

## Genoma humano: Perspectivas y Realidades

Las perspectivas del Proyecto del Genoma Humano (PGH), para la medicina se basan en la premisa de que todas las enfermedades, excepto el trauma (aunque no todos los casos de trauma) tienen un componente genético. Esta nueva visión amplía la pertinencia de la genética en la medicina, más allá de la concepción clásica, de una especialidad dedicada al estudio de enfermedades raras de transmisión hereditaria claramente mendeliana como la fibrosis quística o de aberraciones cromosómicas como el síndrome de Down. De hecho, se ha visto que los genes están involucrados en la susceptibilidad o resistencia inclusive a enfermedades infecciosas como la tuberculosis o la lepra. Una observación notable es que algunos individuos repetidamente expuestos al virus de inmunodeficiencia humana no desarrollan Sida, o lo hacen más lentamente, porque tienen ciertos factores genéticos que los protegen del virus.

Los objetivos del PGH son mapear los 80 000 ~ 100 000 genes, o sea determinar su localización en cada uno de los 24 cromosomas y determinar la secuencia de los 3 000 000 000 de pares de bases que componen el ADN. Dentro de este nuevo paradigma genético de la salud y la enfermedad, la meta del PGH en lo que se refiere a la medicina es tratar de entender las bases genéticas no sólo de las enfermedades raras, en que una mutación en un solo gen es suficiente para provocarlas, sino de enfermedades más comunes como la diabetes, la hipertensión arterial, la enfermedad coronaria o los trastornos mentales más comunes. En este segundo grupo, la herencia es mucho más compleja (multifactorial), participan varios genes con alteraciones menores en cada uno y presumiblemente se requiere de uno o varios agentes ambientales específicos para que la predisposición genética resulte en enfermedad.

Se espera que el PGH revolucione la práctica de la medicina en tres áreas: diagnóstico presintomático de genes deletéreos con fines preventivos, terapia farmacológica y terapia génica.

### Diagnóstico presintomático

La identificación de genes mutantes a través del PGH ha permitido la detección de un número creciente de enfermedades mendelianas así como de portadores asintomáticos, pero a riesgo de transmitir una enfermedad genética a su descendencia. Aún en individuos que tienen la enfermedad, el diagnóstico puede hacerse antes de que se presenten las manifestaciones clínicas. De hecho, la pregunta diagnóstica en la práctica actual de la medicina "qué enfermedad tiene esta persona" será reemplazada por la pregunta orientada a la

prevención "cuál persona puede llegar a tener esta enfermedad". La limitación sería para este enfoque es que la capacidad diagnóstica va mucho más adelante que la capacidad terapéutica. Esto plantea en principio serios problemas éticos y legales en aquellas condiciones para las que no existe tratamiento, como es el caso de la enfermedad de Huntington, que generalmente se presenta en la edad adulta con degeneración del sistema nervioso central y muerte temprana. Por el contrario, un ejemplo que ilustraría la factibilidad de este enfoque preventivo, es la hipertensión arterial esencial. De hecho, existe evidencia de genes relacionados con esta condición, como el de la kalikreína renal, proteína que estimula la producción de kininas vasodilatadoras. Este es un ejemplo notable del enfoque cada vez más utilizado en el PGH, de identificar genes candidatos, o sea que codifican para proteínas que probablemente están relacionadas con la función alterada. Así, se ha observado que mutaciones en este gen provocan una disminución en la excreción renal de la kalikreína, claramente asociada con la presencia de hipertensión esencial y su relación con el efecto de la sal en su etiología. Detectando estas mutaciones temprano en la vida del niño y se le podría recomendar a la madre con más certeza, acostumbrarlo a una dieta baja en sal. El problema es, que a diferencia de la enfermedad de Huntington provocada por un solo gen, habría que buscar mutaciones en quizás decenas de genes que intervienen en la regulación de la presión arterial, y aún alcanzando esto, un mismo resultado podría no tener igual poder predictivo en todos los individuos potencialmente afectados.

El avance metodológico ha sido especialmente notable, en subgrupos de algunas de estas enfermedades comunes, que presentan una herencia claramente mendeliana o de un solo gen. Un 5% de las mujeres que tienen cáncer de mama, por ejemplo, presentan mutaciones en dos genes, el BRCA 1 y el BRCA 2. Una mujer que hereda una mutación en el gen BRCA 1 tiene un riesgo de 55% y 16% de padecer cáncer de mama y de ovario, respectivamente. El riesgo con mutaciones en el gen BRCA 2 es similar. Para que este importante hallazgo sea de beneficio en la clínica, existen, sin embargo ciertas limitaciones. Una es de tipo metodológico de laboratorio. Si la mutación ha sido identificada en una familia o en grupos endogámicos como el de los judíos Ashkenazi en que sólo se han encontrado un par de mutaciones para BRCA 1, es relativamente fácil buscarla en familiares de primer grado a riesgo. Si se va a hacer en la población general, se requiere de tecnología aún no disponible para tamizar más de 200 mutaciones diferentes en estos dos genes. Con "chips" que permiten el

análisis de un gran número de mutaciones se puede llegar a solventar este problema técnico. Otra limitación por el momento, es el desconocimiento de si una determinada mutación confiere un riesgo relativo mayor, menor, o quizás ninguno. En ausencia de historia familiar, y aún contando con esta referencia, es difícil por ejemplo, la decisión de practicarse una mastectomía radical preventiva. La situación se vislumbra más compleja ante casos reales como el de una *mujer con varias hermanas afectadas en quien el análisis de ADN no mostró la mutación presente en sus desafortunadas hermanas*. El alivio inmediato al saber que no estaba a riesgo, fue seguido por un fuerte sentimiento de culpa que requirió psicoterapia.

