

Nuevas fronteras de la genética humana y sus implicaciones

I. INTRODUCCION

ANTONIO VELAZQUEZ-ARELLANO*

El desarrollo de nuevos enfoques metodológicos aplicados al estudio de enfermedades con componente genético ha abierto posibilidades para su diagnóstico, pronóstico y tratamiento, insospechadas hace apenas pocos años. Al mismo tiempo presenta problemas éticos y sociales inéditos, que resulta necesario conocer y analizar. Este Simposio está dedicado a explorar algunas de estas cuestiones, resumiendo en forma breve y accesible los avances técnicos, para luego considerar sus implicaciones.

El tema puede a primera vista parecer muy especializado. No creo que lo sea. Cierto es que la genética llegó apenas recientemente a la Medicina, con su propio léxico y enfoques metodológicos especializados. Pero no existe disciplina médica alguna que escape a su influencia y son muy pocas las enfermedades que no tenga al menos un cierto componente he-

reditario. Aún aquellas que aparentemente son de origen "ambiental", como las infecto-contagiosas, las causas por la contaminación ambiental o las nutricionales, tienen una predisposición condicionada por los genes.

Los nuevos avances, materiales de este Simposio, han ampliado considerablemente el horizonte de la genética humana y empiezan ya a tener relevancia clínica. En este Simposio se consideran tres. En el primer trabajo, el Dr. Stephen Cederbaum, profesor de Psiquiatría y Pediatría de la Universidad de California en Los Angeles, se refiere a las nuevas posibilidades de estudiar directamente el material genético, que están dando origen a una verdadera anatomía patológica molecular, así como a poder manipular los genes con fines diagnósticos y terapéuticos. Aunque el diagnóstico prenatal es factible desde hace más de tres lustros, recientemente se han hecho accesibles enfoques que permiten practicarlo más tempranamente (en el primer trimestre del embarazo), con más alta seguridad y efectividad, y aplicarlo a un mayor número de enfermedades. Además empieza a ser posible corregir *in utero* estos defectos, con métodos

Presentado en sesión ordinaria de la Academia Nacional de Medicina, el 28 de marzo de 1984.

*Académico numerario.

bioquímicos e incluso quirúrgicos. El Dr. Fabio Salamanca, Jefe de la Unidad de Investigación en Genética Humana del Centro Médico Nacional del Instituto Mexicano del Seguro Social, describe estos logros. Finalmente, los doctores Mirta Rodríguez y Antonio Velázquez, de la Unidad de Genética de la Nutrición del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la Universidad Nacional Autónoma de México, discuten un grupo creciente de enfermedades genéticas, que se inician clínicamente mucho tiempo después del nacimiento, a pesar de que el defecto que las ocasiona está presente desde la concepción, y para las cuales está siendo posible practicar un diagnóstico presintomático.

II. ANALISIS Y MANIPULACION DE GENES POR MEDIO DE ENZIMAS DE RESTRICCION

STEPHEN CEDERBAUM*

Me siento muy honrado al participar en esta sesión de la Academia Nacional de Medicina de México y poder discutir aspectos relacionados con el campo del DNA recombinante y especialmente sus aplicaciones a la práctica médica. Esta tecnología ha tenido ya un gran impacto en varias áreas de investigación clínica incluyendo hematología, oncología, inmunología, reumatología, genética, endocrinología, neurología, y enfermedades infecciosas, avances que están penetrando rápidamente hacia la práctica clínica. En los años que precedieron a 1982, sólo publicó en forma ocasional un trabajo sobre este tema el *New England Journal of Medicine* y se trataba sólo de alguna revisión de la literatura. Pero en 1982 aparecieron 7 trabajos originales utilizando esta técnica, en 1983 fueron 18 y en 1984, cada número de la revista contenía algún artículo con resultados obtenidos utilizando esta tecnología. Una revisión similar de la revista *Lancet* muestra una tendencia idéntica e incluso más pronunciada.

A pesar de que este campo tan interesante ha abierto nuevos horizontes y a pesar de sus contribuciones potenciales al bienestar de la humanidad, pocas áreas de la investigación biológica han causado tal grado de ansiedad y oposición. Ecológicos y políticos han señalado el peligro de nuevas epidemias o de catástrofes ambientales, mientras que teólogos se han pronunciado en contra de la alteración de la composición genética del hombre.

*Profesor titular. Universidad de California.

En este trabajo, haré primero una breve introducción técnica al tópico y discutiré algunos ejemplos del área de la medicina clínica en las que la tecnología del DNA recombinante tendrá un impacto profundo en el futuro cercano. Después exploraré brevemente las implicaciones éticas y sociales de algunos de estos avances.

Para que se puedan manipular con éxito los genes, se deben lograr cuatro procesos diferentes: 1) el DNA debe poder cortarse en una forma predecible y reproducible; 2) debe ser posible combinar dos piezas diferentes de DNA en una forma controlada; 3) es necesario amplificar millones de veces un segmento aislado de DNA; 4) debe contarse con alguna forma de identificar el material genético así clonado. Se tienen ya métodos estandarizados y relativamente sencillos que permitirán, antes de que esta década termine, clonar los genes de todas las enzimas, así como los de moléculas con estructura conocida y los genes de las diferentes funciones que se han identificado en un organismo.

Se puede cortar el DNA por medio de una nueva familia de enzimas llamadas endonucleasas de restricción.

La enzima reconoce una secuencia específica de bases en el DNA, las rompe asimétricamente y pone así las bases de su recombinación posterior a través del mecanismo de puentes de hidrógeno. Una aplicación de este mecanismo es el recombinar el segmento seleccionado de DNA haciendo que forme parte de un vector plásmido, término que describe a cualquier elemento capaz de replicarse autónomamente en una célula más grande, tal como la de una bacteria o una célula en cultivo procedente de mamíferos. Como ejemplos de vectores plásmidos se puede mencionar a los virus bacterianos, a los de mamíferos o bien a las partículas responsables de resistencia múltiple a antibióticos. Una vez que por medio de las endonucleasas de restricción se corta tanto el DNA que se desea insertar como el DNA del vector, fácilmente se lleva a cabo la unión de ambos. Al crecerlo en presencia de antibiótico, el plásmido se reproduce desproporcionadamente y, junto con él el segmento de DNA que uno desea reproducir.

El mecanismo de puentes de hidrógeno constituye también la base de la forma más frecuente de identificar fragmentos genéticos complementarios cuando se cuenta con una "sonda molecular" o detector. La identificación se logra extrayendo el DNA total de las células y cortándolo con alguna de las endonucleasas de restricción que se han descubierto. Posteriormente los diferentes fragmentos de DNA son separados por medio de electroforesis en gel de agarosa de acuerdo con su tamaño. Si ahora se tiñera el DNA con algún colorante como el bromuro de etidio, se vería simplemente una gran mancha ya que los fragmentos

quedan distribuidos en forma continua según su tamaño, y no sería posible identificar a ningún segmento en particular. Para solucionar este problema, el Dr Edwin Southern, de Glasgow, Escocia, desarrolló el método que lleva su nombre. El DNA es "desnaturalizado" (se separan las dos cadenas de la doble hélice) y transferido del gen de agarosa a un papel de nitrocelulosa al cual se adhiere fuertemente. Al papel conteniendo el DNA se le agrega ahora la sonda molecular que está marcada con fósforo radioactivo y se deja que ambas cadenas de DNA se hibridicen. Finalmente, la banda radioactiva puede visualizarse por medio de una auto-radiografía.

