



Temas de genética humana

UNIDAD 4

European Initiative for Biotechnology Education

Colaboradores de esta unidad

Wilbert Garvin (coordinador de la unidad)

Catherine Adley, Bernard Dixon, Jan Frings,

Dean Madden, Lisbet Marcussen, Jill Turner, Paul E. O. Wymer



La Iniciativa Europea para la Enseñanza de la Biotecnología (EIBE) pretende promover experiencias, aumentar la comprensión y facilitar el debate público informado mediante la mejora de la enseñanza de la biotecnología en escuelas e institutos de toda la Unión Europea (UE).

Centros de contacto de la EIBE



ALEMANIA

| Horst Bayrhuber / Eckhard R. Lucius / Regina Rojek / Ute Harms / Angela Kroß, Institut für die Pädagogik der Naturwissenschaften, Universität Kiel, Olshausenstraße 62, D-24098 KIEL 1.

| Ognian Serafimov, UNESCO-INCS, c/o Jörg-Zürn-Gewerbeschule, Rauensteinstraße 17, D-88662 ÜBERLINGEN.

| Eberhard Todt, Fachbereich Psychologie, Universität Gießen, Otto-Behaghel-Straße 10, D-35394 GIEßEN.



AUSTRIA

| Rainhart Berner, Höhere Bundeslehr- und Versuchsanstalt für Chemische Industrie Wien, Abt. für Biochemie, Biotechnologie und Gentechnik, Rosensteingasse 79, A-1170 WIEN.



BELGICA

| Vic Damen / Marleen van Strydonck, R&D Groep VEO, Afdeling Didaktiek en Critiek, Universiteit van Antwerpen, Universiteitsplein 1, B-2610 WILRIJK.



DINAMARCA

| Dorte Hammelev, Biotechnology Education Group, Foreningen af Danske Biologer, Sønderengen 20, DK-2860 SØBORG.

| Lisbet Marcussen, Biotechnology Education Group, Foreningen af Danske Biologer, Lindevej 21, DK-5800 NYBORG.



EIRE

| Catherine Adley / Cecily Leonard, University of Limerick, Plasey, LIMERICK.



ESPAÑA

| Maria Saez Brezmes / Angela Gomez Niño, Facultad de Educación, Universidad de Valladolid, Geologo Hernández Pacheco 1, ES-47014 VALLADOLID.



FRANCIA

| Gérard Coutouly, LEGPT Jean Rostand, 18 Boulevard de la Victoire, F-67084 STRASBOURG Cedex.

| Laurence Simonneaux, Ecole Nationale de Formation Agronomique, Toulouse-Auzeville, Boîte Postale 87, F-31326 CASTANET TOLOSAN Cedex.



ITALIA

| Antonio Bargellesi-Severi / Stefania Uccelli / Alessandra Corda Mannino, Centro di Biotechnologie Avanzate, Largo Rosanna Benzi 10, I-16132 GENOVA.



LUXEMBURGO

| John Watson, Ecole Européenne de Luxembourg, Département de Biologie, 23 Boulevard Konrad Adenauer, L-1115 LUXEMBOURG.



PAÍSES BAJOS

| David Bennett, Cambridge Biomedical Consultants, Schuystraat 12, NL-2517 XE DEN HAAG.

| Fred Brinkman, Hogeschool Holland, Afdeling VP&I, Postbus 261, NL-1110 AG DIEMEN.

| Guido Matthée, Hogeschool van Arnhem en Nijmegen, Technische Faculteit, HLO, Heijendaalseweg 45, NL-6524 SE NIJMEGEN.

| Liesbeth van de Grint / Jan Frings, Hogeschool van Utrecht, Educatie Centrum voor Biotechnologie, FEO, Afdeling Exacte Vakken, Biologie, Postbus 14007, NL-3508 SB UTRECHT.



REINO UNIDO

| Wilbert Garvin, Northern Ireland Centre for School Biosciences, NIESU, School of Education, The Queen's University of Belfast, BELFAST, BT7 1NN.

| John Grainger / John Schollar / Caroline Shearer, National Centre for Biotechnology Education, The University of Reading, PO Box 228, Whiteknights, READING, RG6 6AJ.

| Jill Turner, Department of Science and Technology Studies, University College London, Gower Street, LONDON, WC1 6BT.

| Paul Wymer, The Wellcome Centre for Medical Science, The Wellcome Trust, 210 Euston Road, LONDON, NW1 2BE.



SUECIA

| Margareta Johansen, Föreningen Gensyn, PO Box 37, S-26800 SVALÖV.

| Elisabeth Strömberg, Östrabo Gymnasiet, PO Box 276, Kaemppegatan 36, S-45181 UDDEVALLA.

Coordinadores de EIBE

Horst Bayrhuber, Institut für die Pädagogik der Naturwissenschaften an der Universität Kiel, Olshausenstraße 62, D-24098 KIEL 1, Germany. Telephone: + 49 (0) 431 880 3137 (EIBE Secretary: Regina Rojek). Facsimile: + 49 (0) 431 880 3132.



Temas de genética humana

UNIDAD 4

European Initiative for Biotechnology Education

MATERIALES

Índice

★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★

I Autores, copyright y agradecimientos	4
I Referente a esta unidad	
Introducción	5
I Información Preliminar	7
<i>Células, cromosomas, genes y proteínas; Diferentes formas de genes; ¿Qué es una enfermedad genética?; Enfermedades de herencia recesiva; Enfermedades de herencia dominante; Enfermedades de herencia ligada al sexo; Enfermedades de herencia multifactorial; La búsqueda de los genes causantes de enfermedades; Diagnóstico y asesoramiento; Diagnóstico en las primeras fases del embarazo; Diagnóstico de desórdenes de la hemoglobina; Identificación del gen de la fibrosis quística; Diagnóstico preimplantación; Principios de terapia génica; Primeros pasos en la terapia génica; Terapia celular.</i>	
I Uso de estos materiales	
Indicaciones para los profesores	18
I Originales para fotocopiar	
Tarjetas genéticas	21
Fibrosis quística	
Notas breves	24
Distrofia muscular de Duchenne	
Notas breves	26
Enfermedad de Huntington	
Notas breves	28
Hoja de trabajo 1	30
Hoja de trabajo 2	31-32
Diagrama de desórdenes genéticos	33
I Apéndice 1	
Eugenesia	34
I Apéndice 2	
Contextos culturales del diagnóstico genético	36
I Apéndice 3	
Recursos adicionales y fuentes de información	38
I Apéndice 4	
Cuestionario sobre genética humana	40

World Wide Web

★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★

Pocas áreas están desarrollándose tan rápidamente como la biotecnología. Por ello para que se puedan revisar y actualizar y posteriormente distribuir con un coste mínimo, las unidades de EIBE se publican en formato electrónico.

Estas páginas (y las otras unidades de EIBE) están disponibles en toda Europa y el resto del mundo en la World Wide Web. Se pueden encontrar en:

<http://www.reading.ac.uk/NCBE>

Todas las unidades de EIBE en la World Wide Web están en ficheros de Portable Document Format (PDF). Eso significa que las ilustraciones de alta calidad, el color, los tipos de letra y la maquetación de esos documentos se mantendrán, sea cual sea el ordenador o sistema operativo del que se disponga (programas Macintosh, incluyendo Power PC, Windows, DOS o Unix).

Los ficheros PDF son también más pequeños que los ficheros desde los que han sido creados, por lo que se necesitará menos tiempo para descargar documentos. Sin embargo, para visualizar las unidades de EIBE necesitará una copia apropiada del programa de lectura *Adobe Acrobat*.®

Se puede disponer gratuitamente del programa lector *Acrobat*® 3. Puede obtenerse a partir de:

<http://www.adobe.com/>

Con este software, se pueden visualizar o imprimir las unidades EIBE. Además, podrá «navegar» y hacer búsquedas en los documentos con facilidad.

Observación: *Adobe* y *Acrobat* son marcas comerciales de Adobe Systems Incorporated, que pueden estar registradas en ciertas jurisdicciones. *Macintosh* es una marca comercial registrada de Apple Computer Incorporated.

Autores

- **Catherine Adley**
The University of Limerick, Eire
- **Jan Frings**
Hogeschool van Gelderland, Holanda .
- **Wilbert Garvin** (coordinador de la unidad)
The Queen's University of Belfast,
Reino Unido
- **Lisbet Marcussen**
Nyborg- Gymnasium, Nyborg, Dinamarca
- **Jill Turner**
University College Londo, Reino Unido
- **Paul E.O. Wymer**
The Wellcome Centre for Medical
Science, Londres, Reino Unido

Diseño, ilustración, y composición tipográfica, textos adicionales y edición:

Dean Madden, Caroline Shearer, NCBE, The University of Reading, Reino Unido
Ilustración y composición tipografica
Copyright, Dean Madden, 1996

© Copyright

Estas Unidades de EIBE están protegidas por los derechos de autor. Los colaboradores de esta Unidad declaran su derecho moral a identificarse como titulares de los derechos de autor bajo la Sección 77 del Copyright, Acta de Diseños y Patentes, RU (1988).

Uso Educativo. Pueden realizarse copias en papel o en formato electrónico tanto de esta unidad EIBE como de sus páginas individuales para su utilización en clase, siempre que las copias se distribuyan gratuitamente al precio de costo de la reproducción y los autores de la unidad se reconozcan e identifiquen como los titulares de los derechos de autor.

Otros usos. La Unidad puede ser distribuida individualmente para propósitos no comerciales, pero no mediante listas de distribución electrónica, listas de correo, grupos de noticias, tablón de anuncios ni correo no autorizado por World Wide Web ni otros mecanismos de reproducción, acceso o distribución de masas que reemplace una suscripción o acceso individual autorizado, o de ninguna manera que no constituya un intento de buena fe de cumplir con estas restricciones.

Uso comercial: Está estrictamente prohibido el empleo de materiales de esta Unidad para beneficio comercial, sin el consentimiento previo de los titulares del los derechos de autor. En caso de que desee utilizar este material total o parcialmente para propósitos comerciales, o volver a publicarlo de cualquier forma, debe contactar con:

EIBE Secretariat
c/o IPN
Universitat Kiel
Olshausenstrabe 62
D-24098 Kiel
Alemania
Teléfono: +49 431 880 3137
Fax: +49 431 880 3132
E-Mail: rojek ipn.uni-kiel.de

Agradecimientos

Agradecemos al Dr. Bernard Dixon por haber permitido el empleo de fragmentos de *Genetics and the understanding of life* en la información básica de esta Unidad. El periódico *The Daily Telegraph*, de Londres concedió su permiso para la utilización de su opinión sobre genética humana. Los comentarios aportados por profesor Norman Nevin del Servicio de Genética del Belfast City Hospital en Irlanda del Norte fueron útiles para la realización del primer borrador.

Dorte Hammelev, desarrolló un taller multinacional en el que se verificaron los materiales de esta Unidad. EIBE agradece a los profesores del Reino Unido e Irlanda, su participación y sus útiles comentarios sobre los materiales del borrador. Los participantes del taller fueron:

De Dinamarca: Lisbet Leonard; Lene Tidemann; Mario Bro Hassenfeldt; Greta Grønqvist; Jytte Jørgensen; Tine Bing; Per Vollmond; Anker Steffensen.

De Eire: John Lucey; Michael O'Leary; Bruno Mulcahy; Tim O'Meara; Tom Moloney; Brendan Worsefold; Frank Killelea.

De Alemania : Ulrike Schnack; Werner Bährs; Jürgen Samland; Cristel Ahlf-Christiani; Erhard Lipkow; Hubert Thoma.

Del equipo de EIBE Eckhard R. Lucius; Catherine Adley; Jan Frings; Wilbert Garvin; Jill Turner; Dean Madden; John Schollar; Dorte Hammelev.

Acerca de esta unidad



Esta unidad contiene un juego de rol acerca de enfermedades genéticas humanas además de recursos educativos de apoyo. Estos materiales han sido desarrollados por maestros y profesores en activo de diversos países europeos y han sido reunidos con el apoyo y aliento de DGXII de la Comisión Europea, bajo los auspicios de EIBE, la *Iniciativa Europea para la Enseñanza de la Biotecnología*.

Los materiales de EIBE han sido probados de manera extensa en talleres con la participación de maestros de toda Europa.

Esta unidad está ideada para estimular el debate en el aula. Las implicaciones de la genética clínica y del diagnóstico son profundas y de gran alcance. Se examinan algunos de los aspectos que presentan mayor interés. La calidad de la discusión será mayor cuanto mejor sea el conocimiento del propio maestro acerca de los temas tratados.

La introducción proporciona información preliminar sobre la genética humana básica y los recientes avances en genética molecular y medicina.

El resto de esta unidad es un juego de rol centrado en tres graves enfermedades hereditarias: la fibrosis quística, la distrofia muscular de Duchenne y la Enfermedad de Huntington.

La aplicación del conocimiento científico y tecnológico a la genética humana suscita numerosas cuestiones morales y sociales.

Entre los temas que se podrían explorar usando esta unidad están:

- la intimidad personal y la confidencialidad de la información genética;
- ¿cómo podemos establecer una distinción entre salud y enfermedad?
- ¿qué es *la normalidad*, en el contexto de la genética humana?
- la aplicación del diagnóstico prenatal;
- la interrupción del embarazo (aborto) y sus alternativas;
- tecnología de la reproducción y genética molecular humana en diferentes contextos culturales;

- genética clínica y derechos de los discapacitados;

Entre las cuestiones suscitadas por la aplicación de la terapia génica humana tenemos:

- ¿Quién debería recibir el tratamiento en primer lugar? (p.e., personas al borde de la muerte, para los que no hay otra esperanza; los más jóvenes y más aptos, que tendrán tiempo para recuperarse si las cosas van mal; aquéllos para los que los tratamientos existentes hacen poco o nada para mitigar sus síntomas.) Si fuese posible, ¿debería permitirse a los médicos alterar características como la inteligencia o el físico?
- ¿Deberíamos permitir algún día la terapia de la línea germinal, que podría afectar a generaciones futuras?
- ¿Quién o qué clase de organizaciones deberían regular y supervisar la terapia génica?
- ¿Qué acción disciplinaria debería adoptarse si se quebrantan las reglas?

Todos los puntos anteriores (y otros no citados) son de gran relevancia para los estudiantes como futuros ciudadanos y posiblemente como futuros padres. Los maestros tienen el importante deber de plantear estos temas de manera ecuánime.

Cuando sea apropiado, los materiales de esta unidad deben complementarse con recursos adicionales, especialmente los procedentes de organizaciones que ayudan a personas cuyas vidas están afectadas por graves enfermedades genéticas. Se da una lista de algunas de ellas en el *Apéndice 3*.

Las actividades para el aula contenidas en esta unidad han sido desarrolladas por Wilbert Garvin, Director del Centro para Biociencias Escolares de Irlanda del Norte en Queen's University de Belfast, con asesoramiento del Dr. Lorraine Stefani. Los comentarios acerca de esta unidad serán bien acogidos, y deben enviarse a:

Wilbert Garvin
Northern Ireland Centre for School
Biosciences
NIESU, School of Education
The Queen's University of Belfast
BELFAST, BT7 1NN, Reino Unido

Teléfono: + 44 (0) 1232 245133 ext. 3919

Telefax: +44 (0) 1232 331845

Correo electrónico: W.Garvin@Queens-Belfast.ac.uk

Enfermedad genética



Células, cromosomas, genes y proteínas

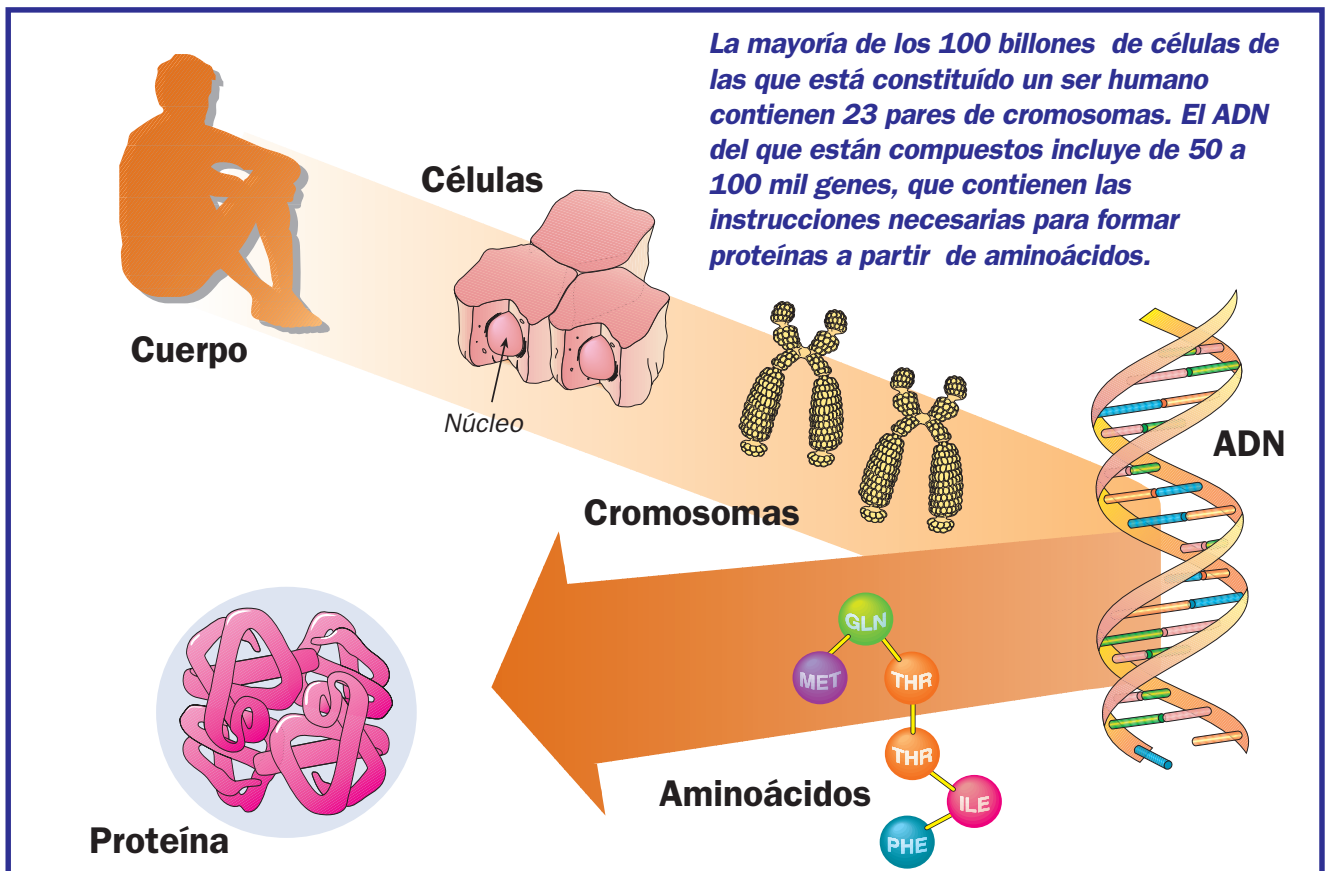
Los seres humanos están constituidos por unos 100 billones de células. En el interior de la mayoría de esas células se encuentran 23 pares de *cromosomas*. Cada cromosoma del par proviene de cada uno de nuestros progenitores. Los cromosomas están constituidos por *ADN* (ácido desoxirribonucleico) y *proteína*. Las secuencias concretas de información en el ADN se llaman *genes*. Los genes contienen la información necesaria para la producción de proteínas. Recientes estimaciones sugieren que los seres humanos tienen entre 50 y 100 mil genes.

