

## BIOÉTICA Y NEUROGENÉTICA

**Tatiana Zaldívar Vaillant.**

*Especialista I grado Genética Clínica*

*Jº Departamento de Neurogenética. Instituto de Neurología y Neurocirugía.*

*Calle 29 esquina D. Vedado. Ciudad de la Habana. Cuba. CP 10400.*

*E mail: tzv@infomed.sld.cu*

*Teléfono: 55 30 34*

### INTRODUCCION

La genética clínica estudia los mecanismos de herencia de las enfermedades hereditarias. Ofrece al médico las herramientas para llegar a conocer, cuando determinada alteración en el fenotipo de una persona es ó no de causa prenatal, si lo es precisar si es de etiología genética ó no para informar riesgo de recurrencia en la descendencia.

En una consulta de genética clínica siempre debe estar implícito el Asesoramiento genético que no es más que un proceso de comunicación, donde el asesor genético informa a una familia del riesgo que tiene de que aparezca por vez primera o se repita determinada enfermedad de causa genética. Este concepto es cada vez más amplio, y está dirigido no solo a los padres de un niño afectado, sino también a otros familiares interesados en saber riesgo de recurrencia para su descendencia.(1). O sea está encaminado a ayudar a comprender los factores médicos vinculados al diagnóstico, evolución y manejo del trastorno(2).

El Asesoramiento Genético es la herramienta fundamental, sustentada

por sus principios, aspectos éticos e implicaciones y repercusión psicosocial, con la que contamos para lograr maximizar la probabilidad de una descendencia exenta de enfermedad. (2).

En la mayoría de las enfermedades hereditarias aún la ciencia no cuenta con la terapéutica efectiva y en estos casos el Asesoramiento Genético posibilita no sólo comunicar riesgos, sino apoyar y ayudar a las familias y/o pacientes a la toma de decisiones frente a las mismas (1,2).

La genética médica se ocupa de la variabilidad y herencia humanas, y al mismo tiempo ha desarrollado métodos que permiten nuevos enfoques de muchas enfermedades.

La Neurogenética es una rama de la primera, que se relaciona con las bases genéticas de la diferenciación y función del sistema nervioso. Apoyándonos en la definición anterior, podemos precisar, que las enfermedades neurogenéticas están causadas por el defecto en uno o mas genes que afectan la diferenciación y función del neuroectodermo y sus derivados.

Podemos clasificar a las enfermedades neurogenéticas en dos grupos:

1. Las que resultan de la disfunción de un gen expresado en el neuroectodermo.

2. La disfunción neurológica no se debe directamente a la expresión de un gen del Sistema Nervioso Central (SNC), si no que las manifestaciones neurológicas están causadas indirectamente por la disfunción de un gen no expresado.(3)

La Neurogenética molecular humana no surge como capítulo de la genética hasta 1983, cuando James Gusella y sus

investigadores identificaron el locus para el gen de la enfermedad de Huntington en el cromosoma 4. La importancia de realizar publicaciones éticas en genética humana ha sido reconocido en este siglo, desde que comenzaron a realizarse estudios de detección de portadores, diagnóstico prenatal y diagnóstico presintomático.(4)

Realmente en ninguna otra rama de la medicina clínica o experimental, se ha establecido una relación tan estrecha entre la ética y la ramificación social de los nuevos avances de la tecnología.

La marcha del progreso tecnológico en la Genética Clínica y molecular, resulta asombrosa.

Mc Kusick, en su catálogo "Herencia Mendeliana en el Hombre", ha expresado el crecimiento exponencial de las enfermedades hereditarias descritas en el ser humano, desde su primera edición en 1966. En octubre de 1993 existían 6 431 enfermedades genéticas, descritas en seres humanos(5). Debido al acelerado descubrimiento; cada día o semana, de algún nuevo gen secuenciado o clonado, ha sido necesario mantener ON-LINE, una base de datos computarizada, que se le agreguen datos continuamente, para ayudar a mantener actualizado el catálogo de Mc Kusick, que constituye una herramienta de trabajo importantísima y de mucha utilidad para los genetistas clínicos. A este catálogo puede accederse vía Internet (<http://www3.ncbi.nlm.nih.gov/omim/searchomim.html>)

El avance acelerado de la Genética Molecular en los años 1990 es el resulta-

do del PROYECTO DEL GENOMA HUMANO, que no es más que el esfuerzo cooperativo internacional para localizar los más de 50 000 genes humanos.

