

Terapia génica y bioética.

Eduardo Pásaro Méndez

*Profesor de Psicobiología.
Universidad de La Coruña.*

Rosa María Fernández García

*Departamento de Psicología.
Universidad de La Coruña.*

La terapia génica.

La Terapia Génica ha sido definida como la introducción de genes activos en células de individuos que padecen enfermedades metabólicas. Una definición más actual de T. Friedmann la define como la producción de una sustancia útil *in vivo* mediante la introducción de un gen o células modificadas genéticamente para la curación de enfermedades humanas.

La aparente ambigüedad que resulta de la comparación de ambas definiciones viene dada por los rápidos avances de esta rama de la genética molecular.

Los genes son los que dirigen la estructuración del organismo; de ellos también dependen las funciones metabólicas, y son los que mantienen y transmiten el código y el programa genético de los seres vivos; la información genética se transmite de generación en generación, constituyendo el patrimonio fundamental, esencial para la vida, resorte de su conservación y reproducción.

El patrimonio genético de un individuo o de un especie no es perfecto. Algunos seres vivos, el hombre entre ellos, presenta alteraciones genéticas que pueden afectar de diferentes maneras al fenotipo dando lugar a trastornos más o menos graves que se traducen

en alteraciones morfológicas, fisiológicas y psicológicas. Dichas alteraciones son hereditarias en su mayoría y se siguen transmitiendo a la descendencia cuando la gravedad de las mismas no impide la reproducción del individuo que las porta, llegando a caracterizar a una familia, a un grupo étnico o a una raza. De ahí la importancia que tendrá, de hecho ya la tiene, la terapia génica.

De los 100.000 genes que contiene nuestro genoma sólo han sido identificados unos 5.000. Cada gen tiene entre 10.000 y 150.000 nucleótidos. Se calcula que en el año 2000 se habrá completado el cartografiado del genoma humano.

La terapia génica puede efectuarse de varias maneras. La primera consiste en corregir o compensar los efectos debidos a la disfunción génica. En ocasiones es imposible compensar dichos defectos, o puede llegar a ser poco apreciable en el individuo que porta la alteración, pero catastrófica en su descendencia, ya que los hijos heredarán una alteración altamente perjudicial; esto ocurre en los casos de alteraciones recesivas que no se manifiestan en los progenitores pero que pueden dar lugar a una descendencia altamente afectada. Estados como la fenilcetonuria y la alinogocitosis grave, entre otros, pueden tratarse con éxito.

Si los portadores desean que su descendencia sea normal y sana ¿no deberían hacer todo lo posible para que lo logren?. No hay que olvidar que en muchos casos los enfermos que padecen trastornos genéticos representan una carga física, psíquica y económica para las familias y la sociedad en su conjunto. Estos son los motivos que hoy mueven a los profesionales de la biomedicina a tratar no sólo los efectos sino, si ello es posible, la causa

de la alteración, es decir la intervención directa sobre la información genética.

Una visión de conjunto del campo de la Terapia Génica lo obtenemos del estudio de los temas tratados en el simposio celebrado en el Laboratorio de Cold Spring Harbor (Nueva York) en de 1992. Se presentaron comunicaciones sobre: células del tejido hematopoyético (7); enfermedades metabólicas (16); Terapia Génica del SNC (8); protocolos clínicos de Terapia Génica en Humanos (7); Terapia Génica antitumoral (6); modelos animales de enfermedades humanas (6); aplicación de la Terapia Génica para la curación o prevención del SIDA (8); impacto de la Terapia Génica en la sociedad (4). Las enfermedades metabólicas fueron mayoría; en cuanto a la Terapia Génica del SNC, una de las aplicaciones previstas es la curación de la enfermedad de Parkinson o la sustitución de células dañadas en otros tipos de enfermedades del SNC.

Se está abordando la curación mediante terapia génica de enfermedades no estrictamente metabólicas, como el cáncer, o infecciosas, como el SIDA. Tanto en el caso de las enfermedades metabólicas como en el de las no metabólicas, el tratamiento tiene en común la introducción de genes en células adecuadas.

Tecnología de la terapia génica

Premisas

Las condiciones necesarias para que la aplicación de la Terapia Génica sea posible son:

a) **El gen a transferir ha de ser conocido.** Su identificación puede ser realizada por métodos diversos. Por ejemplo, en el caso de las

hemoglobinopatías, se conoce la naturaleza del gen mutado (el gen de la beta-globina) y, en muchos casos, se han caracterizado las mutaciones por un simple análisis de la secuencia de aminoácidos en las globinas de los individuos afectados. En otros casos la identificación del gen afectado requiere estudios más complejos; un ejemplo ilustrativo lo constituye la fibrosis quística, enfermedad que afecta al transporte de iones Cl^- en las células epiteliales de los conductos respiratorios, y cuya manifestación clínica más frecuente es la obstrucción de estos por mucosidad.

b) **Una vez identificado el gen, éste debe ser aislado por medio de las técnicas de recombinación *in vitro*.**

c) **El tercer paso es la introducción del gen normal en células que permitan su expresión.** Teóricamente, las células receptoras podrían ser tanto somáticas como de la línea germinal. En este caso, la Terapia Génica se convierte en una tecnología diferente: la construcción de organismos transgénicos (la transgenesia es la implantación de genes de una especie a otra), capaces no sólo de expresar el transgen, sino también de transmitirlo a su descendencia, técnica que está resultando muy útil en el campo de la experimentación genética, pero que no es aplicable a humanos, tanto por razones éticas como médicas, ya que su finalidad no es la curación de organismos vivos presentes, sino, en todo caso, la manipulación genética de organismos futuros.