Todas las características heredadas son controladas por los genes. A veces, un solo gen está asociado con un rasgo determinado, por lo que es posible referirse a un gen «para» aquel rasgo. Por ejemplo, hay un gen «para» cada uno de los diferentes enzimas que hacen posible digerir los alimentos. Pero lo más frecuente es que nuestros rasgos visibles sean el resultado de la cooperación de muchos genes y de su interacción con el ambiente. Rasgos como la inteligencia y la altura, por ejemplo, son el resultado de esas complejas interacciones.

Diferentes formas de genes

Cada gen puede presentarse en formas alternativas, llamadas *alelos*. Supongamos, por ejemplo, que haya un solo gen que determine el color de los ojos. Podría haber una forma (o alelo) que diera lugar a los ojos azules, otro alelo a los ojos castaños, otro alelo al color verde, y así sucesivamente. Para todos los genes heredamos dos alelos, contenidos en cada par de cromosomas que hemos recibido de cada uno de nuestros progenitores. Algunos alelos son *dominantes*, y sus efectos se ven con independencia de la naturaleza del otro alelo en el cromosoma acompañante. Otros alelos son *recesivos*, y sus efectos sólo se hacen patentes cuando ambos cromosomas llevan una forma idéntica del gen.

La variación en los genes surge de manera natural mediante mutaciones al azar. Algunas mutaciones pueden ser dañinas, mientras que otras no tienen efectos evidentes. En algunos casos pueden aportar beneficios. Por ejemplo, hay varios genes involucrados en la producción de la hemoglobina, el pigmento portador de oxígeno que se encuentra en los hematíes. Un esquiador de fondo finlandés ganador de una medalla de oro en las Olimpiadas, tiene un alelo que le proporciona un mayor nivel de hemoglobina en la sangre que a la mayor parte de la población. Esto significa que él (y otros miembros de su familia) pueden soportar mejor el esfuerzo deportivo que una persona promedio.



¿Qué es una «enfermedad» genética?

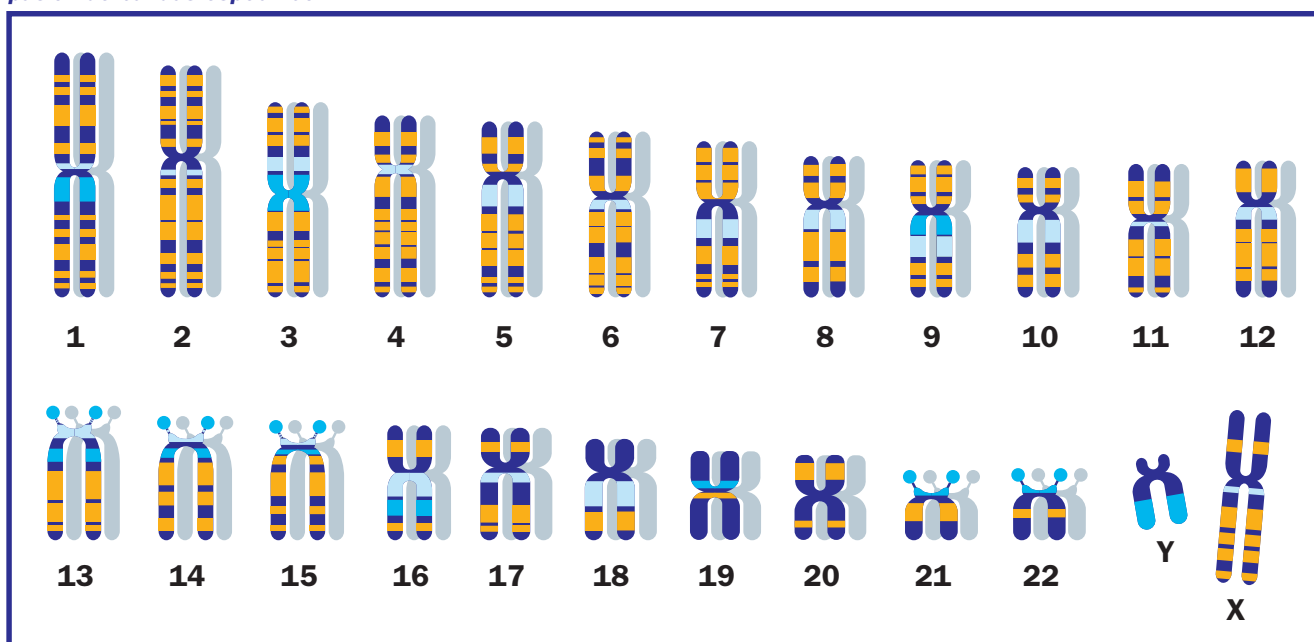
Se piensa que alrededor de 4.000 enfermedades en los seres humanos proceden de cambios en un único gen. La mayoría de ellas son infrecuentes, pero muchas de ellas pueden causar graves padecimientos y a menudo conducen a una muerte prematura. Aunque las enfermedades genéticas son bastante infrecuentes, la cantidad total de personas afectadas por las mismas es significativa, alrededor de un 2% de todos los nacidos vivos cada año. En la actualidad no hay tratamiento efectivo ni curación para la mayoría de ellas.

La mayoría de los desórdenes genéticos se mantienen en la población tanto por la transmisión de los genes de los progenitores a los descendientes como por la constante introducción de nuevas mutaciones. Sin embargo, no todos los desórdenes genéticos se transmiten dentro de las familias. Algunos cambios del ADN o de los cromosomas surgen durante la formación de las células sexuales (óvulos y espermatozoides) o durante las primeras etapas del desarrollo del feto. Un ejemplo de ello es el síndrome de Down, causa de retraso mental, de una estatura por debajo de la media y otros cambios. Generalmente surge por un error durante la división celular (la meiosis), lo que conduce a que el niño posea 47 cromosomas en lugar de 46, por la

Abajo: La mayoría de los genes humanos están empaquetados en los 23 pares de cromosomas.

Prácticamente, todas las células contienen un conjunto completo de cromosomas. Dos excepciones principales son los hematíes maduros (que no poseen cromosomas) y las células sexuales (óvulos y espermatozoides) que contienen sólo 23 cromosomas desapareados.

Los varones tienen un cromosoma X y un cromosoma Y; las mujeres tienen dos cromosomas X. Después de teñir con varios colorantes, cada cromosoma exhibe un patrón de bandas específico.



triplicación de uno de ellos (el cromosoma 21).

Debido a que las «enfermedades» genéticas no pueden ser «detectadas» lo mismo que las enfermedades infecciosas, hay quienes prefieren clarificar esta distinción llamando a esas enfermedades «síndromes» o «disfunciones» — pero no hay un término comúnmente aceptado para los cambios genéticos de esta clase.

Todas las enfermedades causadas por cambios de un único gen siguen unas pautas hereditarias evidentes, lo que significa que con frecuencia es posible predecir las probabilidades de que alguien pueda heredar una determinada enfermedad, ya que normalmente los tres principales patrones de herencia están implicados.

1. Enfermedades de herencia recesiva

Algunos alelos causantes de enfermedades son recesivos: para que una persona resulte afectada ha de ser portadora de dos formas idénticas del gen. Por ejemplo, la anemia drepanocítica tiene lugar cuando alguien recibe *dos* copias de una cierta forma de uno de los genes de la hemoglobina. Sin embargo, debido a que la forma alterada del gen es recesiva, las personas que heredan sólo una copia del mismo no se ven afectadas por la enfermedad. El alelo mutante queda dominado por su pareja en el otro cromosoma. En algunas situaciones, las personas con un alelo de anemia drepanocítica pueden incluso tener ventaja, porque son menos susceptibles a la malaria que las personas con dos alelos «normales».

Las personas con una sola copia de un alelo recesivo determinado son a veces llamadas «portadoras», porque aunque no están afectadas personalmente, pueden pasar el alelo a sus hijos. Esos hijos no sufrirán la enfermedad a no ser que ellos también hayan heredado un alelo similar del otro progenitor.

Anemia drepanocítica

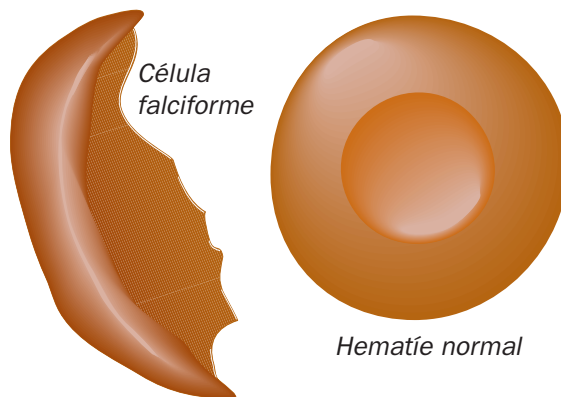
Una de las enfermedades genéticas más comunes es la anemia drepanocítica. Las personas afectadas por esta enfermedad tienen hematíes que cambian de forma cuando desciende la concentración de oxígeno. Esas células, que presentan una forma de hoz (células falciformes) a menudo revientan u obturan los pequeños capilares sanguíneos, privando de oxígeno a los tejidos y provocando en la persona afectada dolores de moderados a intensos. Pueden surgir complicaciones adicionales, especialmente durante el ejercicio.

En 1949, el químico estadounidense Linus Pauling vinculó la anemia drepanocítica con un cambio específico en la estructura de la hemoglobina, el pigmento rojo portador de oxígeno en la sangre. Al examinar la estructura molecular de la hemoglobina de pacientes con anemia drepanocítica, Pauling descubrió que era diferente de la hemoglobina «normal».

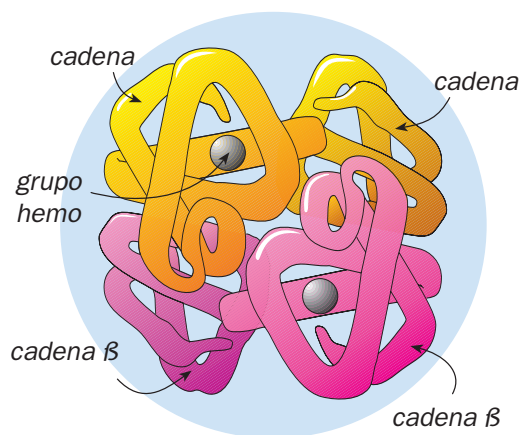
La hemoglobina adulta está constituida por dos cadenas de α -globina, cada una con 140 aminoácidos, y dos cadenas de β -globina, cada una con 146 aminoácidos.

El único cambio en la hemoglobina anormal era la sustitución de un aminoácido, el ácido glutámico (glu) por valina (val) en la sexta posición de la cadena de la β -globina.

Hematíes



Molécula de hemoglobina



proteínas de β -globina

secuencia de aminoácidos «normal»

val-his-leu-thr-pro-glu-glu—

secuencia de aminoácidos en las células falciformes

val-his-leu-thr-pro-val-glu—

2. Enfermedades de herencia dominante

Si una enfermedad es causada por un alelo dominante, la persona sólo debe heredar una copia para manifestar la enfermedad. Si cualquiera de los hijos de esta persona recibe el alelo afectado, también heredará la enfermedad, y habrá un 50% de posibilidades de que la transmita a su descendencia.

Un problema particular con las enfermedades causadas por alelos dominantes es que si no se desarrollan hasta una época tardía de la vida, los padres pueden transmitirlos sin saberlo a sus hijos.

Un ejemplo es la *enfermedad de Huntington*, que se caracteriza por el desarrollo progresivo de movimientos musculares involuntarios y demencia, a partir de mediados los treinta años. La enfermedad de Huntington se trata con detalle más adelante en esta unidad.

3. Enfermedades de herencia ligada al sexo

Entre los 23 pares de cromosomas que poseen todos los humanos, hay un par ligado al género o sexo de la persona. Las mujeres tienen dos cromosomas X similares, mientras que los varones tienen un X y un cromosoma Y más pequeño. Recientes investigaciones han puesto de manifiesto que un solo gen en el cromosoma Y determina el género; sin este gen, se desarrollan mujeres. También se encuentran en los cromosomas X e Y otros genes que no tienen nada que ver con el sexo. Esos genes son a veces designados como «ligados al sexo».

Los desórdenes genéticos causados por cambios en el cromosoma X, aunque infrecuentes, son más comunes en varones. A menudo se describen como ligados a X. Por ejemplo, un alelo que puede causar el daltonismo rojo-verde está localizado en el cromosoma X. Las mujeres quedan muy pocas veces afectadas por esta enfermedad, porque el alelo

perjudicial (si está presente) está generalmente enmascarado por el gen (alelo) normal en el cromosoma X acompañante. Pero los varones no tienen un segundo cromosoma X, por lo que tienen un mayor riesgo de ser daltónicos para los colores rojo y verde.

4. Enfermedades de herencia multifactorial

Las enfermedades causadas por cambios en genes únicos son relativamente infrecuentes. Mucho más comunes son aquellas enfermedades que surgen de la interacción de muchos genes.

La predicción de la pauta de la herencia para estas afecciones y el esclarecimiento de la influencia de los factores genéticos y ambientales (como el tabaco, la dieta, el estrés o la exposición a ciertas sustancias químicas) está aún en pañales. La esperanza es que las personas «de riesgo» puedan ser identificadas y aconsejadas para que eviten aquellos factores «ambientales» que pudieran desencadenar el desarrollo de la enfermedad. Lo preocupante es que los patronos, las compañías de seguros y otros que no comprenden la contribución relativa del componente genético puedan reaccionar negativamente y discriminar a los individuos afectados.

La búsqueda de los genes causantes de enfermedades

El *ligamiento*, basado en la tendencia de ciertas características particulares a ser heredadas conjuntamente, permite localizar la posición en los cromosomas de los alelos mutantes responsables de ciertas enfermedades hereditarias. La técnica exige varias generaciones y un gran número de individuos, y es por ello mucho más dificultosa cuando se aplica a los humanos que, por ejemplo, a las moscas o a las plantas de guisantes. Sin embargo, de esta manera se han localizado muchos genes y se han determinado sus secuencias de ADN. Esto permite producir unas *pruebas genéticas* que hacen posible identificar de forma concluyente a aquellos que son portadores de genes potencialmente dañinos.



Muchos otros desórdenes cuyos genes aun no hay sido aislados, han sido situados en su emplazamiento aproximado en un cromosoma. Esos genes pueden ser también identificados usando pruebas genéticas, aunque con una menor certeza. Un éxito reciente es el de la enfermedad de Huntington, enfermedad devastadora que generalmente se manifiesta entre los 30 y los 50 años, y que lleva a movimientos descoordinados de los miembros, al deterioro mental y a la muerte. En 1983, Jim Gusella y otros colegas en el Hospital General de Massachusetts, en Boston,

Algunas de las 4.000 enfermedades genéticas conocidas. Las enfermedades de herencia mendeliana (recesiva, dominante y ligada al sexo) siguen un evidente patrón hereditario, mientras que predecir la aparición de enfermedades esporádicas o multifactoriales es más difícil o imposible.

Tipo de herencia	Enfermedad/alteración	Rasgos principales	Tiempo de manifestación de los síntomas
Esporádica	Síndrome de Down	Retraso mental, etc.	Nacimiento
	Síndrome de Klinefelter	Defectos en la diferenciación sexual	Nacimiento
Autosómica recesiva	Fibrosis quística	Amplia gama de complicaciones debida a una secreción mucosa excesivamente espesa, especialmente en pulmones/sistema digestivo	1-2 años
	Fenilcetonuria	Deficiencia mental	Nacimiento
	Anemia drepanocítica	Anemia crónica / Infecciones / crisis de dolor o hemolíticas	6 meses en adelante
	Enfermedad de Tay-Sachs Talasemia (anemia de Cooley)	Sordera/ceguera/convulsiones/espasmo muscular Anemia severa/deformidad esquelética	3-6 meses De 6 meses en adelante
Autosómica dominante	Hipercolesterolemia familiar	Niveles de colesterol elevados que conducen a una enfermedad coronaria precoz	20-30 años
	Enfermedad de Huntington	Movimientos involuntarios/demencia	35 - 45 años
	Enfermedad del riñon poliúístico	Quistes en hígado/páncreas/bazo/riñon	40 - 60 años
Ligada al sexo	Hemofilia	No coagulación de la sangre. Hematomas y sangrado excesivo después de heridas	1 año en adelante
	Distrofia muscular de Duchenne	Debilidad muscular	1-3 años
	Síndrome de Lesch-Nyhan	Retraso mental/automutilación	Nacimiento
Multifactorial (a menudo con una elevada contribución genética)	Asma	Dificultad respiratoria	Nacimiento
	Enfermedad coronaria	La estenosis de las arterias puede producir una insuficiencia cardiaca	Edad media

comunicaron que habían identificado un gen marcador cercano al alelo de la enfermedad de Huntington en el cromosoma 4. Luego, en 1993, después de una década de penosa investigación, ellos y colaboradores en otros centros de los Estados Unidos y en la Facultad de Medicina de la Universidad de Gales en el Reino Unido anunciaron el emplazamiento exacto del alelo de Huntington.

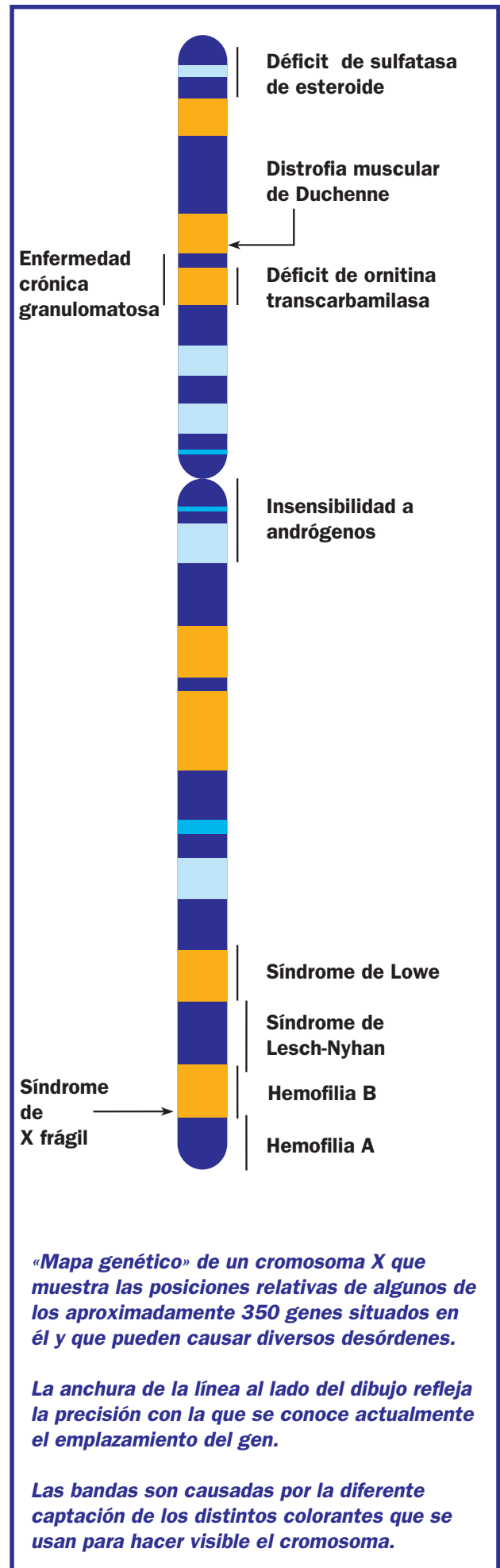
Mientras que estos fueron importantísimos avances que ayudaron a identificar a los portadores de la enfermedad, también crearon un dilema. En el pasado, los hijos de una persona con este desorden, que tienen un 50% de posibilidades de desarrollar la enfermedad, sencillamente tenían que esperar hasta la edad madura para ver si iban a padecerla. Ahora pueden escoger que se les haga la prueba —pero luego puede que tengan que hacer frente al conocimiento de que van a padecer esta horrenda enfermedad más adelante en su vida.

