

INGENIERÍA GENÉTICA HUMANA

M^a Eugenia Armengod

Cuadernos de Sección. Ciencias Sociales y Económicas 2. (1995) p.143-150
ISBN: 84-87471-90-0
Donostia: Eusko Ikaskuntza

This paper explains some recent techniques of Human Genetic Engineering about diseases at Molecular Medicine. So we can see the Genetics tesis have a lot of uses, which need a new legal regulation -for society and laboral field-. It is a challenge for people and the genetic discrimination at work, future jobs and health insurances.

Este artículo explica algunas recientes técnicas de ingeniería genética humana sobre enfermedades de Medicina Molecular. Así podemos ver que las pruebas genéticas posean muchos usos, que requieren una nueva regulación legal -para la sociedad y el ámbito laboral-. Es un desafío para la gente y la discriminación genética en el trabajo, futuros empleos y seguros de enfermedad.

Giza ingenieritza genetikoaren alorreko teknika berri zenbait azaltzen dira Medikuntza Molekularreko eritasunen inguruan. Horrenbestez ikus dezakegu proba genetikoek erabilera asko dituzteela, lege-arauketa berria eskatzen dutenak -hala gizarteari nola lan-ingurunean dagokionez-. Eronka da jendearentzat diskriminazio genetikoa lanean, etorkizuneko lanbideak eta gaixotasun-asegurua.

El final del siglo XX será probablemente recordado como el comienzo de la era de la Medicina Molecular. La habilidad para aislar y purificar genes, examinar su estructura y regulación y determinar la presencia de variaciones patogénicas proporciona un instrumento valiosísimo a los estudiosos de la biología y la enfermedad humana, abriendo posibilidades terapéuticas inimaginables hasta ahora.

Con el objetivo de explicar algunas de las técnicas más corrientemente utilizadas dentro de la Ingeniería Genética Humana y poner de manifiesto los beneficios y riesgos de las mismas, voy a tomar como modelo o hilo conductor de mi seminario una enfermedad cuyas bases moleculares en la población española pretendemos dilucidar en mi laboratorio. Se trata de la hipercolesterolemia familiar (HF), una de las enfermedades metabólicas más frecuentes (se calcula que hay un afecto por cada 500 habitantes), responsable de un importante porcentaje de muertes por infarto de miocardio en personas menores de 55 años. Es una enfermedad autosómica dominante con efecto de dosis génica. Los heterocigotos tienen, por lo general, niveles de colesterol plasmático dos veces superiores a los valores normales, desarrollan xantomas o arteriosclerosis coronaria a partir de los veinte años y tienen un alto riesgo de sufrir infarto de miocardio a partir de la tercera o cuarta década de vida. Los homocigotos están más severamente afectados; así, tienen una hipercolesterolemia muy severa, presentan xantomas cutáneos en los primeros años de vida y frecuentemente mueren de infarto antes de alcanzar los veinte años. La enfermedad es tratable en los heterocigotos mediante ingesta de dietas y fármacos apropiados. Por lo tanto, es importante identificar a los portadores antes de la aparición de los síntomas pues sometiéndose al régimen mencionado pueden reducir su riesgo de sufrir infarto de miocardio. Aunque en muchos casos el diagnóstico de la HF puede realizarse sobre las bases de una estimación del colesterol total, hay acuerdo general en la idea de que alrededor del 15% de los niños no pueden ser diagnosticados inequívocamente por este procedimiento. De aquí la importancia que adquiere el test genético.

La HF es importante no sólo por su frecuencia y posibilidad de tratamiento sino también porque las elegantes investigaciones de Michael Brown y Joseph Goldstein, por las que recibieron el Premio Nobel en 1985, ilustran elocuentemente la interconexión entre Medicina y Genética. Usando fibroblastos de enfermos homocigóticos, Brown y Goldstein observaron que eran deficientes en los receptores celulares que captan las partículas de LDL (lipoproteínas de baja densidad), transportadoras del colesterol en el plasma. Sabiendo cuál era la proteína defectuosa, fue posible purificarla a partir del cortex adrenal de vaca, obtener anticuerpos y averiguar parte de la secuencia de sus aminoácidos componentes (lo que permitía deducir posibles secuencias del gen correspondiente), todo lo cual condujo a la clonación, inicialmente, del gen bovino y, posteriormente, del gen humano. Así pues, el conocimiento de las bases bioquímicas de una enfermedad facilita enormemente la clonación del gen responsable de la misma. El abordaje experimental es diferente cuando se carece de tal información. En este caso hay que hacer uso de la llamada Genética Inversa o Clonación

Posicional que permite la identificación inicial del gen, tras su localización mediante marcadores genéticos, y subsiguientemente la identificación de la proteína codificada por éste. Ejemplo paradigmático de este tipo de abordaje experimental lo constituye el aislamiento del gen responsable de la fibrosis quística.

Volviendo a la HF, ahora sabemos que está causada por mutaciones muy diversas en el gen que codifica el receptor para las LDL (gen rLDL). El gen se sitúa en el brazo corto del cromosoma 19. Su tamaño es de 45 Kb y está constituido por 18 exones y 17 intrones. El mRNA, o la parte expresiva del gen, tiene 5.3 Kb y codifica una proteína de 860 aminoácidos.

