MEDICINA GENÓMICA: DE LA ARGUMENTACIÓN CIENTÍFICA A LA PRESCRIPCIÓN MORAL

EDMUNDO ESTÉVEZ M.

Universidad Central del Ecuador

Conócete, pues, a ti mismo, no dejes que Dios lo haga.
El estudio propio de la humanidad es el hombre.
Único juez de la verdad, arrojado al error eterno,
gloria, burla y enigma del mundo.

Alexander Pope, *Ensayo sobre el hombre*, 1733

Los seres humanos no encontrarán nunca un conjunto más importante de manuales de instrucciones. Cuando por fin se interpreten, los mensajes genéticos codificados dentro de nuestro ADN proporcionarán las respuestas últimas a las preguntas sobre los cimientos químicos de la existencia humana.

James Watson, *The Human Project: Past, Present and Future*, 1990

Introducción

Pronto cumpliremos sesenta años del descubrimiento más importante del siglo XX: el conocimiento de la estructura química del ADN, publicado en 1953 en *Nature*. *El Proyecto Genoma Humano* (PGH), propuesto en la década de los ochenta e iniciado formalmente en 1996, tuvo como meta específica la identificación de todos los genes humanos y la secuenciación completa del genoma. Su culminación en los años subsiguientes nos proporciona un libro con infinidad de respuestas e interrogantes complejas a la vez, respecto al enigma de la vida. No obstante, en este espacio de tiempo no se ha logrado conocer con exactitud la función de todos los genes, sus interacciones, mecanismo de regulación autónoma, ni se han precisado los niveles de variación génica en cada uno de los grupos o poblaciones con rasgos étnicos específicos y comunes.

De acuerdo a los enunciados de la Declaración sobre los principios de actuación en la investigación genética, aprobados por el Consejo de la Organización del Genoma Humano (HUGO), realizado en Heidelberg (República Federal de Alemania), el 21 de marzo de 1996, El Proyecto Diversidad del Genoma Humano (PDGH) es una empresa científica internacional que complementa el PGH mediante el examen de la variación genética existente en la

especie humana a través del análisis del ADN de poblaciones, familias e individuos en todo el mundo. El PDGH intenta comprender la unidad fundamental del género humano, su historia biológica, los movimientos migratorios de la población así como la identificación de ciertas características de variación polimórfica que definen, ya resistencia, ya predisposición a un abanico de posibilidades patológicas. El PGH, el PDGH junto a otras investigaciones genéticas han suscitado una serie de preocupaciones científicas, éticas y sociales, dadas sus posibles implicaciones morales.

El Consejo de la Organización del Genoma Humano (HUGO) solicitó a su Comité de Aspectos Éticos, Jurídicos y Sociales de la Investigación del Genoma Humano (HUGO ELSI) la elaboración de directrices y procedimientos que abordaran estas preocupaciones, y garantizaran el respeto de principios bioéticos a medida que avance la disección estructural y funcional del genoma humano y de otras especies animales y vegetales (transcriptoma, proteoma y metaboloma).

La conquista del genoma humano

Durante los últimos años, el mundo ha sido testigo de una revolución sin precedentes en las ciencias biológicas. De los distintos avances, el más promocionado corresponde, por supuesto, al denominado Proyecto Genoma Humano (PGH). Nada es igual, después del conocimiento del genoma humano y de otros genomas.

El estudio del genoma humano y de otras especies (genómica comparada), ha generado un enorme desarrollo de biotecnologías emergentes, para comprender con mayor exactitud las interacciones de factores relevantes en el desarrollo de la vida humana. Conocemos actualmente que el ADN se replica fielmente para transferir la información necesaria en el proceso de edificación de proteínas. Cada una de las especies, guarda a su vez una igualdad y diferencia genéticas de alta precisión. Los seres humanos compartimos el 99,9% de nuestro material genético. El conocimiento derivado del genoma humano tiene un enorme impacto en un amplio ámbito de la industria, acarreando numerosos beneficios para la vida diaria de la población en el mundo entero. El estudio de la información de las secuencias genéticas diferentes dentro de los genomas de distintos individuos nos permite asociar pequeñas regiones del genoma con la predisposición genética para determinados trastornos o enfermedades, y a identificar mutaciones que pueden ayudar a explicar las diferencias individuales que existen en la posible respuesta de los enfermos a la terapéutica (farmacogenómica y farmacogenética).

El hecho de que los genes están compuestos de ADN se estableció en 1944 (el ADN como base molecular de la herencia), aunque la noticia no llegó a formar parte de la imaginación popular, sino hasta el gran descubrimiento de Watson, Crick, Wilkins y Franklin en 1953.[1] Luego de más de 50 años de este gran acontecimiento, el PGH constituye la investigación internacional más colosal de todos los tiempos. Este proyecto representa el mayor hito de la ciencia del siglo XX, así como para los avances más insospechados que tendrán lugar en los próximos años.[2] Los centros de investigación del genoma (EE.UU., Reino Unido, Francia, Alemania y Japón), han consumido 20 años en su instrumentación, y con un presupuesto anual de 200 millones de USD. La secuenciación de cada una de las 3.000 millones de bases nitrogenadas costó un dólar americano cada letra.[3]

Los objetivos principales del PGH y de las organizaciones conexas como HUGO (Human Genome Organization) y NHGRI (US Nacional Human Genome Research Institute) fueron los siguientes: cartografiar el conjunto de las instrucciones genéticas del ser humano, es decir el mapeo de los genes y sus marcadores, la secuenciación del genoma para conformar el mapa físico del genoma humano, comparar el genoma humano con el de otros organismos, generar nuevas tecnologías y procesar la gigantesca cantidad de datos (3 mil millones o 3 x 109 o 3000 Mb de pares de bases del ADN humano) mediante la bioinformática y las biomatemáticas. Por estas razones, el conocimiento del genoma humano constituye el descubrimiento más trascendente de la historia.[4]

Nuestro código genético es lo que nos hace ser como somos. Compartimos genes y funciones, pero este mapa nos demuestra que al fin y al cabo, cada uno de nosotros es único y diferente (unicidad de la persona humana), lo cual se expresa por las variaciones del ADN humano entre las personas. En este sentido, *el polimorfismo* de un solo nucleótido (SNP's por sus siglas en inglés) es la forma más común de variabilidad genética en el genoma humano y corresponde a la substitución de solamente un nucleótido en la secuencia del ADN.