Lo mismo que la enfermedad de Huntington, muchos otros desórdenes genéticos son afecciones graves y angustiosas que no pueden curarse, y ni siquiera tratarse de manera directa. La identificación de los genes correspondientes plantea la posibilidad de que los científicos puedan descubrir las causas precisas de la enfermedad, al determinar la proteína producida por el gen y descubrir sus efectos. También sirve de ayuda en el desarrollo de pruebas de identificación, aplicables bien al feto no nacido, a embriones *in vitro* o a adultos.

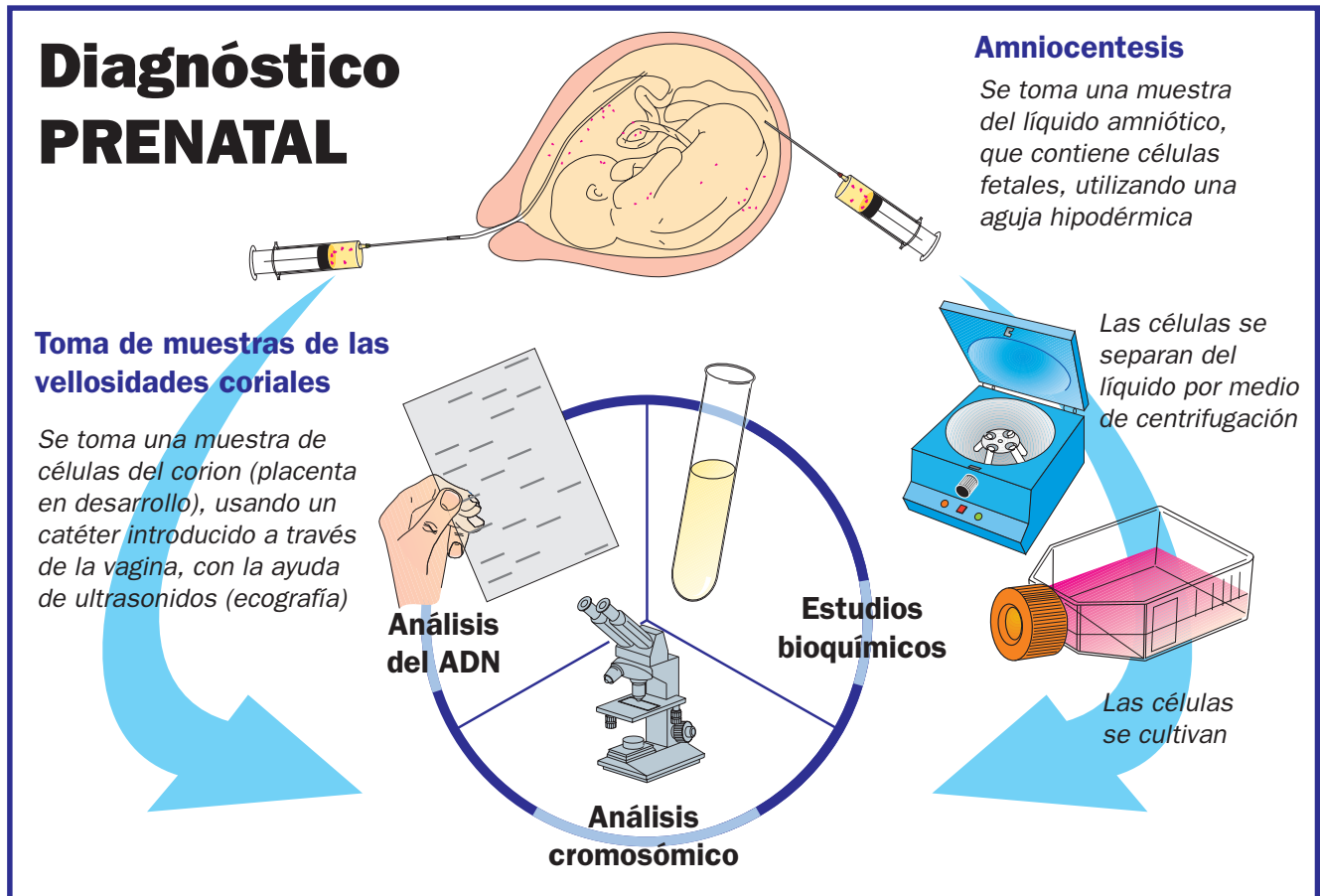
Diagnóstico y asesoramiento

El diagnóstico genético identifica a los individuos portadores de alelos que pueden dar lugar a enfermedades. El asesoramiento o consejo genético brinda consejo a individuos y a parejas acerca de las enfermedades, los riesgos de tener hijos que vayan a padecer las enfermedades, la gravedad del desorden y las opciones disponibles. Esto permite a los potenciales padres la toma de decisiones informadas: si tener hijos o no, o evitar el riesgo de tener hijos afectados escogiendo la opción de usar óvulos o espermatozoides donados, o seguir normalmente pero interrumpir el embarazo si las pruebas prenatales muestran que el feto está afectado.

Entre los temas relacionados con el diagnóstico genético, las pruebas prenatales y el consejo genético, se incluyen cuestiones como: ¿quién debería ser explorado, cuándo y para qué enfermedades? ¿Qué respaldo educativo es necesario para asegurar que todos los afectados comprenden plenamente los resultados de las pruebas y de sus implicaciones? Se suscita una complicación adicional debido a que las enfermedades genéticas pueden afectar a parientes del individuo directamente afectado, por lo que puede que no sea tan fácil aplicar las reglas normales de confidencialidad médica.



Diagnóstico PRENATAL



Amniocentesis

Se toma una muestra del líquido amniótico, que contiene células fetales, utilizando una aguja hipodérmica

Toma de muestras de las vellosidades coriales

Se toma una muestra de células del corion (placenta en desarrollo), usando un catéter introducido a través de la vagina, con la ayuda de ultrasonidos (ecografía)

Análisis del ADN

Análisis cromosómico

Estudios bioquímicos

Las células se separan del líquido por medio de centrifugación

Las células se cultivan

Diagnóstico al principio del embarazo

Actualmente, existen dos formas de tratar las enfermedades genéticas. La primera, que ya se utiliza para reducir el sufrimiento que causan enfermedades tales como la fibrosis quística, consiste en localizar el gen responsable de dicha alteración, o al menos un gen marcador estrechamente relacionado. Para ello se obtienen células fetales al principio de la gestación buscando ese marcador y de este modo prevenir la enfermedad mediante la finalización de la gestación. La segunda forma es realizar el diagnóstico en embriones producidos fuera del cuerpo (in vitro) al principio de la gestación para analizar la presencia del gen o del gen marcador, e implantar uno de los embriones que no sea portador del alelo defectuoso.

El diagnóstico prenatal habitualmente se ofrece cuando una familia presenta una alteración causada por un único gen o una anomalía cromosómica hereditaria, cuando una pareja ya ha tenido un hijo afectado, o cuando los padres son de edad avanzada (y por tanto, es más probable que nazca un niño con síndrome de Down). Esto puede proporcionar resultados que tranquilicen a los padres o bien les proporcionen datos que les permita tomar una decisión.

La amniocentesis se realiza a partir de la 10ª semana de gestación. Se extrae una pequeña cantidad de líquido amniótico de la cavidad amniótica con una aguja, se

cultivan células amnióticas (desprendidas de la piel del feto) y se examinan sus cromosomas para confirmar o excluir enfermedades como el síndrome de Down.

La toma de muestras de las vellosidades coriales, introducida más recientemente, posee el mismo propósito. Las vellosidades coriales proceden de la placenta en desarrollo, y se extraen directamente a través de una aguja. La mayoría de los centros llevan a cabo la toma de muestras de vellosidades coriales después de 10 semanas de gestación. Debido a que las células derivan del óvulo fertilizado, casi siempre proporcionan una guía fidedigna de la constitución genética del feto. Pero ambas técnicas presentan un inconveniente, ya que aumentan ligeramente la tasa de abortos.

Celocentesis, comunicada en 1993 por un equipo del King's College School of Medicine and Dentistry, Londres, promete facilitar el diagnóstico antes de las 10 semanas. En este procedimiento, se toman células de la cavidad celómica que rodea al saco amniótico. La nueva técnica, aunque relativamente poco probada hasta ahora, se cree que presenta un riesgo significativamente menor para la seguridad del feto que la amniocentesis o la biopsia corial.

El sexo de un feto puede determinarse mediante esos métodos. Aunque los progenitores podrían aprovechar esos resultados para escoger el sexo de

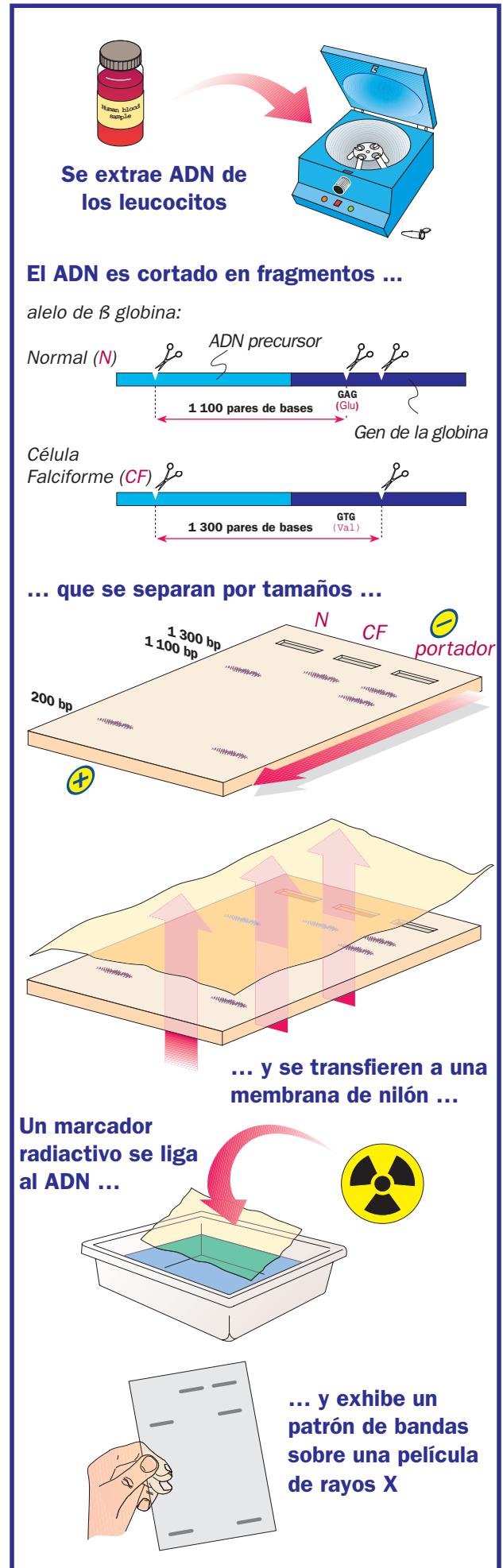
sus descendientes por razones no clínicas, el principal propósito es ayudarles a decidir qué hacer si hay probabilidad que la madre vaya a dar a luz un hijo con una afección determinada por uno de los cromosomas sexuales. Por ejemplo, en ciertos desórdenes con genes portados en los cromosomas X, es útil conocer el sexo del feto cuando no hay posibilidad de efectuar pruebas más específicas.

Diagnóstico de desórdenes de la hemoglobina

La Organización Mundial de la Salud prevé que hacia el año 2000 un 7% de la población mundial serán portadores de las más importantes hemoglobinopatías. Se trata de afecciones graves, causadas por una incapacidad de la hemoglobina en los hematíes para transportar el oxígeno a los tejidos de manera normal. Son las enfermedades genéticas humanas más comunes. Como no hay un tratamiento satisfactorio, el diagnóstico prenatal y la detección de los portadores permanecerá como el medio principal de combatir esos desórdenes en el futuro previsible. En algunos casos, como la anemia drepanocítica, el problema reside en una anomalía en la estructura de la molécula de hemoglobina. En cambio, las talasemias aparecen cuando una o más de las cuatro cadenas de globina que constituyen la molécula se producen a menor ritmo, lo que lleva a un desequilibrio en sus proporciones. Se ha descubierto que más de 90 mutaciones diferentes causan una de esas afecciones, la β -talasemia.

El secado de Southern (así llamado porque su inventor fue Ed Southern) es una sencilla prueba que ilustra el diagnóstico de una enfermedad como la anemia drepanocítica. Primero se extrae ADN de los leucocitos del paciente. Este ADN es luego expuesto a la acción de un enzima que reconoce la posición de la codificación para el ácido glutámico (glu) presente en la hemoglobina normal, pero reemplazado por valina (val) en la hemoglobina de los hematíes falciformes. En la mezcla resultante los fragmentos de ADN se separan por su tamaño y se tratan con una prueba para el gen normal.

Si la hemoglobina del paciente es normal, el enzima divide el ADN en dos fragmentos, conteniendo cada uno una parte del gen. El marcador de ADN se une a cada uno de ellos, y como el marcador es radiactivo, los dos fragmentos pueden ser detectados como dos bandas negras sobre una película fotográfica. Si la hemoglobina pertenece a la variedad de hematíe falciforme, no es cortado por el enzima y sólo aparece una banda negra.



Recientemente se han hecho considerables progresos en el diagnóstico de las hemoglobinopatías, siendo pioneros de este trabajo Sir David Weatherall y colegas en el Hospital John Radcliffe de Oxford. Esos progresos en el diagnóstico genético han venido a reemplazar a técnicas anteriores que identificaban formas anormales de hemoglobina en los hematíes, obtenidos mediante la introducción de una aguja en la placenta o en el cordón umbilical. Aunque esos métodos eran eficaces (con el resultado, por ejemplo, de una señalada disminución en la tasa de nacimientos de personas con talasemia- β en Grecia), no podían usarse hasta ya avanzado el segundo trimestre del embarazo.

Al centrarse en genes y no en las hemoglobinas que dichos genes producen, estas nuevas técnicas pueden aplicarse antes que haya hematíes disponibles para la toma de muestras. Estos primeros progresos obtenidos a finales de la década de los 70, se llevaron a cabo usando amniocentesis en la primera parte del segundo trimestre. Finalmente, a principios de la década de los 80 se consiguieron los primeros diagnósticos con éxito de ADN en muestras de vellosidades coriales obtenidas hacia el final del primer trimestre. En algunos casos, cuando se dispone de una prueba genética específica, el diagnóstico prenatal es relativamente sencillo. En otros casos es necesario emplear métodos más complejos.

Identificación del gen de la fibrosis quística

En 1989, un equipo de investigadores en el Hospital para Niños Enfermos en Toronto y las universidades de Toronto y Michigan anunciaron que habían localizado el gen mutante causante de la fibrosis quística (FQ). Fue un triunfo de Lap-Chee Tsui y de sus colaboradores en su uso de unas técnicas elegantes pero laboriosas. Comenzando con el estudio de miembros de familias con la enfermedad, usaron análisis de ligamiento para localizar el gen en el cromosoma 7 (en 1985) y luego se centraron aplicadamente en el propio gen.

El descubrimiento de Toronto condujo rápidamente al desarrollo de una prueba genética específica para la mutación de FQ. Además de ser usado en familias afectadas, parecía indicado para ser adoptado rápidamente como la base de programas generales de exploración de toda la población. Estas esperanzas se vieron eclipsadas, sin embargo, cuando se descubrió que el gen acabado de identificar se encontraba sólo en unas tres cuartas partes de los pacientes de FQ. La posterior identificación de mutaciones adicionales (se conocen ahora más de 450) ha permitido identificar del 85 al 95% de los portadores, dependiendo de su origen racial y étnico. Esto parece hacer más factible el diagnóstico en la población.

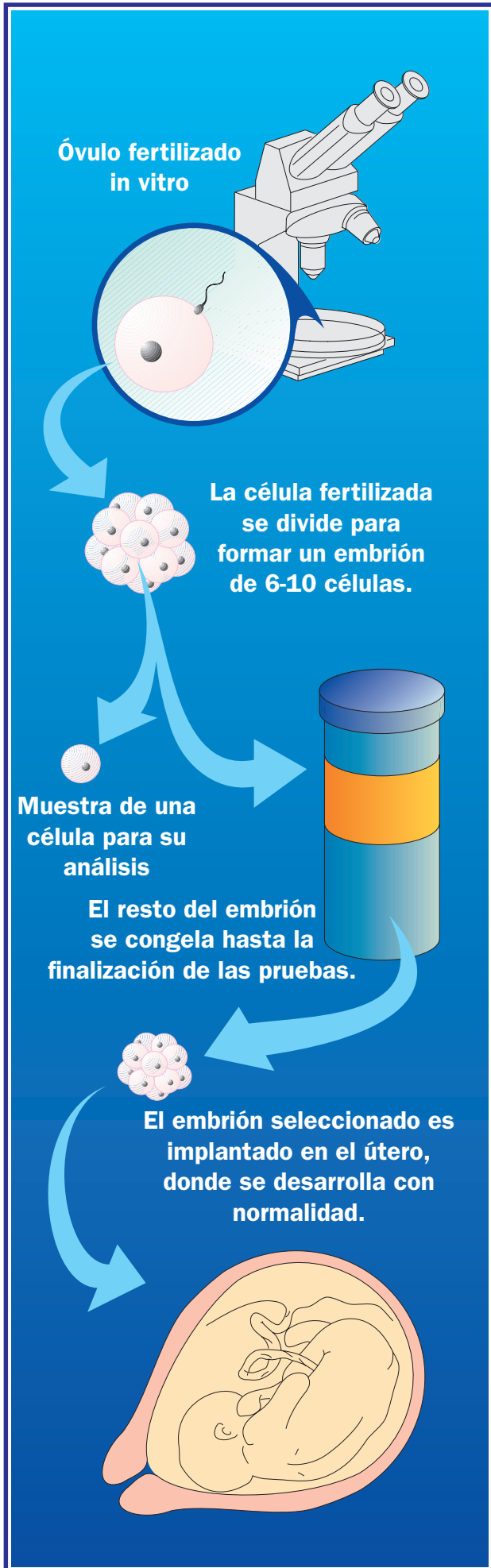
Diagnóstico pre-implantación

Recientemente, el diagnóstico genético se ha extendido a embriones producidos por fertilización *in vitro*, añadiendo espermatozoides a óvulos en cultivo en recipientes de vidrio en laboratorios. Este método para la producción de embriones fue desarrollado originalmente para que ciertas parejas no fértiles pudieran tener «bebés probeta». Ahora, no obstante, se puede identificar un embrión sano y puede volver a ser implantado en la mujer, que luego tiene la seguridad de que su embarazo está exento de riesgo para aquel desorden hereditario particular, y más aún, exento de otras enfermedades.

