

CUERPO

ESTE BEBÉ
TIENE UN 45%
DE OPCIONES
Y ahora... ¿qué?
DE NO LLEGAR
A LOS 50

A close-up, profile view of a baby's face, focusing on the eye and mouth. The baby has light blue eyes and is wearing a small, round earring. The skin is smooth and fair. The background is a soft, out-of-focus light color. On the left side, there are large, stylized white letters 'E' and 'E' partially visible, suggesting a larger graphic or logo.

Rápido e indoloro.

El procedimiento de una prueba genética es muy sencillo: se toma una muestra de saliva (sirve cualquier otra de tejido o fluido, pero esta es fácil y poco invasiva) y se envía al laboratorio donde se extrae ADN de las células. En un mes se obtiene la secuencia completa o parcial. A los datos solo puede acceder el paciente acompañado de un profesional sanitario que sepa interpretar los datos y establecer los tratamientos curativos o preventivos.

¿Estamos preparados para asumir la vida conociendo una información que las técnicas actuales son capaces de predecir, pero para la que no existe una solución? ¿Y si justo el día de su nacimiento le hubieran dicho a sus padres que se enfrenta a una enfermedad futura mortal o incapacitante sin tratamiento conocido? ¿Y si, después, matizaran: “Pero no existe una certeza absoluta, simplemente es muy probable”? La ansiedad, el miedo, las dudas... Es el reverso de una de las grandes esperanzas de la ciencia, el análisis de ADN y su utilidad médica, gigas y gigas de importantísimos datos que vienen a alargar y mejorar la existencia humana, pero sobre los que todavía planean abundantes dudas. Cada vez menos, eso sí, sobre todo desde que en 1990 se dio el pistoletazo de salida al Proyecto Genoma Humano, un monumental trabajo de investigación internacional que concluyó en 2003. Desde entonces, los científicos escudriñan todos los secretos que esconde nuestro genoma y las aplicaciones que ello podría suponer para seguir avanzando en una vía médica muy prometedora: la terapia génica, que consiste en sustituir material genético defectuoso del paciente por otro en buen estado, útil para curar ciertas enfermedades o prevenir su futura aparición en una persona y sus descendientes.

POR EVA VAN DEN BERG

Para lo bueno y para lo malo... no solo las parejas se prometen estas grandezas conceptuales. También el espermatozoide —vencedor de una frenética carrera fraguada en medio de una extrema competencia— y el óvulo que accede a ser fecundado sellan una unión indisoluble que, a diferencia de esos acuerdos humanos, perdurará sí o sí hasta que la muerte los separe. Tras firmar esa asociación biológica indivisa se iniciará la gestación de un nuevo ser y para empezar a construirlo el material genético de ambos progenitores deberá combinarse, conformando un nuevo y exclusivo cóctel presente en cada una de las células del vástago hasta el fin. Una mezcla hecha de ácido desoxirribonucleico —ADN—, que unido a determinadas proteínas erigirá los 23 pares de cromosomas encargados de custodiar durante toda la vida, a modo de almacén, la información genética en el núcleo celular de ese nuevo *Homo sapiens*, codificada mediante unas unidades que llamamos genes. De estos, tenemos alrededor de 20.000, de distintos tamaños. Una cantidad de datos tan colosal que, hasta no hace mucho, ningún humano era capaz de descifrar. Pero la ciencia avanza a una velocidad de vértigo, y lo que ayer era pura *terra incognita*, hoy es un ámbito en frenética ebullición.

Un asunto importante. Y es que, a veces, el ensamblaje genético previo al desarrollo del cigoto (el óvulo fecundado) sufre determinados fallos o mutaciones que pueden afectar al

material genético del óvulo o el espermatozoide, o provocar que el ADN no logre copiarse correctamente. Consecuencias: problemas en el desarrollo y funcionamiento de algún sistema u órgano de diversa gravedad, que pueden ser hereditarios. Para detectarlos es básico recopilar los datos almacenados en esa cantidad ingente de material genético: en 3.200 millones de pares de base nitrogenadas que, cada 3, constituyen los 20 aminoácidos con los que se sintetizan las proteínas que necesitamos para desempeñar las funciones vitales.

¿PARA QUÉ QUIERE TANTA INFORMACIÓN?