Describiré ahora en qué forma esta tecnología se ha utilizado. El primer ejemplo es la producción de productos polipeptídicos de genes humanos. Esto puede ilustrarse por la producción de insulina humana por medio de métodos de DNA recombinante; esta insulina se encuentra ya a la venta, elaborada por Eli Lilly bajo el nombre comercial de Humulin. A diferencia de la hormona natural que es sintetizada como una cadena única y después rota proteolíticamente en las dos cadenas que conocemos, la insulina es fabricada por ingeniería genética en forma de dos cadenas individuales que después son ensambladas *in vitro*. El producto se hace bajo la influencia de elementos reguladores microbianos y posteriormente se modifica en forma química para que adquiera su forma activa. En esta forma se ha logrado obtener una insulina de alta potencia, menos inmunogénica que la que se empleaba anteriormente de origen porcino, y además es más barata y su oferta es virtualmente inagotable. Se ha logrado así prevenir el riesgo eventual de una epidemia porcina así como de limitaciones en la oferta de páncreas de cerdo.

Aun de mayor importancia es la aparición de hormona de crecimiento producida por ingeniería genética. A diferencia de la insulina, su oferta ha sido siempre insuficiente por lo que los enanos por deficiencia de esta hormona con frecuencia no pueden aplicarse las dosis requeridas en forma regular, aun cuando están bajo tratamiento subóptimo. Estos problemas ya no existirán en el futuro pero desgraciadamente ahora ha surgido también la posibilidad de abuso por utilización indiscriminada de la hormona. Por ejemplo, algunos atletas se están aplicando grandes cantidades de la hormona de crecimiento para aumentar su masa muscular y no sería difícil que en el futuro se supiese de padres ignorantes o desadaptados que le administran indiscriminadamente esta hormona a sus hijos. Será necesario que la comunidad médica vigile cuidadosamente para que se eviten estos excesos.

En el horizonte se encuentran otros productos. Entre ellos están la albúmina, la alfa-1-antitripsina, varias antitrombinas, el factor VIII de coagulación y muchas otras. Algunos constituirán productos de re-

emplazo que no se encontraban al alcance anteriormente mientras que otros, como la albúmina y el factor VIII, disminuirán el miedo y el riesgo de complicaciones infecciosas peligrosas que podían ocurrir cuando se utilizaba el producto derivado de humanos.

Una de las áreas más interesantes a la cual se está actualmente aplicando la tecnología del DNA recombinante, es la oncología y los fundamentos biológicos del cáncer. Algunos ejemplos servirán para ilustrar estos. El primero se deriva de un artículo recientemente aparecido en la revista *Lancet* y relacionado con la Leucemia granulomática crónica (LGC). En este trabajo se utilizaron sondas moleculares derivadas de RNA mensajero de células de este tipo de leucemia y a partir del cual se produjo DNA complementario (cDNA).

Empleando una variación del método de Southern, se descubrió que las células leucémicas contenían un RNA mensajero que no existe en células normales, desmostrándose su ausencia en otros tejidos e incluso en otros tipos de leucemia. Este mensajero parece ser exclusivo a las células LGC y representa un producto elaborado por ella. El identificar este producto y averiguar los mecanismos de su producción podría llegar a ser un primer paso muy importante para atender esta enfermedad y quizás para diseñar una estrategia terapéutica racional de la enfermedad. Cuando menos, esta molécula servirá como un marcador valioso para establecer el pronóstico, en forma similar a como se emplea actualmente el cromosoma Filadelfia.

Otro ejemplo muy interesante es el del linfoma de Burkitt y el linfoma asociado con ataxia telansectasia. Para comprenderlo, es necesario describir brevemente del concepto de oncogen, concepto derivado del estudio sobre el DNA recombinante. Los oncogenes son segmentos de material genético que, una vez aislados, son capaces de transferir el potencial maligno de una célula a otra en cultivo. Poseen varias características extraordinariamente importantes: 1) no existen más de 30 genes conocidos; 2) existen en un estado aparentemente latente en todos los tejidos normales de mamíferos; 3) su estructura se ha conservado prácticamente sin cambios a través de especies muy diversas; 4) su estructura es homóloga a la de los virus tumorales de RNA; 5) se expresan en una forma mucho más activa en células tumorales; 6) en diferentes tipos de tumor puede estar activo el mismo oncogen. Uno de estos oncogenes parece ser el responsable, en circunstancias normales de la producción del factor de crecimiento derivado de plaquetas.

El oncogen c-Myc está localizado en el extremo distal del cromosoma 8. En el linfoma de Burkitt ocurre una translocación debida a un rompimiento en el cromosoma 8 en un sitio muy cercano a la localización del oncogen c-Myc. Hay además un rompimiento en un segundo cromosoma, el número 14 y en él, el

rompimiento ocurre en una porción donde se encuentra un gen para una inmunoglobulina. En la translocación el fragmento de cromosoma 8 conteniendo al oncogen, es colocado junto al sitio del cromosoma 14 donde está el gen de inmunoglobulina. El resultado parece ser el desarrollo de un linfoma de célula B. Estos hallazgos representan un avance gigantesco en nuestra comprensión de algunas formas de linfoma. Eventos similares, aunque quizá menos espectaculares, están siendo descritos en varios otros tumores. De nuevo, estos descubrimientos tendrán cuando menos un gran valor pronóstico.

¿Presentan problemas éticos algunos de los estudios descritos? Si es así, seguramente que es difícil identificarlos.

Finalmente me gustaría referirme a otra área con objeto de introducir ideas que serán desarrolladas en los siguientes dos trabajos de este Simposio: la utilización de sondas moleculares en el diagnóstico preclínico o en el diagnóstico prenatal de enfermedad. Con objeto de ilustrar estas ideas he escogido un "antiguo" ejemplo (antiguo porque se conoce desde hace ¡tres años!) y que consiste en utilizar una sonda molecular para estudiar en forma directa una mutación. El ejemplo elegido se refiere al diagnóstico prenatal de la anemia de células falciformes por medio de un detector para la cadena beta de globina. Esta sonda molecular fue aislada originalmente a partir de reticulocitos que contienen el 95 por ciento del mensaje de globina y, específicamente, de reticulocitos con alfa talasemia en los que hay un enriquecimiento de la cadena beta de globina. En circunstancias normales, cuando el DNA humano normal se corta con la enzima de restricción Ddi I, un segmento de 37 bases es reconocido por la sonda molecular tras de emplear el procedimiento de Southern. Sin embargo, cuando ha ocurrido un cambio en las bases del DNA como consecuencia de la mutación falciforme, se crea un nuevo sitio reconocible por la enzima de restricción Ddi I y se obtiene así un fragmento más pequeño, sólo 175 bases, reconocible por el detector. En el caso de un heterocigoto, se encontrarían ambos fragmentos de diferente tamaño, mientras que en un paciente homocigoto para enfermedad falciforme tendría únicamente el fragmento pequeño.

