

El reto de la genética del siglo XXI en el *Homo Sapiens*.

*Rafael Santandreu Ramón**

Académico Correspondiente de la R. Acad. Nacional de Farmacia

El *Homo sapiens* es el resultado de la expresión de dos códigos: el código genético que compartimos con todos los seres vivos y el código cultural desarrollado exclusivamente por él. Mientras que el primero ha sido una caja negra durante siglos, el código cultural ha avanzado de forma espectacular.

El siglo XX quedó marcado por cuatro grandes revoluciones científicas, a saber: el conocimiento del átomo y la energía que contiene, la física del estado sólido y la construcción de aparatos “inteligentes”, la conquista del espacio exterior y la revolución biológica. Ésta presenta dos aspectos complementarios: 1) la capacidad de la manipulación indirecta de genes del hombre que ha sido responsable, entre otras cosas, del espectacular aumento de la esperanza de vida y 2) el desarrollo de técnicas que permiten la manipulación directa de genes.

Manipulación indirecta de los genes del Hombre.

El hombre ha manipulado los genes de una manera indirecta a través de la historia. Un mecanismo no dirigido de manipulación indirecta de genes es, por ejemplo, el derivado del sistema de selección de la pareja o mediante tratamientos terapéuticos. La selección de la pareja se realiza normalmente dentro de grupos sociales determinados (estudios, tipos de trabajos, etc.). Otro mecanismo es mediante tratamientos terapéuticos que modifica la expresión de determinados genes.

Manipulación directa de los genes del Hombre.

El genoma humano está formado químicamente por moléculas de ácido desoxirribonucleico (ADN). El ADN es realmente un mensaje escrito en un alfabeto de tipo morse, en el que se encuentran cifradas las propiedades generales de cada especie que se transmite por herencia.

Una característica fundamental del genoma de cada ser es la de ser único y no repetible. Como ejemplo de la unicidad basta recordar que las proteínas que forman las huellas dactilares de cada individuo son específicas y únicas; fenómeno que se debe a las pequeñísimas modificaciones en la secuencia de las bases que forman los genes que las codifica y que no son más que unas pocas entre las decenas de miles que forman parte de cada individuo. Estos cambios pasan inadvertidos en

muchos genes porque no entrañan efectos negativos, en otras ocasiones se detectan porque provocan enfermedades o malformaciones.

La localización de los genes en los cromosomas tiene una gran importancia tanto básica como aplicada ya que al "cartografiar" los cromosomas nos da información sobre determinados caracteres específicos de cada individuo. Esto nos puede ayudar a asociar cambios en su estructura con diversas enfermedades hereditarias favoreciendo un rápido diagnóstico. Hoy es posible el reconocer la presencia en el genoma de un individuo, incluso a nivel prenatal, de genes que determinan ciertos caracteres patológicos, alteraciones metabólicas o diversas enfermedades, siendo capaz de detectar taras que pueden ser transmitidas a su descendencia.

Inicialmente se pensó: sí los microorganismos, las plantas y los animales son objeto activo de manipulación genética, ¿puede serlo también el hombre y de este modo evitar ciertas enfermedades?

Hoy se piensa que las enfermedades moleculares producidas por alteración de un solo gen (monogénicas) pueden ser evitadas por reemplazamiento de dicho gen por otro normal (terapia génica).

Cuando conozcamos la secuencia tipo del genoma humano y la comparemos con la de cada individuo será posible detectar aquellos individuos con riesgo de contraer determinadas enfermedades y habrá nacido la verdadera Medicina Preventiva. Entre los nuevos desafíos se encuentra la elaboración de un mapa de las variaciones genéticas humanas dirigidas a acelerar la búsqueda e identificación de genes que contribuyen al cáncer, diabetes, enfermedades del corazón, esquizofrenia y muchas otras condiciones comunes.

Envejecimiento y muerte.

Hoy se sabe que el envejecimiento está genéticamente controlado, es específico de especie y muy variable, pero si consideramos que los genes del envejecimiento pueden manipularse, el resultado será que podremos alargar la vida. Si, además, la muerte esta genéticamente controlada también será manipulable. Las bacterias no poseen un programa de envejecimiento, se reproducen por división, se les puede matar pero carecen de un programa genético que las empuje hacia la muerte. Las células cancerosas, transformadas, parecen ser inmortales. Es pura especulación pero podemos pensar: ¿Es la muerte biológicamente inevitable?

Remplazamiento de genes defectuosos

El procedimiento básico para remplazar genes defectuosos específicos probablemente se realizará de la siguiente manera: el alelo normal del gen defectuoso que tenga que ser remplazado será primeramente aislado a

partir de las células de un donante o se obtendrá químicamente. A continuación el gen normal se introducirá en células adecuadas del enfermo mediante la ayuda de un virus adecuado u otras técnicas. Las células que hayan incorporado el gen y lo expresen correctamente se reintroducirán en el paciente. Se cree que estas células se desarrollarán mejor y reemplazarán a las defectuosas.

Este tipo de terapia génica es, desde un punto de vista conceptual, semejante a cualquier otro tipo de terapia que se utiliza actualmente en Medicina a fin de mejorar la salud de los enfermos. La única diferencia estriba en que en vez de utilizar drogas, se utilizarán moléculas de ADN. Esto es importante porque algunos críticos piensan que el remplazamiento de genes representa un cambio revolucionario en la Medicina tradicional. Desde luego, la terapia génica para corregir anomalías somáticas no se diferencia de cualquier otro tipo de terapia.