Obtener el libro donde se nos define hasta la médula está cada vez más al alcance de todos. Empresas como Made of Genes están especializadas en secuenciar nuestro genoma. Óscar Flores, cofundador de la compañía junto a Miguel Ángel Bru, expone: “Puede ser muy útil a la hora de anticiparse y prevenir futuros problemas de salud, pero está especialmente indicado cuando hay evidencias de antecedentes familiares de enfermedades hereditarias como el cáncer, enfermedades neurodegenerativas o problemas cardiovasculares”. Según Toni Gabaldón, profesor e investigador en el Centro de Regulación Genómica del ICREA (Institutió Catalana de Recerca d’Estudis Avançats), “hay escenarios en que resulta extremadamente útil tener el genoma

SECUENCIAR EL GENOMA ESTÁ ESPECIALMENTE INDICADO EN PERSONAS CON ANTECEDENTES FAMILIARES DE ENFERMEDADES QUE PUEDEN SER HEREDITARIAS, COMO ALGUNOS CÁNCERES





QUEREMOS SER MÁS GUAPOS


Hay tests para saber la compatibilidad genética con su pareja y evitar en lo posible la afección de dolencias a su futuro bebé; para chequear a los donantes de óvulos y semen; para conocer genéticamente a un embrión antes de su implantación en el útero y para, en fin, anticiparse a un destino genético que cada vez más iremos manipulando para disfrutar de una mayor calidad de vida. Ciertamente suena a manipular el sino genético con el que vinimos al mundo, pero ningún comité ético cuestiona el tratamiento de enfermedades específicas. “La mayoría de bioéticos distingue sabiamente entre la terapia génica aplicada a células somáticas (no sexuales) y a las reproductivas o germinales”, explica Laffon. La terapia de células somáticas sigue los mismos principios que las terapias con fármacos habituales, pero los referentes a las células reproductoras son más difíciles de clarificar. Hoy ya es posible librar a la descendencia de

según qué enfermedades genéticas mediante la fecundación *in vitro* y la selección de embriones, y eso no implica demasiadas dilucidaciones éticas. Pero ¿y si lo que se persiguiera es la mejora de la condición genética del individuo, incrementando su esperanza de vida, o su belleza, inteligencia o aptitudes deportivas? Ahí las dudas son tantas, y de tan largo alcance, que mucho lloverá antes de que nos sintamos preparados, como especie, para tomar uno u otro camino en el futuro de esa terapia génica germinal. Como casi todo en la vida, si se acaba haciendo un uso pernicioso de una tecnología tan sumamente prometedora, la culpa, desde luego, no será de la ciencia, sino de aquellos que, como en todos los campos, ven en los descubrimientos provechos que nada tienen que ver con el bien común. Será imprescindible blindar a nivel internacional a los comités de bioética del mundo para que, a modo de test genético, se anticipen a todos esos riesgos que, seguro, muchos intentarán explotar para su conveniencia.

secuenciado. El primero, personas con cáncer: pacientes con el mismo tipo de cáncer pueden albergar tumores muy diferentes y por eso secuenciar las células sanas y las tumorales aporta valiosa información para determinar las mutaciones, lo que puede ayudar a decidir el tratamiento. También es una valiosa herramienta para personas con una dolencia grave sin diagnóstico: su genoma puede ayudar a identificar las anomalías genéticas de una enfermedad rara, lo que permite acceder, en caso de existir, a ensayos clínicos que estén luchando por combatir esa afección”. Además del cáncer, que encabeza la lista, Blanca Laffon, profesora titular de Psicobiología en la Universidad de A Coruña, y coautora del libro *Terapia génica* (CSIC y Catarata), añade otras patologías que hoy tienen más posibilidades de ser resueltas con terapia génica. “En segundo lugar, están las originadas por el defecto de un solo gen, es decir, las enfermedades monogénicas como la fibrosis quística o la hemofilia”, prosigue. “Las causadas por alteraciones en diversos genes, como la esquizofrenia o según qué tipo de diabetes, son mucho más complejas de tratar. Y, en tercer lugar, estarían las enfermedades cardiovasculares y las infecciones”.