En la actualidad la enfermedad de células falciformes no es tratable en forma efectiva, de tal manera que cuando se diagnostica prenatalmente, esto es seguido frecuentemente de un aborto profiláctico. Naturalmente que esta conducta sería ofensiva para aquellos individuos que no aceptan un aborto provocado bajo ninguna circunstancia; pero para la inmensa mayoría de los habitantes de los Estados Unidos esto no es así. Yo no deseo profundizar en el tema de los aspectos éticos del aborto; es una cuestión considerablemente más amplia y difícil que la del DNA recombinante.

Me pregunto ahora sobre los temores que mencioné en mi introducción. ¿Existirán daños para la población y, si este es el caso, de qué naturaleza?

Visto con objetividad, la respuesta es afirmativa. Irónicamente, estos peligros no surgen de la clonación de los genes humanos. La integración de éstos a una célula es algo tan complicado que es difícil imaginar un daño extenso que pueda provocarse por medio de este enfoque. Las áreas más preocupantes se refieren a organismos con la mayor capacidad de reproducción, por ejemplo una bacteria muy virulenta y que además posee resistencia a antibióticos, o un virus que ha sido modificado por ingeniería genética y que tiene ahora un potencial infeccioso u oncogénico. En general se considera que los estudios de recombinación utilizando genes humanos son los menos peligrosos, mientras que este tipo de estudios practicados en virus, tienen un nivel de riesgo mucho mayor. Aún más preocupante es la negligencia que algunos investigadores tienen en cuanto a tomar preocupaciones en su trabajo cotidiano en el laboratorio.

¿Qué podremos decir de preocupaciones aún más vagas sobre la manipulación de genes en el hombre, con el objeto de crear individuos superiores o inferiores, o bien crear a "niños de probeta"? La verdad es que yo personalmente tengo muy poca tolerancia con este tipo de preocupaciones. Están muy alejadas de la realidad como para ameritar ser discutidas. Excepto porque pueden llegar a impedir la realización de trabajos serios de investigación, puede uno perfectamente olvidarse de ellas. No hace mucho tiempo que una dama de raza negra tomó la palabra en una reunión sobre ética y los peligros de la investigación sobre DNA recombinante. Se dirigió a la asamblea más o menos con estas palabras, "Mi pequeño hijo está muriéndose de anemia de células falciformes y ya no tiene ninguna esperanza. Ustedes están discutiendo la ética de estos experimentos, pero yo les pregunto, ¿qué tan ético es inhibir las investigaciones que permitan algún día prevenir en él o en otros afectados como él, el desarrollo de esta enfermedad?" Esta señora externó una preocupación que no debemos olvidar en nuestros escauceos intelectuales. Es indudable que las promesas de esta tecnología superan con mucho sus peligros potenciales. Y, en cuanto a posibles abusos, permítaseme decir simplemente que el hombre nunca ha requerido una tecnología especialmente sofisticada para mostrar su humanidad o su inhumanidad hacia su prójimo y naturalmente que esto no va a cambiar ahora.

III. DIAGNOSTICO PRENATAL Y TERAPEUTICA *IN UTERO*

FABIO SALAMANCA-GOMEZ*

En la última década el asesoramiento genético se ha enriquecido en forma notable con el avance de las metodologías que permiten realizar el diagnóstico prenatal temprano y administrar *in utero* las medidas terapéuticas adecuadas.

La labor preventiva del asesoramiento es muy importante, ya que la mayor parte de los trastornos hereditarios se caracterizan por la presencia de malformaciones congénitas múltiples y grave retardo psicomotor. Para esta tarea el asesor debe proporcionar, a la pareja, adecuada información sobre el curso, evolución y pronóstico del padecimiento o la malformación, así como establecer en forma clara cuáles son los riesgos de su aparición o recurrencia.¹ Actualmente, en un número importante de padecimientos, debe además suministrar la información sobre la posibilidad y los métodos para diagnosticar el padecimiento tempranamente *in utero*.

Debe señalarse que esta información no debe proporcionarse dentro de un marco frío de relación médico-paciente. Por el contrario, el asesor debe entender la dinámica familiar y los problemas psicológicos derivados de la presencia de un producto con graves malformaciones congénitas. Debe, igualmente, ayudar a sobrellevar la situación familiar con una intervención cálidamente humana y estar presto a brindar todo recurso preventivo que la pareja libremente decida para su problema.

El diagnóstico prenatal puede llevarse a cabo mediante los procedimientos que se incluyen en el cuadro 1

Para practicar la amniocentesis se localiza previamente la placenta mediante ultrasonografía y se procede a efectuar la punción transabdominal con el objeto de tener acceso al líquido y a las células amnióticas, que son células descamativas que proceden del feto. El procedimiento se realiza entre la décimo segunda y la décimo sexta semanas de gestación.² Las células obtenidas pueden examinarse en forma directa o cultivarse para efectuar estudios bioquímicos o para la obtención del cariotipo.

Con estas metodologías pueden diagnosticarse las distintas entidades hereditarias, cuyo componente genético puede clasificarse en tres categorías:

1. Originadas por mutación en un solo par de alelos (Monogénicas o Multifactoriales).
2. Debidas al efecto aditivo de numerosos genes (Poligénicas o Multifactoriales).
3. Anormalidades cromosómicas (Cromosomopatías).

En el primer grupo se incluyen los trastornos autosómicos dominantes, autosómicos recesivos y los ligados al cromosoma X, dominantes o recesivos.

Las entidades autosómicas dominantes, como la acondroplasia, pueden diagnosticarse prenatalmente mediante ultrasonografía o fetoscopia, mientras que para las autosómicas recesivas, en cuyo grupo se incluye a la mayor parte de los errores innatos del metabolismo, existe una amplia gama de técnicas que permiten la determinación directa de la enzima específica alterada o el estudio de los metabolitos acumulados en el líquido o en las células amnióticas.

En la actualidad es posible realizar diagnóstico prenatal en cerca de 100 errores innatos del metabolismo, pudiéndose establecer si el producto está afectado o es heterocigoto.

Se debe señalar que muy recientemente se puede llevar a cabo el diagnóstico de errores innatos del metabolismo y particularmente de las hemoglobinopatías, mediante los polimorfismos que se manifiestan con la digestión del DNA de las células amnióticas o de las células obtenidas de la biopsia trofoblástica, con el uso de las endonucleasas de restricción,^{3,4} como se referirá más adelante.