El término *genómica* hace referencia al estudio de los genomas y engloba los numerosos aspectos relacionados con la biología molecular y celular, rebasando entonces el contexto previo de la

1 JD.Watson, FH. Crick, *Molecular structure of nucleic acids; a structure for deoxyribose nucleic acid. Nature 1953*; 171: 737-38.

2 M. Porro, *La Genética. El código de la vida.* Buenos Aires: Longseller, 2001.

3 J.Núñez-Cortés, "Las pruebas genéticas en la clínica. Fundamentos y aplicaciones". En: Clavel, JM. *Pruebas Genéticas. Genética, Derecho y Etica.* Universidad Pontificia de Comillas. Desclée De Brouwer. Bilbao, 2004.

4 M. Ridley, Genoma. Madrid: Taurus, 1999: 18-22.

genética. Su uso fue acuñado en 1987 por McKusick y Ruddle, tras sugerencia de Roderick. La palabra *genoma* procede de la contracción de dos términos: *gen* o genotipo y *cromosoma.* Los genes son las unidades de la herencia capaces de transmitir información a través de sus constituyentes químicos, mientras que los cromosomas son cada una de las estructuras microscópicas que alojan los genes en el núcleo celular. Una forma más simple de definir el genoma sería la de *gene's home* o lugar donde viven los genes.[5]

El genoma humano es el conjunto de genes de una persona. El genoma es, por ello, el patrimonio personal del cual se deriva cada ser humano. Los genes guardan las instrucciones con las que se construye la estructura y funciona el cuerpo humano. El número total de genes que posee cada persona es de 21.000. El genoma es un libro muy inteligente, porque en condiciones adecuadas puede fotocopiarse (replicación) y leerse (traducción) a sí mismo.

Los genes se encuentran distribuidos en los 23 pares de cromosomas situados en cada una de las células de nuestro organismo. Todas las células, desde la primera (que se formó durante la concepción al unirse el espermatozoide con el óvulo, hasta un total de cien trillones que forman cada persona adulta, poseen el mismo genoma.

En el genoma se encuentran escritas nuestras características hereditarias encargadas de dirigir el desarrollo, crecimiento, maduración, ocurrencia o no de enfermedades y funcionamiento de cada individuo. Las cinco mil enfermedades hereditarias que sufrimos también están escritas en nuestro genoma. En total son 3 billones de pares de bases (letras) que forman el ADN de los genes.[6]

Las células humanas guardan sus genomas en dos ambientes separados: el núcleo y las mitocondrias. Este último se transmite de generación a generación, a través del óvulo femenino. El texto completo del genoma humano que guarda el ADN nuclear, equivale a unos 750 MB de información digitalizada, que llenaría unos 5.000 volúmenes o la capacidad de almacenamiento de un DVD. Si metafóricamente imaginamos que el genoma es un libro, éste estaría formado de 23 capítulos llamados cromosomas, cada capítulo contendría varios miles de historias llamadas genes, cada historia estaría formada de párrafos denominados exones, con anuncios intercalados

5 P. Billings, y S. Koliopolos, "¿Qué es el genoma humano?". En Mattei, JF. *El genoma humano.* Colección la mirada de la ciencia. Editorial complutense. Madrid, 2002. pp. 25-38.

6 S. Aktipis, "DNA I: Structure and conformation, DNA II: Repair, synthesis, and recombination". En *Devlin,* TM. (Editor) Textbook of Biochemistry with clinical correlations. Wiley-Liss, New York. pp. 563-676.

llamados intrones, cada párrafo estaría compuesto de palabras llamadas codones, y cada palabra estaría escrita con letras llamadas bases.[7]

El núcleo celular contiene el DNA empaquetado en los 23 pares de cromosomas. Cada gen es un segmento de ADN, formado por cientos de pares de bases, que son copiadas en forma de ARN. Los genes son largas secuencias de letras o bases (kilobases), cuyo orden regula la formación de los aminoácidos, que constituyen a su vez las proteínas. El ADN o ácido desoxirribonucleico es una larga molécula formada por dos cadenas apareadas. Cada hebra o cadena está formada de cuatro unidades químicas llamadas nucleótidos. Las bases son adenina (A), guanina (G), citosina (C) y timina (T). Su apareamiento en el ADN guarda el siguiente orden: A con T, y C con G. Cada uno de los cromosomas humanos contiene cientos de miles de genes, las principales unidades estructurales y funcionales del ADN. El ARN, o ácido ribonucleico, es similar químicamente al ADN, excepto por su conformación en una sola hebra, y en la sustitución de la base uracilo (U) por timina (T); y en su capacidad de migrar fuera del núcleo. La secuencia de la mayoría de moléculas de ARN es traducida en proteínas.[8]

Estas letras son muy pequeñas. Cada una ocupa mil millonésimas de milímetro. Colocadas una detrás de otra formarían una tira muy delgada de 2 metros. Químicamente esta tira está hecha de ADN y fragmentada en 46 cromosomas (23 procedentes del padre y 23 de la madre). Los cromosomas son pequeños y enrollados caben en una milésima de mm. Sin embargo, en cada uno de ellos hay más de cien millones de datos. Si todo el ADN del cuerpo humano fuera puesto en fila haría 600 veces el trayecto entre la Tierra y el Sol. El ADN humano es al menos en un 98% idéntico al de los chimpancés y otros primates, los parientes más cercanos del hombre. Entre una persona y otra el ADN difiere sólo en un 0.1%, es decir 1.000 a 1.500 bases. Solamente el 1% del ADN presente en el genoma humano es codificante, por lo tanto el 99% de éste o no tiene función conocida o está relacionado con la regulación de su actividad codificante. Ciertos segmentos de estas secuencias "basura" pueden recombinarse y moverse a través del resto del genoma, posiblemente como respuesta a agresiones celulares o medioambientales.[9]

El conjunto de tres bases de ADN (un codón) forma un código que aporta la información necesaria para ensamblar una "palabra". Estas palabras son instrucciones para enlazar cada uno de

7 E. Estévez, y JC. Maldonado, JC. *Principios básicos de nutrigenómica.* Imprenta Noción. Quito, 2005.

8 Decant, JE. *Biochimie génétique.* Masson. Paris, 1987. pp. 10-91.

9 JF. Mattei, *El genoma humano.* Colección la mirada de la ciencia. Editorial complutense. Madrid, 2002. pp. 185-93.

los 20 componentes de las "frases" biológicas (los aminoácidos de las proteínas). Las proteínas son los principales actores en la mayoría de las funciones celulares: digestión, visión, movimiento, etc. Su funcionalidad depende de su estructura, y ésta, a su vez, de la secuencia de aminoácidos.[10] Una proteína típica contiene 500 palabras, es decir, está diseñada por un gen de 1.500 letras. Cada proteína es un gen traducido, empero no todas las proteínas proceden de un solo gen. Aparte de las letras y palabras que se utilizan para formar frases, existen otras combinaciones de letras que se utilizan para el control y funcionamiento del genoma. Si bien ya se conocen algunas de estas combinaciones se esperan grandes descubrimientos en este campo cuando se identifique el mecanismo funcional de las letras de todo el genoma.

