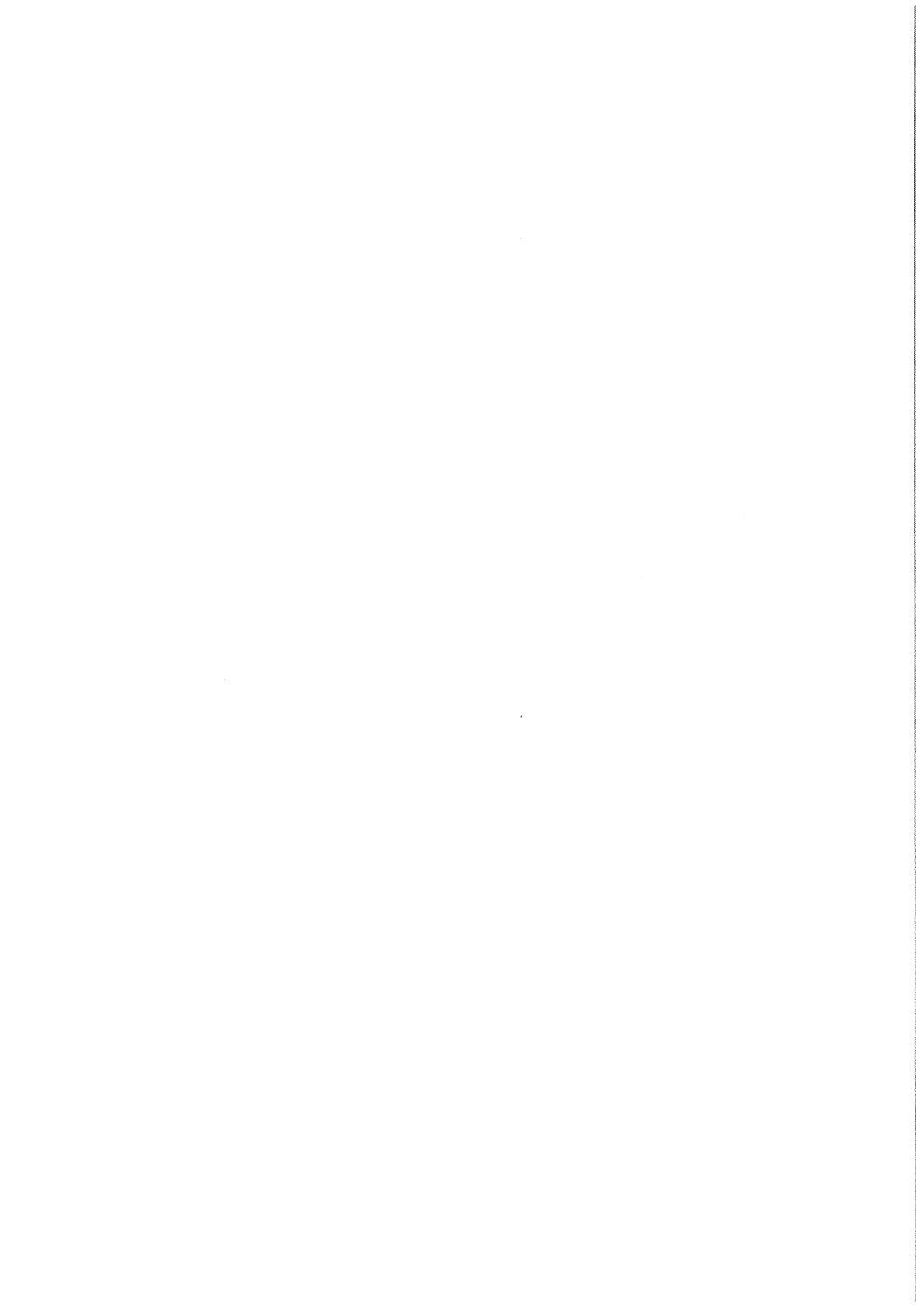




José Luis Puente Domínguez

**RETOS DE LA MEDICINA  
ANTE EL S. XXI**

10 de Abril de 1997



Las palabras genoma, genes, mapa genético, clonación y otras semejantes, aparecen con mucha frecuencia en la prensa, radio o televisión y en ocasiones son utilizadas con poca precisión y exactitud dejando en el ánimo de quien las lee una cierta confusión y a veces inquietud.

Por eso me ha parecido oportuno tratar de explicar, de un modo sencillo y claro –que no quiere decir elemental– cual es el significado de estos términos y qué se oculta detrás de ellos.