Sólo en algunos casos con herencia recesiva ligada al cromosoma X, es posible diagnosticar el padecimiento directamente *in utero* (síndrome de Lesch Nyhan, enfermedad de Fabry, síndrome de Hunter). Recientemente ha sido posible diagnosticar también en forma directa la hemofilia clásica y la distrofia muscular del tipo Duchenne, aunque se requieren más estudios para generalizar estos microprocedimientos. En otros trastornos con este mismo tipo de herencia resulta de utilidad para precisar el riesgo de afección, realizar el estudio de cromatina X y de cromatina Y, para averiguar el sexo del producto; resultados que pueden corroborarse mediante la realización del cariotipo.

Cuando se sospecha una alteración cromosómica se cultivan durante dos semanas las células obtenidas por la punción transabdominal, se realiza el estudio de cariotipo aplicando las metodologías de bandas con el objeto de precisar la condición del producto. Ejemplos de estas indicaciones lo constituyen la edad materna avanzada y la presencia de un progenitor portador de translocación cromosómica en estado balanceado.

En cuanto a las malformaciones congénitas comunes que tienen un componente poligénico o multifactorial, merecen mención especial los defectos de cierre del tubo neural, ya que estas malforma-

*Académico numerario.

ciones pueden diagnosticarse mediante la determinación de las concentraciones de la alfa-fetoproteína o de la acetil colinesterasa⁶ en el líquido amniótico. Igualmente resulta de interés mencionar que estas determinaciones pueden llevarse a cabo en la sangre materna, teniendo la precaución de descartar alteraciones renales o hepáticas en la madre que pudiera ocasionar falsos resultados positivos.

Recientemente el diagnóstico prenatal puede realizarse mediante el estudio de las células obtenidas por biopsia trofoblástica^{3,4} (Fig. 1). El procedimiento ofrece la ventaja de que se lleva a cabo más tempranamente que la amniocentesis, ya que puede efectuarse entre la 6a. y la 10a. semanas de gestación. Las células pueden estudiarse en forma directa o cultivarse para efectuar estudios bioquímicos o análisis cromosómico. De igual manera, las células pueden someterse a la acción de las endonucleasas de restricción, por lo que el diagnóstico de las hemoglobinopatías y de algunos errores innatos del metabolismo puede efectuarse tan tempranamente como a esas edades de gestación. El empleo de las enzimas de restricción ha permitido también la determinación del sexo del producto,³ ya que ponen en evidencia un segmento de DNA de 3.4 kilobases de longitud que está presente en las células masculinas y no en las femeninas, porque se localiza en un segmento específico del cromosoma Y

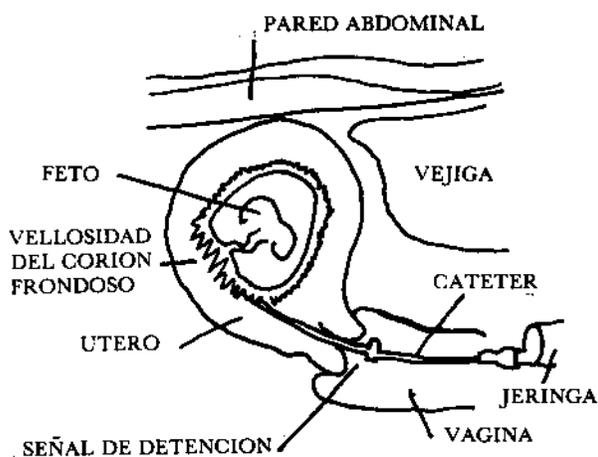


Fig. 1. Representación esquemática del procedimiento para la obtención de la biopsia trofoblástica temprana.⁴

Con el auxilio de los procedimientos metodológicos arriba mencionados se puede llevar a cabo el diagnóstico prenatal.

Cuadro 1. Procedimiento de diagnóstico prenatal

1. Amniocentesis
2. Ultrasonografía
3. Fetoscopia
4. Análisis de sangre materna
5. Análisis de sangre del producto
6. Biopsia placentaria, de las membranas fetales o del producto
7. Empleo de endonucleasas de restricción

El otro campo en el que el diagnóstico prenatal cobra cada día mayor importancia es el relacionado con el ofrecimiento de una terapia *in utero*. No sólo pueden llevarse a cabo operaciones quirúrgicas tempranas, sino que es posible en el caso de algunos errores del metabolismo ofrecer la terapéutica adecuada. Esta situación puede ilustrarse con el ejemplo de la deficiencia múltiple de la acyl-CoA deshidrogenasa que ocasiona muerte en la infancia. Sin embargo, la administración de riboflavina a la madre en el último trimestre del embarazo, previene la aparición de este síndrome.⁷ Otro ejemplo de terapia prenatal lo constituye la administración de vitaminas B12 en el caso de la acidemia metilmolónica, que responde a dicha vitamina.⁸ La administración de vitaminas B12 y de ácido fólico es igualmente útil en la prevención de los defectos del cierre del tubo neural.⁹

Los procedimientos de diagnóstico prenatal tienen riesgos mínimos para la madre o para el producto,¹⁰ sin embargo, hay que tomar en consideración que pudieran presentarse infecciones en la madre o en el feto, o que éste pudiera resultar lesionado por la punción transabdominal. En numerosas series informadas en varios centros donde se llevan a cabo estos procedimientos desde hace varios años¹⁰ estas complicaciones han resultado raras. Sin embargo, por estos riesgos o por algunos potenciales el diagnóstico prenatal sólo debe llevarse a efecto por una muy precisa y definida indicación de tipo genético.

En este sentido debe recalarse que el diagnóstico prenatal es de gran utilidad para aquellas parejas que teniendo un alto riesgo genético se abstendrían de tener descendencia, ya que limitando el número de sus hijos no quisiera que alguno de ellos resultara con

graves limitaciones físicas o mentales. Al contar con las técnicas de diagnóstico prenatal, estas parejas tomarían la decisión de procrear.

Por alta presión demográfica las parejas no sólo desean limitar el número de sus hijos, sino asegurar en lo posible, que éstos no estén afectados con trastornos de naturaleza hereditarias. Si bien el diagnóstico prenatal no asegura que el hijo esté sano, sí elimina la posibilidad de que presente el trastorno para el cual la pareja tiene alto riesgo genético. Si el diagnóstico prenatal excluye el trastorno, el embarazo continúa sin las angustias que de otra manera tendría la pareja. Cuando el procedimiento confirma el trastorno, la decisión sobre el curso posterior del embarazo, la toma libremente la pareja. En la mayor parte de los casos las parejas que se han sometido a diagnóstico prenatal deciden en estas circunstancias interrumpir el embarazo. En nuestro medio, la legislación actual no contempla el aborto por indicación genética, ya que sólo está legalmente autorizado cuando se encuentra en peligro la vida de la madre o cuando el producto surge por violación. Recientemente las legislaciones de los estados de Veracruz y de Quintana Roo introdujeron modificaciones que hacen posible la interrupción del embarazo por indicación genética y en otros estados de la República se contempla realizar modificaciones similares. Esto facilitaría el desarrollo de las técnicas de diagnóstico prenatal con el propósito de prevenir la aparición de graves malformaciones y de retardo mental, que caracteriza a la mayor parte de los trastornos hereditarios, y de ofrecer un oportuno tratamiento *in utero*.