De la secuenciación total del genoma humano resultarán dos beneficios fundamentales: El diagnóstico de defectos genéticos a nivel del ADN y la posibilidad de manipular terapéuticamente genes relacionados con enfermedades en los humanos. La secuenciación del genoma proporcionará las herramientas para la producción farmacéutica de productos génicos y el desarrollo de la Terapia Génica (6,7)

Con el desarrollo de la Genética como ciencia y en particular el avance del Proyecto del Genoma Humano, se han desarrollado diversos estudios éticos para responder a las interrogantes siguientes:

1. ¿Qué personas deben ser estudiadas y para cuales enfermedades?
2. La información del estudio realizado ¿Debe ser confidencial ó informarsele a una tercera persona?
3. ¿Pueden estos estudios realizarse en un chequeo pre-empleo ó por los aseguradores como condición para ofrecer o no seguro de vida?
4. ¿Puede ser utilizada la información del pesquiasaje prenatal neurogenético, como base para el aborto selectivo?
5. ¿Pueden ser estudiados los niños?
6. ¿Debe realizarse estudio presintomático a un adulto joven; con riesgo de padecer una enfermedad genética cuyos síntomas se presentan en la adultez?
7. ¿Debe realizarse el estudio anterior a niños en riesgo?

8. ¿Hasta qué punto no resultará nocivo a la sociedad, la corrección del defecto de los genes, con la Terapia Génica?

® Para responder a estas interrogantes y dirigir estos aspectos éticos, sociales, legales y no tecnológicos de secuenciar el genoma humano, se ha designado un grupo de trabajo en el Proyecto del Genoma Humano(4 )

### **Pesquisaje Genético y Estudios Predictivos en Neurología**

En la actualidad existe un número importante de enfermedades neurogenéticas que se estudian a nivel molecular. A continuación exponemos ejemplos y su localización génica:

<b>Enfermedad</b>	<b>Localización Génica</b>
Enfermedad de Huntington	4p16
Distrofia Miotónica Steinert	19q13
Ataxia de Friedreich	9p13
Distrofia Oculofaringea	14q11
Distrofia Muscular Duchenne/Becker.	Xp21
Atrofia Muscular Espinal infantil	5q11.2-13.3
Enfermedad de Gaucher juvenil	1q

Con el progreso del Proyecto del Genoma Humano esta lista se hace cada vez mayor. Las investigaciones en el tema de Genética Molecular van alcanzando cada vez un nivel de mayor profundidad, y van exigiendo cada vez más una mayor interrelación con otras ciencias. En la actualidad se encuentra cada vez mayor número de publicaciones en relación a enfermedades Neurogenéticas que afectan otros aparatos y sistemas,

debidas a mutaciones en las proteínas de las membranas celulares que se encargan del transporte iónico(8 ).

Actualmente los estudios genéticos están disponibles para diagnóstico presintomático, detección de portadores y diagnóstico prenatal de enfermedades de origen neurológico(9 ).

En nuestro laboratorio se realiza el diagnóstico molecular de la Distrofia Muscular de Duchenne/Becker, Atrofia Muscular Espinal infantil, Neuropatía Optica de Leber y algunas Encefalomiopatías Mitocondriales.

### **Estudios Presintomáticos**

Se han descrito diversos estudios éticos del estudio presintomático o predictivos de enfermedades cuyos síntomas aparecen en la adultez, para estudiar a las familias en riesgo antes de que aparezcan los síntomas o signos.

El ejemplo más ilustrativo y quizás el más estudiado es la Enfermedad de Huntington(4, 10 ).

La Corea de Huntington es una enfermedad hereditaria que sigue un patrón de herencia Autosómico Dominante, neurodegenerativa que se caracteriza por la tríada:

- Demencia Progresiva
- Trastornos Emocionales
- Movimientos Coreiformes

Los síntomas se instalan posterior a los 35 años de edad. Generalmente la muerte ocurre a los 17 años de que se han instalado los síntomas.

El riesgo de recurrencia para los hijos de un padre afectado es del 50% de probabilidad para cada descendiente(10 )

Muchas personas jóvenes con un padre afectado desean realizarse estudios presintomáticos para conocer si desarrollarán o no la enfermedad, pues así según el resultado, organizan su vida laboral, toman alguna decisión respecto a tener o no tener descendencia.

Algunos Neurólogos y Genetistas Clínicos argumentan que no es correcto moralmente realizar estudios pre-sintomáticos en esta enfermedad, pues pueden aparecer trastornos psicológicos en las personas, al enterarse de que van a padecer una enfermedad invalidante e incurable.

Se han realizado diversas investigaciones en este sentido, y en la mayoría un gran porcentaje de los afectados han expresado, que si hubieran sabido que tenían la enfermedad hubieran tenido menos hijos o no los hubieran tenido(4,10).

Todo estudio presintomático de enfermedad de Huntington debe ser precedido por estudios psicológicos antes y después del estudio (10).