Modalidades de la introducción del transgen

La administración de genes funcionales a células que poseen un gen homólogo no funcional, ya sea por mutación del propio gen o

de sus elementos de control, puede hacerse de dos modos diferentes.

a) Añadiéndolo al genoma.

b) Sustituyendo el gen no funcional por el exógeno, lo que puede llevarse actualmente a cabo mediante la técnica llamada recombinación homóloga.

La introducción de genes exógenos en células somáticas requiere tres pasos fundamentales:

a) explante de células del individuo afectado

b) introducción del gen exógeno en dichas células

c) reimplante en el paciente de las células modificadas genéticamente.

Estos pasos requieren que las células a tratar exhiban una serie de características, como ser fácilmente explantables, capaces de proliferar *in vitro*, y de regenerar el tejido de procedencia.

La fecundación *in vitro*:

Las siglas FIV son las iniciales de la técnica de Fecundación In Vitro, que actualmente es utilizada para el diagnóstico y una incipiente terapia génica en la especie humana. La FIV requiere

A) **Tratamiento hormonal.** Cuya finalidad es producir una superovulación con hiperestimulación en el desarrollo folicular, lo que permite obtener varios oocitos.

B) **Extracción de los oocitos.** A través de diversos métodos que requieren fase de quirófano.

C) **Proceso de Fecundación In Vitro.**

D) **Desarrollo In Vitro del óvulo fecundado y diagnóstico genético.**

E) **Terapia génica.**

F) **Transferencia de embriones.** Consiste

en la implantación en el útero del óvulo fecundado por vía transvaginal mediante un catéter.

G. Fase de embarazo.

Las fases D y E, antes de la implantación en el útero permiten el diagnóstico preimplantativo de enfermedades hereditarias. Este método puede usarse como de diagnóstico preimplantativo, y consiste en dejar desarrollar el embrión *in vitro* durante tres días, al cabo de los cuales, se separa una de las células para realizar un estudio citogenético.

La manipulación genética que en el futuro podría presentarse a través de la ingeniería genética permitirá introducir determinados genes en las células para solucionar las enfermedades hereditarias. El contenido genético inicial en el que se haya detectado una información errónea será sustituido mediante la introducción de otro segmento de ADN en el que dicha alteración haya sido corregida. Además en el futuro, la manipulación genética permitirá corregir las taras hereditarias de los cigotos de fecundación natural recién formados.

El proyecto Genoma Humano

En 1990 comenzó el Proyecto Genoma Humano, que para el 2.000 pretende la identificación y secuenciación de los 100.000 genes humanos. Conocer el genoma completo significa poder prevenir y curar enfermedades hereditarias que causan el 30% de la mortalidad infantil. El problema es que se haga un mal uso de esa información genética por parte de individuos, sociedades o Estados.

Utilización para la mejora de la raza. Presentándose con fines altruistas la FIV puede constituir un medio de eugenesia, de manera que se palien determinados defectos he-

reditarios; estas prácticas tienden a la manipulación de grupos de individuos para que presenten unas determinadas aptitudes sin el previo consentimiento de los mismos, de forma que el diagnóstico preimplantatorio permite analizar el contenido genético antes del trasplante al útero de los embriones, lo que garantiza hijos sin taras genéticas y sin que actualmente se puedan controlar estas actuaciones.

La manipulación del cromosoma 21, totalmente cartografiado abre la posibilidad de alargar la vida humana por encima de los 110 años, con las consecuencias de todo tipo que ello implica.

Darwin con la publicación de su libro *El origen de las especies* (hace aproximadamente siglo y medio) organizó una gran polémica, y solo hablaba de selección natural. Hoy hablamos de alterar el curso de la selección natural por alteración de la información genética.

En Abril de 1988 la Universidad de Harvard obtuvo la patente para un ratón transgénico.

El parlamento Europeo aprobó en 1992 una ley que permite patentar la materia viva, animal y vegetal.

Las consecuencias de la ingeniería genética son imprevisibles. Quedan pocos años antes de que la Ciencia pueda manipular, al completo, el genoma humano. La fecundación extracorpórea implica inevitablemente una experimentación y una selección deliberada sobre los embriones humanos.

Un enfoque axiológico del hombre como fenómeno excepcional, histórico y natural, exige, en primer lugar determinar su naturaleza genética y en segundo lugar decidir si es posible y oportuno modificarla. Esta decisión no puede adoptarse en contra de lo que constituye el fondo de nuestro conocimiento; es decir, que con su complejo genético actual el hombre se ha mostrado capaz de ampliar los límites de su conocimiento. Los esfuerzos tendientes a aplicar la ingeniería genética con la modificación del patrimonio hereditario de los seres vivos es obra que requiere un gran sentido de la responsabilidad profesional y social, dado que dicho patrimonio es producto de una larga evolución.