El hecho de que los genes están compuestos de ADN no se estableció hasta 1944 (identificación del ADN como la base molecular de la herencia), aunque la noticia no llegó a formar parte de la imaginación popular hasta el descubrimiento fundamental de Watson y Crick en 1953. El Proyecto Genoma Humano (PGH) constituye una colosal investigación internacional tendiente a desentrañar el código genético humano. Éste representa el mayor hito de la ciencia del siglo XX, así como para los avances más insospechados que tendrán lugar en los próximos años.[11]

Su objetivo central fue el de cartografiar el conjunto de las instrucciones genéticas del ser humano, es decir su mapeo y secuenciación, conformar el mapa físico del genoma humano, determinar la secuencia estimada de los 3 billones de letras del ADN humano, identificar las variaciones del ADN humano entre las personas (SNP's), identificar las funciones de los genes y de otras partes del genoma. El genoma humano es el descubrimiento más grande de la historia. Nuestro código genético es lo que nos hace ser como somos. Compartimos genes y funciones, pero este mapa nos demuestra que al fin y al cabo, cada uno de nosotros es único, y diferente (unicidad de la persona humana).[12]

Medicina Genómica

En junio de 2000, el Consorcio Internacional del PGH, presentó el primer borrador de la secuencia del genoma humano que comprendía un mapeo del 97% y una secuenciación del 87%. En febrero de 2001, se anunció definitiva-

10 F. Abascal, y A. Valencia, "Bioinformática". En: Mayor Zaragoza, F. y Bedate, CA. *Genética.* Ariel. Barcelona, 2003. pp. 139-43.

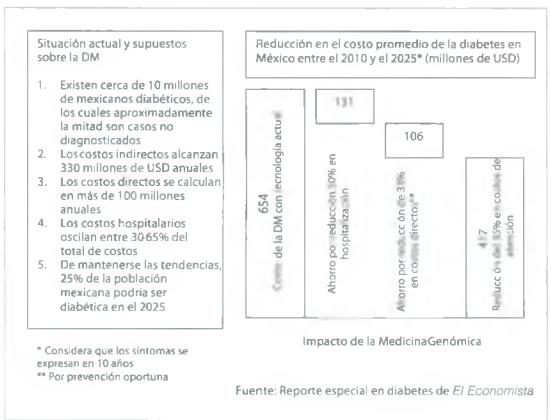
11 M. Porro, *La Genética. El código de la vida.* Longseller. Buenos Aires, 2001. pp. 1-5.

12 M. Ridley, *Genoma. La autobiografía de una especie en 23 capítulos.* Editorial Taurus. Madrid, 2000.

mente la secuenciación completa de los 30.000 genes que forman el genoma humano. El reto más inmediato que se proponía el PGH, era entonces conocer qué hacen los genes y qué vínculos existen entre las millones de variaciones que existen entre las secuencias de ADN y la vulnerabilidad a innumerables enfermedades.[13]

La característica fundamental de todos los organismos vivientes (como el ser humano), se ve reflejada en la compleja interacción de su dotación genética, el ambiente y la larga historia del medio en el cual se ha desarrollado. En esta perspectiva, los retos inmediatos a los que se enfrenta la medicina genómica incluyen el conocimiento y análisis de las secuencias que incrementan el riesgo o la susceptibilidad para desarrollar enfermedades multifactoriales, así como el estudio de su frecuencia dentro de cada una de las poblaciones. Así se podrán identificar a los miembros de las poblaciones cuya secuencia específica de ADN los hace más susceptibles a ciertas enfermedades, como la diabetes II, hipertensión arterial, obesidad, hipercolesterolemia,[14] enfermedades infecciosas, entre otras. La medicina genómica trasciende el campo estricto de la práctica médica, que por cierto será personalizada y predictiva, y fortalecerá el desarrollo C&T local, con un impacto financiero muy importante. Por estas razones, Gerardo Jiménez Sánchez,[15] señala que esta nueva disciplina se ha constituido en un verdadero instrumento estratégico para el desarrollo de las naciones. Este avance singular en México, se ilustra con el ejemplo de la diabetes mellitus (DM).

Cuadro I. Análisis de costo-beneficio sobre el manejo genómico de la diabetes mellitus



Fuente: Reporte especial en diabetes de *El Economista*

13 K. Davies, *La conquista del genoma humano.* Paidós. Barcelona, 2001. pp. 22-26.

14 La historia del descubrimiento de la enfermedad de Tangier, ilustra el camino seguido en la búsqueda de genes marcadores de alteraciones como esta. En 1999, tres equipos de investigadores identificaron simultáneamente el gen de la enfermedad de Tangier, un apasionante descubrimiento que ha llevado a su vez a la búsqueda de nuevos fármacos para el control de la hipercolesterolemia (sitosterolemia). El gen de Tangier presenta varias mutaciones: ABC1, ABCG5 y ABCG8. En los pacientes que tienen la enfermedad de Tangier, el colesterol no fluye hacia el exterior de las células y se acumula en su interior, impidiendo su unión a HDL y provocando arterioesclerosis y enfermedad coronaria prematura.

15 G. Jiménez Sánchez, *La Medicina Genómica como instrumento estratégico en el desarrollo de México.* Consorcio Promotor del Instituto de Medicina Genómica. México, 2003.