La situación con respecto al cáncer de colon es en cierto modo similar. Existen, por ejemplo, mutaciones identificadas que permiten predecir el progreso de la poliposis adenomatosa familiar (PAF) y del cáncer de colon hereditario no poliposo, en genes denominados APC y MSH2 respectivamente. Aquí nuevamente nos enfrentamos a dilemas de manejo clínico, suponiendo que las dificultades técnicas y de costo en relación con las pruebas de laboratorio hayan sido razonablemente superadas. Tomando como ejemplo el gen APC partimos de una situación clara, nuevamente en la población de judíos Ashkenazi en que una mutación severa es responsable de la forma (mendeliana) autosómica dominante de la PAF, que se presenta con cientos o aun miles de pólipos, en que prácticamente el 100% de los individuos afectados van a presentar la transformación maligna por la edad de 50 años. Una colectomía total profiláctica está indicada por la edad de 30 años con resultados muy satisfactorios. Otra forma clínica más leve, debida a una mutación más sutil en el mismo gen APC, con escasos 4 o 5 pólipos, confiere un riesgo del doble al de la población general de padecer cáncer de colon. Se ha propuesto que los individuos que presenten esta mutación se sometan a colonoscopías cada dos años después de los 35 años de edad por el resto de su vida. Aun ante la lógica de esta conducta, surgen situaciones conflictivas relacionadas con la atención médica, que en general serían comunes a otras enfermedades. Con el sistema de seguros privados de los Estados Unidos, por ejemplo, a estos individuos a riesgo se les pueden negar o cancelar el seguro de salud de manera que no sólo van a quedar sin posibilidad de realizarse las colonoscopías periódicas sino que serían excluidos de la atención médica por cualquier otro problema de salud que llegaran a presentar. Deberíamos iniciar el análisis de cómo se van a enfrentar estos dilemas en nuestro sistema de Seguridad Social.

### **Terapia farmacológica**

La identificación de alteraciones biológicas básicas, originadas en mutaciones de genes específicos, permitirá que el tratamiento con medicamentos se haga en forma dirigida, neutralizando las alteraciones causales y modificando favorablemente para el paciente el curso de su enfermedad en

forma más efectiva que con los tratamientos de la medicina actual, generalmente orientados a aliviar los síntomas. Esto requiere sin embargo, la identificación de las alteraciones provocadas por el gen a nivel de la proteína que codifica y de las vías metabólicas en la célula, lo cual apenas se está empezando a vislumbrar para un número reducido de enfermedades.

Un ejemplo promisorio es el de la Enfermedad de Alzheimer (EA), en que sería factible diseñar compuestos que se enlacen con la presenilina mutada y neutralicen su efecto patogénico de acelerar la conversión de la proteína precursora del amiloide en la proteína amiloidebeta, cuya acumulación en el cerebro es aparentemente causa central en la patogénesis de la EA. Así, el tamizaje de mutaciones en la presenilina, podría ser la base para un tratamiento preventivo. La situación es, sin embargo, un poco más compleja, ya que se ha observado que una mutación en el gen de la apoproteína E (ApoE) está asociada con una predisposición a la EA. En este caso, ApoE actuaría como un gen modificador, contribuyendo por un mecanismo hasta ahora desconocido, al desarrollo de la EA.

Por otro lado, pero también en relación con la farmacología, el PGH abre la probabilidad de que la dosis de cualquier medicamento pueda individualizarse "a la medida" de la capacidad de cada organismo, determinada genéticamente, para metabolizar determinado medicamento, lo cual sin duda eliminaría o minimizaría los efectos secundarios indeseables del mismo. De esta manera el médico contará con un perfil genético del paciente antes de iniciar un tratamiento.

### **Terapia génica**

La introducción de un gen normal que sustituya la función perdida de su homólogo afectado a través de vectores adecuados como virus "domesticados", ha pasado de ser ciencia ficción a una realidad. Sin embargo, a pesar de un febril entusiasmo de algunos grupos en la aplicación de este enfoque curativo, reflejado en más de doscientos protocolos clínicos, aún no se ha logrado curar ninguna enfermedad con terapia génica, aunque debemos señalar que existen algunos resultados prometedores en humanos. Se requiere mayor investigación, entre otros, sobre aspectos básicos de la transferencia de genes y mejorar la duración de la actividad de la proteína expresada. El reporte reciente de una muerte inesperada en un paciente con una enfermedad metabólica hereditaria (*Deficiencia de Ornitina Transcarbamilasa*), sometido experimentalmente a terapia génica, es una señal de alerta para proceder con cautela en este campo.

