiquiátricos, que resultan de la interacción del ambiente, estilo de vida y la acción discreta de muchos genes, sigue siendo un reto formidable, que requiere de nuevos y más poderosos medios diagnósticos.

El diagnóstico molecular crece rápidamente en alcance e importancia en un contexto clínico. La aplicación del diagnóstico abarca una amplia gama de enfermedades humanas, incluyendo pruebas para aplicar en las enfermedades hereditarias, neoplásicas y hasta infecciosas. El PGH acelerará el crecimiento del diagnóstico molecular en dos aspectos. Primero, al facilitar la identificación de los genes patógenos en un gran número de mutaciones humanas, clínicamente relevantes. Con este conocimiento sobre las bases genéticas de la enfermedad, tendremos oportunidad de hacer evaluaciones diagnósticas y pronósticas basadas en el examen del ADN individual. Segundo, muchos de los métodos e instrumentos desarrollados para construir los mapas genéticos, físicos y secuencias del genoma humano están hallando inmediata utilidad para probar el ADN en clínica.

Una vez que el o los genes que contribuyen a producir una enfermedad han sido identificados, se pueden producir pruebas para predecir los riesgos en el futuro o identificar la presencia de portadores sanos. Aún antes de que el papel de un gen sea completamente dilucidado en una enfermedad, existen aplicaciones diagnósticas que pueden ser útiles en prevenir o minimizar el desarrollo de consecuencias para la salud de esa persona. Estas pruebas genéticas pueden hacerse a cualquier edad y la toma de muestras para esos fines se hacen cada vez menos invasivas. Ya no solo están en demanda por parejas con historia familiar de enfermedades que se manifiestan al inicio de la vida, con la finalidad de planificación familiar; información acerca de su status genético tiene una demanda creciente entre personas que desean saber sobre su predisposición a enfermedades que se manifiestan tarde en la vida.

Ha sido posible ya obtener éxito en enfermedades hereditarias como hemocromatosis, fenilcetonuria y la hipercolesterolemia familiar, entre otras. Asimismo se puede reducir el riesgo de desarrollar una enfermedad para la cual existe predisposición genética, debida a mutaciones, cambiando estilos

de vida, como sucede con algunas formas de cáncer. A medida que se designan terapias basadas en el conocimiento de la biología molecular, un número creciente de enfermedades que son ahora refractarias al tratamiento, cederán ante la medicina molecular del mañana.

Farmacogenética

Esta área de la terapéutica que directamente se relaciona con el PGH crece aceleradamente e involucra el develar las bases genéticas de la respuesta a las drogas. Específicamente, la farmacogenética, se enfoca en descubrir los determinantes genéticos que afectan la acción de las drogas, con el objetivo a largo plazo de establecer pruebas diagnósticas y regímenes terapéuticos que permitirán que las drogas sean indicadas de modo más seguro y efectivo. Esto incluye correlacionar la respuesta a las drogas con las variaciones genéticas, lo que frecuentemente será sutil y complejo. Los éxitos en la farmacogenética ayudarán a remover la naturaleza empírica asociada en muchos aspectos a la terapia farmacológica, y proveerán estudios más racionales para predecir la respuesta de los individuos a las particulares modalidades terapéuticas.

La capacidad de identificar variaciones genéticas, eventualmente permitirá a los clínicos subclasificar las enfermedades y adaptar las terapias a pacientes de forma individual. Puede haber gran diferencia en la efectividad de un tratamiento de una persona a otra. Reacciones tóxicas también pueden ocurrir y en muchos casos es probable que sean consecuencia de factores codificados en los genes del paciente. Esta observación básica ha estimulado la aparición del nuevo campo de la farmacogenómica, la cual intenta usar información sobre la variación genética, para predecir la respuesta a la terapia de medicamentos.

La farmacogenética junto con la bioinformática, revolucionarán el tratamiento de las enfermedades en el futuro y consecuentemente se deberá

cambiar la forma en que se realizan muchas pruebas médicas. En pocos años, los pacientes serán sometidos a pruebas genéticas antes de prescribir cualquier medicamento.

Biotecnología

La máxima expresión en este campo hoy día son los llamados microarreglos (o microchips) de DNA, que parecen ser una forma prometedora de estudiar genomas y sus variaciones, de detectar mutaciones heterogéneas de genes y de la expresión del ARN mensajero en células individuales y también en tejidos. Esta tecnología, junto con la historia familiar y datos provenientes de estudios de grandes poblaciones, permitirían establecer el riesgo de una persona para desarrollar desórdenes frecuentes que se manifiestan tarde en la vida.

Pero no todo está en los genes

Varios trabajos publicados critican esta preponderancia actual de la genómica. Cada vez existen evidencias más claras de que no todo se encuentra en los genes. La contribución del entorno, entendido en su más amplio sentido como el medio y las condiciones de vida, no siempre se tiene en cuenta a la hora de valorar los elementos que favorecen la aparición de una patología.