Aún en los que el test resulte negativo, se precisa el estudio psicológico, pues la mayoría de los pacientes, en los que el estudio presintomático resulta negativo, quedan con complejo de culpa, de que van a vivir más tiempo(10).

Otro ejemplo de enfermedad Neurogenética, que los síntomas aparecen en la adultez avanzada, y que se relaciona con dilemas éticos es la Enfermedad o Demencia de Alzheimer.

El término demencia denota un síndrome caracterizado por una declina-

ción progresiva de las funciones mentales(memoria, orientación, razonamiento, juicio y otras) producidas por diversos tipos de lesiones orgánicas del cerebro.

En el mundo aproximadamente 22 millones de personas padecen esta enfermedad.

Las principales fuentes de conflicto ético en esta enfermedad pueden centrarse en los puntos siguientes:

1. La investigación Clínica.
2. El Diagnóstico.
3. La relación médico paciente.
4. La asesoría legal.

La enfermedad de Alzheimer destruye progresivamente las capacidades cognitivas, incluyendo la memoria y el discernimiento, esto resulta finalmente en una pérdida de todas las capacidades que permiten tomar una decisión. Este diagnóstico no inhabilita para dar consentimiento informado o no. Cuando se ha determinado cuidadosamente que el paciente no es competente para proporcionar su consentimiento por escrito, un sustituto idóneo debe tomar las decisiones relacionadas con las investigaciones a realizarle al enfermo.

Con el desarrollo de la biología molecular se han localizado tres locus génicos para la enfermedad de Alzheimer. De este modo puede realizarse estudio presintomático; y surge la interrogante ¿Es ético informar a un individuo la posibilidad futura de padecer tan devastadora enfermedad?. Por otra parte el no hacerlo podría privarlo de una intervención médica temprana, encaminada a evitar o demorar la presentación de la enferme-

dad; esto último hasta ahora no se ha logrado (11).

### **Enfermedades Autosómicas Recesivas. Diagnóstico Molecular y Prenatal**

La Atrofia Muscular Espinal infantil; también conocida como Enfermedad de Werdnig-Hoffmann, es un grave trastorno neuromuscular de grado variable, progresivo, que se caracteriza clínicamente por la degeneración de neuronas motoras alfa de la médula espinal, esto se traduce en debilidad muscular y desgaste de los músculos la musculatura proximal.

A esta enfermedad neurogenética, de herencia Autosómica Recesiva se le ha estimado una incidencia de 1 cada 10000 nacidos vivos. Se han descrito tres formas clínicas: Tipo I, es la forma de presentación más severa, los síntomas pueden instalarse desde el nacimiento, o inclusive desde la etapa prenatal. Generalmente estos niños mueren antes del primer año de vida.

Tipo II o intermedio; llegan a sentarse, pueden sobrevivir hasta la adolescencia.

Tipo III (conocida como enfermedad de Kugelberg-Welander = representa la forma menos grave, pues los síntomas pueden instalarse en la infancia y hasta en la juventud. Los afectados tienen autovalidismo(12).

Esta enfermedad constituye un ejemplo de Heterogeneidad Alélica, pues, los alelos (formas alternativas de un gen) se localizan en el locus 5q11.2-q13.3.

Se puede estudiar molecularmente para confirmar diagnóstico clínico, y

para diagnóstico prenatal. Si se realiza estudio del haplotipo (Conjunto de longitudes de fragmentos de restricción estrechamente ligados entre sí y con un gen de interés) en una familia donde exista un niño afectado, puede realizarse estudio de portadores(13).

En esta enfermedad el diagnóstico prenatal es una alternativa terapéutica para los padres de un niño fallecido(14).

Hemos visto con frecuencia en consulta de asesoramiento genético, que personal médico que no tiene suficiente información actualizada sobre las posibilidades diagnósticas de esta enfermedad, ha sugerido a los padres de un niño afectado que se separen como pareja. Esto constituye un ejemplo de violación de la ética médica hacia el paciente; que en este caso se trata siempre de una pareja que está esperando de un momento a otro la muerte de un hijo, y se le está agrediendo con la mala información que tiene el médico sobre la enfermedad del hijo enfermo.

### **Detección de portadores y Diagnóstico Prenatal**

#### **Distrofia Muscular de Duchenne/Becker**

Las Distrofias Musculares Duchenne y Becker (DMD/B) son miopatías alélicas debidas a la mutación del gen de la Distrofina, que es una proteína clave en el mantenimiento de la estabilidad de la membrana celular. Esta proteína está presente en diversos tejidos, entre ellos músculo esquelético, liso y cardíaco y en el sistema nervioso central. Se localiza en la

cara interna de la membrana plasmática de la fibra muscular. En la Distrofia Muscular de Duchenne el músculo esquelético y cardíaco tienen poca o ninguna Distrofina. En la DM Becker existe Distrofina pero es funcional parcialmente(15).