Un ejemplo de la dificultad de lograr beneficios reales de la nueva genética, es el de la fibrosis quística. El gen afectado, causante de esta enfermedad, fue identificado en 1989. Su función anormal en la célula, ha sido intensamente estudiada y se ha logrado avanzar notablemente en el conocimiento de la patogénesis. Los protocolos clínicos de terapia génica pretendiendo la cura definitiva de esta enfermedad, han sido

de los más activos e ingeniosos en la década de los noventa, utilizando como vectores del gen normal, adenovirus "domesticados" que conservan su tropismo por el epitelio bronquial. Inclusive se ha observado en células transfectadas *in vitro* que el defecto funcional en el sistema transportador de cloruros (CFTR) se corrige. La localización anatómica del defecto permite considerar la idea sugestiva de introducir el gen terapéutico por aerosol. El manejo médico de la fibrosis quística, sin embargo, sigue siendo paliativo, el mismo que hace once años. Esto contrasta con el enorme desarrollo de la capacidad diagnóstica y para la detección de portadores nivel del ADN para esta enfermedad.

## Conclusiones

Los avances metodológicos de la genética molecular aplicados a la Medicina, han permitido avanzar, en forma insospechada hace unos 20 años, en la capacidad diagnóstica clínica, prenatal y detección de portadores asintomáticos para un número creciente de enfermedades. La capacidad terapéutica farmacológica o con terapia génica, a pesar de enormes esfuerzos y avances prometedores, no ha resultado en aplicaciones clínicas efectivas hasta el momento. Esto último inhibe, sobre todo por razones éticas, la aplicación indiscriminada de pruebas diagnósticas en etapas presintomáticas. El consejo genético apropiado es útil en casos individuales en familias con trastornos de un solo gen (o mendelianos) incluyendo subgrupos de enfermedades comunes que presentan este patrón de herencia, pero que constituyen sólo el 5- 10% del total de los casos que se presentan en la población como el ejemplo mencionado del cáncer de mama. Aún en estos casos "más simples" el diagnóstico molecular debe realizarse con cautela, tomando en cuenta que los resultados, pueden causar inclusive discriminación y daño psicológico a las personas sometidas a una prueba genética. La situación es más compleja en la mayoría de los casos de enfermedades comunes, en que la herencia es multifactorial (pequeños defectos aditivos en varios genes y factores ambientales específicos). Estas deben esperar al desarrollo de nuevas metodologías ("microchips") basadas en polimorfismos de un solo nucleótido, con los que se obtienen perfiles individualizados

de resistencia o susceptibilidad a enfermedades. El PGH e iniciativas relacionadas, hacen grandes esfuerzos en este campo en la actualidad.

La noticia ampliamente difundida el 26 de junio, de la obtención de un primer borrador con la secuencia completa del genoma humano, representa el logro anticipado de una de las metas del PGH y de hecho es un paso trascendental que contribuirá a acelerar el alcance de las expectativas que se tienen del PGH para la Medicina. Debe tenerse claro, sin embargo, como señalaron los responsables del PGH al difundir la noticia, que este es "el fin de un principio". Esto quiere decir que con este avance, se irán identificando genes con mayor eficiencia, pero aun queda por dilucidar la función de esos genes para eventualmente obtener resultados aplicables a la Medicina. Es interesante señalar que el descubrimiento del gen CFTR de la fibrosis quística se culminó un año antes del lanzamiento del PGH. Tal como señaló recientemente Francis Collins, codescubridor de este gen y actual Director del PGH público, si él y Lap-Chee Tsui hubieran contado con la información actual derivada del PGH, el descubrimiento del gen CFTR se habría realizado con menos esfuerzo, más rápidamente y a menor costo.

No es posible predecir en este momento si la investigación en la genética molecular, catalizada en forma importante por el avance del PGH, va proporcionar alguna contribución espectacular a la Medicina a corto, mediano o largo plazo. Es predecible más bien, que en la mayoría de los casos los beneficios se irán obteniendo en forma lenta y parcial, dentro de particularidades metodológicas, de acceso a los servicios de salud, de alto costo y de implicaciones éticas. No obstante las dificultades inherentes, la investigación en genética médica es el enfoque más racional y promisorio para llegar a aliviar el sufrimiento humano provocado por la enfermedad.

Carlos de Céspedes Montealegre  
Servicio Genética y Metabolismo  
Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz  
Herrera"  
Facultad de Medicina, UCR

## Lecturas recomendadas

1. Collins FS. Shattuck Lecture - Medical and societal consequences of the Human Genome Project. *N Engl J Med* 1999; 341: 28-37.
2. Berger A, Smith R. The impact of new technologies in medicine. *BMJ* 1999; 319: 1292-1286, 1306-1310.