Tabla I. Cronología del PGH

Con financiamiento público	Años de inicio	Con financiamiento privado
Primer plan para un Proyecto Genoma Humano a nivel mundial	1985	
Concesión de fondos públicos	1990	
Abre el primer *campus* en Gran Bretaña para el estudio del genoma humano	1993	
	1994	Craig Venter funda un instituto de investigación financiado por empresas
Comienza el proyecto de decodificación a gran escala, con el objetivo de terminar a fines del año 2005	1995	
Evaluación del proyecto. Se fija el año 2003 como fecha de conclusión	1998	Venter funda la empresa Celera Genomics Inc. Su objetivo es concluir la decodificación del genoma humano a fines del año 2001
Publicación del código genético completo del cromosoma humano Nº 22	1999	
	2000	Celera anuncia que tiene listo el 90% del primer borrador del genoma humano
		26-06-2000 - Publicación del primer borrador del genoma humano completo
Initial sequencing and analysis of the human genome (Collins, F., et al. Nature, 15-02-01)	2001	Plazo para la conclusión del proyecto *The sequence of the human genome* (Venter, C., et al. Science, 16-02-01)
Plazo para conclusión del proyecto	2003	

Con la finalización del Proyecto Genoma Humano se pasa una nueva página en la historia de la medicina y se obtiene un nuevo y promisorio medio para luchar contra las enfermedades. Una vez develada la secuencia de los genes, se crea la posibilidad de la manipulación génica: alterar genes, incorporar nuevos, seleccionarlos o bloquear otros, como es el caso de los estudios genómicos en bacterias, parásitos, virus etc. La sociedad aspira que los científicos extraigan conocimientos y aplicaciones que puedan servir para el futuro de la humanidad en un milenio marcado por la explosión de nuevos saberes. Muchos genes han sido identificados y caracterizados debido a que sus mutaciones determinan enfermedades o rasgos morfológicos modificados, mientras otros, al

parecer estarían relacionados con el desarrollo normal. Con los avances en el conocimiento e instrumentación de las técnicas de manipulación del ADN, que siguió al descubrimiento de su estructura, se han abierto nuevos caminos para el estudio de la genómica y proteómica o genómica funcional, dando origen al Proyecto Proteoma Humano, cuya meta es identificar todas las proteínas codificadas por los genes secuenciados, así como el estudio de sus funciones e interacciones. Esta propuesta, es una suerte de genética "inversa."[16]

Las potenciales aplicaciones médicas de estos avances se encuentran en camino, como es el caso del desarrollo de vacunas recombinantes, y de "nuevos" agentes terapéuticos (farmacogenómica), diagnóstico y control biológico de agentes patógenos; así como los otros aportes al conocimiento de las enfermedades crónicas y degenerativas (marcadores de riesgo) y el uso potencial de las células madre. Sobre estos aspectos existe una sensible predicción de éxito, dado su costo-beneficio importante en su aplicación (medicina predictiva). Algunos ejemplos de genes humanos involucrados en la variación de la susceptibilidad de enfermedades comunicables, son los siguientes:[17]

Tabla II. Marcadores de riesgo de enfermedades comunicables

Enfermedad	Genes susceptibles de influencia
Malaria a	-globina, b-globina, receptor Duffy de la quimokina, G6PD, grupo sanguíneo O, banda eritrocitaria 3, HLA-DR, TNF, ICAM-1, espectrina, glicoforina A, glicoforina B, y CD36
Tuberculosis H	LA-A, HLA-DR, SLC11A1, VDR, IFNgR1
Lepra	HLA-DR
Hepatitis - B	HLA-DR, IL-10
Infección bacteriana aguda M	BL-2, FCgRII-R, Sec 2

Los nuevos desafíos del ADN

Entre los años de 1975 a 1985 se desarrollaron las técnicas moleculares de restricción o fragmentación, hibridación, secuenciación y amplificación de ADN, con las cuales ha sido factible cortar moléculas de ADN utilizando "tijeras y bisturís enzimáticas", localizar genes específicos hibridando sondas, leer directamente la información génica y multiplicar millones de veces las moléculas de ADN.

16 *The Human Genome Project.* National Human Genome Research Institute / National Institutes of Health. USA, 1999.

17 WHO. *Report of the Advisory Committee on Health Research.* Geneva, 2004.

Las tecnologías que se han desarrollado y los descubrimientos que se están derivando como resultado del conocimiento a profundidad del ADN, sin duda cambiarán la práctica de la medicina y condicionarán las fases de investigación y desarrollo de las alternativas terapéuticas de tipo farmacológico y de medios diagnósticos, en tanto novedad y realidad verosímil, para el manejo clínico de las enfermedades, bajo las siguientes modalidades:

1. Prevención, predicción y tratamiento moleculares
2. Diagnóstico genético[18]
3. Valoración y pronóstico individualizado
4. Tratamiento farmacológico y nutricional individualizados
5. Ingeniería genética de órganos y tejidos
6. Terapia génica somática y germinal

La sustitución de genes "malos" por "buenos" es una desafiante irrupción del ingenio humano, quizás a veces, intentando profanar la misma naturaleza construida como un ente perfectible marcado por el azar; en esa suerte de lotería genética determinada por las leyes de la herencia y la evolución. La posibilidad compleja de introducir genes de reemplazo en el ser humano y otros organismos, impone duras exigencias a la ciencia. Para su instrumentación se consideran los siguientes elementos:[19]

a) Deben existir evidencias sólidas de que el nuevo gen que se inserte en las células permanezca in situ; y si lo hace en otras células, deberá garantizarse de que su presencia no cause daño a este nivel.

b) El nuevo gen tiene que ser regulado adecuadamente en las células que se pretende tratar. Es decir, los productos génicos debe estar presente en cantidad suficiente para corregir el defecto genético, pero sin producir efectos negativos sobre el sujeto.

c) El nuevo gen no debe producir efectos nocivos en las células receptoras, ni efectos mutagénicos sobre el organismo, no interferir en otros procesos metabólicos ni funciones celulares fundamentales.

Los principales procedimientos desarrollados por la "nueva Genética" son los siguientes:[20] [21]

18 El diagnóstico genético se utiliza para identificar las variaciones en la secuencia del ADN que guardan correspondencia con una enfermedad o un mayor riesgo de desarrollar una enfermedad. El diagnóstico genético se diferencia de muchas otras pruebas médicas en su capacidad de predecir la aparición de trastornos (con frecuencia graves) y en el impacto familiar y social de sus resultados.

