

ORIGEN GENETICO Y AMBIENTAL DE LA ENFERMEDAD

*Dr. Carlos de Céspedes M. **

PARADIGMA GENETICO DE LA SALUD Y LA ENFERMEDAD

El enfoque tradicional de la atención médica y la salud pública ha considerado fundamentalmente a los factores ambientales como causantes de la enfermedad prestándole poca atención a los factores genéticos.

El paradigma genético de la salud y la enfermedad reconoce, en cambio, la contribución de factores genéticos en el origen de la enfermedad (1,2,3). Así con este enfoque de la medicina y la salud pública se propone la existencia de un espectro, en un extremo del cual se encuentran las enfermedades en que el factor ambiental es predominante (Trauma, enfermedad infecciosa y nutricionales por carencia) y en el otro aquellos en que el factor genético predomina (aberraciones cromosómicas y trastornos mendelianos o de un solo gen). En el centro del espectro se encuentran aquellos trastornos poligénicos o multifactoriales en los que tanto la constitución genética del individuo como un ambiente específico son determinantes en producir la enfermedad (ateroesclerosis, hipertensión arterial, malformaciones congénitas).

El enfoque médico y preventivo para determinado problema de salud va a depender de su posición en el espectro. Las acciones van, desde el control de las enfermedades infecciosas con medidas sanitarias en un extremo, hasta proyectándonos a un futuro no muy lejano, la sustitución de genes de-

* Servicio de Bioquímica y Genética, Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera".

fectuosos por ingeniería genética (4). Ambas medidas resuelven los problemas respectivos en forma radical. En términos generales, la eliminación de agentes ambientales nocivos es ideal, ya que es más simple y sobre todo no representa ningún riesgo para el individuo (5). Conforme avanzamos hacia el "extremo genético" del espectro las medidas tradicionales masivas toman una modalidad diferente: la modificación del estilo de vida alterando normas sociales de comportamiento (6).

Tomando como ejemplo la enfermedad cardíaca coronaria por aterosclerosis, los agentes ambientales a eliminar son el cigarrillo y el exceso de colesterol y grasas saturadas en la dieta. Esto requiere sin embargo, motivación del individuo lo cual generalmente es un obstáculo para la aplicación de estas medidas en forma masiva (6). Aún más, un "mismo" problema como la aterosclerosis se puede encontrar en el centro o en el extremo genético del espectro ya que se ha demostrado heterogeneidad. Por ejemplo en la hipercolesterolemia poligénica (al centro del espectro) con una frecuencia en la población general del 5%, las modificaciones en el estilo de vida deben resultar en una disminución de la incidencia. Los individuos con hipercolesterolemia familiar (en el "extremo genético" del espectro) con una incidencia en la población general del 0.2%, no van a beneficiarse aunque modifiquen su comportamiento. Aquí es importante la detección temprana de los individuos a riesgo por medio de tamizaje (screening) genético y medidas individualizadas que van desde la eliminación, sin riesgo aparente, del colesterol y las grasas saturadas en la dieta, a la introducción de factores, lo que implica algún riesgo (5), como aumento de los ácidos grasos poliinsaturados en la dieta o el empleo de medicamentos, hasta llegar a la terapia génica con el fin de introducir el receptor normal de las lipoproteínas de baja densidad en el caso de homocigotos para la hipercolesterolemia familiar. La hipercolesterolemia se puede extender entonces a todo lo largo del espectro si partimos de este último caso hasta uno insólito en el otro extremo, de hipercolesterolemia en un individuo que tenía la costumbre de ingerir 30 huevos al día (2).

Aplicando las técnicas de la genética clásica, de la bioquímica y la biología molecular, se irán encontrando nuevos ejemplos adicionales de heterogeneidad genética lo cual ya es evidente en la diabetes, la gota y la hipertensión arterial (7). Esta división nosológica de las enfermedades de acuerdo con su diferente origen genético resulta en general en tratamientos más

específicos y en la posibilidad de consejo genético. Por otro lado, puede ser fuente de confusión la crítica de algunos, inclusive genetistas, contra la "genetización" de enfermedades, señalando que la connotación de "genético" puede conllevar a un descuido de la estrategia de eliminar factores ambientales determinantes en la prevalencia de determinado problema de salud (8). La confusión proviene más que nada de la asociación que comúnmente se hace entre enfermedad genética con enfermedad incurable. El paradigma genético de la salud y la enfermedad, siguiendo a Harris (9), más bien enfatiza la interacción genética-ambiente, busca la existencia de susceptibilidades determinadas genéticamente y su control por medio de la modificación de ambientes específicos. Cuando el factor ambiental se elimina, la susceptibilidad deja de tener importancia.

El análisis de una aparente paradoja nos puede ayudar a poner en perspectiva el concepto de enfermedad genética y de enfermedad ambiental.

GENETICA O AMBIENTE EN LA CAUSA DE LA FENILCETONURIA Y DEL ESCORBUTO.

La fenilcetonuria puede considerarse como una enfermedad del "extremo genético" del espectro, ya que se debe a una mutación heredada en forma autosómica recesiva, resultado en una deficiencia de la enzima fenilalanina hidroxilasa. El escorbuto es una típica enfermedad nutricional por carencia, ejemplo de enfermedad en el "extremo ambiental" del espectro. Sólo el hombre y otros primates, sin embargo, no puede sintetizar el ácido ascórbico a partir de la glucosa ya que carecen de la enzima L-gulonolactona oxidasa (presente en muchos otros mamíferos) probablemente porque el gen respectivo se perdió en el curso de la evolución. De acuerdo con esto podría también considerarse que la causa del escorbuto es un error congénito del metabolismo que padecemos todos los humanos (9).