Primero, Robert Winston y sus colegas en Londres comunicaron que habían podido tomar células individuales de varios embriones en una etapa muy temprana (6 a 10 células) y luego determinar su sexo examinando marcadores ADN específicos en el cromosoma Y. Su objetivo era ayudar a parejas con una historia de una afección ligada a X. La eliminación de la célula individual no dañaba al resto del embrión. Aunque esta técnica no podía garantizar el nacimiento de un varón sano, sí que podía asegurar que la madre recibiese un embrión hembra. Podía también prevenir un aborto innecesario, porque para ciertas afecciones ligadas a X todos los embarazos de varones serían interrumpidos después de la determinación del sexo mediante amniocentesis o análisis de vellosidades coriales, aunque la mitad de dichos individuos no estuviesen afectados.

Winston, junto con Bob Williams y otros colaboradores, ha empleado también este método para explorar la FQ y la distrofia muscular de Duchenne. Inicialmente, sus metas eran marcadores genéticos cercanos a la mutación causante de la fibrosis quística, y parte de la secuencia que codifica la distrofina, que cuando muta provoca la distrofia muscular de Duchenne. Estas pruebas deberían facilitar el diagnóstico de enfermedades distintas de las ligadas a X (por ejemplo, la FQ) y permitir también la implantación de embriones varones no afectados por rasgos ligados a X como la distrofia muscular de Duchenne.

Derecha: diagnóstico pre-implantación. Se toma una muestra (biopsia) del embrión en la etapa de 8 células. Mientras se hacen pruebas de la célula de la muestra, el resto del embrión se guarda, para ser implantado si las pruebas muestran que está exento de una enfermedad genética grave. Puesto que las células de dichos embriones tempranos están sin diferenciar, la eliminación de una célula no causa daños, y el desarrollo posterior se produce de manera normal.



Principios de la terapia génica

Hasta recientemente, sólo era posible suprimir los síntomas de la enfermedad hereditaria. Sólo una pequeña proporción de los afectados podían por tanto gozar de vidas plenamente activas.

La terapia génica es la reparación o la sustitución de genes patógenos o la introducción de alelos funcionales junto con los disfuncionales en células vivas. De esta manera, los médicos tienen la esperanza de tratar por primera vez de manera eficaz las enfermedades heredadas. La terapia génica ha recibido autorización por parte de los gobiernos de diversos países y aunque este trabajo está en sus comienzos, los resultados de algunas pruebas preliminares son alentadores.

En todos las pruebas efectuadas hasta hoy día, se han introducido genes funcionales junto con genes disfuncionales en individuos afectados (por tanto, este trabajo está actualmente limitado al tratamiento de enfermedades causadas por alelos recesivos). Una alternativa sería alterar un gen defectuoso para corregir su mensaje erróneo. Aunque esto parece al menos tan difícil como la sustitución de un gen defectuoso, se han modificado secuencias genéticas en varios tipos diferentes de células de mamíferos cultivadas *in vitro*.

Sea cual sea la técnica adoptada, los alelos funcionales han de ser insertados en (o modificados dentro de) las células en el tejido afectado. Ésta es evidentemente una perspectiva mucho más sencilla para un tejido como la sangre o la médula ósea, que puede extraerse, tratarse en el laboratorio y reinjertarse, que para tejidos como el hígado, pulmones o cerebro. En los tratamientos efectuados hasta ahora, el material genético se ha transportado a las células del cuerpo mediante virus especialmente modificados o se ha incorporado en gotitas de grasa llamadas liposomas.

Todos estos tratamientos han afectado sólo a las células somáticas de la persona afectada (*terapia génica somática*). No se ha hecho ningún intento ni se ha dado autorización alguna para la modificación de las células sexuales —óvulos y espermatozoides— ni del embrión (*terapia de la línea germinal*). Las modificaciones de este tipo podrían afectar a futuras generaciones. Por ahora, la terapia de la línea germinal se considera inaceptable, por lo poco que se sabe de sus posibles consecuencias y riesgos. Por ejemplo, puede que no sea deseable eliminar potenciales portadores existentes en la población, porque en algunas circunstancias unos alelos aparentemente perjudiciales pudieran ser beneficiosos.

Primeros pasos en la terapia génica

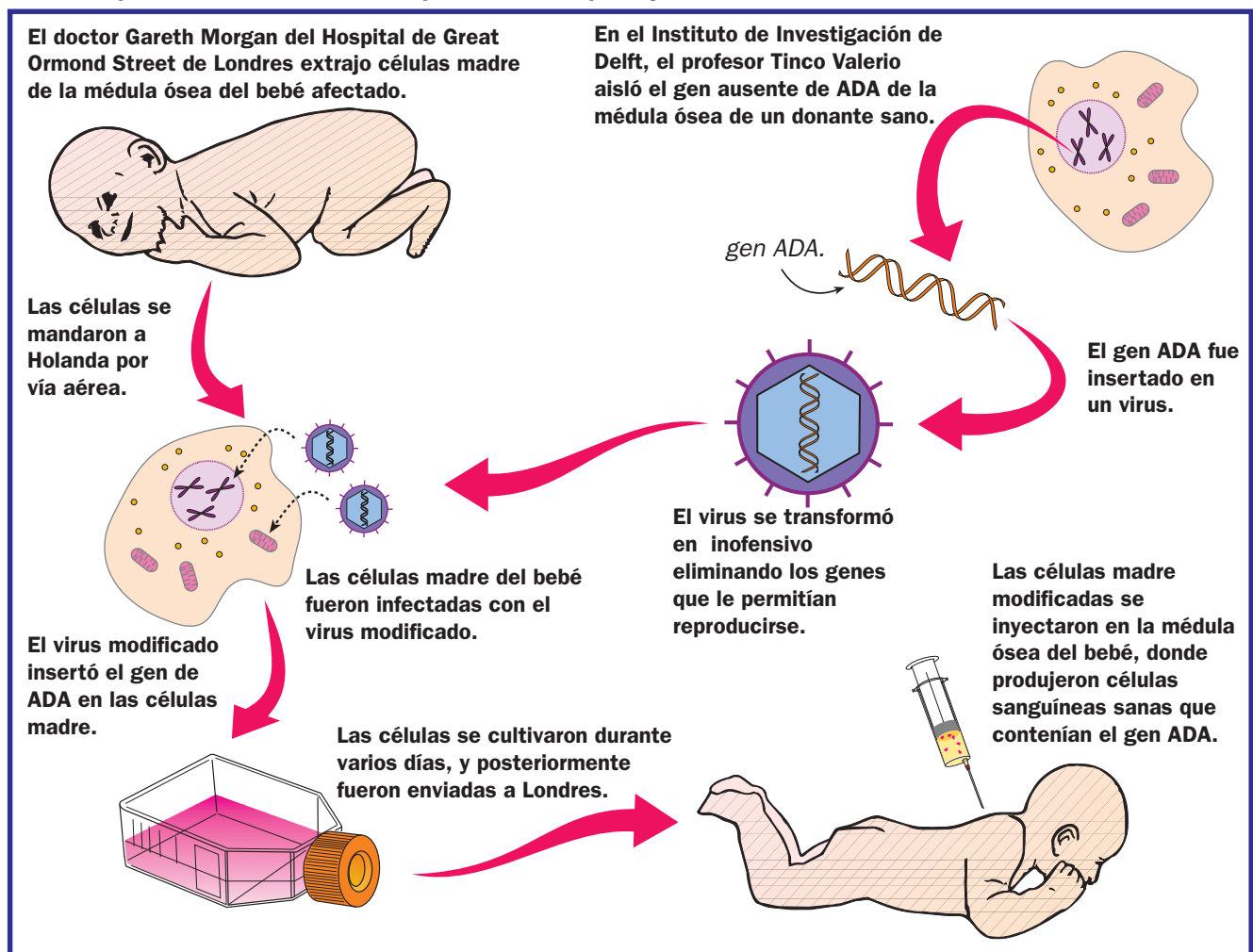
Los primeros avances tangibles hacia la terapia génica se centraron en cuatro enfermedades muy diferentes. En 1993, investigadores en Oxford y Cambridge en el Reino Unido anunciaron que habían restituido la función normal de células en pulmones de ratones con fibrosis quística inducida artificialmente. Lo consiguieron difundiendo en los pulmones copias de un gen llamado CFTR contenido en liposomas (diminutos glóbulos de grasa). Los liposomas se unieron a las membranas celulares de los animales, permitiendo que el ADN se introdujera en el interior de las células y corrigiese posteriormente el defecto. Las pruebas con humanos comenzaron poco después y se ha informado acerca de algunos éxitos en el tratamiento de los síntomas de la fibrosis quística, aunque esta terapia no es una cura.

En un segundo avance, los investigadores insertaron un gen normal en determinados leucocitos procedentes de un paciente con una deficiencia de adhesión de leucocitos, un infrecuente desorden genético que deja a sus víctimas expuestas a

infecciones recurrentes y peligrosas para sus vidas. Usando un virus como vector, introdujeron un alelo normal para compensar el alelo anormal causante de la enfermedad. El alelo se expresó luego, haciendo que las células se comportasen de manera normal. Ahora hay esperanzas de poder transferir el gen a células madre (células pluripotenciales de las que se originan los leucocitos), para conseguir la formación de una nueva población de leucocitos normales.

El tercer proyecto ha sido liderado por French Anderson y colegas en el Instituto Oncológico Nacional e Instituto Nacional del Corazón, Pulmón y Sangre en Bethesda, EE.UU. El objetivo a largo plazo es optimizar el tratamiento del cáncer usando cierto tipo de las propias células blancas de la sangre del paciente (linfocitos), junto con interleucina-2. La interleucina es una sustancia natural que estimula el crecimiento de las células blancas de la sangre que atacan lo que reconocen como tejido extraño. Los investigadores tomaron células blancas de pacientes que padecían melanomas avanzados y luego usaron un virus para introducir en el núcleo de las células un gen que confiere resistencia a un antibiótico

Abajo: En 1991 se llevó a cabo en Italia una terapia génica para combatir la Inmunodeficiencia Combinada Severa (IDCS), y al año siguiente, en el Hospital de Great Ormond Street de Londres, con ayuda de colegas del Instituto de Investigación TNO en Delft. El tratamiento consistió en la reposición de un gen ausente que codifica un enzima (ADA). El gen fue introducido en las células madre o pluripotenciales de la médula ósea de modo que las células formadas a partir de ellas producen ADA.



determinado. Esto les permitió observar la supervivencia y la conducta de las células cuando eran inyectadas de nuevo en los pacientes. Actualmente, este experimento preliminar va seguido por esfuerzos para mejorar la capacidad de las células blancas en la destrucción de tumores, introduciendo en ellas genes que producen una potente proteína en exceso llamada factor de necrosis tumoral.

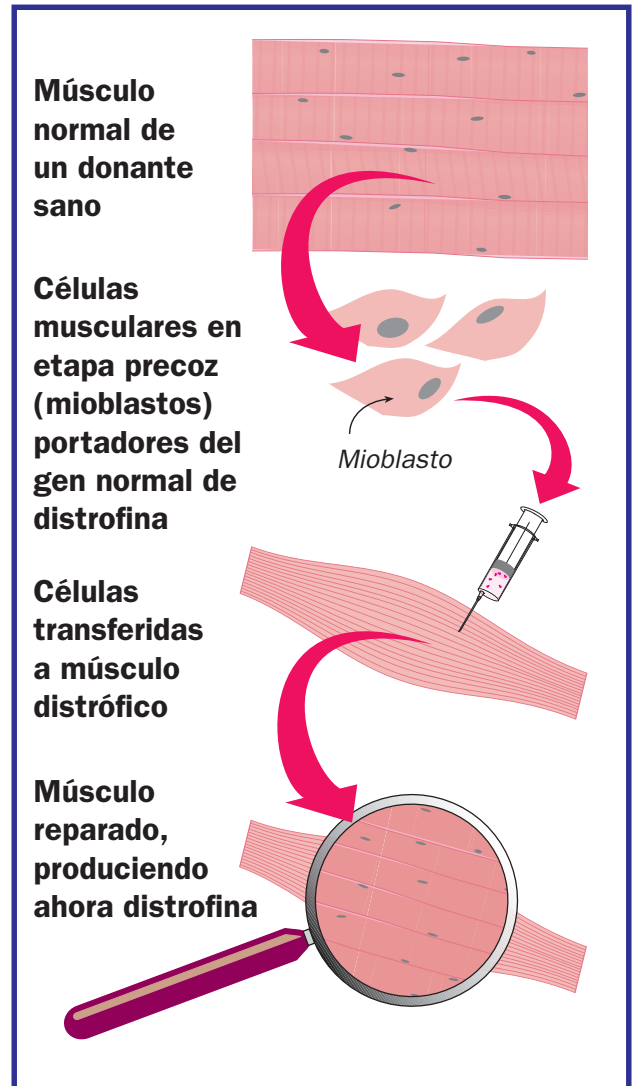
Un cuarto objetivo es la enfermedad de inmunodeficiencia combinada severa (IDCS), un raro desorden que afecta cada año a unos 40 niños en todo el mundo. En casi la mitad de los afectados el gen para el enzima adenosina deaminasa (ADA) es defectuoso, lo que impide que el sistema inmune pueda proteger al organismo contra los microbios invasores. En 1990 se iniciaron en los EE.UU. esfuerzos para combatir esta enfermedad, tomando las células blancas del afectado, introduciendo un gen normal que codificase el enzima, y luego transfundiéndolo de nuevo estas células. Un tratamiento más avanzado, mediante el uso de células madre modificadas (lo que elimina la necesidad de repetidos trasplantes) comenzó en Italia en 1992, y con ayuda de facultativos de Holanda, en Inglaterra un año más tarde.

Entre los posibles objetivos de la terapia para enfermedades producidas por genes únicos se incluyen: otras enfermedades por inmunodeficiencia; hipercolesterolemia (recambio de una proteína receptora); hemofilia (Factores IX y VIII); fenilcetonuria (donde está ausente el enzima fenilalanina hidroxilasa); el síndrome de Hurler (que involucra un enzima llamado α -iduronidasa; talasemias y anemia drepanocítica (en la que el gen defectuoso es el que codifica la β -globina).

Terapia celular

La terapia celular implica inyectar células procedentes de un donante no afectado por una enfermedad determinada en el lugar apropiado en una persona que padezca la enfermedad. Las células pueden también tomarse de alguien afectado por la enfermedad, modificadas genéticamente en un cultivo, y luego devueltas al mismo paciente.

En abril de 1995 se anunció en Francia una prueba de terapia celular para combatir el síndrome de Hurler. Facultativos del Instituto Pasteur de París planean «transplantar» una copia de un gen ausente para un enzima en células de la piel tomadas de seis bebés afectados por la enfermedad. Las células modificadas serán ligadas entre sí mediante colágeno, y luego reimplantadas en el peritoneo (la cavidad corporal que contiene el intestino y otros órganos). Se espera que las células implantadas secreten α -iduronidasa, un enzima sin el que los bebés sufrirían de daños graves en los órganos, huesos, nervios y cerebro, para finalmente morir en



Arriba: Cómo podría usarse la terapia celular para aliviar los síntomas de la distrofia muscular de Duchenne.

la primera infancia.

En la distrofia muscular de Duchenne (DMD), en la que las células no producen la proteína distrofina, se podrían cultivar células musculares sanas para luego inyectarlas en los músculos del paciente. Por cuanto las células inyectadas contendrían copias normales del gen de la distrofina, producirían suficiente distrofina para impedir una nueva degeneración de las fibras musculares. Esta clase de tratamiento puede resultar la única vía en un futuro previsible, para tratar la DMD, ya que el gen de la distrofina es demasiado grande para «transplantarlo» mediante las actuales técnicas genéticas. La terapia celular podría también proporcionar el medio para tratar enfermedades como el cáncer y el SIDA, y para tratar enfermedades crónicas como la diabetes.

Uso de estos materiales



Esta actividad incluye un juego de rol y tiene el propósito de informar a los estudiantes en el estudio acerca de tres graves enfermedades genéticas (fibrosis quística, distrofia muscular de Duchenne y enfermedad de Huntington).

Los estudiantes juegan el papel de posibles padres portadores de enfermedades hereditarias. Como padres, deben tomar importantes decisiones de mutuo acuerdo entre la pareja. Esto introduce la tarea de tomar decisiones informadas sobre cuestiones como: tener hijos, diagnóstico prenatal, interrupción del embarazo y otras elecciones que ahora empiezan a ser posibles.

Este ejercicio puede potenciar una conciencia de que el desarrollo científico debe ser contemplado dentro de un contexto social, ético y político más amplio. Debería ayudar también a los estudiantes para aprender más acerca de sus propios valores y actitudes y de los valores y actitudes de los demás, y ayudarles a desarrollar capacidad de comunicación y confianza.

Esta actividad no pretende ser definitiva. Admite modificaciones según la profundidad de información que sea necesario comunicar a los estudiantes. Los profesores pueden desear añadir o cambiar las enfermedades genéticas mencionadas en esta Unidad por otras que consideren más apropiadas para sus propios estudiantes, como, p.e., la anemia drepanocítica.

Afrontando cuestiones delicadas

Sería prudente que los profesores supiesen si algún miembro de su clase o alguno de sus amigos o parientes más cercanos padecen enfermedades genéticas graves antes de comenzar a trabajar con esta Unidad. Se recomienda una extrema delicadeza.

Una manera de actuar sería preguntar a la clase si hay alguien que esté familiarizado con las condiciones hereditarias mencionadas en esta Unidad, e investigar más si fuere necesario. Otra manera es usar el cuestionario que acompaña a la Unidad; las respuestas a dicho cuestionario podrían indicar si alguien está afectado personalmente. Considerar si es conveniente no

tratar en absoluto algunas de las enfermedades y, en cualquier caso, actuar con precaución y delicadeza.

Algunos estudiantes puede que quieran hablar confidencialmente acerca de enfermedades hereditarias de personas que conocen. Los grupos pueden necesitar ser moderados para crear una atmósfera de aceptación y confianza exenta de prejuicios.

Objetivos

Aumentar la conciencia entre los profesores y sus estudiantes sobre :

- La naturaleza y los efectos de algunas enfermedades hereditarias;
- Las nuevas tecnologías utilizadas en la identificación de los genes involucrados, y de las pruebas prenatales y de portadores;
- Algunas de las cuestiones que surgen de los avances en genética humana.

Actividades previas

Los estudiantes deberían leer y comprender las *Notas breves* sobre las tres enfermedades genéticas descritas en esta Unidad.

Los profesores deberían prepararse para actuar como fuente de información y para tratar con las cuestiones que puedan surgir durante esta actividad. Los profesores deberían ser conscientes de que puede haber personas en sus clases, o parientes de las mismas, que estén directamente afectados por las enfermedades que se describen (véase *Afrontando cuestiones delicadas*).

