

Implicaciones del diagnóstico genético presintomático

Fabio Salamanca-Gómez*

El impresionante desarrollo de la biología molecular en los últimos años ha revolucionado la práctica médica, en particular, los aspectos que concierne al asesoramiento genético. Tomemos como ejemplo inicial el ejercicio de la epidemiología.

Clásicamente los estudios epidemiológicos, en el caso del cáncer, estaban orientados a identificar los factores ambientales que incrementan los riesgos para esta patología. En marcada contraposición en la actualidad, la epidemiología molecular contribuye a desentrañar los mecanismos que conducen al proceso de la transformación maligna, al hacer posible la identificación de individuos genéticamente susceptibles que tengan mutaciones en los genes supresores o antioncogenes, en los oncogenes, en los genes que participan en la reparación del daño ocasionado al material genético por los agentes mutagénicos, o en los involucrados en el reconocimiento y control inmunológico de las células malignas.¹

El estudio directo del material genético ha permitido la identificación de "biomarcadores" que indican la interacción del agente agresor con el ADN o con las proteínas al formarse los denominados aductos, o el reconocimiento de nuevas mutaciones en genes específicos, la presencia de aberraciones cromosómicas numéricas o estructurales, el aumento en la frecuencia del intercambio de cromátidas hermanas (SCE, por sus siglas en inglés), o la aparición, o el incremento de productos que indican el crecimiento anormal de las células transformadas.²

Estos logros constituyen un notable avance, pues permiten enfocar los estudios de control y seguimiento sobre los individuos genéticamente susceptibles y no sobre muy amplios sectores de la población, lo que resultaría inviable y tendría un costo muy elevado.

La identificación de la predisposición heredada al cáncer, ha conducido al inventario completo de los oncogenes y de los genes supresores? Uno de éstos, p53, que fue designada la molécula del año, presenta mutaciones en la mayoría de las neoplasias en el humano, y en otras especies. Se conocen bien los genes de susceptibilidad a las neoplasias embrionarias como el RB del retinoblastoma, o el WT1 y el WT2 del tumor de Wilms, los genes BRCA1, BRCA2 y ATM (ataxia telangiectasia) que predisponen a cáncer de mama y cáncer de ovario,⁴ numerosos genes de susceptibilidad a cáncer de colon, acompañado o no de poliposis múltiple,⁵ las variantes en el gen del citocromop450 y la ausencia de la glutatión-S-transferasa que implican riesgo aumentado para cáncer de pulmón y de vejiga, así como los polimorfismos en el oncogen H-ras que aumentan el riesgo para cáncer de mama.⁶

También ha sido posible identificar a sujetos clínicamente sanos, pero portadores o heterocigotos de genes autosómicos recesivos que ocasionan la mayoría de los errores innatos del metabolismo, tales como la fibrosis quística del páncreas, la fenilcetonuria, la galactosemia, la mayoría de las mucopolisacaridososis y las hemoglobinopatías como la anemia de células falciformes.⁷

*Académico titular, Jefe de la Unidad de Investigación Médica en Genética Humana. Coordinación de Investigación Médica, IMSS. Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Fabio Salamanca. Unidad de Investigación Médica en Genética Humana, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. Av Cuauhtémoc 330, Doctores 06725 México, D.F. Tel: 578 9790 ext. 6945

Pero un paso adicional de gran trascendencia fue superar el reto que significaba identificar a las mujeres portadoras de genes recesivos que originan patologías tan importante como la hemofilia, la distrofia muscular de Duchenne, el síndrome del cromosoma X frágil, la enfermedad de Hunter y el síndrome de Lesch-Nyhan.⁸ Estos avances tuvieron proyección inusitada en el asesoramiento genético, al permitir mediante las técnicas del diagnóstico prenatal molecular, la identificación precisa de los afectados tempranamente *in útero*.

Un escollo que parecía insuperable era lograr la identificación de genes que predisponen a patología multifactorial, de complejas interrelaciones genético-ambientales, y muy frecuentes en la población general. En este campo los avances también han sido notables, pues se han identificado genes de susceptibilidad para la diabetes⁹ y para la obesidad.¹⁰

Pero, acaso, los hallazgos más sorprendentes sean los que atañen a la identificación, antes de sus manifestaciones clínicas, de hecho, incluso en la etapa prenatal, de las enfermedades genéticas que aparecen clásicamente en la edad adulta.¹¹ La mayoría de estos padecimientos tienen un patrón de herencia autosómico dominante, por lo que cada descendiente de un afectado tiene una probabilidad de 50% de recibir el gen anormal y, por consiguiente, de manifestar el padecimiento. Tal ocurre con la corea de Huntington, la distrofia miotónica y el riñón poliquistico.

