

# Genética predictiva \*

## Predictive Genetics

Jesús Rodríguez Lastra \*\*

*Univ Odontol* 2003 Dic; 23(53):65-74

the ethical principles and the possible bioethical dilemmas. Some of the ideas developed in this article are: The predictive genetic diagnosis is useful, with the family history as a basis, to evaluate the risk to develop any hereditary illness; some historical mistakes have been caused by a wrong management of the information about diseases; there are various controversial points of view around the manipulation of genes that involve the selfish will of scientists and physicians; it is necessary a patient gives his/her informed consent to be practiced genetic tests; the economical issue could be a limiting matter to get the benefits of the Genome knowledge; and, there is currently a crisis of the Health concept.

### KEY WORDS

Predictive Genetics, human genome, genetic diagnosis, predictive medicine, bioethical dilemmas, manipulation, consent

### THEMATIC FIELDS

Genetics, Bioethics

### INTRODUCCIÓN

Sin lugar a dudas, la genética predictiva nace junto con el Proyecto del Genoma Humano, uno de los desafíos más ambiciosos que se ha propuesto el hombre. Este proyecto se inicia como un sueño en la mente de quienes se atreven a desafiar las estructuras establecidas y los conocimientos que poseen como verdaderos, buscando y observando más allá de lo que a simple vista puede verse y palpase. Desde 1990, numerosos países, liderados por Estados Unidos, han donado recursos, mentes ágiles y brillantes, manos dispuestas a trabajar y horas destinadas al desarrollo de desentrañar el Genoma Humano, lo que ha significado la movilización

\* Trabajo final del curso "Ética Médica" dictado en la Universidad de Carabobo en 2002, en el marco del Doctorado en Ciencias Médicas.

\*\* Profesor del Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo, Venezuela.

### RESUMEN

La medicina predictiva busca, en la medida de lo posible, prevenir enfermedades y desarrollar nuevas propuestas terapéuticas, garantizando la dignidad humana y teniendo en cuenta el ambiente y el entorno sociocultural. Con el desarrollo del proyecto Genoma Humano, ha cobrado gran auge una aplicación de la medicina predictiva: la genética predictiva. Se presenta en este artículo un análisis sobre los propósitos y beneficios tecnocientíficos de la genética predictiva, relacionándolos con los principios éticos y los posibles conflictos bioéticos que podrían surgir en un momento dado. Entre las ideas y tópicos que se desarrollan están: La utilidad del diagnóstico predictivo genético, con base en su historia familiar, para evaluar el riesgo de desarrollar un padecimiento hereditario; los errores históricos fruto de un mal manejo de la información sobre las enfermedades; las posiciones acerca de la manipulación de los genes al antojo del hombre; la necesidad de que un individuo dé su consentimiento y autorización, antes de ser sometido a pruebas genéticas; las potenciales limitaciones en el acceso a

los beneficios del Genoma Humano por el aspecto económico; y, la crisis del concepto actual de salud.

### PALABRAS CLAVE

Genética predictiva, genoma humano, diagnóstico genético, medicina predictiva, conflictos bioéticos, manipulación, consentimiento

### ÁREAS TEMÁTICAS

Genética, bioética

### ABSTRACT

Predictive Medicine seeks, as possible, to prevent diseases and to develop new therapeutic alternatives, always considering the human dignity and the natural and social-cultural environment. With the development of the Human Genome project, there has been an exponential growing in the application of one Predictive Medicine branch: the Predictive Genetics. In this paper an analysis of technique-scientific purposes and benefits of the Predictive Genetics is shown, relating them with

de mucha gente y donde han confluído varios campos de la ciencia, como la biología, la genética y la ingeniería, entre otras, hacia un mismo rumbo.

La genética predictiva y sus implicaciones no parecen ser 'juego de niños', sino más bien, un asunto realmente importante que se ha discutido en escuelas, universidades, entes gubernamentales, la iglesia, y grupos de países y continentes, donde pareciera ser que todo el mundo tiene algo que decir al respecto. Para destacar su importancia, se puede señalar que el 11 de noviembre de 1997, la UNESCO promulgó la llamada "Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos", donde se establecen normas que todos los países miembros deben llevar a la práctica.<sup>1</sup>

Desde que se empezó a estudiar el comportamiento humano, sus costumbres y actitudes, frente a los conceptos del bien y del mal, se pensó que debían establecerse principios que rigieran la vida humana, y es así como se constituye la Ética, que proviene de la palabra griega *Ethós*, el estudio filosófico de nuestras convicciones morales.

La ética forma parte de la vida del hombre; es por ello que se encuentra involucrada en todas las actividades del ser humano. Se ha aplicado a la biología, a la ingeniería, a la economía, al derecho, a la medicina. En 1970, por primera vez el oncólogo Van Ressenlaer Potter utiliza el término Bioética, que no es más que "la biología vista en el espejo de la Ética", que lleva posteriormente a grandes debates, a numerosos artículos y finalmente a la formación de grupos y comités de Bioética, los cuales velan por que se respeten y cumplan los principios éticos.<sup>2</sup>

La genética predictiva es un término relativamente 'nuevo' que se ha

puesto en boga en los últimos años, lo cual ya es un hecho para algunas enfermedades, como la de Huntington, una enfermedad autonómica dominante que se inicia en la vida adulta, se caracteriza por movimientos involuntarios, demencia y trastornos psiquiátricos, que progresan hasta la muerte del individuo después de un promedio de quince años de enfermedad.<sup>3</sup> Aún falta mucho por descubrir, lo cual será información disponible, con respecto a las enfermedades que podría uno sufrir en el futuro. La medicina predictiva surge como una consecuencia de la misma, y su motivación principal es prevenir, en la medida de lo posible, enfermedades, así como también, desarrollar nuevas propuestas terapéuticas, con el objetivo de curar, garantizando la dignidad humana, tomando en cuenta el ambiente y el entorno sociocultural. Ambas se interrelacionan e involucran numerosos y diversos aspectos de la vida del hombre, y es allí donde la ética no puede dejarse de lado e ignorarse. Existen múltiples aspectos que pueden desarrollarse al respecto, porque es un campo virgen al cual el hombre se enfrenta por primera vez, con múltiples posibilidades, muchas de ellas inexploradas.