Organización

Se debería asignar un mínimo de 60 minutos a esta actividad, además del trabajo preparatorio.

Materiales

Necesarios para cada clase de estudiantes

- Suficientes *Tarjetas genéticas* (en pares de varón y mujer) para todos los estudiantes involucrados (fotocopiar del modelo en esta Unidad)
- Suficientes copias de las *Hojas de trabajo* y de las *Notas breves* para cada estudiante (fotocopiar de los modelos en esta unidad)

Opcional

- *Información preliminar* de esta Unidad
- Materiales informativos de diversas asociaciones y grupos (véase *Apéndice 3*).
- Podría ser útil utilizar vídeos que expliquen la

fibrosis quística, la distrofia muscular de Duchenne y la enfermedad de Huntington si se dispone de ellos.

Esquema de la forma de proceder

1. Hacer todos los preparativos necesarios.
2. Dar las Tarjetas genéticas individualmente. Permitir que los estudiantes se organicen para trabajar en parejas.
3. Dar la *Hoja de trabajo 1*.
4. Dar las *Notas breves* y usar los otros materiales informativos según sea apropiado.
5. Dar la *Hoja de trabajo 2*.
6. Mostrar los vídeos si dispone de ellos y son apropiados.

Extensión

Para los estudiantes de biología en particular, la genética y la tecnología genética de ADN involucrada puede extenderse para relacionarse con otras secciones del currículo. (La *Información preliminar* de esta Unidad podría ser útil.)

Procedimiento detallado

Las *Tarjetas genéticas* incluidas deberían ser fotocopiadas en cartulina coloreada para que tengan un código de color. P.e., Tarjeta 1 en azul, la Tarjeta 2 en rosa, la Tarjeta 3 en verde. Cada tarjeta muestra si se refiere a varón o mujer, y tiene detalles acerca de la predisposición de tres graves enfermedades genéticas.

Cada participante selecciona una tarjeta al azar de un montón barajado (cerciórese de que en la baraja hay el número adecuado de tarjetas en pares apropiados). Puede disponer las cosas de modo que las mujeres reciban tarjetas para mujer y que los varones las reciban para varón —pero eso no es siempre factible, ni tampoco es necesario.

A continuación se invita a los participantes a buscar cónyuge (marido o mujer) —alguien con el mismo color (y número) de tarjeta que ellos, pero del sexo opuesto (como se especifica en la tarjeta).

Una vez los «padres» han quedado establecidos, reciben la *Hoja de trabajo 1*. Esta indica a los «padres» que examinen y comparen sus tarjetas para saber si tienen «riesgo». Nota: Las tarjetas han sido diseñadas de modo que *cada* pareja tendrá riesgo de tener hijos afectados. La Tarjeta 1 para fibrosis quística, la Tarjeta 2 para

la distrofia muscular de Duchenne, y la Tarjeta 3 para la enfermedad de Huntington. Esas enfermedades han sido escogidas para representar una gama de modos de herencia y para suscitar una variedad de cuestiones que tienen que ver con las enfermedades genéticas.

Se debería decir a los participantes que las *Notas breves* acerca de las enfermedades están disponibles para su consulta, para ayudarles en sus respuestas para las hojas de trabajo.

Las tarjetas

Hay tarjetas para varones y tarjetas para mujeres de cada color:

Nº 1 — Tarjetas azules — FQ = Fibrosis quística;

Nº 2 — Tarjetas rosa — DMD = Distrofia muscular de Duchenne;

Nº 3 — Tarjetas verdes — HD = Enfermedad de Huntington.

Hoja de trabajo 1

La pareja tiene que decidir qué enfermedad genética podrían padecer sus hijos y la probabilidad de que esto suceda.

Fibrosis quística

Sólo si ambos padres son portadores hay probabilidad de que la progenie esté afectada.

Distrofia muscular de Duchenne

Si la madre es portadora, entonces hay probabilidad de que los hijos estén afectados.

Enfermedad de Huntington

Si uno de los padres está afectado, entonces la progenie tiene riesgo de desarrollar la enfermedad.

Hoja de trabajo 2

Una vez los «padres» han identificado que tienen riesgo de tener hijos que pudieran sufrir una de las enfermedades genéticas, y han descubierto que esas enfermedades pueden transmitirse a generaciones futuras, se les pide que tomen un número de decisiones. El profesor debería evitar tomar ninguna decisión por los «padres». En lugar de ello, el profesor debería adoptar el papel de facilitador, dando información cuando se le pida.

Se debería animar a los estudiantes a que mediten los problemas y que pongan por escrito sus razones para tomar determinadas decisiones, usando la información que tengan disponible.

Decisión 1

Incluso si una pareja decidiese en esta etapa no tener hijos, debería proseguir a la Pregunta 2. Las *Notas breves* deberían ser de ayuda en este punto.

Decisión 2

Los «padres» deben luego discutir todas las posibilidades y poner las mismas en orden de preferencia: eso los anima a buscar información y a meditar cuidadosamente sobre las posibles formas de actuar.

De nuevo, el profesor debería resistir toda tentación a hacer ningún juicio de valor. Se debería alentar a los «padres» a tomar la decisión por sí mismos.

Decisión 3

La tercera decisión que los «padres» deben tomar es si van a hacer un diagnóstico prenatal o no. Incluso si deciden no hacer la prueba, deberían proseguir el ejercicio, imaginando que han decidido hacer la prueba y que el resultado es positivo. Luego tienen que decidir qué hacer a continuación, considerando todas las opciones con cuidado. Incluso si se decidiesen por abortar, deberían seguir considerando todas las otras posibilidades y ponerlas por orden de preferencia.

Finalmente, los «padres» deberían considerar otras enfermedades con un componente genético, o enfermedades muy leves, para tratar de ver si sus decisiones difieren de las de enfermedades graves ya consideradas. En todo momento, los «padres» deberían ser alentados a poner por escrito las razones de sus decisiones.

La confidencialidad entre los «padres» se debería respetar en todo momento.

Si hay más tiempo disponible, o unos «padres» en particular acaban el ejercicio más rápidamente que otros, se les debería dar la oportunidad de considerar otro de los desórdenes restantes, o los dos, dándoles otro juego de tarjetas y hojas de trabajo.

Intente dar suficiente tiempo a la discusión con cada grupo de «padres». Cuando se lleva a cabo de manera eficaz, esta Unidad estimula a la discusión de temas relacionados como la investigación embriológica, los úteros de alquiler, los problemas asociados con la aplicación de una gama más amplia de pruebas diagnósticas, y qué debería considerarse como «anormal» al disponer cada vez de más pruebas.

Es aconsejable tener una sesión de conversación informativa, por breve que sea, para redondear las cosas y volver a la normalidad.

Fotocopie estas tarjetas en cartulina coloreada para su uso en el juego de rol. Cada participante necesitará una tarjeta.



Tarjeta 1: VARÓN	
FQ	PORTADOR
DMD	NORMAL
EH	NORMAL



Tarjeta 1: MUJER	
FQ	PORTADORA
DMD	NORMAL
EH	NORMAL



Tarjeta 1: VARÓN	
FQ	PORTADOR
DMD	NORMAL
EH	NORMAL



Tarjeta 1: MUJER	
FQ	PORTADORA
DMD	NORMAL
EH	NORMAL



Tarjeta 1: VARÓN	
FQ	PORTADOR
DMD	NORMAL
EH	NORMAL



Tarjeta 1: MUJER	
FQ	PORTADORA
DMD	NORMAL
EH	NORMAL

Fotocopie estas tarjetas en cartulina coloreada para su uso en el juego de rol. Cada participante necesitará una tarjeta.



Tarjeta 2: VARÓN	
FQ	NORMAL
DMD	NORMAL
EH	NORMAL



Tarjeta 2: MUJER	
FQ	NORMAL
DMD	PORTADORA
EH	NORMAL



Tarjeta 2: VARÓN	
FQ	NORMAL
DMD	NORMAL
EH	NORMAL



Tarjeta 2: MUJER	
FQ	NORMAL
DMD	PORTADORA
EH	NORMAL



Tarjeta 2: VARÓN	
FQ	NORMAL
DMD	NORMAL
EH	NORMAL



Tarjeta 2: MUJER	
FQ	NORMAL
DMD	PORTADORA
EH	NORMAL

Fotocopie estas tarjetas en cartulina coloreada para su uso en el juego de rol. Cada participante necesitará una tarjeta.



Tarjeta 3: VARÓN	
FQ	NORMAL
DMD	NORMAL
EH	AFECTADO



Tarjeta 3: MUJER	
FQ	NORMAL
DMD	NORMAL
EH	NORMAL



Tarjeta 3: VARÓN	
FQ	NORMAL
DMD	NORMAL
EH	AFECTADO



Tarjeta 3: MUJER	
FQ	NORMAL
DMD	NORMAL
EH	NORMAL



Tarjeta 3: VARÓN	
FQ	NORMAL
DMD	NORMAL
EH	AFECTADO



Tarjeta 3: MUJER	
FQ	NORMAL
DMD	NORMAL
EH	NORMAL



Fibrosis Quística

UNIDAD 4

European Initiative for Biotechnology Education

NOTAS BREVES

La fibrosis quística (FQ) es una grave enfermedad hereditaria que afecta principalmente a los pulmones y al sistema digestivo, lo que produce infecciones respiratorias de repetición y una deficiente absorción de los alimentos. Es una de las enfermedades genéticas más comunes entre las personas de origen europeo.



Frecuencia

En el Reino Unido, alrededor de 1 de cada 2000 nacidos está afectado por FQ, lo que significa que alrededor de cinco bebés nacen cada semana con esta enfermedad. En cualquier momento, unas 6.000 personas en el Reino Unido padecen de FQ. Como promedio, tres personas mueren cada semana en el Reino Unido debido a la FQ.

Síntomas

No todas las personas están afectadas en el mismo grado ya que algunos de los síntomas son menos graves que otros. La FQ causa la producción de una mucosidad espesa y pegajosa en los bronquios que llega a ser difícil de expectorar, de modo que se dan infecciones recurrentes del tórax como la neumonía. Cada infección deja los pulmones ligeramente más dañados que antes, y la salud de la persona se deteriora. Una vigorosa fisioterapia del tórax (para eliminar la mucosidad) y el tratamiento con antibióticos ayuda a controlar las infecciones.

El páncreas se bloquea con las secreciones pegajosas y deja de producir jugos digestivos en las cantidades adecuadas, lo que conduce a diarrea crónica, poco aumento de peso y mala salud. Los varones son estériles debido a las secreciones mucosas anormales en el vaso deferente. La pérdida de iones de cloruro con el sudor puede ser lo suficientemente grave como para causar insolación en tiempo cálido.

Base hereditaria

Esta enfermedad está causada por un único gen, que fue localizado en 1985 en el cromosoma 7. Una proteína codificada por el gen regula el movimiento de los iones de cloruro dentro y fuera de las células. Una forma de esa proteína no funciona de modo apropiado, por lo que las secreciones producidas son más espesas y pegajosas de lo normal. Si se tiene una copia del alelo defectuoso y una copia del alelo normal, el individuo es sano, pero es portador.

Aproximadamente 1 de cada 25 personas de origen europeo es portadora de una copia de un alelo de FQ.

Si ambos progenitores son portadores y aportan una copia de un alelo de FQ, entonces su hijo padecerá FQ. Si uno de los progenitores aporta una copia del alelo normal y el otro aporta una copia de un alelo de FQ, entonces el hijo, lo mismo que los padres, será portador de FQ, pero no mostrará ningún síntoma de la enfermedad.

Cada vez que dos portadores de FQ tienen un bebé, la probabilidad promedio de que tenga FQ es de 1 entre 4; la probabilidad de ser portador es de 2 entre 4; y la probabilidad de no tener genes de FQ es de 1 entre 4. Estos riesgos se aplican a cada embarazo: no cambian con el número de embarazos. La FQ afecta igual a niñas y a niños.

Síntomas tempranos

A todos los bebés en el Reino Unido se les toma una muestra de sangre cuando tienen menos de una semana. La muestra se analiza buscando señales de varias enfermedades que en algunos distritos sanitarios incluye la FQ. Alrededor de 1 de cada 10 bebés que nacen con FQ están muy enfermos los primeros días de vida, con una obstrucción intestinal. Si la prueba sugiere que el bebé puede padecer de FQ, entonces se hace un análisis del sudor. En la década de los 50 se comprobó que los niños con FQ tienen una proporción mayor de la normal de sal en el sudor, de modo que la prueba del sudor mide la cantidad de sal en el sudor. Si el nivel de sal es muy alto, entonces el niño tiene FQ. Otros síntomas tempranos son una tos muy fatigosa, infecciones respiratorias de repetición, diarreas prolongadas o poco aumento de peso.

La causa

En 1989 se identificó el gen de la FQ. Pueden darse un gran número de mutaciones (se conocen alrededor de 450) que alteran la estructura de una gran proteína llamada Regulador de Conductancia Transmembrana de la Fibrosis Quística CFTR que transporta iones de cloruro a través de las membranas de las células que recubren los pulmones y el tubo digestivo. La proteína alterada no lleva a cabo su tarea de manera apropiada, de forma que se secreta mucho ion cloruro.

Pruebas diagnósticas

Para la mayoría de los portadores de FQ (alrededor de 75% de los afectados en Gran Bretaña) la causa es la misma: una mutación designada como *_F508*. En la actualidad es posible seguir la mutación de la FQ en familias. Se ha desarrollado una prueba para identificar quién es portador o para realizar el diagnóstico prenatal. Esta prueba se lleva a cabo generalmente durante el primer tercio del embarazo (el primer trimestre) entre las diez y doce semanas usando una muestra de vellosidades coriales (MVC). Se extrae una pequeña muestra de la placenta en desarrollo y se envía al laboratorio de ADN para su análisis. Los resultados se comparan luego con los de los padres. Si el tejido del feto tiene sólo alelos de FQ, entonces el niño padecerá FQ al nacer. La mayoría de los diagnósticos prenatales se han efectuado en parejas que ya tienen un hijo con FQ.

Atención primaria

Tiene el objetivo de mantener los pulmones tan sanos como sea posible. La fisioterapia ayuda a eliminar la mucosidad pegajosa de los pulmones; también es útil hacer ejercicios de respiración y un ejercicio físico regular. La fisioterapia se lleva a cabo dos veces al día. Las infecciones de tórax se previenen y tratan con antibióticos. Al crecer los niños, los problemas aumentan. Hasta la fecha, ha habido varios trasplantes de corazón y pulmón con éxito en pacientes de FQ.

El futuro

El 85% de los portadores de fibrosis quística se pueden identificar con facilidad. En algunos lugares se ofrece a todas las mujeres embarazadas una prueba como parte de un plan piloto para determinar si se es portadora de FQ.

Si la madre es portadora, se le ofrecerá también una prueba al marido para determinar si es portador. Un programa así tiene el potencial de reducir la incidencia de FQ en la población.

Un avance reciente es el de las pruebas genéticas de embriones en etapas muy tempranas resultantes de fertilización *in vitro*. Los embriones que no darán lugar a niños con FQ son seleccionados para su implantación en la madre que luego pasa por un embarazo normal. En la actualidad se está llevando a cabo un trabajo experimental adicional para la detección de genes de FQ en los óvulos antes de la fertilización.

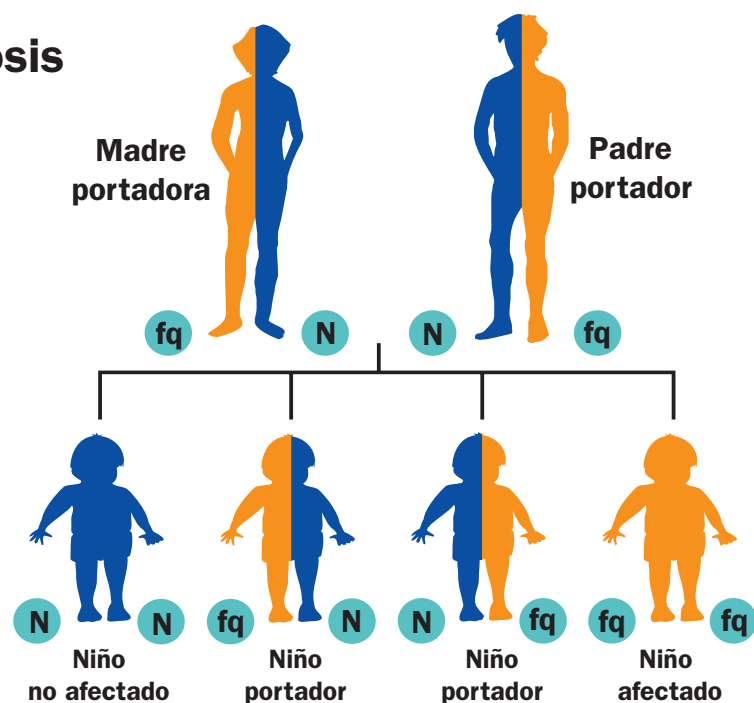
¿Está llevando la investigación a una curación de la FQ? Ahora que el gen ha sido identificado y que comienza a comprenderse la función de la proteína afectada, los científicos están ensayando nuevos enfoques. Se están usando nuevas técnicas genéticas para elaborar mejores fármacos: habrá pronto disponibles nuevos suplementos pancreáticos, elaborados usando genes humanos, y también ADNasa que desprende la mucosidad en los pulmones. Otros científicos están empleando el gen humano de la CFTR para elaborar proteína que será introducida directamente en los pulmones de los pacientes. La terapia génica es otra técnica en la que se introduce una copia normal del gen de la CFTR en las células que recubren los pulmones para restaurar la función normal.

Herencia de la fibrosis quística

(Autosómica recesiva)

N= alelo «normal» dominante

fq = alelo recesivo FQ





Distrofia muscular de Duchenne

UNIDAD 4

European Initiative for Biotechnology Education

NOTAS BREVES

Hay más de 20 alteraciones que pueden ser designadas como distrofia muscular, ya que afectan a células musculares, causando su degeneración. En el Reino Unido varios miles de niños padecen de algún tipo de DM y alrededor de la mitad de ellos son niños varones con Distrofia Muscular de Duchenne (DMD). Se llama de esta manera porque fue descrita por vez primera por el neurólogo francés G. A. B. Duchenne en 1858.



Frecuencia

La DMD es uno de los más comunes y severos desórdenes causados por un único gen. Afecta a alrededor de 1 de cada 3000 varones nacidos. Es sumamente infrecuente encontrar una niña afectada.