REFERENCIAS

1. KESSLER, S.: *Genetic counseling. Psychological dimensions*. Academic Press, Nueva York, 1979.
2. MILUNSKY, A.: *The prevention of genetic disease and mental retardation*. Filadelfia W.B. Saunders Co., 1975.
3. GOSDEN, J.R.; MITCHELL, A.R.; GOSDEN, C.M.; RODECK, C.H. y MORSMAN, J.M.: *Direct vision chorion biopsy and chromosome specific DNA probes for determination of fetal sex in first trimester prenatal diagnosis*. *Lancet*. 1982 2:1416.
4. OLD, J.M.; WARD, R.H.T.; PETRON, M.; KARAGOZLU, F.; MOLDELL, B. y WEATHERALL, D.J.: *First-trimester fetal diagnosis for haemoglobinopathies: three cases*. *Lancet* 1982 2: 1413.

5. SALAMANCA, F. y ARMENDARES, S.: *Experiencia de diez años en un laboratorio de citogenética clínica*. En: *Genética Humana*. Ediciones del Instituto Syntex. México, D.F., 1978, p. 56.
6. SMITH, A.F.: *Amniotic fluid acetylcholinesterase assay and the antenatal detection of neural tube defects*. *Clin. Chem. Acta*. 1982; 123:1.
7. HARPER, J.P.; CHARPENTER, C.; GOODMAN, S.I.; DARBOIS, Y.; LEFEBVRE, G. y SEBBAH, J.: *Multiple acyl-CoA deshydrogenase deficiency occurring in pregnancy and caused by a defect in riboflavin metabolism in the mother*. *J. Pediatr*. 1983; 103: 394.
8. AMPOLA, M.G.; MAHONEY, M.J.; NAKAMURA, E. y TANAKA, K.: *Prenatal therapy of a patient with vitamin B12-responsive methyl-malonic acidemia*. *N. Engl. J. Med.* 1975; 293: 313.
9. SMITHELLS, R.W.; SHEPPARD; SEHRAH, C.J.; SELLER, M.J.; NEVIN, N.C.; HARRIS, R.; READ, A.P. y FIELDING, D.W.: *Apparent prevention of neural tube defects by periconceptional vitamin supplementation*. *Arch. Dis. Child*. 1981; 56 911.
10. W.H.O.: *Working group report on the Community control of Hereditary Anaemias*. *Bull. W.H.O.* 1982; 60:643.

IV. DIAGNOSTICO PRESINTOMATICO DE ENFERMEDADES HEREDITARIAS

MARIA MIRTA RODRIGUEZ*
ANTONIO VELAZQUEZ*

Muchas enfermedades hereditarias cursan un período asintomático previo a la aparición del cuadro clínico. La duración del periodo asintomático es muy variable; desde unas pocas horas a pocos días en algunas enfermedades que se manifiestan en el periodo neonatal, como en el caso de las acidurias orgánicas descritas por Tanaka¹ en la que se desarrolla acidosis recurrentes y coma, generalmente en la primera semana de vida. La concentración en suero de ácido isovalérico está aumentada varios cientos de veces, estando el defecto localizado en la isovaleril CoA deshidrogenasa. Los pacientes muestran episodios periódicos de cetoacidosis, vómitos, ataxia, letargia

*María Mirta Rodríguez. Unidad de Genética. Instituto de Investigaciones Biomédicas. Universidad Nacional Autónoma de México.

*Académico numerario.

que evoluciona a coma y la muerte ocurre en la lactancia temprana en más de la mitad de los casos. Los que sobreviven presentan retardo mental. El tratamiento se logra en forma efectiva con la administración de dosis altas de glicina la que se conjuga al ácido isovalérico y lo detoxifica.²

A veces el cuadro clínico es evidente después de unos meses de vida, éste es el caso de la fenilcetonuria, la aminoacidopatía más frecuente, que se manifiesta con vómitos e irritabilidad a los dos meses aproximadamente, retraso psicomotor que es aparente a los 4-9 meses, crisis convulsivas primero mioclónicas y luego generalizadas tonicoclónicas en el primer año de vida, cabello claro olor peculiar. La fenilalanina está elevada en suero y los ácidos fenilpirúvico y fenilacético lo están en orina, por deficiencia de la enzima fenilalanina hidroxilasa que convierte la fenilalanina en tirosina, existiendo otras variantes debidas a otros defectos. El tratamiento con dieta baja en fenilalanina manteniendo el nivel sérico por debajo de 15 mg/dl permite el desarrollo normal del niño. La aparición de los primeros síntomas indica que se ha instalado daño orgánico, especialmente neurológico, el cual es irreversible. El diagnóstico presintomático permite el tratamiento antes de que se produzca dicho daño³

Otras veces la sintomatología se presenta a los pocos años de vida, como en algunas distrofias musculares y ciertas degeneraciones espinocerebelosas. Tal es el caso de la ataxia de Friederich, ataxia progresiva ascendente por degeneración de los cordones posteriores de la médula espinal, cuyos síntomas y signos clínicos se inician siempre alrededor de la pubertad. Otras enfermedades hereditarias se expresan clínicamente muchos años después del nacimiento, en la edad adulta, como las hipercolesterolemias familiares y dentro de las afecciones neurológicas, la degeneración olivopontocerebelosa, la esclerosis lateral amiotrófica y enfermedades degenerativas de los ganglios de la base, como la enfermedad de Huntington, a la que nos referiremos posteriormente y que se caracteriza por corea crónica progresiva y demencia, sin remisiones y transmisión autosómica dominante con penetrancia completa. En esta última enfermedad, los síntomas aparecen en general a la edad adulta, entre los 35 y 45 años.

Enfermedades Autosómicas Recesivas

El diagnóstico en estas enfermedades es un problema esencialmente diferente al del diagnóstico presintomático en enfermedades autosómicas dominantes. En las recesivas, los padres —heterocigotos obligados— presentan un fenotipo normal y sólo el hijo homocigoto presentará la enfermedad. El diagnóstico presintomático está orientado a la detección precoz de la enfermedad para iniciar tratamiento cuando la enfermedad es tratable y para otorgar consejo genético. El abordaje más oportuno para el diagnóstico presinto-

mático de estas afecciones lo constituyen las llamadas pruebas de tamiz genético.