Dado que este tema no es solamente un problema general, sino que nos concierne a todos y cada uno de nosotros, individualmente, porque estamos inmersos en esa gran masa de personas, que recibiremos beneficios de estos avances científicos, resultado del trabajo arduo realizado simultáneamente en varios países del mundo, y que contaremos en un tiempo breve con el mapeo y secuenciación genética del genoma humano, se hace necesario abordar el tema lo más francamente posible, con una mirada objetiva, sin dejarse llevar por la pasión y el entusiasmo inicial que caracteriza al 'descubridor' de un fenómeno, interrogándonos y respondiéndonos de ser posible, sobre qué actitud tomaríamos frente a la

vida, al estar en ciertas circunstancias, que nunca hubiésemos podido soñar. Son reflexiones éstas que debemos hacer tanto por nosotros, como por nuestros hijos.

Hablaremos entonces de la genética predictiva, sus propósitos específicos, junto con los beneficios tecnocientíficos, relacionándolos con los principios éticos y los posibles conflictos bioéticos que podrían surgir en un momento dado.

### ¿ES UN GRAN AVANCE DE LA CIENCIA?

Cada vez que el hombre descubre algo nuevo, se regocija en su descubrimiento, lo disfruta y lo pregona a los cuatro vientos, hasta que alguien llega y le interrumpe su felicidad de varias maneras: a) le demuestra que lo que descubrió no es cierto, b) le hace ver que su descubrimiento es incompleto o inexacto, c) le demuestra hechos contraproducentes de su descubrimiento y d) hace un análisis de su descubrimiento y sus consecuencias, muchas veces insospechadas que contraponen la ciencia, el descubrimiento contra la vida y la moral del hombre. ¿Acaso Nobel, al descubrir la dinamita, previó las consecuencias de este producto químico como causante de la muerte de tantos hombres?

Por supuesto, no siempre esto es de esta forma, pero al enfrentarnos a una tarea científica, al alcanzar un nuevo descubrimiento, sobre todo cuando al creernos Prometeo, robamos el fuego a los dioses o jugamos a ser ellos, se debe reflexionar, analizando las consecuencias y sus implicaciones en todos los ámbitos.

Dado que el hombre es un ser tripartito, espíritu, alma y cuerpo, según los teólogos y para algunos otros, solamente está constituido por materia y alma, lo cual quiere decir que no pue-

de tomarse como algo biológico, sino que es un ser más complejo, capaz de razonar, de tener sentimientos y emociones, las consecuencias de sus acciones nunca serán netamente biológicas o corporales, por así llamarlo. Por otro lado, el hombre vive en sociedad y no es un ente aislado, las consecuencias de sus actos se miden también por la proyección que tienen en la comunidad y sus efectos beneficiosos o nocivos para sus semejantes.

El Proyecto del Genoma Humano, base de la genética predictiva, se ha dado a conocer en muchas partes del mundo como un proyecto maravilloso, del cual se debe esperar solamente lo mejor; es la novedad de la genética y en donde se han puesto muchas de las esperanzas para batallar contra el sufrimiento humano. El Proyecto es una gran idea y hay que reconocerla como tal, pero debe tenerse cuidado cuando se habla del mismo, livianamente, sin sopesar sus posibles partes débiles y negativas.

Realmente, se podrá saber si es o no un gran avance, importante de la ciencia, que nos lleva al reto de mantener y respetar los principios éticos o quizás mover el horizonte de nuestra ética en una dimensión diferente. El respeto a los conceptos éticos sin que sean pisoteados por algunos que ven en la salud un negocio o simplemente no le dan la importancia a la vida que se merece, quizás haga caer este nuevo paso de las ciencias biológicas en un terreno oscuro, de críticas profundas y de grandes desafíos.

### **¿SE PUEDE CONOCER EL FUTURO GENÉTICO?**

El hombre siempre ha tratado de saber su futuro, porque la incertidumbre y la inseguridad que forman parte de su vida diaria, son a veces muy difíciles de sobrellevar. La perspectiva de saber qué va a ocurrir en el futuro es una ten-

tación casi comparable a la del jardín del Edén, de comerse la manzana y ser sabios como Dios.

Con respecto a la genética, gracias al Proyecto del Genoma Humano, se mapean y secuencian, es decir, se descubre la localización de cada gen (nombre dado por Johannsen a aquella unidad biofísica, donde está la herencia, que está constituida por DNA conformado a su vez por bases nitrogenadas), en qué orden se encuentran los pares de bases nitrogenadas, las variaciones que las mismas podrían sufrir, las que nos permitirían explicar la susceptibilidad de los individuos a lo largo de la vida a ciertas enfermedades; esto lleva implícito el hecho de que incluso antes de padecer los síntomas, el médico ya podría saber cuál enfermedad tendrá el paciente. Esto, sólo para algunas enfermedades.<sup>4</sup>

Cuando se realiza un diagnóstico a un individuo asintomático, con base en su historia familiar, la cual sugiere que está en riesgo de desarrollar un padecimiento hereditario, a eso se le ha llamado diagnóstico predictivo genético.<sup>5</sup>

Sabemos que existen enfermedades monogénicas, de las cuales se conoce bien su causa y su mecanismo, donde es solamente el defecto genético quien se involucra en el desarrollo de la enfermedad. En el otro extremo, se encuentran las enfermedades poligénicas, las cuales aún no se comprenden del todo, debido a que involucran en su origen múltiples factores. En estos últimos casos, el paciente no padece la enfermedad, sino que tiene "por ejemplo, 60% de posibilidades de que en un futuro pueda desarrollar la enfermedad".<sup>6</sup> Esto nos haría preguntarnos, ¿hasta qué punto podríamos decirle al individuo que tiene o no tiene la enfermedad? No sabríamos a ciencia cierta si el individuo va a desarrollar la patología o no.