El proyecto *Genoma Humano* tiene casi veinte años de vigencia. Se inició en Estados Unidos a mediados del año 1980 con una financiación fenomenal y estuvo patrocinado y dirigido por el Departamento de Energía de aquel país. Más tarde se incorporó el Instituto de la Salud (n.i.h.) y todo ello coordinado e impulsado por el llamado «*Human Genome Advisor Commitee*» que, como todos los que allí trabajan, funciona admirablemente bien. Nada que ver con nuestros comités nacionales.

El presupuesto inicial fue de 3.000 millones de dolares (*tres mil millones*). Más tarde se fueron incorporando a este proyecto Francia, Inglaterra y Japón. Con presupuestos mucho más modestos.

La importancia del proyecto *Genoma Humano* es de mayor magnitud que la que supuso la exploración del espacio o el envío de un hombre a la luna. Y es, además, mucho más barata; y con una inmediata aplica-

ción para explicar la biología de las células y de los organismos e intentar localizar el origen de muchas enfermedades, sobre todo las hereditarias, en el interior de los genes e incluso se pretende ir más allá e intentar substituir un gen enfermo por otro sano. A esto se le llama la terapéutica genética.

En los próximos años habrá que plantearse de nuevo la fisiopatología de la mayoría de las enfermedades que son la consecuencia de la interacción de los genes entre sí y con el medio ambiente.

El conocimiento del genoma humano, del mapa genético, permitirá identificar el número y la situación de cada gen, igual que en un mapa físico identificamos montañas y cordilleras entre las cuales unas permanecerán siempre iguales y tranquilas, con las cumbres nevadas de modo permanente, y otras pueden convertirse en volcanes con fuerza devastadora. Los vulcanólogos pueden predeterminar cuales de esas montañas van a ser explosivas y cuales no. Del mismo modo los biólogos futuros pueden señalar cuales son los genes alterados y cuales los normales.

Pero este aspecto encierra un peligro y numerosas incertidumbres. ¿Quién desea conocer de antemano que a los sesenta años puede tener un cáncer de colon?, ¿o de pulmón? Es cierto que cuando se conozca con precisión el gen causante de la enfermedad el médico podrá prevenirla o tratarla en una fase muy precoz, y por tanto curable. Todos sabemos que un cáncer de colon o de mama, entre muchos otros, operado durante los primeros meses de su aparición se cura casi siempre. Pero por otra parte vivir con el conocimiento de que dentro de nuestro genoma se albergan algunos genes criminales, nos va a dejar muy intranquilos. Por eso se van a plantear problemas éticos de muy amplia extensión y variedad, y para los cuales no estamos todavía preparados.

Pero hay algo aún más importante y sugestivo y es que en las características de algunos genes pueden estar impresos rasgos especiales y tipos que determinen el futuro del recién nacido. Por ejemplo: sus aptitudes para la música o la pintura, sus futuras capacidades o talentos especiales, la matemática, los idiomas o el deporte. De hecho ya se han aislado genes con notas que apuntan a quien puede ser un buen músico o un buen pintor. Ahora bien todo esto no va a poder valorarse en el año 2000, es posible que se necesiten muchos más años.

¿Y dónde están alojados los genes? en el núcleo de las células, de todas y cada una.

### **Núcleo celular**

El núcleo de una célula está organizado como un apretado ovillo, formado por finísimos hilos de color negro (el color se debe a la cromatina, sustancia negra). Y esto no es una figura retórica sino una exacta realidad: un ovillo de hilos negros. Naturalmente los hilos son de una finura ultramicroscópica, hacen falta muy potentes microscopios electrónicos para que puedan ser vistos. Pero una vez reveladas las microfotografías puede verse de modo perfecto los finísimos hilillos, semejantes a los hilillos del capullo de una mariposa de seda. Por otra parte hay que señalar que la forma de ovillo es la que permite encerrar en el menor espacio la mayor cantidad de material.

Si –de un modo ideal– pudiésemos tirar por uno de los extremos del hilo sorprendería la enorme longitud del mismo, el de cada núcleo alcanzaría más de un metro. Hay que imaginar qué calibre deberá tener un hilo para introducirlo dentro del núcleo de una célula.

La naturaleza es maestra, una maestra milagrosa, en encerrar dentro de espacios pequeñísimos millones de unidades biológicas, de células o fibras. Por ejemplo en el espacio relativamente reducido de un cráneo (no más de un litro de capacidad) el cerebro alberga más de trescientas mil neuronas. Y si contamos las conexiones sinápticas de estas neuronas las cifras se disparan a millones. No existe en toda la moderna industria un computador capaz de encerrar a tantos chips dentro de espacios tan pequeños. Dentro de cada riñón hay mas de un millón de glomérulos, que son los pequeños embudos que filtran la orina, y que por cierto permite pasar cada día mil litros de sangre (una tonelada) para filtrar solo un litro de orina.