19 J. Gafo, *Problemas éticos de la manipulación genética* (22). Ediciones Paulinas. Madrid; 1992.

20 MT. Dawson, Powell, A., and Gannon, F. *Gene Technology.* Bios Scientific Publishers. Oxford, 1996. pp. 1-32.

21 BBC Mundo. En: http://www.bbc.co.uk/spanish/extra0006genomac.htm. Accesado el 19 de enero de 2004

1. *Fragmentación*: Cada molécula de ADN está constituida por dos cadenas integradas por un gran número de nucleótidos. La unión de estas piezas genéticas constituye la doble hélice. Para estudiar el ADN, se utilizan enzimas que cortan la cadena en varias secciones. Existen métodos que permiten aislar cada uno de los cromosomas (cápsulas de material genético).

2. *Clonación molecular:* Se producen millones de copias de cada una de las secciones del ADN, utilizando bacterias.

3. *Clasificación:* Las copias de los fragmentos de ADN son distribuidas en cuatro soluciones especiales. Cada una de éstas contiene sustancias químicas que permiten reconocer en qué "letra química" o base nitrogenada termina cada sección: adenina (A), timina (T), citosina (C) o guanina (G). Al identificar la última letra, se agrega una "etiqueta fluorescente".

4. *Selección:* Los fragmentos de ADN clasificados se introducen en finos tubos de ensayo con geles. Una carga eléctrica sumerge lentamente a los fragmentos de información genética en los tubos. Las secciones pequeñas viajan más rápido que las grandes. Esto permite a su vez clasificarlas de acuerdo con su longitud.

5. *Lectura:* Eventualmente, todos los fragmentos estarán ordenados de acuerdo a su tamaño, y cada uno tendrá un par de bases o "escalón" más o menos que sus respectivos vecinos. En esta disposición, la etiqueta fluorescente que identifica el final de cada sección puede ser leída por un rayo láser que dará como resultado la secuencia genética del fragmento original de ADN. De esta forma, la suma de todas las innumerables piezas da como resultado el genoma humano.

El potencial uso y aplicación de estos procedimientos es enorme. Las principales técnicas de manipulación del genoma humano a nivel molecular, celular, individual y poblacional, advierten, que nada será igual como antes.[22] La conquista del gen, y la biología de síntesis son hoy una realidad tangible.[23]

La disponibilidad de estas nuevas herramientas moleculares, ha permitido a la comunidad científica vislumbrar soluciones efectivas a viejos problemas

22 Análisis molecular del genoma humano: Secuenciación y caracterización de los genomas de diversos organismos, diagnóstico molecular, identificación de las huellas de ADN (genética forense). Utilización de los genes humanos: Introducción en los organismos no humanos (granjas farmacológicas), terapia génica humana somática y germinal. Manipulación de células humanas: De células somáticas, de células germinales, e hibridación celular

23 JR. Lacadena, "Un código ético para la genética humana". En Mattei, JF. *El genoma humano.* Colección la mirada de la ciencia. Editorial complutense. Madrid, 2002. pp. 65-67.

no resueltos en el ámbito de la salud pública mundial. A este efecto, las Naciones Unidas, propusieron los siguientes *Objetivos de Desarrollo del Milenio:*[24] 1) erradicar la extrema pobreza y el hambre, 2) alcanzar la educación primaria universal, 3) promover la equidad de género y la promoción de la mujer, 4) reducir la mortalidad infantil, 5) mejorar la salud materna, 6) combatir el VIH/SIDA, malaria y otras enfermedades, 7) asegurar un ambiente sustentable y 8) desarrollar una relación global para el desarrollo. Asimismo, se recomienda trabajar en las siguientes biotecnologías genómicas, propuestas para los países en desarrollo:

1. Diagnóstico molecular (objetivos 4, 5 y 6)
2. Vacunas recombinantes (objetivos 4, 5 y 6)
3. Distribución de vacunas y drogas (objetivos 4 y 6)
4. Biorremediación (objetivos 6 y 7)
5. Secuenciación del genoma de patógenos (objetivo 6)
6. Control y protección a la mujer contra infecciones de transmisión sexual (objetivos 3, 4 y 5)
7. Bioinformática (objetivo 6)
8. Cultivos de alimentos enriquecidos y genéticamente modificados (objetivos 4, 5 y 6)
9. Proteínas terapéuticas recombinantes (objetivo 6)
10. Química combinatoria (objetivo 6)

El desarrollo efectivo de estas biotecnologías genómicas en los países del Tercer Mundo, apuntan en los próximos diez años a lograr los Objetivos del Milenio. El reto está planteado, es el momento de actuar con decisión de país, para contribuir desde todas las esferas a la solución del gran abanico de la problemática nacional.

Aspectos morales de la manipulación genética

El avance de las biociencias la I&D, no sólo amplían las posibilidades de la acción humana ya enunciadas, sino que posibilitan un nuevo tipo de intervenciones. Según lo ha señalado el pensamiento post-metafísico habermasiano, lo que hasta hoy estaba "dado", como naturaleza orgánica y lo que mucho podía "cultivarse", se ha convertido en un ámbito acerca del cual podemos decidir.[25] La intervención genómica, plantea un problema inédito para la humanidad. Parecería que "la promesa de la técnica

24 T. Acharya, A. Daar, E. Dowdeswell, P. Singer, and H. Thorsteinsdóttir, Genomics and Global Health. A report of the Genomics Working Group of the Science and Technology Task Force of the United Nations Millenium Project. Canadian program on Genomics and Global Health. University of Toronto. Joint Centre for Bioethics. Toronto, 2004.