En la inmensa mayoría de las veces los tratamientos llegan tarde: cuando el paciente ya presenta síntomas, por lo que, sobre todo, un test de ADN podría ser utilizado para evitar que se desarrolle una enfermedad para la que mostramos preponderancia genética e impedir que la herede nuestra descendencia. Es el caso que se explica en el programa de televisión *El cazador de cerebros*, de La 2 (TVE), conducido por Pere Estupinyà, en concreto en el capítulo *¿Querías saber tu destino genético?*, en el que el paciente Wenceslao Fernández, tras ser diagnosticado de cáncer medular de tiroides, averiguó que su dolencia procedía de una mutación genética que quizá podían tener otros familiares. Mientras que sus hermanas no presentaban esa mutación, sus tres hijas sí: todas la habían heredado. Sabiendo que esa alteración causa cáncer con un 100% de probabilidad a partir de cumplir los 30 años, decidieron, tras pensárselo mucho, practicarles una tiroidectomía o extirpación del tiroides. Las chicas a su vez, cuando quieran tener descendencia, podrán someterse a una fecundación asistida para seleccionar embriones libres de esa mutación y evitar para siempre que el gen siga trascendiendo. Un dato: solo el 5% de todos los tumores tiene un carácter hereditario, según el Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas.

EN LA ENFERMEDAD Y EN LA SALUD. Tener el genoma secuenciado puede orientar al médico sobre cuáles son los puntos débiles, incluso si no tiene ningún problema de salud: a qué podemos ser más propensos y por tanto, en qué aspectos deberíamos cuidarnos más. Pero, atención. El investigador Karel van Wely, del Centro Nacional de Biotecnología del CSIC, advierte que “una secuencia aporta información, pero no es conocimiento. Todavía no sabemos interpretar todos los matices de un genoma, falta mucho para eso”. Sí sirve, sin embargo, para esbozar un cuadro general a grandes rasgos. Al citado presentador de televisión, por ejemplo, le detectaron una tendencia a tener la sangre más viscosa de lo habitual, lo que podría provocar, con mayor probabilidad,

A close-up photograph of a child's face, focusing on the right eye and the open mouth. The eye is a striking blue color. The child's mouth is slightly open, showing the tongue and the inner part of the lips. The skin is fair and has a soft texture. The background is a plain, light-colored wall.

EN INTERNET, ES
FÁCIL COMPRAR
'KITS' DE ANÁLISIS
'ANTILOBESIDAD'
POR SOLO 99
EUROS. LOS
EXPERTOS LO
TIENEN CLARO:
"SON UNA ESTAFA".

BREVE HISTORIA DE LA GENÉTICA (Y LA TERAPIA GÉNICA)

1869

El biólogo y médico suizo Friedrich Miescher analiza restos de pus procedentes de desechos quirúrgicos. Aísla los núcleos de los glóbulos blancos y extrae una sustancia ácida cargada de fósforo a la que denominó nucleína. Hoy sabemos que era ácido nucleico, del que están compuestos el ADN y el ARN.

1919

El bioquímico ruso-estadounidense Phoebus Levene desvela aspectos de la estructura del ADN. En 1930 descubre que es un ácido formado por bases nitrogenadas.



1928

El genetista británico Frederick Griffith experimenta con dos cepas de neumococo, una virulenta y la otra no. Mediante experimentos en ratones comprueba que hay algo que permite transformar las bacterias inocuas en patógenas.

1944

Oswald Avery, Colin Macleod y Maclyn McCarty averiguan que ese algo de Griffith es ADN, que es hereditario y que conforma los cromosomas, los cuales definen el sexo del individuo.



1953

John Watson y Francis Crick, gracias a los datos aportados por Rosalind Franklin, establecen que el ADN es una estructura tridimensional en forma de doble hélice.



Década de los 60

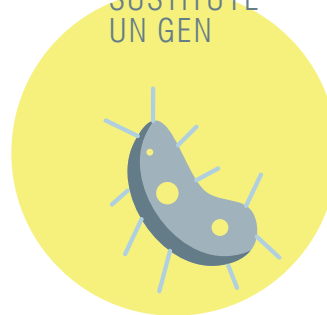
El microbiólogo suizo Werner Arber, junto a los estadounidenses Hamilton Smith y Daniel Nathans, descubre la existencia de las enzimas de restricción o endonucleasas, capaces de cortar y empalmar secuencias de ADN en el tubo de ensayo.

