

Influencia de la genética en el diagnóstico de las enfermedades.

Ornar H. Pivetta

La primera pregunta que los coordinadores me encomendaron contestar fue: **¿ cuál es la influencia de la genética en el diagnóstico de las enfermedades y como cambia la responsabilidad personal en el cuidado de la salud?** Juzgué que dada la heterogeneidad del auditorio es fundamental tratar de homogeneizar los conocimientos, para luego tratar de contestar juntos la pregunta.

La genética médica es la rama de la medicina que tiene como objeto el diagnóstico, asesoramiento, tratamiento y prevención de los defectos congénitos hereditarios y no hereditarios. Su crecimiento a sido creciente y llevó del conocimiento de 1487 enfermedades genéticas, en 1966, a 8.587 en 1997. Se estima que el 5% de los nacidos vivos (unos 35.000/año, en Argentina) poseen alguna anomalía del desarrollo determinada total o parcialmente por factores genéticos, a los que se debe agregar además, una importante proporción de alteraciones físicas y mentales que se expresan tardíamente. Patologías de origen congénito tales como retraso mental, sordera, ceguera y problemas locomotores afectan a un 11% de la población latinoamericana (40.000.000 de personas?), siendo responsables del 25% de las hospitalizaciones en la región.

Si bien la toma de conciencia de la transmisión de los caracteres de una generación a otra en los seres humanos, ya era conocida desde la antigüedad, a semejanza de lo que observaban en el resto del mundo biológico. La falta de una explicación racional de los mecanismos no impidió que se tomaran diversas medidas para responder a los problemas que se iban presentando. Muchos pueblos primitivos abandonaban a los recién nacidos débiles o con malformaciones, se pueden citar algunos lugares que pasaron a la historia como el desfiladero Taigetos en Esparta o la romana roca de Tarpeya. Platón(428-348 a.C.), en La República, da una serie de sugerencias reproductivas para la eliminación de los recién nacidos débiles. Se piensa que las sanciones contenidas en el Levítico con respecto a la condena a las relaciones sexuales consanguíneas contienen un precientífico transfondo eugenético. Aún dentro de las instrucciones de Gregorio I Magno a San Agustín está la prohibición de matrimonios consanguíneos ya que "hemos aprendido por experiencia que la descendencia de un tal matrimonio no puede crecer bien".

En los últimos 100 años fuimos testigos de los errores cometidos por la falta de conceptos genéticos científicos: como los conceptos que llevaron a la aprobación en 1924 de la ley que restringía la emigración a Estados Unidos de sujetos provenientes del este o sur Europeos ya que eran considerados "biológicamente inferiores". Y en Alemania en 1933 se aprobó la famosa ley de higiene racial, que permitió la esterilización de personas cuyos caracteres hereditarios eran considerados negativos, con las consecuencias conocidas por todos.

Ante tanta oscuridad de conceptos nace la Genética Científica cuyos principales hitos fueron:

- 1865: el monje agustino Gregor Mendel publica en el Boletín de History Natural de la ciudad de Brno sus famosas leyes que llevan su nombre.

1906: el biólogo inglés William Bateson utiliza la palabra genética.
1909: Wilhem Johannsen utiliza el nombre de gen, como el factor físico de la herencia.
1927: J. Hermann Muller, Estados Unidos, demostró la mutagénesis por Rayos X.
1941: G. W. Beadle y E. L. Tatum, Estados Unidos, relación gen, proteínas (enzimas).
1944: O. T. Avery (Canadá): la molécula fundamental de la herencia era el ADN: ácido desoxirribonucleico.
1953: J. D. Watson y H. C. Crick: describen la estructura del ADN
1960: proceso de formación de las proteínas.

Todos estos adelantos permiten identificar cuatro etapas de la Genética Científica:
1900 a 1940: Genética Clásica: es el estudio de la transmisión de los caracteres hereditarios en el ámbito familiar y poblacional.
1940 a 1960: Genética Molecular: se estudió la naturaleza, composición, estructura y propiedades del material hereditario.
1960 en adelante: Dogma Fundamental de la Biología Molecular: estudia los mecanismos moleculares de la acción genética.

1970: NUEVA GENÉTICA: con la manipulación genética y la ingeniería genética. Tal fue su impacto, que probablemente es el motivo por lo que estamos escribiendo estas líneas. La misma enriquecida con su evolución histórica, tuvo idioma y características propias. Es la que permitió "tocar y manipular el gen", a semejanza con lo ocurrido unas décadas antes, en el campo de la física, en el que "fue posible tocar y manipular el átomo", en ambos casos fue la apertura de una verdadera caja de Pandora. En el caso del gen, las herramientas utilizadas fueron enzimas como endonucleasas de restricción y ligasas ; plasmidios y bacteriófagos. Esto llevó al desarrollo de lo que se llama biotecnología que se vio acreditada por la nueva forma de producción de medicamentos tales como la insulina humana con ADN recombinante, el interferón humano, la hormona de crecimiento , diversas vacunas, la eritropoyetina recombinante, la Dnasa humana recombinante, y continúa la lista.

Al mismo tiempo fue posible mapear y clonar genes largamente deseados como el de la Fibrosis Quística (1989), que permitió identificar el defecto básico de la patología, una alteración de una proteína de 1480 aminoácidos llamada CFTR, cuya función principal es la de actuar como un canal de cloro. Este hallazgo revolucionó la interpretación de la patología, al mismo tiempo que se tomó conciencia que dada la cantidad de mutaciones descritas (1000), el número de genotipos posibles se elevaba a 1.000.000. Y que era posible utilizar este conocimiento para un diagnóstico presintomático, la estimación del pronóstico y el diseño de nuevas terapias moleculares o terapia génica.