Una definición formal describe al "tamiz" como la "identificación presuntiva de una enfermedad o defecto no reconocido, por medio de la aplicación de pruebas, exámenes u otros procedimientos que puedan aplicarse rápidamente y a un bajo costo. Las pruebas de tamiz separan a las personas de apariencia sana que probablemente tienen una enfermedad, de aquellas que probablemente no la tienen"⁴ Puede ser en gran escala abarcando toda una población (tamiz masivo) o selectivo y dirigido a subgrupos de alto riesgo. El tamiz incluye hallazgos de casos no con el objeto de realizar un estudio epidemiológico, sino para detectar directamente enfermedad incipiente o establecida y dirigir los pacientes al tratamiento y a recibir consejo en el caso de tamiz genético. Otro objetivo del tamiz genético es coleccionar datos pertinentes a la planeación de la salud pública y al conocimiento básico. Tal sería la búsqueda de sujetos con predisposición aumentada a presentar enfermedad ante cierto factor ambiental, para evitar la exposición a dicho factor. Por ejemplo, la deficiencia de alfa-1-antitripsina, que aumenta el riesgo de fibrosis pulmonar en los fumadores.⁵

Niveles de tamiz: El tamiz genético podría practicarse potencialmente a diversos niveles biológicos, que son determinantes importantes de la metodología a utilizar.^{4,5} Estos niveles son:

- a) El gen.
- b) El producto del gen que ha sido modificado por mutación.
- c) La función metabólica que ha sido alterada por la modificación del producto del gen.

El tamiz a nivel del gen, que hasta hace poco no era posible, (en ausencia de un mapa detallado del genoma humano y del conocimiento de la secuencia de los nucleótidos del DNA del gen), se vislumbra como un procedimiento realizable en un futuro cercano, gracias a los avances en las técnicas de DNA recombinante.⁶

El tamiz buscando la modificación de la actividad o la estructura del producto del gen ha sido utilizado ampliamente para la identificación de diversos genotipos, por ejemplo el estudio electroforético de hemoglobinas para la búsqueda de hemoglobinopatías, la determinación de actividad modificada de la deshidrogenasa de glucosa-6-fostato del eritrocito para sujetos susceptibles de presentar ciertas anemias hemolíticas y el estudio de la alfa-1-antitripsina, cuya deficiencia predispone a fibrosis pulmonar.

El tamiz en búsqueda de anomalías a nivel de metabolitos es la forma más difundida de tamiz genético. El mejor ejemplo es el tamiz masivo investigando fenilcetonuria: más de 25,000,000 de recién nacidos vivos han sido tamizado a este nivel en el mundo en los últimos veinte años.^{7,8}

Tamiz prescriptivo es el que se realiza cuando existe la obligación sancionada por el Estado de practicarlo a todos los miembros de un grupo dado de la población con el fin de detectar enfermedad presintomática o establecida, con la intención de hacer una contribución directa a la salud de los individuos.⁹ Este mandato gubernamental debe basarse en la demostración de que el descubrimiento temprano de individuos afectados les conferirá algún beneficio. J.M. Wilson¹⁰ propone que las siguientes condiciones deban reunirse para hacer prescriptivo un tamiz:

- 1) La condición buscada debe ser un problema importante. En el caso particular de los errores innatos del metabolismo, debemos considerar la carga acumulada de todos ellos y fundamentalmente su condición de incapacitantes (físicas y mentalmente), su letalidad y el carácter de evitables de varios de ellos.
- 2) Debe existir un tratamiento aceptado para los pacientes con enfermedad reconocida.
- 3) Deben existir medios y servicios para el diagnóstico y tratamiento.
- 4) La historia natural de la condición buscada debe ser adecuadamente entendida.
- 5) Debe haber un estado latente o sintomático temprano reconocible.
- 6) Debe existir una prueba o examen adecuado. (La prueba o examen debe ser repetible, sensible y específica).
- 7) La prueba o examen debe ser aceptable.
- 8) Debe existir una política convenida sobre quienes serán tratados.
- 9) La búsqueda de casos debe ser un proceso continuo.
- 10) El costo del diagnóstico temprano y tratamiento debe estar económicamente balanceado en relación al presupuesto total de la asistencia médica.

En suma, el diagnóstico presintomático en enfermedades hereditarias de transmisión autosómicas recesivas nos permite:

- 1) Dar tratamiento en aquellas para las que existen un tratamiento efectivo.
- 2) Evitar los factores ambientales que junto con la predisposición heredada, determinan el desarrollo de una enfermedad.
- 3) Otorgar consejo genético.

En otra forma de detección de enfermedades hereditarias autosómicas recesivas es el estudio de los heterocigotos, los que pueden ser identificados en algunas de ellas. Si bien no es diagnóstico presintomático, lo mencionamos pues permite el consejo genético y el diagnóstico prenatal. Un ejemplo es la enfermedad de Tay-Sachs o gangliosidosis GM², que ocurre generalmente en familias judías azkenacitas y en la que pueden ser diagnosticadas los heterocigotos mediante la determinación de hexosaminidasa sérica.¹¹

Enfermedades Autosómicas Dominantes

En estas, todos los que reciben el gen mutante presentarán la enfermedad. Nos referiremos en particular a enfermedades dominantes en que los síntomas aparecen después que los individuos han empezado a reproducirse, es decir, que se ponen de manifiesto después de que el gen a pasado ya a una nueva generación. Uno de los objetos del diagnóstico presintomático es evitar que los portadores del gen lo transmitan. El diagnóstico presintomático en las enfermedades autosómicas dominantes con manifestación clínica tardía nos permite diagnosticar cuales de los hijos "a riesgo" presentarán la enfermedad y dar consejo genético.

La estrategia utilizada ahora comprende los siguientes métodos de estudio:

- a) Búsqueda directa.
- b) Búsqueda a través de genes enlazados con el gen en estudio.
- c) Medición el gen en cuestión y otros genes marcadores.

Se puede hacer la búsqueda directa del producto del gen para apreciar la modificación de su actividad o su estructura, o bien, de la función metabólica que ha sido alterada por el producto génico modificado. Un ejemplo de enfermedad que es posible investigar en forma directa es la hipercolesterolemia familiar, en la que se puede estudiar una función metabólica que ha sido alterada por la disminución o ausencia de los productos del gen mutante, en este caso los receptores para lipoproteínas de baja densidad (LDL).¹² Estos receptores permiten el ingreso a la célula de la lipoproteína de baja densidad, importante acarreador de colesterol; al no entrar a la célula, su síntesis no es inhibida, lo que ocasiona los niveles aumentados de colesterol en la sangre, que pueden ser fácilmente detectados. Otro ejemplo de enfermedades en la que hacer el estudio directo es la porfiria aguda intermitente, que se caracteriza por dolores cólicos abdominales agudos y neuropatía periférica que pueden ser precipitados por barbitúricos y otros medicamentos. El defecto bioquímico en la porfiria aguda intermitente es un ejemplo interesante de cómo un defecto enzimático puede mostrar herencia dominante por reducción de la actividad de una enzima al 50 por ciento.¹³ El defecto está en la sintetasa de uroporfirínógeno, lo que produce un bloqueo en la vía de las porfirias, a partir de las que se sintetizan el heme. El bloqueo provoca un aumento de porfobilinógeno y de ácido deltaaminolevulínico, los que se pueden medir en orina. el defecto enzimático puede detectar en los eritrocitos, lo cual facilita estudiar a familias en las que ésta enfermedad está presente.