Cabría preguntarse, ¿qué consecuencias psíquicas traería para el individuo el tener dicha información? La imagen que tiene de sí, su autoestima, podría ser reducida a nada, solamente con la siguiente frase: "Dentro de 20 años vas a ser diabético". ¿Cómo puede reaccionar este individuo? Está claro que si a esa información se pueden dar alternativas tales como, recomendar una dieta, hacer ejercicio, elaborar todo un instrumento de prevención, esto sería un gran avance para la salud, pero esta predicción podría ser fatal en el caso de una enfermedad incurable, porque se convertiría en una carga que el individuo a duras penas podría soportar, mucho más, cuando en la actualidad no hay "remedio" para su futura patología.

Durante los años setenta, algunos de los gobernadores de los Estados Unidos decidieron llevar a cabo una campaña para detectar a los portadores del gen de la anemia falciforme, un gen recesivo. Sin embargo, en aquella época no se sabía lo que se sabe ahora; por lo tanto, la detección de este "gen" era basada en el análisis bioquímico de la hemoglobina.<sup>7,8</sup> Conviene que echemos un vistazo a la historia de este caso.

Los primeros estudios de una enfermedad genética se realizaron hacia 1937 y fueron en el diagnóstico de la fenilcetonuria, la cual posee ciertas características que la hacen especialmente adecuada para una campaña de predicción (1961). Desde el primer día de vida del recién nacido, se puede detectar fácilmente, mediante un sencillo análisis de sangre, que en la actualidad se ha hecho obligatorio en la mayoría de los países desarrollados. El tratamiento de esta enfermedad es muy sencillo si se diagnostica tempranamente; se basa en una dieta restringida, baja en el aminoácido fenilalanina, durante los primeros años de vida. Los benefi-

cios son enormes. Si no se trata, se produce retraso mental, incluso la muerte; en cambio, con el tratamiento antes mencionado, el niño puede llevar una vida perfectamente normal. En cuanto a su incidencia, la fenilcetonuria afecta aproximadamente a uno de cada 12.000 niños; en la actualidad y gracias a estas campañas de prevención obligatorias, ésta es una de las enfermedades genéticas más benignas.<sup>9</sup>

La anemia falciforme es un caso diferente, pero en esa época no se pudieron prever las consecuencias que iba a traer. De estas dos enfermedades, la anemia falciforme tiene una frecuencia mayor que la fenilcetonuria, y en la población negra tiene una frecuencia de un caso por cada 400 niños. Como dijimos anteriormente, es una enfermedad recesiva lo que significa que para que se exprese o manifieste la enfermedad, se necesita que el paciente haya heredado los dos alelos recesivos provenientes de sus padres. Los pacientes no pueden realizar esfuerzos, ya que corren un grave riesgo de sufrir una insuficiencia respiratoria aguda que les ocasione repentinamente la muerte; es decir, no es en ningún modo una enfermedad benigna.<sup>10</sup>

Por el contrario, los individuos heterocigóticos son portadores absolutamente sanos y pueden seguir una vida perfectamente normal. Muchas personas de raza negra pensaron que al desarrollarse la técnica de detección, basada en el análisis de la hemoglobina también podría desarrollarse la cura y tenían sus esperanzas en los científicos de aquel momento; de hecho, pensaron que se tenía la cura para la enfermedad. La realidad era otra; no existía tratamiento alguno y esa cruel diferencia se hacía patente cuando se comparaba con la fenilcetonuria. Al ser alguien diagnosticado con esta enfermedad, era poco lo que se podía hacer por él, debido a que no existía la más remota esperanza de curación. Así pues

que el diagnóstico no representaba beneficio alguno para el paciente.

Debemos además agregar que, para la época, no hubo ningún método con el que se pudiese examinar al feto en el útero, para saber si estaba afectado, por lo que la posibilidad de un aborto justificado por el defecto genético, en caso de que los padres decidieran que no naciera el bebé, era nula. De todas maneras, el aborto no fue legal sino hasta después del año 1973.

Esta campaña de detección desde el inicio tuvo sus contrariedades; no era recomendable realizar una proeza de este tipo sin haber sopesado las consecuencias. El gobierno federal de los Estados Unidos decidió financiar un programa en todo el país y en muchos de los estados se declaró de manera obligatoria realizar la prueba a los recién nacidos y a los escolares. No se realizó ni se tomó en cuenta que se necesitaba para aquel momento un programa paralelo de orientación genética que pudiera ofrecer consejo a las familias que fueran afectadas.

Debido a la desinformación sobre el asunto, y al mal uso de los medios de comunicación, se empezó a tergiversar la información y las personas no sabían diferenciar entre los individuos portadores y los individuos sanos. Así pues, muchos padres llegaron a pensar que sus hijos padecían una terrible enfermedad, cuando la realidad era que sólo eran portadores del defecto genético. Esto hizo que se les sometiera a cuidados especiales que no ameritaban, y que se pensase que se encontraban en proceso de debilitamiento, por lo cual se les restringieron sus actividades diarias con la finalidad de que no empeorasen.

Aunado a ello, Linus Pauling, quien descubriese el método de análisis de

la hemoglobina, sugirió que se “marcara a los portadores” para que no contrajesen matrimonio entre sí, o por lo menos no tuvieran hijos.<sup>11</sup> Este hecho trajo consecuencias negativas en la población.

Progresivamente, se fue acentuando la confusión entre individuos portadores e individuos enfermos, gracias a la inadecuada propagación de la información; un caso de ello fue un anuncio que publicó la revista *Ebony* en 1972, dirigida principalmente a los lectores de color, donde afirmaba erróneamente que los portadores del defecto genético eran personas débiles. Todo esto con la finalidad de recaudar fondos para la investigación contra la enfermedad. El anuncio estaba financiado por American Express y su texto íntegro decía lo siguiente:

*“Es un asesino. Uno de cada diez negros americanos es portador de un trastorno en la sangre que puede matarlo o incapacitarlo. Se llama anemia falciforme, porque deforma los glóbulos rojos, que adoptan forma de hoz. Los que no mueren quedan debilitados. Incluso los que padecen la modalidad más suave de la enfermedad -los “portadores del carácter”- sufren. Por lo general, deben evitar las actividades fatigosas y acudir con regularidad al médico”.*

En el estado de Nueva York, la prueba utilizada no solamente detectaba a los enfermos sino también a los portadores del gen, pero el problema no era ese, sino lo que traía como consecuencia, debido a que los portadores del carácter, quedaban registrados como enfermos, aunque la ley exigía que se registrase sólo a quienes realmente padecían la enfermedad. Entonces, esta información se transcribía en el historial médico del niño. Fue Loretta Kopelman, quien en 1978 denunció el hecho. Las compañías de seguros co-

menzaron a negarse a formalizar el seguro si descubrían que su posible cliente padecía anemia falciforme o era portador del carácter.