Asimismo, la fenilcetonuria puede también considerarse como una enfermedad ambiental causada por un exceso de fenilalanina en la dieta (9). Es claro que tanto en el escorbuto como en la fenilcetonuria factor genético y ambientales son determinantes. La fenilcetonuria se considera una enfermedad genética porque la predisposición determinada genéticamente es poco común y el factor ambiental es universal. El escorbuto en cambio se

considera como de origen ambiental porque la predisposición determinada genéticamente es universal y el factor ambiental relativamente raro. Existen desde luego situaciones intermedias entre estos dos extremos en que ni el factor genético ni el ambiental están presentes universalmente. Una pequeña proporción de los individuos está expuesta a la situación ambiental particular desencadenante. Esto es claro en el favismo en que sólo los individuos que tienen una deficiencia de la enzima glucosa-6 fosfato deshidrogenasa y al mismo tiempo ingieren el frijol de fava van a presentar manifestaciones clínicas, en este caso las consecuencias de la hemólisis resultante.

Más importante que el ejercicio de clasificar a una enfermedad como genética o ambiental, es reconocer o en todo caso buscar, la contribución relativa de factores genéticos y ambientales en los problemas de la salud y modificar el ambiente nocivo particular. En esos casos en que el factor genético es suficiente para producir la enfermedad, deberá dependerse de la modificación del o los genes determinantes de la enfermedad.

Con el fin de ilustrar las posibilidades de intervención en salud pública, que en la práctica están sujetas a consideraciones de factibilidad, de prioridad y socioeconómicas, consideremos dos enfoques hipotéticos en el control de la fenilcetonuria y el escorbuto. Habiéndose demostrado después de muchos años de experiencia que los niños fenilcetonúricos tratados con dietas restringidas en fenilalanina crecen normalmente (10), en principio, al someter a toda la población a esta dieta no se estaría provocando ningún daño e inclusive tal vez un beneficio ya que es probable que la dieta usual contenga un exceso de proteínas que podría ser causa de algunos problemas de salud. El uso de la ingeniería genética, pero en este caso aplicado a plantas, podría asimismo resultar en variedades con bajo contenido en fenilalanina. En todo caso con esta dieta suficientemente baja en proteínas y fenilalanina se erradicaría a la fenilcetonuria por modificación del ambiente.

Por otro lado desde el punto de vista técnico, la terapia génica de la fenilcetonuria tiene mayores posibilidades que otros problemas que son prioritarios por carecer de tratamiento, como la enfermedad de Tay Sachs. En este caso, sin embargo, la terapia génica ofrece la dificultad especial de que la enzima normal a introducirse por ingeniería genética debe hacerse llegar al cerebro; la fenilalanina hidroxilasa podría localizarse inclusive en la mé-

dula ósea. Otros errores congénitos del metabolismo como la acidemia metil-malónica que responde a la vitamina B12, y por consiguiente puede tratarse con dosis masivas de esta vitamina, estaría aún más abajo que la fenilcetonuria en la lista de candidatos a la terapia génica.

Siguiendo esta línea de pensamiento, aún con el aumento en el costo de los cítricos y de los suplementos de ácido ascórbico, todavía vemos lejano el día en que sea más práctico y económico suplementar a todos los humanos con el gen de la gulonolactona oxidasa en lugar de llenarles sus requerimientos diarios de esta vitamina (determinados genéticamente como los de todos los otros nutrientes en mayor o menor grado). Asimismo, en todo caso estaríamos erradicando al escorbuto a través de restituirle a toda la población el gen que perdió en el proceso evolutivo.

BIBLIOGRAFIA

1. de Céspedes C. Mohs E. La Medicina Genética sus implicaciones en la atención y la salud pública. Publicación del Ministerio de Salud, San José, Costa Rica.
2. Scriver CR. Every pediatrician a geneticist (1983): (with an evolutionary approach to disease). *Curr Probl Pediatr* 1984; 14: 1-49.
3. Scriver CR., Laberge C., Clow CL. et al. Genetics and medicine: An evolving relationship. *Science* 1980; 200: 946-52.
4. Ledley FD. Somatic cell gene therapy for human disease; Background and prospects (Parte II). *J. Pediatr* 1987; 110: 167-74.
5. Rose G. Strategy of prevention: Lessons from cardiovascular disease. *Brit. Med. J* 1981; 282: 1847-51.
6. Rose G. Sick individuals and sick populations. *Int J Epidemiol* 1985; 14: 32-8.
7. Vogel F., Motulsky AG. Human Genetics: Problems and Approaches. Springer Verlag: New York, 1986.
8. Edling GJ. Inappropriate use of genetic terminology in medical research: a public health issue. *Perspectives in Biol and Med.* 1987, 31: 47-56.
9. Harris H. The Principles of Human Biochemical Genetics. Elsevier: North-Holland, 1980.
10. Snyderman SE. The amino acid requirements of the infant. En: Heritable disorders of amino acid metabolism: Patterns of clinical expression and genetic variation. W.L. Nyhan, ed. Wiley: New York, 1974, pp. 641-651.