Síntomas

Durante los primeros años de vida los bebés parecen normales, pero luego comienza un gradual e implacable debilitamiento de los músculos en la primera infancia. Los niños pueden tardar en comenzar a andar y tienen problemas relacionados con la marcha. Entre los 3 y 7 años, según va progresando la enfermedad, se vuelven más y más torpes, y tienen dificultades para andar, correr, subir por las escaleras y volver a levantarse tras una caída. En esta etapa, los médicos pueden generalmente diagnosticar la enfermedad por medio de ensayos clínicos (la creatina kinasa, un enzima, está generalmente presente en grandes cantidades en la sangre de los afectados) o mediante una biopsia muscular. La debilidad muscular empeora progresivamente y en la mayoría de los casos se desarrollan contracturas en los tobillos, en las rodillas y en las caderas. Esto significa que los músculos se acortan debido a su falta de uso, llevando a que las articulaciones se vuelvan rígidas y tiesas. Para la edad de 10 o 12 años, la mayoría de niños varones con DMD son incapaces de andar. Necesitan emplear una silla de ruedas, y después de esto los brazos se les debilitan de manera lenta y progresiva. Se les hace imposible mover su propia silla de ruedas, de modo que se vuelven dependientes de otros (o de una silla de ruedas con motor eléctrico) para su movilidad. Sentarse y yacer se hacen cosas difíciles e incómodas debido al agarrotamiento de la parte inferior del cuerpo. Con el progresivo debilitamiento de los

músculos, los músculos respiratorios quedan finalmente afectados. Así, los niños varones con DMD tienen una menor expectativa de vida debido a que encuentran difícil recuperarse de infecciones torácicas. Todos los intentos por descubrir por qué los músculos de los niños sufren degeneración fueron ineficaces. Hay alrededor de 10.000 proteínas involucradas en el desarrollo y la función de los músculos, y la inmensa mayoría de las mismas permanecen sin estudiar. Los bioquímicos no han podido encontrar ninguna diferencia entre el músculo normal y el de los pacientes de DMD.

Base hereditaria

Esta enfermedad es causada por un alelo recesivo en el cromosoma X. Con excepciones sumamente infrecuentes, sólo quedan afectados niños varones.

Las hijas reciben un cromosoma X de su madre y un cromosoma X de su padre, mientras que los hijos reciben el cromosoma X de su madre y el cromosoma Y de su padre. En las mujeres, el alelo normal en uno de los cromosomas X enmascara el alelo de la DMD sobre el otro cromosoma X, de modo que la persona no está afectada pero es portadora de la enfermedad. En los varones no hay alelo equivalente en el cromosoma Y para enmascarar un alelo de DMD en el cromosoma X.

Las hijas tienen una probabilidad del 50% de no estar afectadas o de ser portadoras; los hijos tienen una probabilidad del 50% de no ser afectados o de ser afectados. Así, con cada embarazo, una pareja en la que la madre sea portadora tiene un 25% de probabilidad de tener una hija no afectada, un 25% de probabilidad de tener una hija portadora, un 25% de tener un hijo afectado, y un 25% de tener un hijo no afectado. El riesgo del 50% no significa que exactamente la mitad de los hijos varones vaya a adquirir la enfermedad si la madre es portadora del alelo de la DMD.

Si hubiera cuatro hijos, podría ser que ninguno estuviese afectado, o que uno de ellos, o dos, o tres, o incluso los cuatro pudieran estarlo. También es posible que la DMD aparezca por primera vez en una familia en la que no hay historia de la enfermedad: esto se debe a una mutación genética y ocurre en una tercera parte de los casos.

La causa

En 1987 fue aislado el gen responsable de DMD. Está situado en el brazo corto del cromosoma X y es el mayor gen descubierto hasta la fecha. Alrededor del 60% de los niños varones con DMD exhiben un trozo del gen borrado. La proteína codificada por el gen se llama distrofina, y forma parte de la estructura del tejido que rodea las fibras de músculo.

Pruebas diagnósticas

Actualmente es posible identificar en base al árbol genealógico qué mujeres presentan riesgos de ser portadoras. Una combinación de pruebas de creatina kinasa y de ADN permite identificar a la mayoría de dichas mujeres bien como portadoras, bien como con una gran seguridad de que su riesgo es mínimo.

La enfermedad puede ser diagnosticada en la 10ª semana de embarazo usando estudios de ADN realizados a todos los miembros de la familia. Esos pueden dar una información precisa que permite identificar la situación del bebé no nacido cuando se estudia su ADN, p.e., mediante una biopsia de las vellosidades coriales (MVC). Si esto no es posible, se puede determinar el sexo del feto mediante amniocentesis hacia las 16 semanas, pero esto no muestra si el varón está afectado o no.

Atención primaria

La atención primaria puede ser proporcionada a:

- **Los miembros de la familia**
buena salud general, ejercicio activo regular y evitar el exceso de peso para mantener el vigor muscular;
- **Fisioterapeutas**
identificación temprana de contracturas y de la

curvatura de la columna vertebral para permitir un tratamiento efectivo y preventivo usando ejercicios especiales;

- **Terapeutas ocupacionales**
equipo especial para mantener la independencia;
- **Cirujanos**
se puede considerar un tratamiento quirúrgico para las contracturas y la deformidad de la columna vertebral.

El futuro

En 1990 tuvieron lugar las primeras etapas en el desarrollo de la terapia celular y los experimentos humanos a pequeña escala empezaron en niños varones afectados con DMD. En 1991 tuvieron lugar las primeras etapas en el desarrollo de la terapia génica. Se insertó una copia del gen que codifica la distrofina, y se demostró que era capaz de elaborar distrofina. La investigación para un tratamiento y una eventual curación continúa.

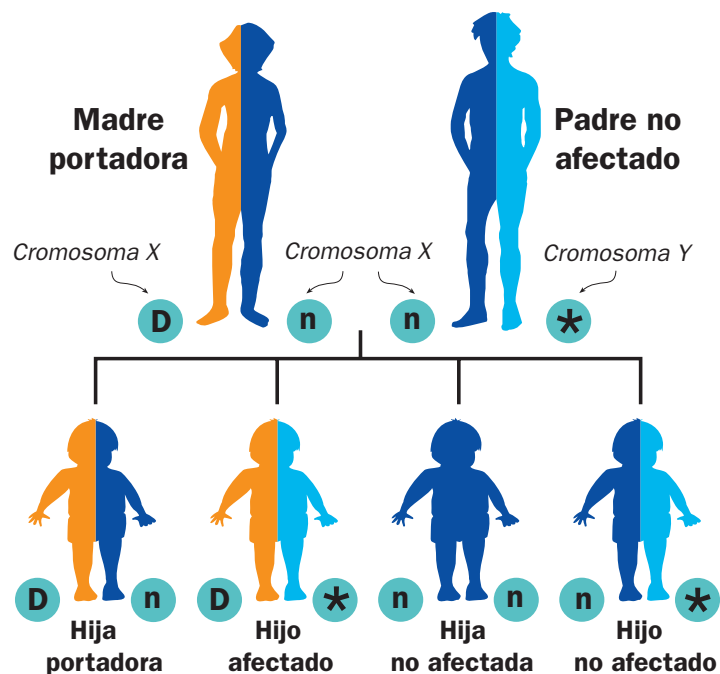
Herencia de la distrofia muscular de Duchenne

(ligada al sexo)

n = alelo «normal» en el cromosoma X

D = alelo DMD en el cromosoma X

* = ausencia de alelo en el cromosoma Y





Enfermedad de Huntington

UNIDAD 4

European Initiative for Biotechnology Education

NOTAS BREVES

En 1872, George Huntington, un médico americano de 22 años, de Long Island, Nueva York, presentó su trabajo científico «Sobre Corea» a la academia médica en Middleport, Ohio. El artículo, el único que Huntington publicó jamás, apareció posteriormente en la revista *Medical and Surgical Reporter of Philadelphia*. En él describía la naturaleza hereditaria de una enfermedad siguiéndola a través de generaciones de varias familias de Long Island. La enfermedad fue posteriormente designada con su nombre como corea de Huntington (corea significa movimientos carentes de propósito), y en la actualidad se conoce más comúnmente como enfermedad de Huntington (EH).

Un rasgo importante de la EH es que los síntomas no aparecen hasta que la persona se aproxima o alcanza la edad madura; generalmente años después de que él o ella hayan tenido hijos. En el pasado, las personas con EH no vivían tanto como para que la EH los afectase demasiado. En la actualidad, el alelo único responsable de la enfermedad tiene más tiempo para expresarse.



Frecuencia

Alrededor de una de cada 2700 personas nacen siendo portadoras del alelo que causa la enfermedad de Huntington. Sin embargo, puesto que la manifestación de la enfermedad es tardía, sólo una persona entre 10.000 padece la enfermedad en cualquier momento determinado. Varones y mujeres están afectados por igual.

Síntomas

La enfermedad de Huntington está causada por la destrucción gradual de células del cerebro, en particular en aquellas partes del cerebro conocidas como los ganglios basales y la corteza cerebral. Por algún mecanismo aún desconocido, el gen, que permanece inactivo durante años, comienza a causar daños. Cuando las células del cerebro mueren, nunca pueden reemplazarse. La destrucción gradual de las

células cerebrales causa síntomas similares al proceso de envejecimiento, pero más pronunciadas. Las primeras señales de la enfermedad, que comienza alrededor de los 35-45 años, son ligeras y progresan con lentitud de modo gradual con un cambio en la conducta usual de la persona; los pacientes se vuelven deprimidos y con cambios de humor, tienen estallidos irrazonables de ira, o presentan movimientos inusualmente bruscos o agitados, una tendencia a ser torpes y a las caídas.

Con el paso de los años los síntomas se vuelven más graves. Andar se hace cada vez más difícil, la persona sufre de demencia, pérdida de control físico y depauperación del cuerpo. La enfermedad generalmente dura alrededor de 10-20 años, después de lo cual sobreviene la muerte, generalmente por causas secundarias, colapso cardíaco, neumonía o asfixia. La EH ha sido llamada «la más diabólica de las enfermedades», y en el pasado muchas historias de posesión demoníaca y de brujería pueden haber derivado de la conducta de los pacientes con la enfermedad de Huntington.

Base hereditaria

En 1968 se descubrió que la enfermedad de Huntington seguía la pauta de un alelo dominante: si ambos progenitores tienen este alelo, entonces cada hijo e hija tiene una probabilidad del 50% de heredar la EH y se designan como «de riesgo».

El 50% de factor de riesgo no significa que exactamente la mitad de los hijos vayan a heredar la enfermedad en una familia donde se sabe que hay EH presente. Cada hijo individual tiene una probabilidad del 50% en el momento de la concepción de heredar la EH. Esto podría significar, por ejemplo, que un hijo en una familia de cuatro hijos podrá desarrollar la EH, o que la hereden dos, o tres, o quizá los cuatro, o ninguno. La enfermedad de Huntington «nunca se salta una generación». Si un progenitor con EH tiene un hijo que escapa a la enfermedad, entonces aquel hijo no puede pasar el riesgo a ninguno de sus hijos: todos los que no están afectados están exentos del alelo causante de la enfermedad.

Pruebas diagnósticas

En el pasado, una persona de la que se sabía que corría el riesgo de la EH tenía que vivir hasta la edad

madura sin mostrar ninguna señal de la enfermedad hasta que sus hijos pudieran estar seguros de que ellos mismos (y sus hijos) estarían exentos de riesgo. En 1983, los «marcadores» cercanos al alelo de la EH fueron localizados en el cromosoma 4: las personas que heredan esos marcadores tienen probabilidad de heredar también el alelo de la EH. En personas diferentes, incluso de la misma familia, pueden identificarse diferentes formas de los marcadores. Las pruebas diagnósticas basadas en estos marcadores pueden usarse, aunque el ensayo no funcionará para cada individuo de riesgo. En un futuro cercano se dispondrá de pruebas basadas en la detección del alelo de la propia EH.

Dificultades con la EH

La naturaleza hereditaria de la EH hace particularmente difícil la perspectiva de iniciar una familia. Muchos individuos bajo riesgo ya han establecido familias antes de llegar a saber nada de la EH o antes de llegar a comprender plenamente su naturaleza. Puede que algunos que comprenden plenamente la EH y sus implicaciones hereditarias decidan tener hijos; otros puede que decidan no tener hijos propios, a fin de evitar transmitir la enfermedad a otra generación. Por medio de la orientación se deberían discutir las plenas implicaciones de las características genéticas de la EH y se deberían considerar todas las alternativas disponibles. Para los afectados por la EH, con el paso del tiempo la relación matrimonial se verá alterada, y el cónyuge con EH será menos amigo, compañero y amante: esto añade un dolor personal en una situación compleja para todos los que se ven envueltos en ella. Otras preocupaciones importantes tocantes a la EH tienen relación con las compañías de seguros, el empleo, hipotecas y similares.

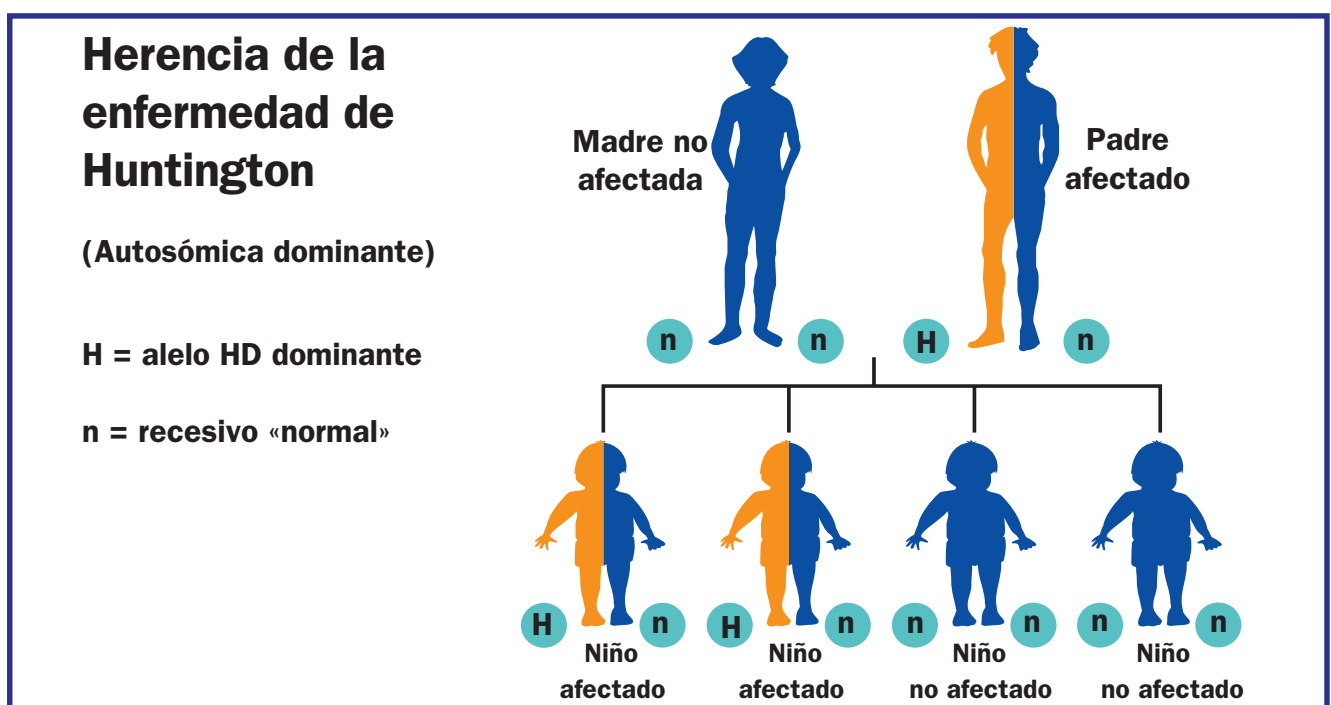
Atención primaria

El cuidado primario se puede proporcionar mediante:

- Los terapeutas ocupacionales valorar qué ayuda y/o extensiones del hogar se necesitan para ayudar al paciente;
- Fisioterapeutas pueden ayudar a los pacientes a reducir las dificultades de equilibrio y la coordinación física;
- Logopedas dan consejo acerca de métodos para mantener las capacidades comunicativas;
- Enfermeros/as de salud pública ayudan con el baño, vestido, y cuidado de la piel y básico;
- Enfermeros/as psiquiátricos/as de comunidad aconsejan a la familia acerca de los problemas de conducta o psicológicos del paciente.

El futuro

En 1993 se identificó el emplazamiento exacto del alelo de la EH. Es sólo cuestión de tiempo hasta que se dilucide la estructura del gen de la EH. Entonces será posible conocer cuál es la proteína afectada. El tratamiento de este desorden se podría entonces conseguir administrando esta proteína para aliviar la enfermedad; esto puede que sea posible mediante el uso de técnicas de terapia celular. A su tiempo, la terapia génica podría aliviar los síntomas o prevenir la enfermedad de Huntington.



Hoja de trabajo 1

- 1 Acabas de seleccionar una tarjeta de varón o mujer de un color y número particular. ¡No te preocupes si no se trata del sexo que te corresponde!
- 2 Busca una pareja, esto es, alguien que tenga una tarjeta del mismo color que la tuya pero del sexo opuesto (en la tarjeta). ¡Durante la duración de esta simulación, ahora sois marido y mujer!
- 3 Volved las tarjetas y ponedlas una al lado de la otra. Cada tarjeta contiene información de pruebas de identificación genética acerca de vuestra herencia para una de tres graves enfermedades genéticas: FQ = Fibrosis quística; DMD = distrofia muscular de Duchenne, y EH = Enfermedad de Huntington.

**En base de esta información, ¿creéis que tenéis riesgo de tener hijos que puedan sufrir de FQ, DMD o EH?
Explicad vuestro razonamiento.**

- 4 Leed ahora sobre la enfermedad correspondiente en las notas breves.

**Razonad por qué vuestros hijos podrían sufrir de esta enfermedad genética y cuáles son las probabilidades de que sean afectados.
Encontrad toda la información posible acerca de la enfermedad, qué tratamientos hay disponibles, etc. Pedid ayuda si la necesitáis.**

Hoja de trabajo 2

- 1 Habiendo identificado la enfermedad genética en tu familia «de riesgo» y habiendo descubierto tanto como puedas acerca de ella, intenta tomar las siguientes decisiones, que deben ser tomadas de mutuo acuerdo dentro de la pareja. Pide información adicional si la necesitas.

DECISIÓN 1 **¿Tendréis hijos?**
Dad razones para vuestra decisión.

- 2 Tanto si habéis decidido tener hijos como si no, suponed que habéis decidido que sí queréis tener hijos. Examinad la hoja «*DESÓRDENES GENÉTICOS: prevención y cura*», y pedid ayuda si la necesitáis.

Considerad las diversas opciones de las que disponéis, p.e., tener hijos de la manera normal, adoptar hijos (infrecuente en la actualidad), selección de embriones, fertilización *in vitro* con donante, úteros de alquiler, aborto, etc.

DECISIÓN 2 **Considerad todas las posibilidades y ponedlas en orden de preferencia (las preferidas primero).**

- 3 Con independencia de vuestra decisión en 2, imaginad que la mujer acaba de descubrir que está embarazada.

DECISIÓN 3 **¿Pediréis una prueba de diagnóstico prenatal?**
Dad las razones de vuestra decisión.

CONTINÚA ...

Hoja de trabajo 2 (continuación)

- 4 Imaginaos que habéis decidido someteros a una prueba de diagnóstico prenatal y que el resultado es positivo — vuestro hijo padecerá FQ, DMD o EH.

DECISIÓN 4 **Decidid que opciones existen en la actualidad y qué haríais. De nuevo, dad razones para vuestra decisión.**

- 5 Con independencia de la decisión que hayáis adoptado en 4, imaginad que habéis decidido proseguir con el embarazo.