En el ámbito laboral, el mercado de trabajo discriminaba a los enfermos y a los portadores. En las compañías aéreas se negaron a darles trabajo a las personas de raza negra portadoras del defecto, y a los jóvenes se les negó el ingreso en la Academia de las Fuerzas Aéreas, porque se pensaba erróneamente, que su sangre reaccionaría mal a las bajas presiones que se experimentan al volar a gran altitud. La Academia no levantó las restricciones hasta 1981.

Pero los problemas involucraron la vida familiar, debido a que se dieron casos en algunos matrimonios donde había hijos enfermos, pero sólo uno de los padres era portador del gen. Algunos médicos les dieron explicaciones incorrectas para tranquilizar a las personas, con la finalidad de evitar la ruptura de la estructura familiar. El doctor Robert Murray opinaba que “cuando existe un conflicto entre las relaciones humanas o el bienestar humano y la verdad científica, tiendo a sacrificar la verdad”.

En un informe del Instituto de Investigación de Ética Médica (el Hastings Center) se citaba un caso en el que un niño había fallecido porque su médico –a quien su madre le había dicho que padecía anemia falciforme– pensó que estaba sufriendo una crisis de esta enfermedad. En realidad, el niño era portador, pero no padecía la enfermedad, y murió de apendicitis aguda.<sup>12-14</sup>

La ansiedad y la angustia a la cual va a estar sometido el individuo, puede disminuir su fuerza y sus ganas de vivir. La ansiedad puede ser tan perjudicial, como la enfermedad biológica misma. El individuo puede convertirse en un perfecto hipocondríaco al pensar

que cualquier síntoma es el inicio de su muerte inminente. ¿Sería posible que una información de éstas, sin el asesoramiento respectivo, pueda conducir a actos irracionales? ¿A depresión? ¿A suicidios?

Aunado a ello, se sabe que el estado emocional de una persona influye en la actividad del sistema inmunológico, lo cual podría contribuir a desencadenar el fenómeno patológico, en lugar de contribuir al bienestar del individuo.<sup>15</sup>

“Todo el mundo tiene derecho a saber qué enfermedades puede sufrir”, es lo que se argumenta cuando se plantea el asunto; sin embargo, esto podría traer consecuencias fatales en personas que son sumamente nerviosas, en los familiares de éstas y en la sociedad. Asimismo, “todo individuo debería tener el derecho, si así lo desea, de ignorar el resultado de sus exámenes genéticos”, según el principio ético de la Autonomía, que establece que el individuo, como está capacitado para razonar y tiene voluntad propia, puede decidir, previa información, sobre su salud y sobre la dirección que quiere darle a su vida.<sup>16</sup>

Todo lo dicho anteriormente nos lleva a pensar que estaríamos entonces frente a otro tipo de sociedad y tendríamos “enfermos asintomáticos”, a quienes no sabremos cómo tratar.

Sin embargo, vale la pena mencionar aquí los estudios que se han realizado relacionados con los efectos psicológicos asociados con el diagnóstico predictivo de la enfermedad de Huntington, siguiendo el protocolo establecido.<sup>3, 17</sup> Cuando los individuos en riesgo reciben un resultado positivo (es decir, cuando presentan la mutación causal de la enfermedad), mejoran su calidad de vida, al reducirse la incertidumbre en la cual vivían. La mayoría

atravesaba por un largo período de adaptación, que puede ser crítico el primer mes después de la prueba, mientras que otros entran en un prolongado estado de estrés. De cualquier manera, la mayoría no se arrepiente de haberse sometido a la prueba. Los individuos que reciben un resultado negativo, también tienen problemas: si bien, disminuye su angustia, aproximadamente al 10% le cuesta trabajo adaptarse al resultado y requiere de apoyo adicional. Esto se debe, en gran medida, a la “culpa del sobreviviente”, a tener expectativas demasiado elevadas acerca de su calidad de vida después de la prueba, o a haber tomado decisiones, pensando en que iban a enfermarse, teniendo que enfrentarse ahora a un futuro diferente.

En cuanto al suicidio, las estadísticas son sorprendentes. En el diagnóstico predictivo con respecto a la enfermedad de Huntington, mencionada anteriormente, la frecuencia es de 0,97%, es decir, inferior a lo que inicialmente se había temido. No obstante, todavía no se cuenta con estudios de seguimiento a largo plazo, que permitan evaluar el riesgo de que ocurra un suicidio, cuando se inicien los síntomas de la enfermedad o cuando el individuo se dé cuenta de que ya está enfermo.

Se han hecho estudios similares en pacientes con diagnóstico predictivo de cáncer y se ha visto que los mismos quedan afectados psicológicamente pero en menor grado, aunque con una mayor negación que les impide enfrentarse al problema de manera eficiente.<sup>18, 19</sup>

Existen muchos padecimientos hereditarios que carecen de estrategias preventivas o curativas. ¿Diagnóstico sin tratamiento?<sup>19-21</sup> El desarrollo de un método de diagnóstico prácticamente seguro al 100%, posterior al descubrimiento del gen asociado a una enfermedad, es prácticamente casi inmediato. El meollo del asunto es el

desarrollo de terapias contra dichas enfermedades, donde el tiempo involucrado puede llegar a ser bastante largo. Los expertos predicen que hasta dentro de al menos veinte años, no poseeremos métodos de lucha eficaces contra prácticamente ninguna de las enfermedades genéticas conocidas. Sin embargo, todas las predicciones que se han hecho en el campo de la biología molecular, han resultado siempre ser excesivamente pesimistas. La ciencia avanza más rápido de lo que los propios expertos pueden llegar a imaginar, lo que nos permite ser optimistas en este aspecto.

