

Genética médica y Medicina Genética

Las enfermedades genéticas, usualmente consideradas como poco importantes en la práctica médica cotidiana por su relativa baja frecuencia, representan como grupo un problema importante de salud. Por ejemplo, aproximadamente el 25% de las admisiones en hospitales pediátricos se debe a enfermedades genéticas o con algún componente genético en su causalidad, presentando estancias más prolongadas, mayor número de ingresos y de intervenciones quirúrgicas, en comparación con las enfermedades no genéticas¹. La **genética médica** es la especialidad que se encarga de la atención de este grupo de enfermedades. El sorprendente desarrollo de la tecnología de recombinación del ADN o "ingeniería genética" en las últimas dos décadas, ha permitido un mejor conocimiento de las etiopatogénesis, mejores posibilidades de diagnóstico prenatal y de tratamiento de las enfermedades genéticas. Notablemente, estos avances metodológicos han permitido la detección de portadores asintomáticos, lo cual era prácticamente imposible para casi todas las enfermedades genéticas con las metodologías previamente disponibles; esto amplía el campo del consejo genético hasta límites insospechados, inclusive con la probabilidad de hacer estimaciones predictivas en etapas preclínicas, planteándose a la vez la necesidad de proceder con cautela ante inminentes problemas éticos y legales que pueden surgir en algunas situaciones.

A pesar de la importancia evidente del grupo de las enfermedades definidas clásicamente como genéticas, el mayor impacto para la medicina en general proviene, sin embargo, de la aplicación de estas técnicas modernas de análisis del ADN a enfermedades "comunes e importantes" como la diabetes, los trastornos cardiovasculares, psiquiátricos y el cáncer. De acuerdo con esto es necesario en la actualidad enfocar la medicina dentro de un Paradigma Genético de la Salud y la Enfermedad, que propone reconocer la existencia de factores genéticos (intrínsecos) que en mayor o menor grado determinan la susceptibilidad o la resistencia a prácticamente todas las enfermedades, interaccionando con factores ambientales específicos (extrínsecos), estos últimos enfatizados exageradamente en el Paradigma Médico tradicional. De hecho, con excepción del trauma y los envenenamientos, prácticamente no existen enfermedades no genéticas. Este nuevo enfoque en la atención de la salud y la enfermedad, es lo que puede llamarse convenientemente, la **medicina genética**².

En caso del cáncer tenemos una situación compleja en que sólo un bajo porcentaje se debe a defectos genéticos con un patrón de herencia definido. La mayoría de los casos de transformación maligna se deben probablemente a mutaciones adquiridas en el transcurso de la vida en células no germinales, lo que nos abre una nueva categoría: la de las enfermedades genéticas de células somáticas. Una combinación de mutación heredada y mutación somática se da también, sin embargo, en algunos tipos de cáncer como el retinoblastoma.

Los llamados protooncogenes, de origen viral, son unidades de ADN incorporadas en los cromosomas humanos, que normalmente controlan la multiplicación celular, pero que al sufrir una mutación se convierten en oncogenes con la consecuente transformación maligna ("acelerador pegado al piso"). A su vez, los llamados genes supresores de tumores, al sufrir mutaciones pierden su capacidad asimismo normal de restringir la multiplicación celular, siendo esta situación también causa de transformación maligna ("fallan los frenos").

Por otro lado, desde principios de los años 70s, se han descrito alteraciones en los cromosomas en diferentes neoplasias, notablemente en hemopatías malignas. Estas alteraciones citogenéticas, pueden ser el resultado de la multiplicación desordenada de las células tumorales o bien pueden tener algún significado en el origen de la transformación maligna y algunas desde ya tienen aplicación en la clínica, contribuyendo a diagnósticos más precisos y como indicadores pronósticos y de respuesta al tratamiento. Tal es el caso del hallazgo en la mayoría de pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC), del llamado cromosoma Philadelphia (Ph), que resulta de una translocación de segmentos entre los respectivos brazos largos del cromosoma 22 y del cromosoma 9, t(9;22)(q34;q11). Este cambio traslada el protooncogen *abl* de su posición normal en el cromosoma 9q a la región del "punto de rotura" (BCR) donde se encuentra un gen de función desconocida en el cromosoma 22q. El gen quimérico resultante, supuestamente cambia la expresión y la función de la proteína *abl* en las células hematopoyéticas malignas.

La identificación de esta translocación en el laboratorio puede hacerse en términos generales por análisis citogenético clásico visible al microscopio y más recientemente aplicando técnicas moleculares con "sondas" específicas, que reconocen el gen

BCR, lo que permite, con el uso adicional de enzimas de restricción seleccionadas, detectar o descartar la presencia de la translocación. Estas técnicas de análisis directo del gen en el ADN, superan a las microscópicas en sensibilidad y rapidez de obtención de resultados.

El artículo de Campos et. al en este número de AMC (pag. 24), trata precisamente de la aplicación del análisis del cromosoma Philadelphia en pacientes con LMC y otros trastornos hematológicos relacionados, en pacientes del Hospital México y del Hospital San Juan de Dios en nuestro país. Este trabajo es significativo por dos razones principales. En primer lugar, demuestra que es factible en nuestro medio la implementación del análisis citogenético molecular, no sólo por técnicas que utilizan material radioactivo sino por métodos alternos con sondas no radioactivas, que en general pueden ser más convenientes en países en vías de desarrollo como el nuestro. En la obtención de los exitosos resultados del trabajo de Campos et. al, ha sido fundamental el desarrollo que ha alcanzado la Sección de Genética Humana del Instituto de Investigaciones en Salud de la Universidad de Costa Rica (INISA). En segundo lugar, aunque no menos significativo, este trabajo refleja el interés demostrado por médicos y otros profesionales de la salud en Costa Rica por introducir el enfoque genético moderno en

beneficio de sus pacientes. Es además significativo que este estudio trata con una población de adultos. De esa manera, aquí en Costa Rica como en el resto del mundo se van borrando supuestas fronteras, que aparentemente confinaban la genética al ámbito de la pediatría y al especialista en genética médica.

Como un ejemplo entre otras especialidades médicas, en este caso es el propio médico especialista en hematología el que incorpora, con un enfoque de medicina genética, el conocimiento y las técnicas actuales de la genética molecular como un elemento más a considerar dentro de su juicio clínico.

Dr. Carlos de Céspedes Montealegre

Decano

Facultad de Medicina,

Universidad de Costa Rica

- 1) De Céspedes C, Umaña L, Yock I, Bustamente M., Atkins TL. Frecuencia y demanda de atención médica de las enfermedades genéticas en el Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera". *Acta Pediatr. Cost.* 1996;10:53-60.
- 2) Scriver CR. Every pediatrician a geneticist. (with an evolutionary approach to disease). *Curr Probl Pediatr.* 1984; 14:1-49.