Debido a que la enfermedad presenta una alta heterogeneidad molecular, no es fácil el diagnóstico genético directo y hay que recurrir a estudios familiares. Afortunadamente, la identificación en el gen de múltiples polimorfismos de restricción (RFLPs) y algunos de tamaño (STRs), que pueden ser utilizados como marcadores del mismo, permite la deducción de haplotipos (el haplotipo sería equivalente a un código de barras para el gen) útiles para seguir su segregación en familias con HF y establecer precozmente o confirmar el diagnóstico de la enfermedad. La detección de los citados polimorfismos se hace mediante diferentes técnicas (Southern, PCR, SSCP, análisis de heterodúplex, SSLP, etc.) que serán brevemente descritas durante el seminario. La utilización de estos polimorfismos implica el cálculo previo de su frecuencia, en una población dada, para poder seleccionar las combinaciones más informativas. Con éstas se obtendrán los haplotipos en estudios familiares que permitirán la confirmación del diagnóstico clínico o el diagnóstico presintomático de la enfermedad. La localización e identificación de la mutación responsable de la enfermedad puede abordarse también con varias técnicas, dependiendo de la naturaleza de la misma. Las grandes alteraciones en el gen pueden detectarse mediante técnica Southern e hibridación con diferentes sondas. Las mutaciones pequeñas pueden localizarse mediante análisis de SSCP o heterodúplex. Finalmente, la mutación se termina de caracterizar obteniendo la secuencia de nucleótidos de la región que la contiene.

La caracterización en una población de mutaciones responsables de HF posibilita el desarrollo de sondas específicas que permiten un diagnóstico directo de la enfermedad y la identificación rápida de portadores entre la población o entre pacientes con hipercolesterolemia o familiares. En poblaciones endogámicas, este abordaje es fácilmente aplicable; por ejemplo, en Finlandia hay dos mutaciones predominantes entre las familias HF y en Sudáfrica, tres mutaciones son responsables de más del 90% de la enfermedad en los africanos, mientras que en los canadienses de origen francés, una gran mutación (deleción) se encuentra aproximadamente en el 60% de los afectados.

La HF se ha revelado como un modelo importante para el desarrollo de terapias génicas en humanos. El tratamiento de enfermos heterocigóticos implica, como se ha dicho anteriormente, la ingesta de una dieta y fármacos apropiados. Sin embargo, los individuos homocigóticos (1 por millón) no responden a tales tratamientos, siendo candidatos idóneos para aplicar procedimientos de terapia génica. Inicialmente, se ensayaron tales procedimientos en modelos animales pero en 1992, tras conseguir el permiso de los Comités correspondientes de la Administración estadounidense, se iniciaron los experimentos con tres pacientes. Los resultados obtenidos con uno de ellos se han publicado en abril de 1994 y son, ciertamente, esperanzadores. Una paciente homocigótica de 27 años, que había sufrido ya un infarto de miocardio a los 16 años, fué transplantada con hepatocitos autólogos genéticamente corregidos con retrovirus recombinantes portadores del gen rLDL. La paciente toleró correcta-

mente todos los procedimientos a los que fue sometida y sus niveles de colesterol bajaron significativamente, manteniéndose así durante 18 meses hasta la publicación de los resultados.

El diagnóstico precoz de la HF y otras enfermedades está indudablemente ayudando a tomar decisiones que afectan a la planificación familiar o el estilo de vida personal. Modificaciones en éste, acompañadas de tratamientos farmacológicos evitan, en algunos casos, la manifestación clínica de enfermedades diagnosticadas presintómicamente. En este sentido se puede considerar que el uso de tests genéticos es beneficioso para el individuo y la sociedad. Sin embargo, la aplicación de estos tests en contextos no clínicos supone una amenaza sin precedentes para la intimidad y la autonomía personal. La consecución de un empleo, el mantenimiento de un determinado puesto de trabajo dentro de una empresa o la promoción a categorías laborales superiores pueden resultar afectados por la aplicación de los tests genéticos. Asimismo, la contratación de un seguro de vida o enfermedad puede depender de los citados tests si las compañías aseguradoras los exigen para evaluar el riesgo que un individuo tiene de sufrir una muerte temprana o una futura invalidez. El uso de tests genéticos fuera del contexto clínico puede tener consecuencias perniciosas pues entonces no se suelen contemplar sus limitaciones. Para muchas de las enfermedades que pueden ser diagnosticadas precozmente, los tests genéticos no proporcionan información sobre la edad en la que se presentará la enfermedad, la gravedad de la misma o la influencia de los factores que pueden suavizarla e incluso evitar la aparición de los síntomas.

Los tests genéticos han sido ya utilizados para discriminar y estigmatizar individuos y pueden serlo aún más en un futuro cercano sino se elabora una legislación que regule las aplicaciones de la investigación genética y los usos de la información que tales tests generan. Esta legislación debe proteger a los individuos y sus familias de la discriminación genética en el empleo, adquisición de seguros y en otros aspectos de sus vidas. No debe olvidarse que actualmente, haciendo uso de los tests genéticos, pueden diagnosticarse enfermedades para las que no existe tratamiento y que pueden tener una manifestación tardía en la vida de una persona. Enfrentarse con este tipo de problemas va a ser uno de los desafíos más importantes para nuestra sociedad en los próximos años.