Y lo mismo podemos medir los alveolos pulmonares, pequeñas vesículas dentro de cada pulmón, cientos de miles, en total, destinadas a dejar pasar el aire atmosférico para ceder el oxígeno a los glóbulos rojos que circulan por fuera de las vesículas.

Volviendo al ovillo e hilo de la cromatina, si con una tijera vamos cortando fragmentos del hilo, todos desiguales, obtendremos unos pequeños cilindros negros que se llaman cromosomas. Hasta el año 1956 no se conocía con certeza el número exacto de cromosomas de cada núcleo de una célula humana. El número de cromosomas es diferente en cada especie. Fue a partir de entonces cuando las técnicas de microscopia y de fotografía microscópica pudieron contarlos y medirlos con exactitud. Y se obtuvo que el número de cromosomas de los núcleos de las células del hombre que eran de 46, de los cuales 23 proceden de la madre y 23 del padre.

Este hallazgo, entre otros, permitió descubrir la causa del llamado Síndrome de Down o de los niños mongólicos, que consiste en que aparece una copia más en el cromosoma 21. Se llama trisomía y fue descubierto por un médico francés, Jerome Legene, a quien tuve el honor de acompañar durante la última visita del Papa a Santiago (Legene pertenecía al consejo de asesores científicos del Vaticano). Y justamente por eso, y por su catolicismo, fue injustamente perseguido por los Ministros socialistas del gobierno francés de la década de los ochenta y de modo especial por la Ministra de Educación que le cortó la mayor parte del dinero que recibía para seguir investigando. Legene fue uno de los propuestos para el Premio Nobel durante aquellos años. Me parece importante escribir aquí y ahora parte de su historia, a modo de homenaje, a quien no se le ha hecho justicia. Un grupo de investigadores de Estados Unidos que conocían la valía de Legene le propusieron que se trasladara, con todo su equipo, a aquel país para seguir investigando. Por patriotismo se negó a salir de Francia, perdiendo una ocasión única para que su nombre se conociera en todo el mundo y para poder trabajar en un laboratorio con todo lo que pidiera y que sus compatriotas, o al menos la parte que gobernaba, le habían negado. Es una historia que le oí contar mientras paseábamos por las rúas compostelanas, o en las largas sobremesas después de cenar, en que le escuchábamos con verdadera emoción. Pues bien, contaba todo aquello sin la menor acrimonia hacia sus compatriotas. Era tanto el prestigio científico de Legene que con ocasión de un pleito ocurrido en Atlanta (USA) un tribunal americano solicitó su presencia para que dictaminase. El caso era el de un padre que no quería que su ex-mujer accediera a que le implantaran un óvulo fecundado por él mismo hacía años y perfectamente conservado y que pre-

fería que destruyeran el implante frente a su mujer que deseaba que siguiera el embarazo. Como era de esperar recomendó que la madre continuara la gestación. El tribunal accedió y la madre parió un niño perfecto nueve meses más tarde. Durante los días de sus estancia en Santiago sucedió el parto de la madre y era extraordinario ver la alegría de Legene al recibir la noticia.

Falleció en Francia hace dos años; estoy seguro que desde el seno de Dios donde descansa habrá sabido como se cura o se evita el Down. Y habrá dicho para sí mismo ¡pero si era tan sencillo!

El número de los cromosomas hemos dicho que es de 46, para cada núcleo, de los cuales la mitad proceden el padre (23) y la otra mitad de la madre (23). Se ordenan por parejas, uno frente a otro, pero las parejas no son exactamente simétricas, ni uno la imagen especular del otro, son algo diferentes como corresponde a su origen doble (padre y madre). En realidad el número de cromosomas es de 44 porque hay dos más que son los que determinan el sexo: los llamados cromosomas X e Y. Dos XX son los que determinan que el feto sea hembra y un XY que sea varón.

Para estudiar los cromosomas y hacer los mapas correspondientes los especialistas utilizan una célula de la sangre, un leucocito; y de él hacen el mapa correspondiente. Sobre una hoja de papel van imprimiendo cada una de las parejas de cromosomas que son numerados desde el uno hasta el 22. Hay cromosomas muy pequeños y los hay más largos, lisos y con irregularidades. Y se habla de cromosomas de brazos largos y cortos. En cada cromosoma se albergan los genes, que ocupan puntos diferentes dentro del pequeño cilindro. Y esta es una de las tareas más apasionantes de los años futuros: localizar cada tipo de gen dentro de un lugar del cromosoma. Tarea larga y dura, pues se suponen que cada ser humano tiene alrededor de cien mil genes.