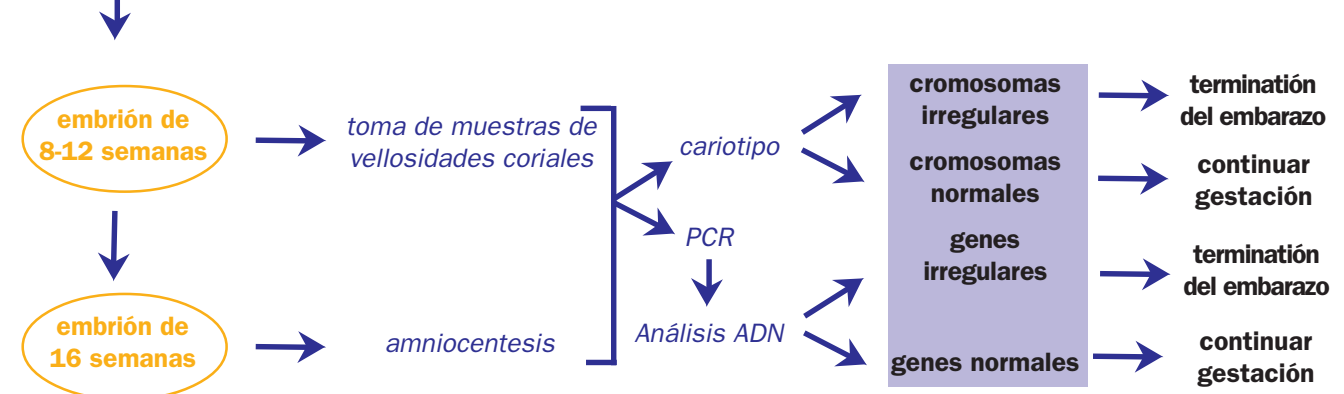
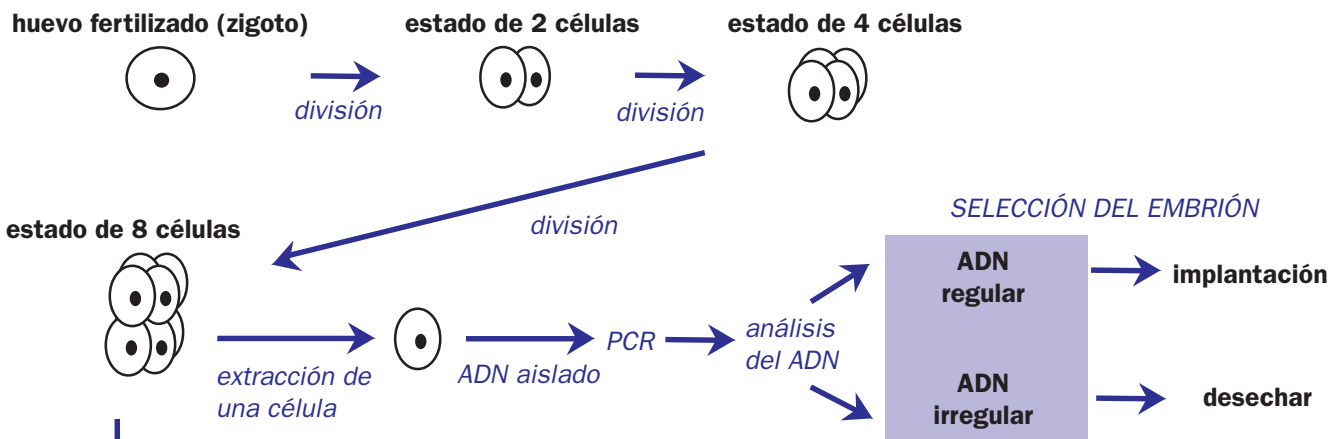
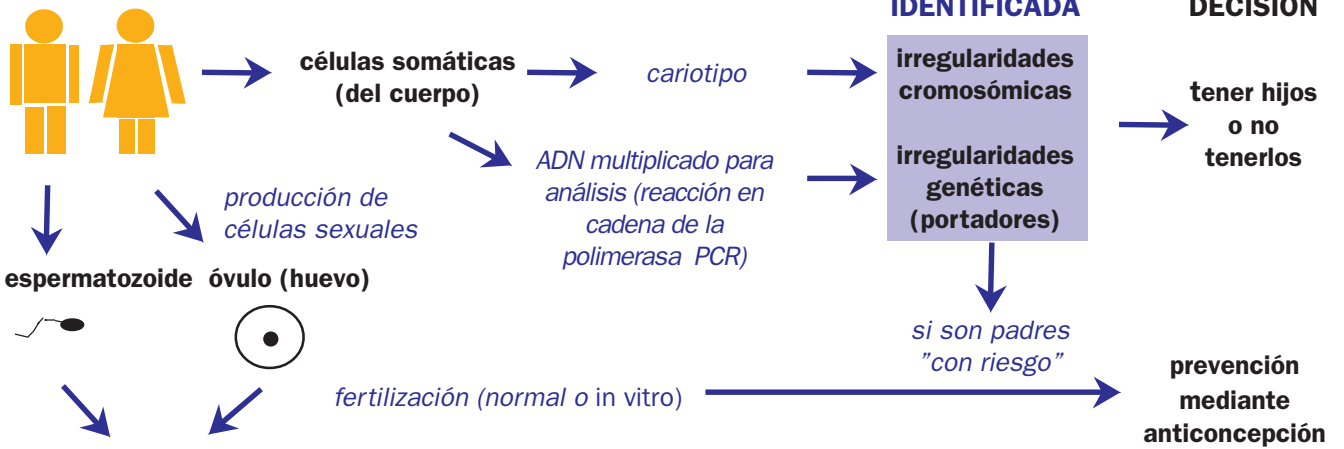
DECISIÓN 5 **Examinad de nuevo toda la información, pero considerad esta vez de manera cuidadosa los tratamientos actualmente disponibles, o que pudieran estarlo en el futuro, p.e., atención primaria, terapia farmacológica, transplantes de órganos, terapia celular o terapia génica, etc. Intentad presentarlos por orden de preferencia.**

- 6 La situación anterior trataba acerca de una enfermedad genética muy grave. Al aprender más acerca de la predisposición genética a más y más enfermedades, como cáncer, enfermedades coronarias, etc., decisiones como esas podrían hacerse más comunes (y en algunos casos, más difíciles).

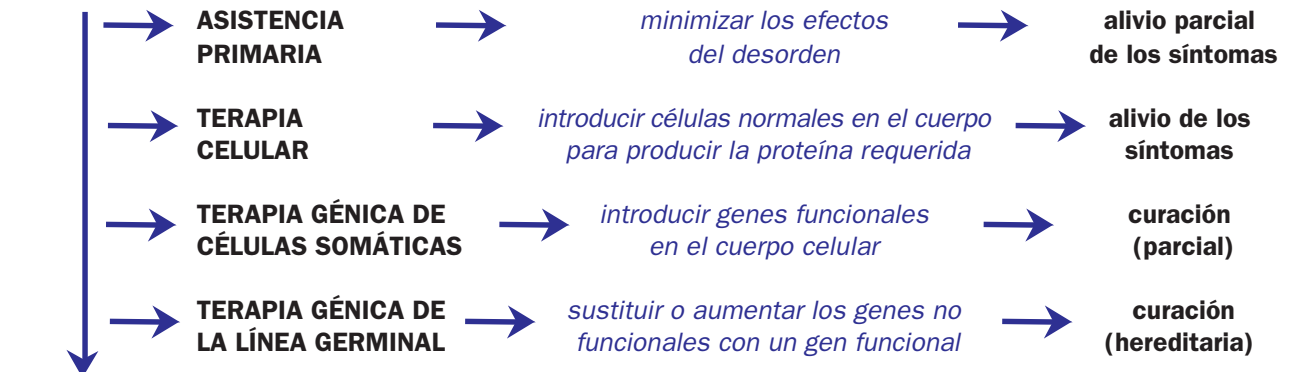
DECISIÓN 6 **¿Serían diferentes las decisiones que habéis tomado antes si la enfermedad bajo consideración fuese: enfermedad coronaria; diabetes; esquizofrenia; cáncer, o pies planos?**

ALTERACIÓN GENÉTICA: prevención y cura

FUTUROS PADRES



NACIMIENTO



ADOLESCENTE O ADULTO



Apéndice 1

Eugenesia

European Initiative for Biotechnology Education

UNIDAD
4

EUGENESIA

Algunos asocian los avances en la genética humana moderna con el tipo de eugenesia que ocurrió en la Alemania nazi. Tales inquietudes son probablemente injustificadas, pero existe la necesidad de un amplio debate público y de una educación para poner en perspectiva los avances actuales y para asegurar que no se produzcan abusos en el futuro. Por esta razón, aquí se ha incluido alguna información histórica sobre el movimiento eugenésico, así como artículos relacionados con el tema. Dicho tratamiento es necesariamente superficial; quienes estén interesados deberían consultar las referencias que se ofrecen aquí y en el Apéndice 3.



En el siglo diecinueve Francis Galton, matemático y primo más joven de Charles Darwin, propuso que los seres humanos podrían ser "mejorados" de la misma manera que las diferentes plantas o animales de granja. El inventó el término "eugenesia" para describir este proceso.

Las ideas de Galton se hicieron populares rápidamente y se establecieron investigaciones eugenésicas a nivel mundial. Los primeros eugenismos fueron alentados por el trabajo nuevamente redescubierto de Mendel, el cual se centraba en las características de las plantas controladas por genes únicos. Las ideas de la eugenesia sedujeron a la mayoría de los genetistas. Estos intentaron explicar las características humanas, incluyendo el temperamento y la inteligencia, en términos de herencia de genes únicos. A partir de sus estudios estadísticos de familias, los investigadores proclamaron haber identificado los genes que gobiernan comportamientos tales como "tener ojeriza" e "indigencia". Un importante eugenista americano buscó incluso un gen para "el amor por el mar" (se creyó que esto sería común entre los oficiales navales!).

Mientras que el comportamiento era difícil de evaluar, la inteligencia, aparentemente no lo era. Las pruebas realizadas a 1,75 millones de reclutas de la armada americana durante la Primera Guerra Mundial parecieron mostrar diferencias notables en

la capacidad innata entre aquellos procedentes de diferentes países. Charles Davenport, director de la Oficina de Registro Eugenésico en Cold Spring Harbor en Long Island, Nueva York, temió que un flujo de europeos del Este y del Sur convertirían a la población americana en "más oscuros de pigmentación, más bajos en estatura, más mercuriales, más dados a crímenes de robo, rapto, asalto, asesinato, violación e inmorales sexualmente". La evidencia del CI colaboró en persuadir al Congreso de los Estados Unidos que aprobara un Acta de Restricción de la Inmigración en 1924, limitando la entrada de gente procedente del Sur y del Este de Europa. Trágicamente, esta ley impidió la entrada de seis millones de personas, muchos de los cuales estaban sufriendo la persecución de los nazis. Hoy parecen obvios los sesgos culturales de las pruebas de CI (en favor de los blancos, de clase media, europeos del Norte) y la forma injusta en la que se administraron (véase por ejemplo, Gould 1981).

En la primera década de este siglo, se perfeccionaron los procedimientos quirúrgicos que permitían la esterilización humana. Antes de la llegada de los antibióticos, una proporción significativa de operaciones producían posteriores complicaciones e incluso la muerte, pero las nuevas técnicas quirúrgicas fueron bienvenidas por los eugenistas. En 1931 se aprobaron leyes de esterilización obligatoria en 31 de los Estados Unidos de América. Estas leyes se aplicaron para los "defectos hereditarios", que incluían "drogadictos", "epilépticos", "alcohólicos" y "personas enfermas y degeneradas". También se alentó a aceptar la esterilización voluntaria a las familias de los parados que obtenían dinero del departamento de Bienestar Social. Aunque las leyes nunca se pusieron en vigor ampliamente, en enero de 1935 unas 25.000 personas habían sido esterilizadas a la fuerza, casi la mitad de ellas en California.

Durante los años 20 y 30 mucha gente importante de creencias políticas ampliamente diferentes defendieron la esterilización obligatoria de ciertos grupos. Hacia el final de su vida, el socialista y dramaturgo George Bernard Shaw escribió (con deliberada ironía, se supone) "*Si deseamos un cierto tipo de civilización, debemos exterminar aquella clase de gente que no encaja en ella. La exterminación argumentarse científicamente si va a llevarse a cabo humana, apologetica y*

completamente”.

En 1910, cuando era Secretario del Interior, Winston Churchill opinaba *”El aumento rápidamente creciente y contranatural de las clases enfermas e imbéciles, constituye un peligro nacional y para la raza imposible de exagerar. Creo que debería cortarse y sellarse la fuente a partir de la cual se nutre la corriente de locura antes de que pase otro año”*. Los comentarios de Churchill se consideraron tan incendiarios, especialmente a la luz de los ulteriores sucesos, que no se hicieron públicos hasta 1992.

A pesar del entusiasmo de algunos, en Gran Bretaña, Holanda y varios países de Europa Central se rechazaron fieramente las propuestas de esterilización. Mary Stopes, un miembro de la Sociedad Eugenésica del Reino Unido, en cambio, abogó por la planificación familiar a través de la anticoncepción. No obstante, en Europa del Norte, particularmente en Escandinavia, la esterilización se practicó ampliamente. El socialista K.K Steinle (que está acreditado con la fundación del Estado de Bienestar Danés) justificó esta acción del siguiente modo: *”..Cuando la libertad del individuo es perjudicial para el bien común, especialmente cuando esta libertad producirá un sufrimiento incommensurable en las futuras generaciones”*.

Los peores extremos del movimiento eugenésico ocurrieron en la Alemania nazi. Los nazis gastaron fondos en institutos de investigación eugenésica en un esfuerzo por hallar un apoyo para su política racista. Influidos por el modelo americano, en 1933 los nazis aprobaron su propia ley de *”higiene racial”*. En 1945, cerca de 2 millones de alemanes jóvenes fueron esterilizados a la fuerza - la mayoría de ellos tenían entre 15 y 17 años de edad. Pronto, la esterilización obligatoria se suplementó con un asesinato en masa sistemático de los incapacitados físicos y mentales, y finalmente con los horrores de los campos de muerte.

Durante los años 40, la opinión científica empezó a ir en contra de los eugenistas. Las atrocidades nazis tuvieron mucho que ver con esto. Además, la evidencia procedente de la genética animal y vegetal convencional estaba empezando a revelar la compleja naturaleza de la herencia. Los eugenistas habían negado las características poligénicas - aquellas características, tales como la altura, que están controladas por la interacción de muchos genes. Los eugenistas, influidos por las nociones de clase y raza, también fallaron al no tener en cuenta de forma adecuada influencias como las culturales y económicas sobre el desarrollo humano. Beckwith (1993) también ha identificado la importancia que tuvieron los eugenistas en hacer atractivo su argumento para el público general (especialmente en los Estados Unidos), lo que colaboró a asegurar un soporte político para su causa. En el tiempo en que los genetistas empezaban a hablar claro y

abiertamente en contra del abuso de su campo, ya era demasiado tarde (Crew y cols,1939).

Hasta cierto punto, el investigador moderno todavía soporta el estigma de científico irresponsable. Como estableció Beckwith (1933): *La imagen del científico como alguien que lleva a cabo experimentos con los considerados enfermos, a menudo para beneficiar a la humanidad, es una de las representaciones de científicos más frecuentes en películas y funciones. Menos frecuente es la imagen del científico que ejerce la acción de evitar resultados lesivos en los descubrimientos científicos. En los años 50 y 60 , los científicos se encontraban entre los portavoces que más clamaban por las prohibiciones o restricciones relativas a las armas nucleares. En los años 70, se reunió con éxito a un grupo de biólogos moleculares que se manifestaron a favor de una moratoria sobre la investigación del ADN recombinante hasta que se expusieran completamente los riesgos potenciales para la salud”*.

Recientemente, en especial desde la creación del Proyecto Genoma Humano, ha existido un resurgimiento del determinismo genético (véase por ejemplo el análisis realizado por Lewontin, 1993). Un signo positivo es que una proporción significativa de los fondos para el Proyecto Genoma Humano se ha destinado para las implicaciones éticas, legales y sociales de la investigación. Si los avances de la genética moderna sirven para beneficiar antes que para dañar a la gente, la comunidad científica y la sociedad en general deben conocer las lecciones de la historia.



Información adicional (véase también Apéndice 3)

Véase original

Crew, F.A.E. *et al.*(1939) Men and mice at Edinburgh. *Journal of Heredity* 30 371-373.

Beckwith, J. (1993) A historical view of social responsibility in genetics. *Bio Science* 43, 327 - 333.

The racial stat. Germany 1933 - 1945 by M.

Burleigh and W. Wippermann (1991) Cambridge University Press, Cambridge. ISBN: 0 521 39802 9.

The mismeasure of man by S.J. Gould (1981)

Penguin, London. ISBN: 014 02 2501 3.

The doctrine of DNA. Biology as ideology by R.C.

Lewontin (1993) Penguin Books, London.

ISBN: 0 14 023219 2.

Murderous science. Elimination by scientific selection of Jews, gypsies and others, Germany 1933 - 1945 by B.

Müller - Hill (1988) Oxford University Press,

Oxford. ISBN: 0192615556. (agotado)

Müller - Hill, B. (1993) The shadow of genetic injustice. *Nature* 362, 491 - 192.

Postgate, J. (1995) Eugenics returns, *Biologist* 42, 96



Apéndice 2

Contexto Cultural

European Initiative for Biotechnology Education

UNIDAD 4

Contextos culturales del diagnóstico y consejo genético

El campo de la genética clínica se está extendiendo rápidamente. Los nuevos métodos de detección de alteraciones genéticas ofrecen la posibilidad de identificar y modificar lo que podrían considerarse rasgos indeseables.

Mucha gente recibe estos avances como parte del progreso médico y desea apoderarse de las oportunidades que prometen. Otros individuos y grupos proclaman su desavenencia, aunque a menudo por diferentes razones religiosas o laicas.

Las inquietudes fundamentales que rodean el empleo de tecnologías genéticas de forma regular, implican una preocupación sobre aspectos religiosos y sobre la integridad de la naturaleza. Con frecuencia suscita intranquilidad la posible amenaza de los derechos de los embriones, fetos, mujeres y discapacitados.

No obstante, cuando se consideran estos temas, probablemente resulta demasiado simplista e improductivo colocar a la población "a favor" o "en contra". Merecen un análisis sensible los aspectos complejos más frecuentes, como el tipo de técnica utilizada, la forma y gravedad de la enfermedad, el contexto social en su sentido más amplio, así como los individuos y familias afectadas y su relación con la toma de decisiones.

Algunos puntos adecuados para el debate actual sobre los programas de diagnóstico genético se subrayan a continuación.

El derecho al conocimiento, rechazo, privacidad y confidencialidad

Entre los objetivos de los genetistas para el diagnóstico de las alteraciones genéticas se incluyen la prevención de la enfermedad y la utilidad de ofrecer una información sobre la elección de las decisiones reproductivas. Sin embargo, la experiencia anterior de algunos programas muestra que estos han conducido a la discriminación y estigmatización de los portadores de ciertos rasgos identificados (Markel 1992).