Enlace génico: Un enfermo con un trastorno autosómico dominante es usualmente heterocigoto. Cada uno de sus hijos tendrá 50 por ciento de probabilidad de

recibir el gen defectuoso y presentar la enfermedad, y 50 por ciento de ser sano (cuando recibe el cromosoma con el gen normal.)

Este método es utilizado para aquellos casos en que no podemos estudiar directamente el gen defectuoso, ya sea a nivel del DNA o de un producto de ese gen. En estos casos podríamos saber si la persona heredó el gen mutante o no, si está cercanamente enlazado a otro gen que sí podamos indentificar; llamamos a este gen, marcador. Para que sea útil, el gen marcador necesita ser polimórfico, esto es, tener dos o más alelos diferentes, relativamente frecuentes en la población. En aquellos individuos que sean heterocigotos para el gen marcador, será posible identificar al cromosoma que contenga al gen defectuoso, responsable de la enfermedad. Así, al estudiar algún hijo del paciente, la demostración de que recibió la variedad del gen marcador enlazada al gen normal constituirá la evidencia de que dicho hijo será sano. En cambio, si recibió el alele marcador enlazado al gen defectuoso, el sujeto en estudio llegará a presentar la enfermedad. Podremos estudiar un gen marcador a través del producto génico, sea éste enzima o antígeno. Por ejemplo, es posible distinguir los productos de distintos alelos de una enzima marcadora, cuando migran a diferente velocidad en un campo electroforético.

Existe una limitación al método que utiliza el enlace génico, ya sea a nivel del gen o de su producto, porque en la primera división meiótica, durante la formación de los gametos, los cromosomas pueden intercambiar un fragmento ("crossing-over"). Cuanto más alejados entre sí están los dos genes, el marcador y el responsable de la enfermedad, será más probable la recombinación entre ellos. Mientras más cerca se encuentren uno del otro, la recombinación será menos frecuente y la utilidad de este enfoque será mayor.

Otro método empleado para el diagnóstico presintomático, ha sido el que se basa en las asociaciones estadísticas entre genes polimórficos y la enfermedad que se necesita diagnosticar. Este es un método esencialmente epidemiológico una enfermedad con mayor frecuencia que el resto de la población; por ejemplo los portadores de algún grupo sanguíneo o de algún antígeno de histocompatibilidad. A diferencia del enfoque anterior aquí los genes marcadores no están necesariamente enlazados con los causantes del padecimiento. Sin embargo, por algún mecanismo relativo a su fisiopatología, estos genes marcadores se constituyen en factor de riesgo, en el sentido epidemiológico, para la enfermedad en cuestión. Las asociaciones que han resultado más útiles e interesantes son las de las enfermedades autoinmunes con los antígenos de histocompatibilidad determinados por el sistema HLA.¹⁵ La región está localizada en el cromosoma 6 y está constituida por varios sitios génicos (*loci*) que tienen numerosos alelos y que parecen jugar un rol en la respuesta inmunológica. El sistema HLA es el sis-

tema genético más polimórfico en el hombre. Dos de las enfermedades con las que algunos de sus antígenos muestran una asociación significativa son la espondilitis anquilosante y la diabetes juvenil dependiente de insulina.

Implicaciones

Hasta aquí la descripción de los enfoques que están permitiendo para un número creciente de enfermedades, el diagnóstico presintomático. Estos avances tienen beneficios indudables pero plantean también a la medicina y a la sociedad en general nuevos problemas, de carácter más bien filosófico, para los que no hay fáciles soluciones. La mayor parte de los seres humanos heredamos genes que producirán algunos enfermedad en algún momento de nuestra vidas, o bien podemos heredar genes que, aunque no produzcan enfermedad, sí aumentan la posibilidad de presentarla si el sujeto es expuesto a ciertas condiciones ambientales.¹⁶ Hay ejemplos pertenecientes a enfermedades infecto contagiosas, crónico degenerativas, psiquiátricas y neoplásica. Estos genes hacen a unos individuos más susceptibles y a otros más resistentes a presentar enfermedades. Nuestro genoma va a determinar de una manera muy importante las enfermedades que vamos a presentar en nuestra vidas. Las implicaciones del diagnóstico presintomático serán diferentes dependiendo de si hay o no un tratamiento efectivo, o de si la información diagnóstica puede contribuir a prevenir un padecimiento producto de la interacción genotipo—ambiente. Cuando la enfermedad es curable, los beneficios son obvios, el imperativo ético en este caso es que todos los integrantes de la sociedad tengan acceso al diagnóstico presintomático, para que los beneficios se extiendan a toda la población. Esto se resuelve si se establece en forma obligatoria los programas de tamiz.

En un segundo grupo, el diagnóstico de predisposiciones especiales ante ciertos factores ambientales genera problemas muy complejos por su estrecha vinculación con las relaciones laborales. El tamiz identifica a personas que han heredado un rasgo que los puede predisponer a desarrollar una enfermedad, si están expuestos a ciertas sustancias químicas. Volviendo al ejemplo de la deficiencia en alfa-1-antitripsina que conlleva una tendencia al enfisema pulmonar, un individuo que trabajase en una industria y desarrollase enfisema, podría solicitar indemnización. Pero el conocimiento de su problema genético podría ser usado por la empresa para intentar eludir su responsabilidad, atribuyendo el daño a los genes defectuosos del empleado. Algunas empresas y compañías de seguros de Estados Unidos piensan usar pruebas de diagnóstico genético en los próximos cinco años.¹⁶ Su utilización indiscriminada puede redundar en dificultad para conseguir empleo o para obtener ascensos, para personas con ciertos genotipos. Por otra parte, algu-

nos de estos genotipos, como por ejemplo la deficiencia en glucosa-6-fosfato dehidrogenasa, que reduce la capacidad de metabolizar ciertas drogas y sustancias químicas, se presentan solamente en ciertos grupos étnicos por lo que el diagnóstico abierto podría contribuir a la discriminación de estos grupos. Sólo en una sociedad interesada en dar la mayor posibilidad de desarrollo a sus integrantes sería útil el conocimiento temprano y social de estas condiciones para la mejor ubicación laboral y social de los enfermos.

Creemos que podemos aceptar como una norma general el que la información deba pertenecer exclusivamente al paciente. Esta regla puede ayudar a resolver los problemas sociales que ya planteamos y como veremos a continuación, también los que se plantean a nivel personal.