Implicaciones éticas, legales y sociales

Además del entusiasmo inherente sobre el aumento en el conocimiento de la vida humana, no hay duda alguna que todas estas herramientas moleculares ofrecen nuevas oportunidades para beneficiar a la humanidad. Por ejemplo, los profesionales de la salud tendrán en sus manos mejores armas para ayudar a sus pacientes y aliviar el sufrimiento. Sin embargo, conforme se desarrolla con un gran énfasis en las causas genéticas de

enfermedades y rasgos de personalidad, surgen serios dilemas éticos. Se cuestiona la moralidad de terminar con la vida de un feto dañado genéticamente, o algún tipo de discriminación contra individuos con alteraciones permanentes en sus constituciones genéticas. Por otro lado, la disponibilidad creciente de los datos genéticos pone en comunicación asuntos no menores sobre quién tendría acceso a esta información potencialmente poderosa. En el pasado, la información genética ha sido usada para discriminar individuos. De particular importancia, el miedo a perder o el ser rechazado en una póliza de seguro de salud amenaza el uso potencial de nuevas tecnologías genéticas para mejorar la salud humana y la habilidad para conducir la investigación necesaria para entender, tratar y prevenir las enfermedades genéticas. A corto plazo, es posible que cada individuo posea su perfil genético, documentando su futura salud y su destino final. ¿Será el tamizaje genético un requisito para obtener empleo o un seguro de salud?. ¿Constituye una invasión a la privacidad? ¿Existirá confidencialidad en la información obtenida?. ¿Se respetará la decisión del paciente o serán los profesionales de la salud quienes decidirán por ellos?. Los cuestionamientos éticos son múltiples y en esta área, como en ninguna otra, no existen límites entre el hecho y la ficción. Existen además cuestionamientos referentes a los derechos de autor o patentes. Aquí es claro que todo el conocimiento generado debe ser público y gratuito para quien lo necesite, debe ser patrimonio de la humanidad, contrario a lo que pregona el sector de la investigación privada. ¿Podemos ser dueños de secuencias creadas por la madre naturaleza?

Los profesionales en la salud, científicos, políticos, y los medios de comunicación tenemos la responsabilidad de asegurar que los debates sobre aspectos éticos importantes no sean encubiertos por el optimismo o la ansiedad. Si bien la genética ofrece una gran esperanza para mucha gente, también tiene el potencial de causar mucho daño. Asegurarse que se logren

los beneficios y que se eviten los daños no es una tarea solamente de los profesionales de la salud o de los científicos. Estos son aspectos de la sociedad como un todo y todos los ciudadanos deben ser motivados a participar en el debate. Estudios serios sobre las repercusiones éticas, legales y sociales concernientes a la investigación sobre el genoma humano son urgentes. Es importante desarrollar y diseminar conocimientos más profundos sobre estos asuntos para la introducción exitosa de la información genética en la práctica médica y en la sociedad.

Junto con los resultados del PGH, incluyendo el mapeo y secuenciación y las tecnologías mejoradas para el estudio del ADN, ha llegado la identificación de numerosos aspectos políticos y éticos sustanciales. Por ejemplo, uno de los beneficios tempranamente anticipados del PGH, la habilidad para identificar y aislar genes que juegan papeles importantes en la enfermedad humana, se ha vuelto una realidad. Sin embargo, en la mayoría de los casos la clonación de un gen patógeno humano es sólo el primer paso en el largo proceso de desarrollar una terapia racional. Desde que lo último siempre se apoya en la anterior generación de nuevas pruebas diagnósticas, la identificación de los genes de la enfermedad típicamente provee la capacidad de identificar individuos en riesgo para las enfermedades asociadas con opciones terapéuticas limitadas. Además, con el creciente énfasis en el estudio de las variaciones humanas y el desarrollo de tecnologías para identificar tales variaciones, la disponibilidad potencial de información genética sobre individuos se incrementará indudablemente. Cómo esa información será usada por pacientes, médicos y la sociedad en su conjunto elevan a la consideración una serie de problemas que requieren de inmediata atención.

REFERENCIAS

- Guttmacher, M. D., Collins, F. S. and Drazen, J. M. (eds). 2004. Genomic Medicine. The Johns Hopkins University Press, Maryland, USA. 179 p.
- Hawley, R. S and Mori, C. A. 1999. The Human Genome. Academic Press, California, USA. 415 p.
- Lee, T. F. 1991. The Human Genome Project: Cracking the Genetic Code of Life. Plenum Press, New York, USA. 323 p.
- Stock, G. 2002. Redesigning Humans: Our inevitable Genetic Future. Houghton Mifflin Company, New York, USA. 277 p.
- Watson, J. D. 2000. A Passion for DNA: Genes, Genomes and Society. Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York, USA. 250 p.