La genética molecular de estas patologías es compleja. El gen de la Distrofina está ubicado en el brazo corto del cromosoma X (Xp21). Es el gen más largo conocido hasta la fecha, constituido por 79 exones distribuidos sobre 2,5 millones de pares de bases.(15)

La Distrofia Muscular de Duchenne es una enfermedad neuromuscular infantil degenerativa con herencia recesiva ligada al cromosoma X. Es más frecuente en varones y se le ha calculado una frecuencia de 1/3.500 varones. En su evolución los niños afectados pierden la capacidad para la marcha antes de la pubertad y fallecen por complicaciones cardíacas y/o respiratorias a partir de los 15 años de edad(3)

La Distrofia Muscular de Becker es de comienzo más tardío, evolución más benigna y frecuencia diez veces menor.

Las mujeres con historia familiar, de niños afectados con esta enfermedad, acuden a nuestro servicio solicitando estudios de portadoras y Diagnóstico prenatal. Este se realiza por métodos moleculares, por la técnica de Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR).

No consideramos que el estudio de portadoras en esta enfermedad lleve implícito dilemas éticos. En nuestra experiencia, las madres de los niños afectados son las que informan al resto

de los familiares de las características de la enfermedad y solicitan en nuestro servicio el estudio de portadoras para el resto de las mujeres de la familia(16)

Como en todo estudio de diagnóstico prenatal ; a pesar de que la familia lo solicite, debe explicarse los riesgos propios de los procedimientos obstétricos que se aplicarán. Debe informarse además de la probabilidad de error diagnóstico ,por mínima que esta resulte. Y debe adjuntarse a la historia clínica de la persona a estudiarse, el consentimiento informado para la realización del proceder.

## BIBLIOGRAFIA

1. Thompson & Thompson. Genética en Medicina. 4ta edición, Masson S.A. págs 379 - 393. 1995.
2. G. Hall, Judith. The value of the study of natural history in genetic disorders and congenital anomaly syndromes. *Journal of Medical Genetics*. 25: 434- 444; 1988.
3. Baraitser Michael. The Genetics of Neurological Disorders. Second edition. Oxford University Press. 1990.
4. Bernat James L. Ethical Issues in Neurology. Ed. Butterworth - Heinemann. 1994.
5. Mc Kusick VA. Medical Genetics: A 40 - year perspective on the evaluation of a medical specialty from a basic science. *JAMA*, 270:23351 - 2356. 1993.
6. Mc Kusick VA. Mapping and sequencing the human genome. *N Engl J Med*. 320:910 - 915. 1989.
7. Green ED, Waterston RH. The Human Genome Project: prospects and implications for Clinical Medicine. *JAMA*; 266:1966 - 1975. 1991.
8. Lehmann-Horn F; Jurkat-Rott K. Voltage - Gated Ion Channels and Hereditary Disease. *Physiological Reviews*. Vol 79. No 4: 1317 - 1372. 1999.
9. Martin JB. Molecular Genetics in Neurology. *Ann Neurol*. 34:757 - 773. 1993.

10. Benítez J. Bases Genéticas de la Enfermedad de Huntington. *Neurología* 14 (4): 172 - 179.1999.

11. Llibre R J;Capote G J;Guerra H MA.Consideraciones éticas y sociales en la enfermedad de Alzheimer. *Rev Cubana Invest Biomed.* 18 (1): 54-61.1999.

12. Iannaccone, Susan. Spinal Muscular Atrophy. *Seminars in Neurology.* Vol. 18 (1): 19-24;1998.

13. Acevedo L AM;Zaldívar V T;Moreno F; Hernández-Chico C.Atrofia Muscular Espinal Infantil. Introducción del Diagnóstico Molecular en Cuba. *Rev Cubana Obstet Ginecol* 25(2):128 - 134.1999.

14. Acevedo L AM; Zaldívar V T; Hernández Chico C; Moreno F;Rosich C G;Guerra B R.Enfermedad de Werdnig-Hoffmann.Primer Diagnóstico Prenatal en Cuba. *Rev Neurología* 29 (12):1172-1175.1999.

15. Teijeira S, Navarro C. Distrofinopatías: Concepto y metodología diagnóstica. *Neurología* 9(5):37 - 45.1994.

16. Rodríguez H M; Ferreira C R; Gayol M LA; Luis G RS.Caracterización de deleciones en el gen responsable de la DMD:Su frecuencia en pacientes cubanos.*Rev Cubana e Medicina*,35(2):81 - 86.1996.