“UNA SECUENCIA APORTA INFORMACIÓN, PERO NO ES CONOCIMIENTO. AÚN FALTA INTERPRETAR LOS Matices DE UN GENOMA”, KAREL VAN WELY

una trombosis, y que necesitaría tomar, en caso de accidente, algún anticoagulante. También le advirtieron de un cierto riesgo a desarrollar tumores, por lo que le aconsejaron controles periódicos, y detectaron que ciertas enzimas que detoxifican el organismo no le funcionaban muy bien, por lo que es algo más vulnerable a factores ambientales como el tabaco o la contaminación. En su genoma, también leyeron una predisposición a tener alto el colesterol malo y bajo el bueno; y que no le conviene tomar paracetamol porque inhibe una reacción química que él tiene “en baja forma”. Los especialistas, tanto Flores como Laffon, están de acuerdo en que conociendo estos rasgos generales se pueden proponer planes de envejecimiento saludable y programas integrales de prevención de determinadas enfermedades, algunos de ellos basados en la dieta, que es lo que se conoce como nutrigenómica. Pero estas pruebas aún están en pañales. “Son incompletas [hay hasta 300 genes implicados en la obesidad y apenas se suelen analizar una decena] y aún no ofrecen resultados fiables”, apostilla Juan Revenga, dietista-nutricionista y autor de *Adelgázame, miénteme* (Ediciones B).

Con contadas excepciones, la terapia génica se halla todavía en fase de ensayos y pruebas clínicas. “Despertó muchas

ASÍ SE SUSTITUYE UN GEN



¿Cómo se envía un gen bueno al interior de los cromosomas de las células dañadas, denominadas células diana? Existen dos medios de transporte posibles. “Uno es por transferencia viral. Es decir, utilizando un virus, que no es más que un fragmento de ADN o ARN confinado en una cápsula proteica que se incrusta en las células para poder reproducirse, ya que no tienen metabolismo propio”, explica Laffon. Lo que se hace es modificar el genoma del virus para que introduzca los genes deseados

(e impedirle que se reproduzca) para una determinada terapia génica. “El virus deposita su material genético en el núcleo de las células a las que infecta”, añade. “La expresión de ese gen hará que se genere la proteína deseada para la terapia, la que el organismo no fabricaba por sí mismo o lo hacía de manera errónea”. Su elevada capacidad de transferencia hace que sea el método más utilizado, aunque implica algunos riesgos. Entre ellos, que se transfiera también el virus no modificado (y por

tanto, patógeno), que se modifiquen también los genes buenos, que las células reproductoras del paciente se vean afectadas o que se desencadenen procesos cancerosos. La segunda forma de transferir ese ejército de salvación genético es mediante métodos físico-químicos, es decir, fármacos en los que el gen que se quiere introducir se integra en una molécula de ADN. Esta vía tampoco está exenta de contraindicaciones: la tasa de transferencia es mucho menor y muchos de ellos son muy útiles para tratamientos *in vitro*, pero no para ser aplicados directamente al paciente. En ambos métodos, los genes que se traspasan pueden o bien integrarse en el cromosoma y, por tanto, sus efectos pasarán a la descendencia de esa célula, o bien actuar de forma externa, también llamada forma episómica.

1966

Edward Tatum, biólogo y químico estadounidense, sugiere que los virus podrían ser utilizados para introducir genes en células escogidas.



1970

El médico estadounidense Stanfield Rogers propone el uso de ADN *bueno* para sustituir al *malo* en el tratamiento de enfermedades heredadas.



1988

Estados Unidos aprueba el primer protocolo clínico para insertar un gen exógeno en humanos. En 1991, Italia hace lo propio.



1990

Se realiza el primer ensayo clínico con éxito relativo en terapia génica a dos niñas de cuatro y nueve años aquejadas de inmunodeficiencia combinada severa, una falta de defensas total que sufren los denominados *niños burbuja*, forzados a vivir en el interior de una cápsula aislados del exterior.

Década de los 90

Las aplicaciones de terapia génica se utilizan cada vez en más enfermedades. En el año 2000, unos 4.000 pacientes habían sido ya tratados con esta terapia en más de 500 ensayos clínicos.

2003

Se aprueban en China los primeros productos de terapia génica para uso clínico.