Estos adelantos logrados en algunas patologías abonó el campo científico para poner en marcha un proyecto ambicioso de 3.500.000.000.- de dólares, que se denominó: **Proyecto Genoma Humano.**

En el comienzo el mismo comprendía esfuerzos para aislar, identificar y estudiar los genes humanos, mediante el desarrollo de: a) Mapas con marcadores genéticos, cada vez más finos, de los cromosomas humanos, para mejor localización génica; b) Mapas físicos de los cromosomas, que permitan medir las distancias entre los distintos genes de una manera precisa, y mediante unidades moleculares; c) Desarrollo de mejores tecnologías de

secuenciación de ADN, de tal manera que los genes una vez localizados puedan ser decodificados más eficientemente.

Estos pensamientos de la década del 80 fueron ampliamente alcanzados y superados. Y lo que al principio era sólo localización y aislamiento de genes, progresó a función e interacción génica, para culminar en la facilitación del desarrollo de otra disciplina la Proteómica.

Mientras dentro de los laboratorios ocurrían las transformaciones descriptas, se gestó la **Medicina Genómica**, con características propias de las nuevas herramientas disponibles. Podríamos decir que la medicina llamada genómica, es la que actúa desde el conocimiento de la carga génica (genotipo) para actuar sobre la expresión génica (fenotipo). Esto permite la identificación de predisposición a padecer enfermedades en etapas presintomáticas, con la posibilidad de diseñar conductas médicas preventivas; diseñar farmaco-terapias específicas (individuales).

Es bueno enunciar algunas propiedades de esta nueva medicina, tales como: a) **proporcionalmente regresiva en lo terapéutico**, ya que en lo coyuntural la relación diagnóstico-tratamiento se altera totalmente, a semejanza de lo ocurrido en el siglo 19, donde después de los descubrimientos morfológicos, fisiológicos, microbiológicos y bioquímicos la capacidad diagnóstica creció exponencialmente, pero la carencia de agentes terapéuticos, tales como antibióticos, hormonales y vitaminas por mencionar algunos, imposibilitaba la satisfacción de la nueva demanda, aunque esta nueva demanda condujo a la verdadera explosión terapéutica del siglo 20. Ya hemos observado en patologías que se creían únicas, se vio que genotípicamente eran miles, y por ejemplo en la Corea de Huntington, que se puede diagnosticar en el huevo en sus primeras divisiones, pero no tenemos, aún, forma de evitar la demencia que se expresará en la cuarta década de la vida.

b) **Lo probable se transforma en hechos**: previamente se decía: "tal probabilidad de sufrir tal patología", actualmente decimos: "tiene la patología no expresada" (desde un punto de vista clínico se puede profundizar en este concepto).

c) **Medicina predictiva** de enfermedad futura.

d) La relación médico paciente deja de ser **dual**, para transformarse en **cuaternaria (Médico-Paciente-Familia- Sociedad)**.

¿Cómo influye la tecnología genética en el tratamiento de las enfermedades?

Si bien tácitamente la respuesta a esta pregunta está parcialmente contestada en lo ya expuesto, existen conceptos que merecen por su importancia e impacto, tenerlos especialmente en cuenta:

Tamizaje (Screening) Poblacional: dada la capacidad diagnóstica que se posee, es posible identificar en la población un gran número de patologías y características, con la consiguiente oportunidad de poder intervenir sobre ellas, en nuestro medio ya es obligatorio detectar en el recién nacido tres patologías genéticas: Fenilcetonuria, Hipotiroidismo congénito y Fibrosis quística; previniendo en las dos primeras la oligofrenia y modificando significativamente la calidad de vida en la tercera.

Existen países, como Islandia que han llegado a la decisión de definir genotípicamente a toda su población, con el consiguiente tamizaje de todas las patologías génicas. Este fenómeno, si bien muy cuestionado, se está repitiendo en otros lugares del mundo.

Terapia Génica: existe un concepto Desacertado, generalizado que las patologías genéticas no tienen tratamiento, la respuesta es que existen tratamientos convencionales para muchas de ellas, que modifican su evolución drásticamente, como el caso de la Fenilcetonuria. Además se ha agregado últimamente el de terapia del gen, ya sea remplazándolo, molificándolo parcialmente, regulando su función ó protegiendo su producto defectuoso. Esta tecnología ha creado una gran expectativa, sobre todo en la década de 1990, pero sus frutos en el tratamiento de las patologías monogénicas, tiene un progreso muy lento. No ocurre lo mismo con las patologías multifactoriales como el cáncer y las cardiomiopatías, donde los genes de neovascularización dejaron de ser una promesa para transformarse en realidad.

Terapia con células troncales y clonación: el mantenimiento en cultivos de células humanas toti y pluripotenciales, logrado en los últimos años, abrió la posibilidad de terapias celulares que afectan en EEUU a 130.000.000 de personas, afectadas de diferentes patologías, desde enfermedades cardiovasculares, autoinmunes, diabetes, osteoporosis, cáncer, Alzheimer, Parkinson, quemaduras severas, injurias de la médula espinal y defectos congciütos. Es aquí donde los problemas de obtención de dichas células, que van desde sujetos adultos a embriones no utilizados en fertilización in vitro, fetos y embriones clonados (clonación terapéutica), llevó a producir una fuerte preocupación en la comunidad internacional.