Con los mapas actuales que elaboran los especialistas ya se pueden hacer diagnósticos de ciertas enfermedades hereditarias. Y como cada vez se va mejorando la técnica de obtención y lectura, cabe esperar grandes avances solo con los actuales mapas cromosómicos.

Y si pasamos a la genética molecular con las actuales técnicas se pueden hacer diagnósticos prenatales analizando el dna del feto dentro del útero materno. Y de este modo pueden descubrirse a portadores de enfer-

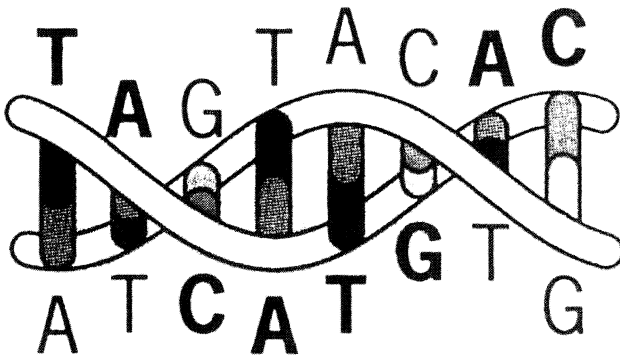
medades hereditarias o de otro tipo de enfermedad que solo se manifiesta después del nacimiento o en la edad adulta, como es el caso de la enfermedad de Huntington, que aparece alrededor de los 30 años. Ésta es un caso trágico porque no tiene hoy en día ningún tipo de tratamiento y el médico se enfrenta a un dilema tremendo: comunicar a la familia o al propio paciente que tiene esa enfermedad frente a la cual la medicina es impotente.

Uno de los ejemplos más dramáticos en este sentido fue el del Dr. Wexler, un neurofisiólogo en la Universidad de Columbia y Presidente de la Fundación para el estudio de las enfermedades hereditarias. La madre del Dr. Wexler falleció de una enfermedad de Huntington. Y esto significaba que Wexler tenía el 50% de posibilidades de heredar la enfermedad de su madre. Trabajando en colaboración con otros genetistas descubrieron que había un marcador en el dna de los portadores de la enfermedad que aseguraban a quienes lo tuvieran, padecer en el futuro la enfermedad. Para confirmar mejor su hallazgo necesitaban más pruebas y estudiar a más descendientes de la enfermedad. Descubrieron que en Venezuela había familias que descendían de una antigua mujer que falleciera de Huntington. Estudiando el adn de familiares de la enferma confirmaron la existencia de un marcador que se situaba en un extremo del cromosoma 4. Hoy en día es fácil realizar este test. Pues bien, el propio Wexler se sometió al test, pero no dijo si había sido positivo o negativo, se limitó a comentar con sus colaboradores: «uno tiene derecho a mantener oculto su propio destino».

Y ¿qué encierran dentro esos pequeños tubitos con estrías que son los cromosomas? Pues encierra cientos de miles de finísimas hebras de hilos que a su vez se presentan enrolladas o retorcidas sobre sí mismas, y que se aprietan en tan minúsculo espacio. Allí, en su interior, se encuentra el famoso DNA o ácido desoxirribonucleico. A principios de este siglo un químico alemán, Betller, estudió la composición química de la cromatina nuclear (la composición del núcleo de células normales) y encontró que la base fundamental eran ácidos, y los llamó ácidos nucleicos, porque estaban en el núcleo. A partir de entonces se conservó el nombre: ácidos nucleicos, pero añadiendo la estructura de cada uno de ellos, dna rna, y posiblemente otros más no descubiertos todavía. Y fueron dos bioquímicos norteamericanos, Watsson y Crick, quienes 50 años más tarde del químico alemán describieron la forma espacial del dna lo que les valió el premio