No obstante, la idea principal es que, conociendo la persona qué enfermedad va a padecer, tome las medidas preventivas correspondientes y cambie su estilo de vida, sus hábitos, de manera que se prepare para el futuro y no lo tome desprevenido.

De hecho, para algunos autores, en enfermedades donde se cuenta con medidas de vigilancia y de prevención importantes, se justifica realizar diagnósticos predictivos en niños y adolescentes. Por ejemplo: las mutaciones germinales en el encogen RET dan lugar a la neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN 2), en cuyo caso la tiroidectomía profiláctica a edad temprana puede salvar la vida del paciente.<sup>22</sup>

Los padres de la criatura podrían sufrir sentimientos de culpa por ser responsables de los "genes" que le han transmitido a su hijo y ser víctimas de la angustia y la desesperación. En estos casos, la decisión de hacer o no la prueba se complica porque se trata de un menor de edad.<sup>23, 24</sup> En otros casos, podría haber conflictos intrafamiliares por el descubrimiento de una paternidad erróneamente atribuida.<sup>25</sup>

Finalmente, se plantea también el siguiente interrogante: ¿Se extraería un

órgano sano ante la posibilidad de contraer un cáncer en algún momento de la vida? Son muchas las interrogantes que surgen, difíciles de responder. Es aquí donde vale preguntarse, ¿se respeta el principio de la beneficencia y la no inducción del daño?<sup>16</sup> O, al divulgar esta información, estamos perjudicando irremediabilmente la vida de las personas? ¿Cómo sería la calidad de vida de estos individuos?

### GENÉTICA PREDICTIVA Y DESARROLLO DE TERAPIAS GÉNICAS

Con la genética predictiva obtenemos diagnósticos, pero uno de sus objetivos es disponer de herramientas para la instauración de nuevas terapéuticas; será la apertura a un nuevo mundo, donde renace la esperanza de combatir enfermedades que se pensaban incurables, o dilucidar el mecanismo de acción de otras, con el propósito de conseguir un tratamiento o cura.

Cuando el tratamiento consiste en sustituir un gen defectuoso por otro en el cuerpo humano, a eso se le llama "terapia génica". Eso es lo que se prevé se pueda realizar en un futuro.

Manipulación de genes es un asunto que suena complejo y que para nuestras generaciones antecesoras hubiera sido tema para una novela de ciencia ficción, pero progresivamente nos estamos acercando lenta y seguramente al desarrollo de este tipo de terapias.

De hecho, en 1990, un grupo de investigadores en Bethesda, Maryland, EUA, inoculó leucocitos a una niña de cuatro años, que padecía inmunodeficiencia severa combinada, lo cual significa que ella no producía la proteína adenosina-desaminasa (ADA). El procedimiento consistió en extraer linfocitos T del torrente sanguíneo de la paciente, que luego se transformaron con ADN del gen correcto que codi-

fica la proteína ADA, utilizando como vector un virus. Estas células modificadas fueron cultivadas en el laboratorio, dejando que se dividieran hasta obtener la cantidad suficiente. Posteriormente, mediante un procedimiento especial, fueron inoculados en el cuerpo de la pequeña. Los resultados fueron satisfactorios: las células transformadas se mantuvieron activas durante 40 días y produjeron la proteína que tanta falta hacía. Pero, todavía existen obstáculos debido a que el sistema inmune de la niña, no funciona a la perfección. Los linfocitos trasplantados no son inmortales y las células madre de la médula ósea, siguen produciendo continuamente linfocitos defectuosos. El defecto genético no se puede corregir de modo permanente, a no ser que se sustituya por completo la médula ósea defectuosa, por células corregidas y trasplantadas. Aún así, suministrando a la niña inyecciones directas de ADA cada semana y una nueva transfusión de linfocitos corregidos, a intervalos de tres a cinco meses, la niña puede llevar una vida prácticamente normal.<sup>26</sup>

¿Cuáles fueron las implicaciones éticas en este caso? En nuestra sociedad se aceptan ampliamente los trasplantes, desde hace mucho tiempo, trasplantes de tejidos u órganos como el riñón o la córnea; entonces, no existe diferencia moral entre los primeros mencionados y este tipo de trasplantes. Los genes trasplantados sólo afectaron a las células "somáticas", de modo que únicamente afectaban a la niña misma; sus células "germinales" de las que surgirían sus óvulos y, en consecuencia, los hijos que podría tener, no resultaron afectadas por la operación, por lo que no se alteró la constitución genética de las futuras generaciones.

Suena magnífico imaginar que los millones de enfermedades que tienen origen genético, puedan ser erradicadas

y que se cuente con tan poderosa herramienta. Pero también da temor pensar que se puedan cometer errores, irreparables en el camino de sustituir un gen por otro y que el resultado sea nefasto.

Es como si el hombre estuviese jugando a ser un Ser supremo, al manipular los genes a su antojo. Por ello, existen posiciones conservadoras al respecto, por parte de los grupos que profesan su apego a ciertas creencias, donde se considera que el hombre, no debería tomar las decisiones sobre la vida y la muerte, sobre las enfermedades, etc. "No todo lo que es técnicamente factible, es moralmente aceptable y lícito".

Actualmente, se sabe que con las técnicas que el hombre ha desarrollado hasta ahora, no se puede tener la certeza de que el gen quede inserto en el lugar que le corresponde en el genoma, lo cual quiere decir, que puede quedar en un lugar donde se encuentre otro gen importante, e interfiera con su funcionamiento. Incluso, se ha comentado que este nuevo gen incorporado podría activar un oncogen, causando entonces cáncer en el paciente.