El diagnóstico presintomático en estas entidades ha modificado radicalmente el asesoramiento genético y ha hecho que se contemplan por primera vez, aspectos éticos, sociales y legales que no eran fácilmente previsible hace apenas una década.¹² Estos hechos son aún más trascendentales si se considera que también es posible identificar genes que alteran el comportamiento de manera tan dramática como pueden ser genes de predisposición a la esquizofrenia, a la psicosis maniaco-depresiva o a la enfermedad de Alzheimer, para la cual se reconoce hoy notable heterogeneidad genética.¹³

Por otra parte, se han encontrado genes que tienen influencia en el comportamiento temerario o en la búsqueda de la novedad, y aun algunos relacionados con la adicción a ciertas sustancias como es el caso del alcoholismo.

El diagnóstico presintomático implica, entonces, conocer si un individuo a riesgo heredó o no el gen que origina un grave padecimiento, para el cual no existe en la actualidad terapia efectiva. Son obvias las implicaciones psicológicas, éticas, sociales y legales que estas posibilidades han planteado por primera vez en la medicina contemporánea.

Con estricto apego a la ética, nadie puede ser obligado a someterse a la prueba de diagnóstico presintomático y, por otra parte, se plantean cuestionamientos no contemplados previamente, tales como a qué edad debe llevarse a cabo la prueba, cuando y quién debe realizarla y cómo asegurar la confidencialidad de la información.

El individuo a riesgo debe, sin presiones, en forma libre y voluntaria, decidir si hace el diagnóstico predictivo y los resultados del estudio solamente se podrán informar a terceras personas con su previa autorización. Si esta información no se maneja en términos estrictamente confidenciales, su difusión indiscriminada puede traer como consecuencias graves, la estigmatización y la discriminación social, así como dificultades insalvables para conseguir un empleo, lograr un ascenso u obtener un seguro de vida.

Por consiguiente, el diagnóstico presintomático debe llevarse a cabo dentro de un programa previamente establecido, de asesoramiento genético que brinde apoyo psicológico a la familia, que respete el libre albedrío de los individuos a riesgo y que garantice que la información obtenida con las pruebas diagnósticas se manejará estrictamente en forma confidencial.

Referencias

1. Salamanca F. Aspectos genéticos del cáncer. *Gac Méd Méx.* 1996;132:396-406.
2. Perera F et al. Molecular and genetic damage from Poland. *Nature* 1992;360:256-258.
3. Salamanca F. Actualidades de la genética molecular en medicina. *Gac Méd Méx.* 1993;129:273-276.
4. Salamanca F. Genes de susceptibilidad a cáncer de mama. *Gac Méd Méx.* 1995;131:479-480.
5. Salamanca F. Estudios de genética molecular en el cáncer colorrectal. *Gac Méd Méx.* 1996;132:441-443.
6. Perera F. Uncovering new clues to cancer risk. *Sci Amer* 1996;274:40-46.
7. Peñaloza R, Salamanca F. La anemia de células falciformes y la genética de la población mexicana. *Gac Méd Méx.* 1996;132:337-338.

8. Arenas D et al. Carrier detection in Duchenne and Becker muscular dystrophy using dinucleotide repeat polymorphisms. A study in Mexican families. Arch Med Res 1996;27:151-156.
9. **Bell GI** et al. Gene for non-insulin-dependent diabetes mellitus (maturity-onset diabetes of the young subtype) is linked to DNA polymorphism on human chromosome 20. Proc Natl Acad Sci USA 1991;88:1484-1488.
10. **Pelleymonrter MA et al.** Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. Science 1995;269:540-543.
11. Salamanca F. Padecimientos genéticos de la edad adulta. Gac Méd Méx. 1996;132:377-380.
12. Motulsky A. Predictive genetic testing. Am J Hum Genet 1994;55:603-604.
13. Salamanca F. Los genes y el comportamiento humano. Gac Méd Méx. 1996;132:643-645.