Nobel de ese año. Además descubrieron que las moléculas de ese ácido se disponían en forma de una escalera que se hubiera retorcido sobre sí misma: la famosa escalera del DNA y que vemos, muy bien, en la figura nº 1. En esa escalera, como en todas, hay los correspondientes peldaños. Los palos largos de la escalera están formados por azúcares y fosfatos y los peldaños por bases nitrogenadas, en número de cuatro, cada una señalada por una letra: A.T.C.G. (Adenina, Timina, Guanina, Citosina). Pues bien determinados grupos de la escalera, con los escalones correspondientes, son los genes. Exactamente un grupo molecular necesario para sintetizar los aminoácidos y formar proteínas. Las proteínas son los ladrillos y el cemento con el que se construye un organismo. Pues bien, el libro de instrucciones para ordenar las proteínas y formar un organismo completo se alojan en el gen. Y con esas cuatro bases nitrogenadas, con esas cuatro letras (A.T.C.G.), se construye un hígado, un corazón, una pierna o la cabeza. Sólo la combinación de cuatro letras que permite millones, repito, millones de combinaciones. Lo mismo que con las letras del alfabeto español se ha escrito el Quijote, y no son muchas letras, o lo mismo que con las pocas notas del pentagrama se ha escrito la Novena Sinfonía.



*Fig. 1.- Aquí se representa lo que puede ser un gen. Un fragmento de la escalera retorcida en que aparece el DNA o ácido desoxirribonucleico. Los palos laterales de la escalera forman azúcares y fosfatos. Los peldaños los forman cuatro letras (A.T.C.G.) que son las bases nitrogenadas. Las combinaciones entre ellas dan lugar a millones de posibilidades. En una palabra, este es el libro de instrucciones con el cual se fabrican las proteínas, base de nuestros tejidos y órganos.*



*Fig. 2.- Sobre este recién nacido se ha dibujado la escalera del DNA dentro del cual se encuentran los genes. El futuro análisis de esos genes permitirá predecir el futuro de este infante.*

La enorme dificultad está en localizar esos genes. Y antes de eso en poderlos contar. Parece que en el hombre son más de cien mil. Cada uno tiene un lugar (un locus) dentro del cromosoma. Y hay que encontrarlo.

Un ejemplo puede aclarar la enorme dificultad de este análisis. El Dr. Bell, jefe de uno de los laboratorios para el estudio del genoma, en los Álamos, nos propone el siguiente ejemplo. Para estudiar el DNA y la localización de los genes imaginemos que estamos analizando una enorme cuerda de 50.000 (cincuenta mil) kilómetros de largo y apenas 5 centímetros de espesor (de «mena» como diría un marino). Esta cuerda, tan larga, estaría enrollada como un ovillo dentro de la Cúpula de San Pedro de Roma. El interior de la cuerda está llena de señales o marcas, cada una diferente, que son los genes. Para poder descifrar estas señales tenemos que ir estirando la cuerda y además desenrollarla (recordemos que la escalera de dna está retorcida). Con este ejemplo deducimos la enorme dificultad de encontrar y analizar cada gen.

Hoy se utilizan potentes computadores de una enorme capacidad de análisis. Los primeros que se emplearon medían un promedio de 16.000 secuencias de genes cada día. Pero hará falta computadoras que consigan medir entre medio y un millón de secuencias a diario.

El número de genes de cada individuo se estima en cien mil. De ellos se conocen en el momento actual apenas 15.000. Se necesitarán muchos años para conocer la totalidad, aún cuando podamos leer en los periódicos que el mapa completo del genoma humano estará listo en el año 2005, parece una presunción muy optimista.

## TERAPIA GÉNICA

Tomamos del discurso de ingreso en la Academia Gallega de Medicina de la Dra. Dña. Alicia Ansede los siguientes párrafos que nos parece que resume muy bien el estado actual del tema, además de estar hecho por una autoridad extraordinaria en la materia: «En la mayoría de los casos no existe en la actualidad una terapéutica adecuada para las enfermedades génicas, y estamos limitados a tratamientos sintomáticos sustitutivos».

«Los avances en genética molecular permiten intuir la posibilidad de corregir los defectos genéticos responsables de muchas enfermedades. La terapia genética consiste en la introducción en el organismo enfermo de un gen normal, el cual debe corregir la alteración génica del receptor».

Y termino con un párrafo de la distinguida especialista que es especialmente revelador de la naturaleza del problema. Dice la Dra. Ansede «los ensayos para intentar la terapia génica se realizan con grandes limitaciones, imperfecciones y sin un conocimiento total de las consecuencias. La manipulación genética en las células somáticas busca exclusivamente obtener mejorías clínicas en pacientes, lo cual es aceptable desde el punto de vista ético. Pero cabe la posibilidad de manipulación de las células germinales, modificando el material genético que será retransmitido a la descendencia; la perspectiva de modificar las características de los individuos es además de inquietante, absolutamente rechazable».