La sustitución de genes o la incorporación de los mismos cambiaría por completo nuestra perspectiva de la vida. ¿Puedes imaginar a una madre pidiendo un hijo "perfecto"? Por supuesto, nadie desea hijos imperfectos, pero eso conllevaría, a hacer una raza nueva, sin defecto alguno. Incluso, algunos grupos están de acuerdo con la terapia génica que utiliza células germinales y con la posibilidad de modificar genéticamente a las células sanas, con el propósito de realzar características humanas; la genética aplicada a la creación de un "superhombre" hecho a medida. La baronesa británica Mary Warnock, escribía en 1992: <sup>27</sup>

*"Si resultara posible -y parece que así será- erradicar para siempre las enfermedades del sistema inmunitario, y en particular el SIDA, mediante terapia en línea germinal, las ventajas inmediatas parecerían lo suficientemente grandes, como para contrarrestar el argumento basado en la ignorancia (por muy intenso que sea el sentimiento). No me gustaría descartar para siempre la legitimidad de la manipulación genética de la línea germinal en la fase embrionaria".*

Ello aboga a favor de lo que siempre ha sido un tema árido, cuando se habla de la genética y las implicaciones en la sociedad. Quizás este pensamiento haya sido alimentado por la idea, de que la genética ha sido siempre una herramienta empleada para el beneficio, sin recordar que muchos gobiernos y países del mundo la han empleado de maneras poco humanitarias.

#### **ASPECTOS SOCIALES: ¿DISCRIMINACIÓN O ESTIGMATIZACIÓN?**

La historia del mundo ha sido marcada por acontecimientos que han estremecido sus cimientos. La teoría de una "raza perfecta" ha rondado la mente del hombre y ha sido causa de horribles crímenes en el pasado. Antes de la Segunda Guerra Mundial, la idea de que era posible mejorar la raza humana mediante selección artificial de los individuos mejor dotados, gozaba de bastante aceptación a ambos lados del Atlántico. Su primer defensor fue un inglés, primo de Charles Darwin, llamado Francis Galton, que acuñó el término "eugenesia" para esta poco ética pseudociencia. <sup>28</sup>

Sus sucesores, como el americano de Cold Spring Harbor, Charles Davenport, promocionaron la "eugenesia negativa", el impedimento del apareamiento de personas con características supuestamente no deseables.

Para 1930, 24 estados de los Estados Unidos de América poseían leyes que permitían la esterilización de una amplia variedad de "indeseables": epilépticos, "insanos" o criminales habituales. En abril de 1924, el presidente Calvin Coolidge transformó en ley el Acta de Inmigración, que establecía cuotas a otras nacionalidades. Antes había declarado: "Los Estados Unidos deben ser mantenidos americanos... Las leyes biológicas muestran... que los nórdicos se deterioran cuando se mezclan con otras razas".

Cuando Adolf Hitler defendió la esterilización eugenésica en 1923, apoyado por cientos de miles de alemanes, sus enfoques estaban acordes con los de muchos respetables genetistas de Estados Unidos. A esto le siguió, en 1933, una "ley para la prevención de las enfermedades hereditarias en las generaciones futuras". En 1934, 56.000 órdenes de esterilización fueron emitidas en Alemania. En 1939, el Tercer Reich fue mucho más allá de la esterilización y la prohibición del matrimonio, hasta el asesinato sistemático de los enfermos mentales y todos los judíos.

¿No resulta razonable, considerando todos estos abusos, que la misma palabra "eugenesia" se haya convertido en algo peyorativo? James Watson admitió que "las sombras de los pasados abusos flota en el fondo de la investigación genética. Podemos impedir que tales atrocidades vuelvan a ocurrir si los científicos, los doctores y la sociedad en general rehusan a ceder el control de los descubrimientos genéticos a aquellos que podrían usarlos mal".

En enero de 1989, el Parlamento Europeo modificó el texto de su proposición original sobre financiamiento del PGH. En el original, tal y como fue propuesto por la Comisión Europea, se hablaba de "identificar a los individuos

de alto riesgo” para “protegerlos de las enfermedades a las que son vulnerables genéticamente y, cuando fuera apropiado, impedir la transmisión de las deficiencias genéticas a la generación siguiente”.

Actualmente, nos jactamos de no cometer los mismos errores del pasado; sin embargo, en nuestras sociedades todavía existe la discriminación y la exclusión de la sociedad de las personas, que no se consideran dignas o que simplemente son diferentes. En las escuelas, incluso, los niños pueden ser sumamente crueles, cuando se mofan unos de otros, simplemente por características de fenotipo que nos distinguen a unos de otros.

Esta idea de conocer la información genética de cada individuo podría muy bien llevarnos a lo que se llama la estigmatización. Entonces, las personas que cuentan con un cariotipo menos “privilegiado” que los demás, correrían con la consecuencia de ser excluidos de la sociedad. Un tipo nuevo de eugenesia con el cual tendríamos que lidiar. Ninguna característica genética, por patológica que sea, debe privar a una persona de sus derechos fundamentales como ser humano.

Hoy en día, las pruebas científicas experimentales apuntan a un giro de ciento ochenta grados, respecto de las ideas eugenésicas del siglo pasado, basadas en la existencia de una “raza superior”; por supuesto, quien escribe las ideas eugenésicas, siempre pertenece a esa raza. No existen individuos perfectos. Lo atestigua el hecho de que un 4% de los nacimientos de niños vivos posee algún tipo de defecto genético. Dado que la gran mayoría son defectos recesivos, podemos concluir que todos nosotros acumulamos, en nuestra dotación genética, alelos defectuosos, que en un 96% de los nacimientos no llegan a manifestarse, pero que

permanecen latentes y podemos transmitir a las generaciones futuras. La mejor forma de disminuir la probabilidad de incidencia de una enfermedad recesiva, aparte de los sondeos genéticos de portadores y el consejo genético, son la exogamia y el mestizaje. La experiencia demuestra que todos los grupos étnicos o sociales, que practican la endogamia, no importa lo elevadas que fueran sus características originales, finalmente acaban degenerando y llegan a poseer tasas realmente altas, de determinadas enfermedades.

En el aspecto laboral, las empresas podrían establecer como requisito pre-emplazo, a veces sin que el individuo dé su consentimiento, que se realicen pruebas genéticas y ya teniendo los resultados, negarse a otorgar el trabajo a aquellas personas que tengan en su haber “enfermedades futuras”, o predisposición genética a una determinada enfermedad.