25 J. Habermas, *El futuro de la naturaleza humana ¿Hacia una eugenesia liberal?*. Biblioteca del presente 20. Paidós. Barcelona, 2002.

moderna se ha convertido en una amenaza, o que la amenaza ha quedado indisolublemente asociada a la promesa". La naturaleza se cuidaba de sí misma, eludiendo hasta entonces, la responsabilidad humana. Frente a la posible vulnerabilidad de la naturaleza humana, sometida a la intervención técnica del hombre, Jonas, H., destaca que, la naturaleza en cuanto responsabilidad humana, es sin duda un novum sobre el cual la teoría ética tiene que reflexionar. Los viejos preceptos de la ética, han sido rebasados, obligadamente ante estos nuevos desafíos de reflexión y responsabilidad.[26]

Los avances de la nueva genética, advierten complejos debates en torno a las posibilidades de modificar la propia esencia del ser humano y su entorno. En esta perspectiva, el Art. 1 de la Declaración Universal del Genoma Humano y los Derechos Humanos (UNESCO, 1997), establece que "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". Por otra parte, el artículo 13 de la misma Declaración, señala que "Las consecuencias éticas y sociales de las investigaciones sobre el genoma humano imponen a los investigadores responsabilidades especiales de rigor, prudencia, probidad intelectual e integridad, tanto en la realización de sus investigaciones como en la presentación y utilización de los resultados de éstas. Los responsables de la formulación de políticas científicas públicas y privadas tienen también responsabilidades especiales al respecto".[27]

Los avances producidos en los últimos años han provocado una revolución respecto al análisis de los genes humanos, no solo en relación al estudio del origen de las enfermedades y su evolución en el tiempo, sino también en el campo del diagnóstico de la identidad individual, al haber hallado en cada célula la huella genética de la persona.[28] Indudablemente el Proyecto genoma humano presenta diversas aplicaciones que en la actualidad - al no tener una amplia cobertura legal -, motiva que se plantee numerosos problemas legales y éticos. Ello ha ocasionado diversos dilemas éticos, y ha dado lugar a que se haya escuchado las opiniones y propuestas de grupos de expertos en genética y bioética ocupados en dilucidar el camino a seguir en un futuro inmediato para garantizar la ética sin llegar a cortar el cauce de conocimientos (libertad de investigación) y progresos aporta-

26 H. Jonas, *El principio de responsabilidad. Ensayo de una ética para la civilización tecnológica.* Herder, 2004.

27 Declaración Universal del Genoma Humano y los Derechos Humanos. UNESCO. París, 1997.

28 JMª. Reverte Comes, "Huella genética en las profundidades del ser humano". En *El Médico*, 1992; (2-V) pp. 32-42.

dos a nuestro mundo por las ciencias genómicas.[29] Se proscribe, entonces, todo tipo de práctica que sea contraria a la dignidad humana y se invoca a una justa aplicación social de estos nuevos saberes.

El gran debate bioético respecto a las principales implicaciones del PGH, son:

1. Manipulación genética humana (Principio de prudencia)
2. Creación de organismos genéticamente modificados (Principio de prudencia)
3. Distribución equitativa de los servicios genéticos, de tal forma que sean accesibles a las personas más necesitadas (Principio de Justicia)
4. Dilemas en torno a la confidencialidad de los resultados obtenidos (recolección, tratamiento, utilización y conservación de datos genéticos y proteómicos). (Principio de autonomía)
5. Protección de la privacidad de otras personas implicadas (Principio de autonomía)
6. Dilemas en torno a la revelación del diagnóstico y pronóstico (Principios de beneficencia y no maleficiencia)
7. Realización de un tamizaje masivo de forma voluntaria u obligatoria (principio de autonomía)
8. Consejo a las personas discapacitadas (Principios de beneficencia y no maleficencia)

La importancia de la molécula de ADN,[30] como portadora de la información genética puede conducir a una especie de sacralización condicionante de la valoración ética de los procedimientos hoy usados por la tecnogenética, como por ejemplo: la transgénesis, la alteración del "patrimonio genético", el diagnóstico genético preimplantatorio para "crear" niños sanos, o el hecho de patentar los genes (aplicaciones diagnósticas o terapéuticas).[31] En esta perspectiva, la reciente aprobación por la Conferencia General de la UNESCO (2003) de la Declaración Internacional sobre los datos Genéticos Humanos, en su Art. 1, garantiza el respeto de la dignidad humana y la protección de los derechos humanos y las libertades fundamentales en la recolección, el tratamiento, la utilización y la conservación de los datos genéticos humanos, los datos proteómicos humanos y las muestras biológicas de las que esos datos provengan, atendiendo a los imperativos de igualdad, justicia y solidaridad y a la vez presentando la debida consideración a la libertad de pensamiento y de expresión, comprendida la libertad de investigación; establecer los principios

29 E. Albuquerque, *Bioética una apuesta por la vida.* Editorial CCS. Madrid, 1995. pp. 84-86.

30 K. Davies, *La Conquista del Genoma Humano.* Paidós Transiciones. Barcelona, 2001.

31 JR. Lacadena, "Genética, Sociedad y Bioética". En: *Palacios, M. Bioética 2000.* Ediciones Nobel. Gijón, 2000. pp. 251-264.

por los que deberían guiarse los Estados para elaborar sus legislaciones y políticas sobre estos temas; y sentar las bases para que las instituciones y personas interesadas dispongan de pautas sobre prácticas idóneas en estos ámbitos.[32] [33]

Esta ruptura hermenéutica, plantea a la bioética enormes retos relativos a esta temática nueva para todos; donde, sin limitar el avance del conocimiento C&T y la libertad de investigación, se deberá defender el respeto de la dignidad de la persona humana en toda su plenitud, respecto a las enormes aplicaciones del nuevo conocimiento científico y técnico. Los gigantescos aportes y beneficios médicos derivados de la conquista del gen no se dejarán esperar.[34]

La caracterización de la variabilidad genética de los receptores de ciertas drogas es un buen ejemplo, para demostrar el nivel de eficacia de algunos de los más de 50 medicamentos hasta hoy estudiados; así como los conocimientos sobre específicos marcadores genéticos y locus relacionados con enfermedades crónicas y degenerativas, enfermedad de Parkinson (PARK1 a 8) y Alzheimer (gen bAPP codificante de la proteína precursora de b-amiloide en el cromosoma 21, y los genes PSEN1 en el cromosoma 14, y el PSEN2 en el cromosoma 1), cáncer colorectal hereditario (MLH1, MSH2, MSH6, PMS1, PMS2), cánceres hematológicos (CLL y ATM), de ovario y de mamas (BRCA1 y BRCA2), entre otras afecciones.[35]

Hemos mencionado algunas de las cuestiones éticas suscitadas y las situaciones difíciles con las que se enfrenta la investigación genómica. Nancy Wexler,[36] de la Fundación para las Enfermedades Hereditarias, y experta mundial en la corea de Huntington, opina que:

> si alguien sugiriere en estos momentos la conveniencia de interrumpir la búsqueda del gen que provoca las enfermedades hereditarias debido a que su descubrimiento expondría a los peligros de una prueba o test a muchos miles de individuos

32 Declaración Internacional sobre los datos Genéticos Humanos. UNESCO. París, 2003.

33 B. Knoppers, *Le génome humain: patrimoine común de l'Humanité? Les grandes conférences.* Editions Fides. Montréal, 1999.