Andrés, de 7 años, sufría *β -Talasemia mayor* (anemia severa congénita) hasta hace poco incurable, que condena a quienes la padecen a someterse a continuas transfusiones sanguíneas. Sus padres querían tener otro hijo y querían además que éste pudiera ayudar a su hermano. Hace tres años nació Javier que donó células troncales de su cordón umbilical que llevaban el gen de la anemia completamente normal y fueron trasplantadas a Andrés. Posteriormente se comprobó el éxito del tratamiento gracias al cual las células madre de Javier habían curado a Andrés.

La aprobación en 2006 de la Ley de Reproducción Humana Asistida ha abierto esta nueva opción terapéutica, opción que ha recibido las críticas de la jerarquía católica de manera continuada habiendo señalado que estas técnicas suponen "fabricar personas".

Manipulación genética de células germinales y cigotos.

Los desarrollos técnicos indican que no sólo las células somáticas pueden ser manipuladas genéticamente sino que esta manipulación es posible también en el caso de cigotos y células germinales. En 1982 el gen que codifica la hormona de crecimiento de la rata fue introducido mediante microinyección en el pronúcleo masculino de un cigoto de ratón poco después de su fecundación. Algunos de los ratones obtenidos sintetizaron posteriormente la hormona del crecimiento codificada por el gen de la especie donadora. Además, en algunos casos, el gen foráneo se incorporó en las células germinales, detectándose en ratones de las generaciones siguientes. Actualmente, las técnicas de introducción de genes foráneos, a nivel de cigoto en animales se han mejorando sustancialmente y pueden diseñarse mecanismos para insertar genes específicos en cromosomas determinados. Sin embargo esto no es suficiente, pues la expresión de los genes foráneos debe ser, además, la adecuada, ya que la producción excesiva de una proteína puede provocar desequilibrios biológicos importantes. Como puede deducirse de lo anterior y aun sabiendo que falta mucho por hacer,

estos experimentos demuestran que es posible la manipulación genética de los cigotos de los mamíferos.

¿Cuál es la situación en el hombre? Actualmente es difícil visualizar la aplicación de éstas técnicas en el hombre, ya que la manipulación de cigotos y embriones humanos requeriría conocimientos de los que hoy carecemos por los que las posibilidades reales se encuentran todavía en el campo de la hipótesis. Sin embargo, los estudios realizados indican que la manipulación genética a nivel de las células germinales o del cigoto, es posible. La modificación de la información genética, a estos niveles, debe verse con gran preocupación. La modificación del genoma humano puede ser éticamente tolerable cuando esté orientada a la eliminación de características patológicas y se realiza a nivel de células somáticas. Dado que algunas enfermedades pueden diagnosticarse durante las primeras etapas del desarrollo de embrión (anemia falciforme, etc.) e incluso antes, en las células germinales de los progenitores, la introducción de modificaciones genéticas a este nivel constituiría una ruptura cualitativa con los tipos de terapia utilizados actualmente y que afectaría a las generaciones futuras. Se piensa que cada persona tiene el derecho fundamental a la inviolabilidad de su genoma y que este derecho debe ser protegido de manera eficaz universalmente. La Convención Europea de Derechos Humanos reconoció en su sesión del 2 de Enero de 1982 "el derecho de cada individuo a una herencia genética libre de cualquier forma de manipulación sobre su ADN". Este reconocimiento se tomó basándose en aspectos legales, éticos y sociales y supone, en opinión de muchos, un derecho de rango superior al de la procreación.

Este criterio tan absoluto no es mantenido unánimemente por todos los científicos y la división existente en este campo fue ya señalada por el Office of Technology Assesment del Congreso de los Estados Unidos en un estudio publicado en 1984. Criterio que coincide con el del Prof. Marciano Vidal, Catedrático de la Universidad de Madrid y teólogo redentorista, que en su obra *Bioética* dice: "la terapia génica es un medio mucho más humano que las alternativas que se ofrecen para curar enfermedades hereditarias: no atender al recién nacido que viene con taras hereditarias, provocar el aborto eugénico, impedir drásticamente la procreación a tarados, etc.". Podríamos pensar por ello que la terapia génica a nivel de cigoto en casos de trastornos biológicos extremos como los que afectan diversos órganos, pudiera ser éticamente aceptable siempre y cuando no se persigan otros fines que los de evitar o aliviar la enfermedad. Una situación semejante sería la actuación a nivel de células germinales a fin de eliminar la transmisión en determinadas familias de genes defectuosos como los de la hemofilia, la enfermedad de Lesch-Nyhan, etc. En estas situaciones todas las intervenciones en el patrimonio genético del hombre deberían además respetar absolutamente la dignidad personal, la unicidad del individuo y "no atentar contra la unidad de la especie humana como proyecto integral" (Vidal,1989).

Los científicos deben elevar su voz para denunciar los problemas que puedan derivarse del uso indebido de la manipulación genética del hombre y además deben oír la opinión de la Sociedad antes de utilizar este tipo de innovaciones. Como dijo François Jacob : "El hombre, con la acumulación de conocimientos, ha llegado a ser el primer producto de la evolución capaz de controlarla. No solamente la de los otros seres, favoreciendo las especies que le interesan y eliminando las que le molestan, sino también la suya propia". Es precisamente esta capacidad de dirigir su propia evolución la que está produciendo reacciones particularmente intensas en algunos grupos sociales y la preocupación que aparece entre líderes sociales, religiosos, políticos y gobernantes.

El progreso de la "Ciencia", es decir, el aumento del conocimiento de las reglas por las que se rige la Naturaleza, por sí mismo no valora o establece la bondad del fin en que se emplee este conocimiento pero debemos favorecer el uso de las nuevas tecnologías del ADN de una manera responsable.