La manera de que este hecho tuviese mayor aceptación, tendría que ver con el hecho de que la ocupación laboral por sí misma, o debido a exposición de ciertas sustancias, sea un riesgo para la vida del trabajador; no obstante, quedaría de parte del individuo y bajo su responsabilidad, la decisión de someterse a ese “riesgo laboral” o simplemente cambiar de puesto de trabajo.

Se ha establecido entonces que cada individuo dé su consentimiento y autorización, antes de ser sometido a pruebas genéticas. La carta de consentimiento debe incluir el propósito de la prueba, los aspectos prácticos de la misma, la interpretación de los resultados, las implicaciones psicológicas y sociales, las opciones de seguimiento médico, el uso del tejido obtenido y su almacenamiento, así como las diferentes opciones a esta prueba o la posibilidad de hacerla en otros centros.<sup>29</sup> Esto

respetaría el principio de la autonomía, descrito anteriormente.

Por otro lado, debería cuidarse la divulgación de este tipo de información, respetando el principio de la privacidad y confidencialidad, que sería comparable al “secreto médico” que está obligado a respetar el facultativo, con respecto a su paciente.<sup>16</sup> El individuo tiene el derecho de permanecer en el anonimato, si así lo desea; sin embargo, surge el dilema entre satisfacer la petición del sujeto u ofrecerle una red de apoyo adecuado.<sup>30</sup>

Todo esto, violaría el principio de justicia distributiva, lo cual implica otorgar a todos los mismos beneficios por igual y condena la discriminación, ya sea la razón, económica, genética o de cualquier índole.<sup>16</sup>

Con respecto a la Salud, los seguros podrían aprovecharse de la información proveniente del cariotipo de las personas y actuar negándose a aceptarlos, con el fin de mantener reducidos los costos. Por otro lado, se ha mencionado también que estas empresas podrían ajustar las cuotas con base en la información genética pero, ¿Sería esto justo? ¿Son acaso culpables las personas por poseer ese tipo de cariotipo? ¿Serían éstas personas capaces de costear estos precios?

#### **¿EL PROYECTO DEL GENOMA HUMANO SERÁ PARA TODOS?**

Es de todos bien conocido que la diversidad humana es una característica de nuestro planeta, así como también distintos los pensamientos, los gobiernos y las políticas que rigen a cada país, así como diferentes también las condiciones sociales, económicas e incluso climáticas y culturales que caracterizan a unos y otros.

Cuando se habló de que el Proyecto del Genoma Humano contribuiría a

la humanidad, se pensó que la información de la codificación de los genes, sería de dominio público, acorde con el principio de justicia distributiva. Esta posición es apoyada por el grupo de investigadores del Instituto de Investigaciones del Genoma Humano de los Estados Unidos, liderado por el doctor Francis Collins y un grupo de investigadores británicos; no obstante, otros grupos como la empresa Genomics, liderada por el doctor Craig Venter, han hablado de patentar los genes, hecho éste que se ha realizado, ya que en la actualidad se han patentado genes y terapias génicas.

El meollo del asunto es, que al tratar con genes humanos, la problemática se hace complicada porque el investigador está “descubriendo” algo que forma parte del hombre, de su naturaleza; por lo tanto, no puede patentarlo porque no está creando nada. Además, por su universalidad e importancia, pertenece a todos; así lo señala el Artículo 1 de la “Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos”, aprobada en la 29ª Asamblea General de la UNESCO, el 11 de noviembre de 1997, que dice como sigue:

*“El genoma humano es la base de la unidad fundamental de todos los miembros de la familia humana y del reconocimiento de su dignidad intrínseca y su diversidad. En sentido simbólico, el genoma humano es el patrimonio de la humanidad”.*<sup>1</sup>

Todo esto ha traído conflictos serios de índole económica y si esto sucede, aún sin haber terminado el Proyecto, ¿quién puede prever lo que puede suceder en el futuro? ¿Serían únicamente las familias con recursos económicos quienes tendrían la oportunidad de los beneficios que puede traer los conocimientos del Genoma humano? ¿Serían ellos los únicos be-

neficiarios? De ser afirmativas estas respuestas, seguiremos aumentando aún más el abismo entre los hombres, según sus clases sociales o sus posibilidades económicas, por lo que podríamos afirmar que las grandes mayorías no se verán beneficiadas, como ha ocurrido en oportunidades anteriores con los grandes avances científicos.

### CONCLUSIONES

El concepto de Salud, definido por la Organización Mundial de la Salud como “el estado de equilibrio bio-psico-social del individuo”, pareciera estar en tela juicio cuando se piensa en las posibles consecuencias negativas, del mal uso del conocimiento que tiene el hombre en su mano, en este caso, el genoma humano.

Desde el mismo comienzo del Proyecto Genoma Humano, estuvo claro para los científicos, por las experiencias previas, que no se podían efectuar campañas a gran escala, sin haber realizado previamente un minucioso estudio ético y social. Aproximadamente, el 5% de los fondos destinados al financiamiento del PGH se utilizan para llevar a cabo estos estudios, que se engloban bajo las siglas ELSI (*Ethical, Legal and Social Issues*). El PGH constituye el primer programa científico a gran escala que dedica específicamente parte de sus fondos a este tipo de preocupaciones.

Por todas las implicaciones éticas que conlleva, se han convenido pautas para el desarrollo del mismo, junto con la incorporación de un equipo multidisciplinario, capaz de atender las necesidades individuales de los solicitantes.

Cualquier protocolo que se emplee antes de realizar un diagnóstico predictivo, se basa en uno realizado en 1994 para la enfermedad de Huntington

que se ha mencionado anteriormente.<sup>3</sup> Las recomendaciones más relevantes para el diagnóstico predictivo son:

1. El asesoramiento genético pre-prueba.
2. La libertad del individuo para tomar o rechazar la prueba; no coaccionarlo y garantizarle que no se le discriminará por parte de terceros.
3. Seguimiento a largo plazo del individuo.
4. Explicación detallada sobre en qué consiste la prueba y cómo se realiza.
5. Explicación sobre las consecuencias que pueda tener para el individuo y su familia.