34 W. Burke, "Genetic Testing". En: Guttmacher, A., Collins, F., and Drazen, J. *Genomic Medicine.* The Johns Hopkins University Press. Baltimore, 2004.

35 A. Guttmacher, F. Collins, and J. Drazen, *Genomic Medicine.* The Johns Hopkins University Press. Baltimore, 2004.

36 Sus singulares estudios realizados en las aldeas que rodean al Lago Maracaibo (Venezuela), le llevaron a diseñar una prueba para detectar el gen de la corea de Huntington, antes de que se manifiesten sus síntomas. Su interés por este tema va más allá de la mera curiosidad científica, dado que su madre falleció a causa de ésta enfermedad, y ella también pudo haber heredado la corea, al igual que la cohorte de cientos de niños asintomáticos pero portadores del gen CH (brazo corto del cromosoma 4p16.3) de carácter autosómico dominante, que inexorablemente desembocará hacia los 40-50 años en la demencia y en la muerte.

que no pueden utilizar las pruebas actuales, la sugerencia sería recibida con horror. Las personas son libres para decidir si quieren someterse o no a la prueba, pero no para elegir si desean morir de la enfermedad. Las familias de los enfermos se quedarían espantadas ante la idea de retrasar las investigaciones. Lo que se plantea en su caso no es saber o no saber, sino morir o no morir.[37] [38] [39]

Nancy Wexler teme que la ciencia se encuentre ahora en la situación de Tiresias, el profeta ciego de Tebas. Por casualidad, Tiresias vio a Atenea bañándose y ella le dejó ciego; después se arrepintió, pero incapaz de devolverle la vista le otorgó el poder de la profecía. Pero ver el futuro era un destino terrible, ya que podía verlo pero no cambiarlo. Es una lástima, dijo Tiresias a Edipo, ser sabio cuando la sabiduría no sirve de nada. Wexler, sentencia entonces, ¿quieres saber cuándo vas a morir, sobre todo cuando no tienes poder para alterar el resultado?[40] La maldición de Tiresias no podría cambiarse fácilmente, porque el destino de esta enfermedad se encuentra fatalmente impregnado en los genes, y el medio ambiente o los estilos de vida diferentes, nada pueden hacer al respecto. Entonces, el conocimiento genómico de la enfermedad de Huntington, nos remite al hecho difícil de la inutilidad del diagnóstico sin remedio, es decir, el cálculo de probabilidades de padecer esta enfermedad que engloba el entorno familiar (como es el caso de Nancy Wexler), se traduciría hoy por hoy, en una perfecta receta para el sufrimiento ¿La terapia génica,[41] podrá eventualmente revertir la maldición de Tiresias?

La evolución del conocimiento y de la técnica en genómica, nos invita a reflexiones muy profundas, por las implicaciones que conlleva la modernidad actual. El Principio de responsabilidad, que invoca Jonas, H. (1990) nos debe convocar a "obrar de tal manera que las consecuencias de tus acciones sean compatibles con la permanencia de una vida auténticamente humana en esta tierra...." No se trata entonces, de frenar el conocimiento científico, de prohibirlo o limitarlo. Renunciar a la racionalidad científica sería renunciar a una de las formas más útiles e importantes de

37 R. Shapiro, *La Impronta Humana. La carrera por desentrañar los secretos de nuestro código genético.* Acento Editorial. Madrid, 1991.

38 T. Wilkie, *El conocimiento peligroso. El Proyecto Genoma Humano y sus implicaciones.* Debate pensamiento. Madrid, 1994.

39 E. Passarge, *Atlas de Poche de Génétique.* Médecine-Sciences Flammarion. Paris, 2003.

40 M. Ridley, Genoma. *La autobiografía de una especie en 23 capítulos.* Editorial Taurus. Madrid, 2000.

41 El término terapia génica engloba muy diversas estrategias encaminadas a la curación o alivio de los síntomas de enfermedades genéticas, que no pueden ser tratadas con otras terapias convencionales. La terapia génica en vivo consiste en transferir el material genético directamente al interior de las células del paciente, utilizando liposomas o vectores virales. En la terapia génica ex vivo, se extraen células del paciente para su manipulación in vitro y dotación del gen clonado y posterior recolonización con las mismas.

aproximación a la realidad. Supondría amputar decisivamente la naturaleza humana y mutilar sin remedio la política democrática. "No queremos menos ciencia: hablamos de más ciencia, pero ciencia responsable".[42] ¿Cuál es la estrategia que hoy debe seguir la humanidad para lograr, por un lado, continuar avanzando en el conocimiento y, por otro, respetando la esencia de la dignidad humana?

John Sulston, el gran defensor del derecho público a la información del genoma, comenta con acierto que, los descubrimientos originados en la secuencia del genoma humano se acumulan constantemente, pero ése no es el punto importante; lo importante es que ha penetrado en el tejido de la biología, y que, como el mapa y la secuencia del gusano (caenorhabditis elegans), pronto no será considerada como algo separado. Así es como debería ser. La gente habla a menudo de la era pos-genómica. Eso es un error. No es más que la era posterior a la exageración publicitaria. La secuencia es ahora un elemento crucial en un sistema libre y abierto de información biológica que permitirá que el conocimiento crezca y los beneficios se incrementen de una manera rápida, más rápida de lo que habría sido de seguir otros procedimientos. Es nuestra herencia inalienable. Es el hilo común de la Humanidad.[43] [44]

En el contexto jurídico, los datos y la información genética de cada individuo forman parte del hilo común de la Humanidad y tienen un potencial interpretativo innimaginable, sin embargo su uso público demanda de una rigurosa protección legal que garantice la privacidad y uso transparente de los biobancos y bibliotecas genómicas de nuestra biodiversidad.[45]

42 A. Durán, y J. Riechmann, *Genes en el Laboratorio y en la Fábrica*. Editorial Trotta S. A. Madrid, 1998.

43 J. Sulston, y G. Ferry, *El hilo común de la humanidad. Una historia sobre la ciencia, la política, la ética y el genoma humano*. Siglo XXI de España Editores. Madrid, 2003.