Lo último

Sin duda, el mayor adelanto de los últimos tiempos: la revolucionaria edición de genes. El sistema CRISPR Cas 9 consiste en una especie de tijeras genéticas con las que se podrá cortar genes indeseados y pegar otros más convenientes.

expectativas hace veinte años, pero tras varios casos de muerte durante determinados ensayos, las empresas farmacéuticas dieron un paso atrás”, observa el investigador Gabaldón. El primer tratamiento que se aprobó en el mundo data de 2003 y fue en China: Gendicine, para el cáncer de cabeza y cuello de útero. Sin embargo, Laffon deja claro en su libro que “es de destacar que fue aprobado sin tener datos de la última fase de todo el ensayo clínico estándar”. Dos años después se aprobó, también en China, el Oncorine, para el cáncer de nasofaringe. La Agencia Europea del Medicamento no aprobó ninguno hasta el 2012, cuando salió al mercado Glybera, “un vector viral modificado para que se pueda utilizar en el tratamiento de la deficiencia de lipoproteína lipasa, una proteína necesaria para descomponer la grasa de los alimentos y evitar que las partículas de grasa se acumulen en la sangre”, se explica en el libro. “Lógicamente, todos los medicamentos o terapias deben pasar evaluaciones que confirmen su eficiencia y seguridad”, confirma Gabaldón. “Primero se prueba *in vitro*, luego en animales y, por último, en humanos. Todo el proceso conlleva varios años, entre 5 y 20 dependiendo del tipo de ensayos clínicos”. En los últimos tiempos, añade, se han centrado muchos esfuerzos en establecer formas más seguras de hacer llegar el gen modificado a las células dañadas. En EE UU, la Agencia del Medicamento (FDA) aún no ha aprobado ningún producto de terapia génica para uso clínico.

BÚSQUESE UN BUEN PSICÓLOGO. ¿Qué pasa si nos hacemos secuenciar el genoma y descubrimos que sufriremos una dolencia para la cual no existe remedio? Tal y como explica el catedrático en Psicobiología de la Universidad de A Coruña Eduardo Pásaro, coautor del libro *Terapia Génica*, esta es una cuestión importante a tener en cuenta, porque puede abocarnos a estados psicológicamente complejos. Miren si no la historia que narra Pásaro, basada en hechos reales: “Al fin conozco mi genoma!”, exclama alguien.

“Me ha costado 900 euros pero hoy puedo leer mi secuencia de nucleótidos, lo más secreto de mi ADN. Sin embargo, las noticias no son agradables: me acabo de enterar de que he heredado una secuencia del gen de la huntingtina, localizado en mi cromosoma 4, con un número de copias excesivo y que en algún momento de mi vida desencadenará el inicio de una enfermedad denominada Corea de Huntington [que implica desde cambios de comportamiento hasta movimientos anormales], para la que no existe terapia efectiva, y de la que difícilmente se puede sobrevivir más allá de los 48 años. Tengo 29 años y mi pregunta es ¿y ahora qué?”.

Esta situación la vivió la neuropsicóloga Nancy Wexler en 1983. Tras ser la primera persona que encontró una técnica para un diagnóstico precoz de la enfermedad de Huntington (que padecía ella y su madre, que falleció de esta dolencia), se planteó si era mejor conocer su propio destino o vivir en la duda el día a día. Afortunadamente, continúa viva, dedicada por completo al estudio de esta enfermedad. Pero muchos otros no han tenido tanta suerte. La cuestión, como plantea Pásaro, es ciertamente un dilema de difícil decisión por las implicaciones psicológicas que conlleva. Cuando no hay terapias efectivas, pero sí diagnósticos certeros, añade: “La vida tiene unas connotaciones singulares y está generalmente sometida a un mal control emocional que conlleva importantes efectos psicológicos. La edad y la personalidad de cada individuo son factores que modularán aspectos como las manifestaciones de negación, miedo, formas de afrontar las cosas, ansiedad, depresión y otros rasgos psicopatológicos que sin duda aflorarán mientras el cronómetro cuenta hacia atrás”. La polémica esta servida: ¿debería trasladarse el conocimiento de nuestra información genética cuando esos avances predictivos, –que no son para nada diagnósticos de absoluta certeza–, no vayan en paralelo con terapias efectivas, o por el contrario, saber lo que nos puede deparar siempre es mejor que desconocerlo? Difícil respuesta. Y usted... ¿qué opina?