Además, en el caso de niños asintomáticos, la situación es mucho más delicada, sobre todo cuando se trata de enfermedades de inicio tardío que carecen de tratamiento, llámese curación o estrategias preventivas, donde se recomienda no realizar ningún tipo de prueba genética predictiva. Aunado a ello, se debe tomar en cuenta la capacidad de decisión del niño cuando éste tenga más de 7 años, quien podrá estar de acuerdo o en desacuerdo con el procedimiento.

Deberá decidirse si los resultados se le revelarán o no.

En los casos en los que haya una sintomatología dudosa o atípica, se debe valorar al paciente cuidadosamente, debido a que realizar una prueba de este tipo podría traer como consecuencia las implicaciones sociales ya mencionadas y la atribución errónea de cualquier sintomatología al padecimiento heredado.<sup>24, 25, 31</sup>

Se debe tener presente que todo procedimiento científico no es un procedimiento que tiene 100% de validez

o certeza, y que podemos informarle al paciente que tendrá en un futuro alguna de estas enfermedades, que nunca llegará a desarrollar, dejando entonces estigmatizado al paciente de por vida.

## BIBLIOGRAFÍA

- UNESCO. Declaración Universal sobre el genoma humano y los derechos humanos. Cataluña, Mallorca, España: la Organización, 1997.
- Blázquez N. Bioética, la nueva ciencia de la vida. Madrid, España: Ediciones BAC, 2000.
- International Huntington Association and the World Federation of Neurology Research Group on Huntington's Chorea. Guidelines for the molecular genetics predictive test in Huntington's disease. *Neurol* 1994; 44: 1533-36.
- Cely G. Gen-ética: Donde la vida y la ética se articulan. Bogotá: 3R Editores, 2001; 17-148.
- García de la Cadena C et al. Attitudes regarding molecular diagnosis in Mexican families at risk of inheriting Huntington's disease. *Arch Med Res* 1997; 28: 513-16.
- Wexler N. Identificación de genes de enfermedades: Consideraciones éticas. *Hospital Practice* 1992; 7: 71-6.
- Trincao C. Anemia of falciform cells. *Anais do Instituto de Medicina Tropical* 1966 Jul-Dec; 23(4): 490-508.
- Tsirkina A. Tests for the identification of falciform erythrocytes. *Laboratornoe Delo* 1965; 6: 338-39.
- Mira N, Márquez U. Importance of the diagnoses and treatment of phenylketonuria. *Rev Saude Publica* 2000 Feb; 34(1): 86-96.
- Samperi P, Schiliró G. Adolescence and sickle cell disease. *Minerva Pediatr* 2002 Dec; 54(6): 517-19.
- Strasser B. Linus Pauling's molecular diseases: Between history and memory. *Am J Med Genet* 2002 Aug; 115(2): 83-93.
- Kopelman L, Moskop J. Children and health care: Moral and social issues. Boston, USA: Kluwer Academic Publishers, 1989.
- Lewis R. Founder populations fuel gene discovery. *The Scientist* 2001 Apr; 15(8)
- Callahan D, Mark J. Hastings Center studies in Ethics. Washington DC, USA: Georgetown University Press.
- Molina V. Las emociones y su relación con el sistema inmune. *Acta Pediatr Mex* 1997; 18(1): 6-11.
- Beauchamp T, Childress J. Principles of biomedical Ethics. New York, NY, USA: Oxford University Press, 1979.
- Rasmussen A, Alonso E. El diagnóstico predictivo genético y sus implicaciones. *Salud Mental* 2002 Feb; 25(1).
- Dudokdewit A et al. Distress in individuals facing predictive DNA testing for autosomal dominant late-onset disorders: comparing questionnaire results with in-depth interviews. *Am J Med Genet* 1998; 75: 62-74.
- Hayden M, Bloch M, Wiggins S. Psychological effect of predictive testing for Huntington's disease: Behavioral neurology of movement disorders. *Adv Neurol* 1995; 65: 201-10.
- Alonso M. Diagnóstico predictivo en enfermedades neurológicas (Memorias) México: Simposio: Fronteras de la Neurología, VII Congreso de la Academia Nacional de Medicina, Jun 1994.
- Foster M, Sharp R. Genetic research and culturally specific risks, one size does not fit all. *Trends Genet* 2000; 16: 93-5.
- Eng C, Hampel H, De La Chapelle A. Genetic testing for cancer predisposition. *Ann Rev Med* 2001; 52: 371-400.
- Nance M, The US Huntington's Disease Genetic Testing Group. Genetic testing of children at risk for Huntington's disease. *Neurol* 1997; 49: 1048-53.
- The American Society of Human Genetics Board of Directors and the American College of Medical Genetic Board of Directors. ASHG/ACMG Report: points to consider: ethical, legal, and psychosocial implications of genetic testing in children and adolescents. *Am J Hum Genet* 1995; 57: 1233-41.
- Toth T et al. Questions and problems in direct predictive testing for Huntington's disease. *Am J Med Genet* 1997; 71: 238-39.
- Jaroff L, Dorfman A. Giant step for gene therapy. *Time* 1990; 136(13): 74.
- Warnock M. A Question of life: The Warnock report on human fertilization and embryology. Oxford: Basil Blackwell, 1992.
- Pierre T. La tentación de la eugenesia. *Mundo Científico* 1984; 38: 774-85.
- Geller G et al. Genetic testing for susceptibility to adult-onset cancer. The process and content of informed consent. *J Am Med Assoc* 1997; 277: 1467-74.
- Burgess M et al. Dilemmas of anonymous predictive testing for Huntington's disease: Privacy vs. optimal care. *Am J Med Genet* 1997; 71: 197-201.
- Morrison K. Genetic testing: to screen or not to screen? (Editorial). *Brain* 1999: 1805-06.

## CORRESPONDENCIA

Universidad de Carabobo  
Facultad de Ciencias de la Salud  
Departamento de Ciencias  
Fisiológicas  
Venezuela  
Correo electrónico:  
jesusrodrig@telcel.net.ve

Recibido para publicación:  
mayo 14 de 2003.

Aceptado para publicación:  
septiembre 29 de 2003.