44 J. Sulston, *Histoire d'une aventure scientifique et politique. Le génome humain sauvé de la spéculation*. Le Monde Diplomatique, décembre 2002 (28-29)

45 M. Taylor, *Genetic Data and the Law. A critical perspective on privacy protection*. Cambridge, 2012.

Bibliografía

ABASCAL, F. y VALENCIA, A. (2003) "Bioinformática". En: Mayor Zaragoza, F. y Bedate, CA. *Genética*. Barcelona, Ariel, pp. 139-43.

ACHARYA, T., DAAR, A., DOWDESWELL, E., SINGER, P., and THORSTEINSDÓTTIR, H.(2004), Genomics and Global Health. *A report of the Genomics Working Group of the Science and Technology Task Force of the United Nations Millenium Project*. Canadian program on Genomics and Global Health. University of Toronto. Joint Centre for Bioethics. Toronto.

AKTIPIS, S. DNA I: Structure and conformation, DNA II: Repair, synthesis, and recombination. En Devlin, TM. (Editor) *Textbook of Biochemistry with clinical correlations,* New York, Wiley-Liss, pp. 563-676.

BBC Mundo. (2004) En: http://www.bbc.co.uk/spanish/extra0006genomac.htm. Recuperado el 19 de enero de

BILLINGS, P. y KOLIOPOLOS, S. (2004)"¿Qué es el genoma humano?". En Mattei, JF. *El genoma humano.* Colección la mirada de la ciencia Madrid, Editorial complutense. pp. 25-38.

DAVIES, K. (2001). *La conquista del genoma humano,* Barcelona, Paidós, pp. 22-26.

DAWSON, MT., POWELL, A., and GANNON, F. *Gene Technology,* Oxford, Bios Scientific Publishers, 1996. pp. 1-32.

DECANT, JE. (1987). *Biochimie génétique*, Paris, Masson, pp. 10-91.

Declaración Universal del Genoma Humano y los Derechos Humanos. UNESCO. París, 1997.

ESTÉVEZ, E., y MALDONADO, JC. (2005) *Principios básicos de nutrigenómica,* Quito, Imprenta Noción.

GAFO, J. (1992) *Problemas éticos de la manipulación genética*, Madrid, Ediciones Paulinas.

HABERMAS, J. (2002) *El futuro de la naturaleza humana ¿Hacia una eugenesia liberal?*. Biblioteca del presente 20, Barcelona, Paidós.

JIMÉNEZ SÁNCHEZ, G. (2003). *La Medicina Genómica como instrumento estratégico en el desarrollo de México.* Consorcio Promotor del Instituto de Medicina Genómica. México.

JONAS, H. (2004). *El principio de responsabilidad. Ensayo de una ética para la civilización tecnológica.* Herder.

LACADENA, JR. (2002). "Un código ético para la genética humana". En Mattei, JF. *El genoma humano.* Colección la mirada de la ciencia, Madrid, Editorial complutense, pp. 65-67.

MATTEI, JF. (2002) *El genoma humano.* Colección la mirada de la ciencia, Madrid, Editorial complutense, pp. 185-93.

NÚÑEZ-CORTÉS, J. (2004). "Las pruebas genéticas en la clínica. Fundamentos y aplicaciones". En: Clavel, JM. *Pruebas Genéticas. Genética, Derecho y Etica.* Universidad Pontificia de Comillas. Bilbao, Desclée De Brouwer.

PORRO M. (2001). *La Genética. El código de la vida.* Buenos Aires: Longseller.

PORRO, M. (2001). *La Genética. El código de la vida,* Buenos Aires, Longseller, pp. 1-5.

RIDLEY M. (1999) *Genoma.* Madrid: Taurus, pp.18-22.

RIDLEY, M. (2000) Genoma. *La autobiografía de una especie en 23 capítulos,* Madrid, Editorial Tauros.

The Human Genome Project. National Human Genome Research Institute / National Institutes of Health. USA, 1999.

WATSON JD, CRICK FH. (1953) *Molecular structure of nucleic acids; a structure for deoxyribose nucleic acid.* Nature, 171: 737-38.

WHO. (2004). Report of the Advisory Committee on Health Research. Geneva.

REVERTE COMES JMª. (1992). *Huella genética en las profundidades del ser humano.* El Médico; (2-V) pp. 32-42.

ALBUQUERQUE E. (1995). *Bioética una apuesta por la vida*, Madrid, editorial CCS., pp. 84-86.

DAVIES, K. (2001) La Conquista del Genoma Humano, Barcelona, Paidós Transiciones.

LACADENA, JR. (2000). Genética, "Sociedad y Bioética". En: Palacios, M. *Bioética 2000*, Gijón, Ediciones Nobel, pp. 251-264.

Declaración Internacional sobre los datos Genéticos Humanos. UNESCO. París, 2003.

KNOPPERS, B. (1999). *Le génome humain: patrimoine común de l'Humanité? Les grandes conférences,* Montréal, Editions Fides.

BURKE, W. (2004). "Genetic Testing". En: Guttmacher, A., Collins, F., and Drazen, J. *Genomic Medicine*, Baltimore, The Johns Hopkins University Press.

GUTTMACHER, A., COLLINS, F., and DRAZEN, J. (2004). Genomic Medicine, Baltimore, The Johns Hopkins University Press.

SHAPIRO, R. (1991). *La Impronta Humana. La carrera por desentrañar los secretos de nuestro código genético,* Madrid, Acento Editorial.

WILKIE, T. (1994) *El conocimiento peligroso. El Proyecto Genoma Humano y sus implicaciones.* Debate pensamiento. Madrid.

PASSARGE, E. (2003) *Atlas de Poche de Génétique.* Médecine-Sciences Flammarion. Paris.

RIDLEY, M. (2000). Genoma. *La autobiografía de una especie en 23 capítulos.* Editorial Tauros. Madrid.

DURÁN, A., y RIECHMANN, J. (1998). *Genes en el Laboratorio y en la Fábrica.* Editorial Trotta S. A. Madrid.

SULSTON, J., y FERRY, G. (2003). *El hilo común de la humanidad. Una historia sobre la ciencia, la política, la ética y el genoma humano.* Siglo XXI de España Editores. Madrid.

SULSTON, J. (2002). *Histoire d'une aventure scientifique et politique. Le génome humain sauvé de la spéculation.* Le Monde Diplomatique, décembre (28-29)

TAYLOR, M. (2012). *Genetic Data and the Law. A critical perspective on privacy protection.* Cambridge.