Vamos ahora a considerar los problemas derivados del diagnóstico presintomático de padecimientos graves, especialmente neurológicos de inicio en la edad adulta, para los que no existe ningún tratamiento efectivo. Esta capacidad plantea al médico un problema difícil referente a la conducta a seguir. Nos parece indudable que el médico debe informar al sujeto a riesgo, que es posible determinar con seguridad si va a presentar en un futuro mediano una enfermedad. Para un individuo que sabe que tiene un riesgo del 50 por ciento de desarrollar un padecimiento incurable, el someterse a estudios que le permitan conocer con certeza su condición futura de enfermo o sano es una decisión difícil de tomar. Esto se agrava si la enfermedad es muy incapacitante y afecta al intelecto, como es el caso de la enfermedad de Huntington. Un punto de vista que no encontramos satisfactorio, es el expresado por la Comisión para el control de este padecimiento. La comisión estaba preocupada por el inicio relativamente tardío de la enfermedad en la mayor parte de los pacientes con este trastorno y por la duda de si estaba éticamente justificado comunicar a jóvenes que cerca de los 40 años de edad padecerían una enfermedad degenerativa fatal. Después de largas deliberaciones y discusiones con muchas personas, decidió que los sujetos a riesgo deben ser informados (una vez que se disponga de una prueba aprobada y validada) para permitirles planear apropiadamente el resto de su vida. No es una perspectiva feliz para aquellos que se enteran de que sí tendrán la enfermedad, pero la opinión de la Comisión fue que sería injusto no comunicarles el diagnóstico.

Nuestro punto de vista es diferente, ya que no creemos que haya una solución uniforme para este problema. Sin embargo, pensamos que hay algunos

principios básicos que nos pueden ayudar al manejo de los sujetos a riesgo de padecer una enfermedad grave, como la aquí considerada. En primer lugar sostenemos que la información y la decisión de obtenerla pertenecen únicamente al individuo involucrado. El médico debe informar al sujeto a riesgo en forma exhaustiva del o los métodos de diagnóstico presintomático, sus potencialidades y limitaciones. Pero es este sujeto el que debe decidir si someterse o no a la prueba.

Algunos individuos decidirán no hacerse la prueba, considerando como un mal mayor la certeza de enfermedad que la incertidumbre de su aparición; prefieren conservar la esperanza, aun a costa de sacrificar la posibilidad de conocer con certeza un futuro libre de enfermedades. Otros sujetos, en cambio, se someterán a la prueba porque para ellos la incertidumbre es más perturbadora y preferirán conocer su condición para planificar el resto de su vida activa. Pensamos que ambas actitudes son igualmente válidas, son pocos los que pueden aceptar, con tranquilidad el diagnóstico de enfermedad fatal en la forma en que lo aceptó Woody Guthrie, cantante folklórico norteamericano muy popular en los años 30, quien cuando le preguntaron como se había sentido al conocer que tenía la enfermedad de Huntington respondió: "La vida es una enfermedad mortal cuyo primer síntoma es el nacimiento". En cualquiera de los dos casos el médico debe otorgar consejo genético y dar la máxima información sobre la enfermedad al sujeto a riesgo. John Pearson, quien ha dado consejo genético por más de 20 años a familias con enfermedad de Huntington, aconseja con vehemencia la no reproducción, ya que ha observado que quienes decidieron en esta forma (y quizá adoptaron a sus hijos) parecieron tener vidas más felices y productivas que aquellos que tuvieron hijos, aun cuando no hayan desarrollado posteriormente la enfermedad.¹⁷

Los avances tecnológicos descritos en este trabajo hacen prever que en un futuro cercano será posible estudiarlo en cada individuo, poco después de su nacimiento. Esto significa que se podrán identificar enfermedades para las que se es portador, así como aquellas para las que se está predispuesto. Si bien este conocimiento puede ser una herramienta poderosa para el mejoramiento de las condiciones de vida de los seres humanos, puede convertirse también en un arma peligrosa, si esta información es manejada por empresarios o gobernantes sin escrúpulos. Las decisiones respecto a su obtención y empleo corresponden no sólo a médicos o a genetistas, sino a toda la sociedad.

REFERENCIAS

1. TANAKA, K. y col *Isovaleric acidemia: A new genetic defect of leucine metabolism*. Fed. Proc 1966; 25: 710.
2. VELÁZQUEZ, A. y PRIETO, E.: *Glycine in actue management of isovaleria acidemia*. Lancet 1980; 1: 313.
3. CARNEVALE, A y col.: *El manejo en México de pacientes con Fenilcetonuria*. Bol. Med. Hosp. Inf. 1979; 36: 375.
4. WILSON, J.M.G. y JUNGNER, G.: *Principles and Practice of Screening for Disease*. Ginebra: WHO Public Health Papers N° 34, 1968.
5. VELÁZQUEZ, A.: *El concepto genético de enfermedad*. Rev. Invest. Clin. 1979 31: 1.
6. GOOSSENS, M. y col.: *Prenatal diagnosis of sickle cell anemia in the first trimester or pregnancy*. N. Eng. J. Med 1983; 309: 831.
7. LEVY, H.L.: *Genetic Screening*. En: Harris, H. y Hirschoborn, K. Eds., *Advances in human Genetics*, Col. 4. Nueva York, Plenum Press, 1973. Pág. 1.
8. VELAZQUEZ, A. VILLARREAL, M.L. y DE GALINDO, L.M.: *New born genetic screening: the mexican program*. En: Armendares, S. y Lisker, R. eds. *Human Genetics*. Amsterdam, Excerpta Medica, 1977. Pag. 214
9. Mc KEOWN, T.: *Validation of screening procedure*. En: Williams, E. T. y McLachlan, G., eds. *Screening in medical care* Oxford, Oxford University Press, 1968.
10. WILSON, J.M.G.: *Presymptomatic detection and Early diagnosis*. Londres, Pitman Medical Publishing Company Limited. 1968.
11. KABACK, M.; RIMOIN, D.L. y O'BRIEN, J.S.: *Tay-Sachs Disease: Screening and Prevention*. Nueva York, Alan R Liss, Inc., 1977.
12. GOLDSTEIN, J.L. y BROWN, M.S.: *Familial hypercholesterolemia*. En: *The Metabolic Basis of Inherited Disease* J.B Stanbury, J.B.; Wyngaarden, J.B. y fredickson, D.S., eds 5a. ed. Nueva York, McGraw-hill, 1983. Pag. 672.
12. GOLDSTEIN, J.L. y BROWN, M.S.: *Familial hipercholesterolemia*. En: Stanbury, J.B.; Wyngaarden, J.B. y fredickson, D.S., eds., *The matabolic basic of inherited disease*, 5a. ed. Nueva York, 1983, Pág 672.
15. McMICHAEL, A. y MC DEVITT, H.: *The association between HLA system and disease*. Prog. Med. Genet. 1977; 2: 39.
16. *Special report: Genetic testing on the job*. science 1982; pag 16.
17. PEARSON, J.S.: *Family support and counseling in Huntington's disease*. arch. Gen. Psychiat. 1972; 128:12.