Por ejemplo, en los años 70, un programa de diagnóstico de la drepanocitosis realizado en los

Estados Unidos y otro de la talasemia realizado en Grecia, tuvieron consecuencias adversas, si bien de forma no intencionada, sobre la población estudiada. En Grecia, una vez identificados, en ciertas ocasiones los portadores fueron aislados, desterrados socialmente y considerados indeseables como parejas. En los Estados Unidos, muchos afro-americanos fueron censurados por su estado de portadores, denegándoles su seguro sanitario y de vida, oportunidades de empleo e incluso su aceptación para entrar en la Academia de las Fuerzas Armadas Norteamericanas.

Los procedimientos de diagnóstico descritos pretendían ser beneficiosos para la población afectada, pero de hecho, provocó que la gente identificada como portadora padeciese distintas formas de ansiedad. Obviamente, la capacidad técnica es un medio necesario pero insuficiente para llevar a cabo programas de diagnóstico satisfactorios. Puede que se requiera una meditación más cuidadosa sobre las implicaciones sociales y éstas deberían integrarse en cualquier programa de diagnóstico.

Centros de apoyo

Un consejero genético de los Estados Unidos (Walshvockley, 1991), mantiene la necesidad de un asesoramiento adecuado para respaldar el rápido aumento de la demanda creada por las nuevas tecnologías. Explora cómo el conocimiento del estado de portador puede desembocar en consecuencias psicológicas negativas y/o tener resultados perjudiciales en la práctica. Por medio de ejemplos con recién nacidos, los niños ofrecidos en adopción y aquellos identificados como portadores de fibrosis quística, Walshvockley demostró los efectos a largo plazo que tales programas pueden acarrear.

El núcleo de estos problemas son el derecho al rechazo, el derecho al conocimiento, el derecho a la privacidad y el derecho a la confidencialidad. La cuestión sobre quién debería tomar estas decisiones se convierte en problemática según afecta los riesgos por el creciente reconocimiento que muchas preguntas no pueden reducirse a la opinión experta cuando estas sobrepasan el terreno social.

Consejo adecuado

Se defiende el buen consejo como parte de una

respuesta social concomitante al empuje de las técnicas de diagnóstico genético. Lo ideal sería que el consejero proporcionara una información clara e indirecta a una mujer cuya elección, entonces, debería ser apoyada. Sin embargo, en la práctica esto resulta difícil de conseguir.

Billings defiende los derechos civiles equitativos, igual acceso a la asistencia sanitaria, el derecho a trabajar, el diagnóstico opcional antes que el obligatorio y la discusión de los procesos de discriminación y censura.

Partiendo de su experiencia como genetista clínico, concluye que el consejo genético no resulta siempre satisfactorio (Billings 1991).

¿Un renacimiento de la eugenesia?

Este tema se considera con frecuencia un asunto a debatir cuando se considera el potencial eugenésico innato en la utilización combinada de las nuevas técnicas de reproducción y la ingeniería genética. Holtzman escribe: "Para evitar un renacimiento de la eugenesia ... interferencias con la elección individual de procrear... deben realizarse todos los esfuerzos para preservar la autonomía de los individuos a la hora de decidir si deben efectuarse pruebas o no..." (Holtzman, 1992).

La Asociación Médica Británica (1992), de la misma forma, temió que el poder para controlar nuestra constitución genética podría también producir un incremento de la nueva eugenesia. Subrayó la necesidad de mantener claramente en consideración, la distinción entre diagnóstico y tratamiento de la enfermedad y la selección de los rasgos deseables.

Aún así, aunque éste puede considerarse un principio recomendable, resulta problemático. Las definiciones históricas y culturales de lo que constituye un "rasgo deseable", tienden a ser un objetivo móvil. Esto resulta adecuado para la aplicación de la terapia génica, particularmente para la terapia de la línea germinal.

Conclusión

Aunque de ningún modo es exhaustivo, lo anterior indica que la capacidad técnica únicamente es un factor de los programas de diagnóstico genético. La tecnología genética humana no es tan sólo un asunto médico, está impregnada de contextos sociales, políticos, económicos y éticos. Los diferentes programas de diagnóstico siempre tendrán distintas consecuencias para los individuos y quizás para las poblaciones, las cuales puede que no sean siempre inmediatas, predecibles o proyectadas.

Las nuevas oportunidades de diagnóstico y prevención de la enfermedad, representan por tanto un desafío para hacerlas frente mediante políticas

sociales adecuadamente consolidadas, sensibles y tolerantes.

Bibliografía

- Billings, P.R. (1991) The context of genetic screening. *Yale Journal of Biology and Medicine*. 64 (1) 47-52.
- Tomorrow's Child.** *Reproductive Technologies in the 90's* by L. Birke, S. Himmelweit, G. Vine (1990) Virago Press, London.
- Our genetic future. The science and ethics of genetic technology.* British Medical Association (1992) Oxford University Press, Oxford.
- Hootzmann, N. The diffusion of new genetic tests for predicting disease. *EASEB Journal*. 6(10)2806 - 2812.
- Marke, H. (1992) The stigma of disease: Implications of genetic screening. *American Journal of Medicine* 93, 209 - 215.
- Walshvockley, C. (1991) Counselling issues in genetic screening. *Yale Journal of Biology and Medicine*. 64 (3) 255 - 257



Apéndice 3

Recursos Adicionales

UNIDAD 4

European Initiative for Biotechnology Education

Libros

A menos que se indique lo contrario, estos son artículos de divulgación para los lectores en general. Se puede consultar una edición de libro de bolsillo donde se encuentre disponible

Our genetic future. The science and ethics of genetic technology Anonymous (1992) Oxford University Press, Oxford. ISBN: 019 286156 5. **Informe para el lector profano interesado producido por la British Medical Association.**

The book of man. The quest to discover our genetic heritage by Walter Bodmer and Robin McKie (1994) Little Brown and Company, London. ISBN: 031690520 8. Hardback. **Declaración popular del proyecto del genoma realizada por el anterior director de HUGO, La Organización Genoma Humano.**

Wonderwoman and superman. The ethics of human biotechnology by John Harris (1992) Oxford University Press, Oxford. ISBN: 0 1921 7754 0 Hardback. **Una exposición académica de los aspectos éticos**

Genetics and society by Barry Holland and Charalambos Kyriacou (Eds.) 1993 Addison- Wesley, London. ISBN: 0201 565153. **Una colección de papeles cortos escritos por científicos, que describen algunos de los desarrollos que suscitan una mayor preocupación.**

Exploding the gene myth by R. L. Hubbard and E. Wald (1993) Beacon Press, Boston. ISBN: 0807004197. **Una crítica del determinismo biológico, el proyecto genoma y mucho del negocio de la biotecnología.**

Genetic for beginners by Steve Jones and Borin van Loon (1993) Ocon Books, London . ISBN: 1874166 129. **Una presentación caricaturizada de la genética**

The language of genes. Biology, history and the evolutionary future by Steve Jones (1993) Flamingo, London. ISBN: 0 00 654676 5. **Un informe muy popularizado de la genética humana.**

The code of codes. Scientific and social issues in the human genome project by Daniel Kevles and Leroy Hood (Eds.). (1992) Harvard University Press, Massachu-

setts. ISBN: 0 674 136462. **Una colección amplia y equilibrada de artículos realizados por científicos y no científicos.**

The doctrine of DNA. Biology as ideology by R.C. Lewontin (1993) Penguin Books, London. ISBN: 014 0232192 **Una serie de artículos cortos que critican el determinismo biológico.**

The next human genetics. How gene splicing helps researchers fight inherited disease by Maya Pines (1984) U.S. Department of Health and Human Services. **Una guía concisa y autorizada para la genética molecular básica, haciendo particular referencia a la enfermedad genética humana y al proyecto genoma (National Institute of Health Publication Nº 84-682)**

Genethics. The ethic of engineering life by David Susuki and Peter Knudtson (1989) Unwin Hyman, London. ISBN: 004 440623 1. **A pesar del título, predominantemente un informe popular de las técnicas de biotecnología moderna, con un intento de identificar algunos principios éticos generales.**

The new genetics and clinical practice by David J. Weatherall (1993) (3rd edn.). Oxford University Press, Oxford. ISBN: 0192619055. **Bibliografía autorizada para un lector médico /científico**

Perilous knowledge. The human genome project and its implications by Tom Wilkie (1993) Faber and Faber, London. ISBN: 05711700051X.

Exons, introns and talking genes by Christopher Wills (1992) Oxford University Press, Oxford. ISBN: 019 2861549. **Informe popular del proyecto genoma.**

Born imperfect by Richard West (1993) Office of Health Economics, London. **Folleto amplio y autorizado que describe enfermedades hereditarias y algunos de los problemas suscitados, especialmente para la comunidad médica: no quitarlo por el título. Disponible en: Office of Health Economics, 12 Whitehall, London, SW1A 2 DY .(Booklet N.110,.)**

Disponible en : véase original

Material educativo para escuelas

Genes, diseases and dilemmas Anonymous (1993) Hobson's Publishing, Cambridge. ISBN: 1 85324 898 3. *Patrocinado por la Asociación de la Industria Farmacéutica Británica. Booklet se centró en estudiantes de 16-19 años de edad (no necesariamente aquellos que estén estudiando biología). Incluye preguntas para debate y una guía para el profesor.*

SATIS 16-19

Unidad 87: Fibrosis quística
Materiales para usar en clase, para 16-19 años de edad. Disponible en:
La Asociación para Ciencias de la Educación,
College Lane, Harfield, Hertfordshire AL 109AA.
Reino Unido

Mapping and sequencing the human genetic Science, ethics and public policy by M.A.G. Cutter et al. (1992) Biological Sciences Curriculum Study/American Medical Association. Este paquete contiene actividades escolares y casos. Se encuentra disponible en:
BSCS, 830 North Tejon Street, Suite 405, Colorado Springs, Colorado 80903-4720. Estados Unidos de América.

General

Información general sobre genética moderna y algunos de los temas relacionados con ella, se encuentran disponibles en:

La Asociación Médica Británica

Tavistock Square
London
WC1H9JR
Teléfono +44(0)171 387 4499

El Consejo de Investigación Médica

20 Park Crescent
London
W1N 4AL
Teléfono +44(0)171 636 5422

El Consejo Nuffield sobre Bioética

28 Bedford Square
London
WC1B 3EG
Teléfono.+ 44(0)171 631 0566

El Centro de Información

Wellcome Centre for Medical Science

183 Euston Road
London
NW1 2BE
teléfono: + 44(0)171 611 8722

Organizaciones de apoyo

Existen numerosas organizaciones que apoyan a aquellos directamente afectados por enfermedades genéticas graves. Algunos de estos reúnen fondos para la investigación médica, y todos constituyen una fuente valiosa de información actual sobre las enfermedades. Aunque muchos de ellos producen revistas, folletos y prospectos, estos grupos de apoyo son pequeñas organizaciones de beneficencia y generalmente están dirigidas por voluntarios. Profesores y alumnos deberían tener esto en cuenta a la hora de solicitar información.



En el Reino Unido, existe una organización "paraguas" que representa los intereses de casi 100 servicios de beneficencia creados para apoyar a aquellos afectados por una enfermedad genética. Esta es:

The Genetic Interest Group

Farrington Point
29-35 Farington Road
London
EC1M 3JB
Teléfono +44 (0) 171 430 0090

Las organizaciones individuales que tratan con las condiciones mencionadas en esta unidad son:

La Comisión de Investigación de la Fibrosis quística

Alexandra House
5 Blyth Road
Bromley
BR1 3RS
teléfono: +44(0) 181 464 7211

El Grupo de Distrofia muscular de Gran Bretaña e Irlanda del Norte

Natgrass House
35 Macaulay Road
Londres
SW4 0QP
teléfono: +44(0)171 720 8055

La Asociación de la Enfermedad de Huntington

108 Battersea Road
London
SW11 3HP
Teléfono: +44(00)171 223 7000



Apéndice 4

Cuestionario de Genética Humana

UNIDAD 4

European Initiative for Biotechnology Education

GENÉTICA HUMANA

Genética humana

En agosto de 1993, el periódico *The Daily Telegraph* de Londres autorizó un registro nacional de las actitudes de la población hacia varios aspectos relacionados con la genética humana. Participaron 1024 personas de unos 16 años de edad. Las preguntas y los resultados de la encuesta se muestran a continuación.

Se suministra un cuestionario en blanco, de modo que pueda ser fotocopiado y empleado por los estudiantes. Observar que aunque la Pregunta 7 se refiere al aborto, ahora se encuentra disponible un intervalo creciente de opciones, de forma que en un futuro puede que ésta no sea la única opción (véase Información origen).

El cuestionario y las estadísticas tienen los derechos de autor ©*The Telegraph* 1993



Pregunta 1

¿Que conocimientos tienes sobre genética? (escoger sólo una)

Respuesta	% Respuestas
Muy buenos	5
Razonablemente buenos	42
No muy buenos	34
Nada buenos	20

Pregunta 2

Algunas enfermedades son familiares. Una persona puede no padecer esa enfermedad pero puede transmitirla a sus propios hijos. Antes de tener el niño, ¿estarías dispuesto (junto con tu pareja) a someterte a una prueba para descubrir si vas a transmitir una minusvalía o enfermedad mortal a tu hijo?

Respuesta	% Respuestas
Sí, pero sólo para descubrir si yo puedo presentar pronto síntomas de la enfermedad	12
Sí, por la seguridad de mi hijo	47
Sí, así sé a lo que nos enfrentamos	25
No	11
No sé	1

Pregunta 3

Supón que posees una gran probabilidad de contraer una enfermedad cardíaca a la edad de 40 años. Si los médicos te la diagnosticaran a los 21 años, ¿querrías que te lo dijeran? (se acepta más de una respuesta)

Respuesta	% Respuesta
Sí, porque tengo derecho a saberlo	56
Sí, pero sólo si pudiera ajustar mi vida para reducir los riesgos	39
No	11
No sé	3

Pregunta 4

¿Crees que está bien seleccionar o alterar los genes que determinan las características hereditarias específicas de la

próxima generación de niños? (Se acepta más de una respuesta)

Respuesta	% Respuesta
Sí, para remediar el sufrimiento o la minusvalía	51
Sí, para prolongar la vida de alguien que de otro modo está predestinado a una muerte precoz	29
Sí, para conseguir una conducta socialmente útil	4
Sí, para suprimir características socialmente indeseables	7
No, todas las anteriores están equivocadas	35
No sé	7

Pregunta 5

Los médicos pronto podrán tratar algunas enfermedades mortales hereditarias, como la fibrosis quística, mediante un proceso de trasplante de genes para reparar los procesos del propio organismo. ¿Estarías dispuesto a aceptar este tratamiento si pudiese salvar tu vida? (Escoger sólo una)

Respuesta	% Respuestas
Muy dispuesto	70
Algo dispuesto	17
No muy dispuesto	3
Nada dispuesto	4
No sé	6

Pregunta 6

Las compañías de seguros podrían utilizar la información genética obtenida a partir de un análisis de sangre para realizar sus pólizas, por ejemplo asegurándose de que paguen una prima más elevada únicamente aquellos que desarrollarán una enfermedad. Los empresarios podrían seleccionar a los trabajadores, para asegurarse por ejemplo que aquellos con riesgo de cáncer no sean contratados para trabajar con sustancias químicas. ¿En qué circunstancias debería permitirse a los aseguradores y empresarios tener acceso a la información genética?

Respuesta	% Respuestas
Cuando lo consideren necesario	8
Únicamente cuando se sabe que el sujeto es portador de un gen que provoca una enfermedad grave	10
Únicamente cuando un cuerpo designado por el gobierno controle la manera en que se utiliza la información	9
En ninguna circunstancia	68
No sé	8

Pregunta 7

Los genes defectuosos pueden producir enfermedades como la distrofia muscular y algunos cánceres. Si las pruebas genéticas efectuadas al niño que estás esperando mostraran que iba a padecer una minusvalía a los 16 años, como padre, ¿qué harías? (Escoger sólo una)

Respuesta	% Respuestas
Elegiría el aborto	38
No haría nada y esperaría que se descubriera un tratamiento	24
No haría nada porque considero inaceptable el aborto	14
No sé	2

Questionario



Pregunta 1

¿Qué conocimientos tienes sobre genética? (escoger sólo una)

- Muy buenos
- Razonablemente buenos
- No muy buenos
- Nada buenos

Pregunta 2

Algunas enfermedades son familiares. Una persona puede no padecer esa enfermedad pero puede transmitirla a sus propios hijos. Antes de tener el niño, ¿estarías dispuesto (junto con tu pareja) a someterte a una prueba para descubrir si vas a transmitir una minusvalía o enfermedad mortal a tu hijo?

- Si, pero sólo para descubrir si yo pudiera presentar síntomas de la enfermedad pronto
- Sí, para la seguridad de mi hijo
- Sí, así sé a lo que nos enfrentamos
- No
- No sé

Pregunta 3

Supón que posees una gran probabilidad de contraer una enfermedad cardíaca a la edad de 40 años. Si los médicos te la diagnosticaran a los 21 años, ¿querrías que te lo dijeran? (se acepta más de una respuesta)

- Sí, porque tengo derecho a saberlo
- Sí, pero sólo si pudiera ajustar mi vida para reducir los riesgos
- No
- No sé

Pregunta 4

¿Crees que existe el derecho a seleccionar o alterar los genes que determinan las características hereditarias específicas de la próxima generación de niños? (Se aceptan más de una respuesta)

- Sí, para remediar el sufrimiento o la minusvalía
- Sí, para prolongar la vida de alguien que de otro modo está predestinado a una muerte precoz
- Sí, para producir conductas socialmente útiles
- Sí, para suprimir características indeseables socialmente
- No, todas las anteriores están equivocadas
- No sé

Pregunta 5

Los médicos pronto podrán tratar algunas enfermedades mortales hereditarias, como la fibrosis quística mediante un proceso de transplante de genes para reparar los procesos propios del cuerpo. ¿Estarías dispuesto a aceptar este tratamiento si pudiese salvar tu vida? (Escoger sólo una)

- Muy dispuesto
- Algo dispuesto
- No muy dispuesto
- Nada dispuesto
- No sé

Pregunta 6

Las compañías de seguros podrían utilizar la información genética obtenida a partir de un análisis de sangre para realizar sus pólizas, por ejemplo, asegurándose de que paguen una prima más elevada únicamente aquellos que desarrollarán una enfermedad. Los empresarios podrían seleccionar a los trabajadores, para por ejemplo asegurar que aquellos con riesgo de cáncer no sean contratados para trabajar con sustancias químicas. ¿En qué circunstancias debería permitirse a los aseguradores y empresarios tener acceso a la información genética?

- Cuando lo consideren necesario
- Únicamente cuando se sabe que el sujeto es portador de un gen que provoca una enfermedad grave
- Únicamente cuando un cuerpo designado por el gobierno, controle la manera en que se utiliza la información
- En ninguna circunstancia
- No sé

Pregunta 7

Los genes defectuosos pueden producir enfermedades como la distrofia muscular y algunos cánceres. Si las pruebas genéticas efectuadas al niño que estás esperando mostraran que sufriría una minusvalía a los 16 años, como padre, ¿qué harías? (Escoger sólo una)

- Elegiría el aborto
- No haría nada y esperaría que se descubriera un tratamiento
- No haría nada porque considero inaceptable el aborto
- No sé



Gracias por rellenar este cuestionario