

## EL GENOMA HUMANO

**Dr. Néstor Bianchi**

Soy Doctor en Medicina, trabajo en el IMBICE (Instituto Multidisciplinario de Biología Celular), es un Instituto de investigación por convenio CONICET Pcia. de Buenos Aires, está en La Plata y dentro del IMBICE tenemos un grupo que se llama GELET que es un grupo de estudio de aspectos legales y éticos en genética. Voy a hablar del proyecto genoma humano enfatizando los aspectos vinculados con esto, con la parte legal y con la parte ética. El proyecto Genoma Humano se inicia a fines de la década del 80, ya por el 88 cuando el Congreso de E.E.U.U. empieza a adjudicar 100.000.000 de dólares anuales al Depto de Energía. Es interesante, porque es la misma institución que financió el desarrollo de la bomba atómica y la misma institución que después de las dos explosiones en Japón siguió toda la evolución de las poblaciones japonesas que habían sobrevivido a la bomba atómica, y se dedicó durante todos esos años a estudiar la incidencia de mutaciones y enfermedades genéticas originadas por radiaciones, por lo tanto apoyar el proyecto Genoma Humano fue una continuación de esto y fue un proyecto de interés estratégico para los EE.UU. Las metas del proyecto fue secuenciar el Genoma humano, que son 3,2 giga, equivalentes a 3.200 millones de base para el conjunto aploide. Identificar el 90% de los genes, que ya estaba hecho para el 2000; en el 2003 ya estaba el 95% del genoma secuenciado y lo que queda por hacer son zonas del genoma que son dificultosas de secuenciar por su estructura. Facilitar el acceso a la secuencia, ya en el 2001 estaba muy bien organizado, no hay facultativo ni persona que no tenga acceso a la secuencia del genoma a través del sistema de internet, están al alcance de todos y eso es de gran utilidad, tanto para la tareas de investigación como para las tareas asistenciales; simplificar y abaratar la tecnología es una cosa que está en continuo desarrollo, y es evidente que en este momento se ha simplificado, se ha abaratado. En este momento contamos con reacciones que nos permiten estudiar casi la totalidad de la expresión del genoma que tiene el ser humano en una única reacción, que son los micro ordenamientos y por último establecer normas éticas y legales. Los países desarrollados han destinado parte del dinero de los subsi-

dios que van a la investigación, para que se estudie el impacto ético y legal que producen en sus sociedades los adelantos que se hace con todo este conocimiento. Argentina no ha hecho grandes aportes al proyecto genoma humano pero tiene la posibilidad de aplicar los datos y las técnicas con relativa rapidez en medicina; pero tampoco ha hecho una gran aplicación ni ha tenido grandes subsidios para estudiar los aspectos éticos y legales que se adaptan a las tradiciones, costumbres y hábitos de nuestra sociedad, por lo tanto es un campo abierto a la investigación, y en este sentido el CONICET nos ha dado para este grupo GELET un subsidio para llevar a cabo estudios sobre dichos temas.

Gracias al proyecto genoma humano sabemos ahora que el “homo sapiens” tiene entre 30.000 a 38.000 genes, si bien esto todavía está en discusión, pero estamos seguros que no son los 50 a 100.000 genes que pensábamos antes. Cuando uno lo compara con las bacterias que tienen 1300 a 5500 genes, la levadura 6000 genes, la drosófila alrededor de 13600 y todos los demás mamíferos que tienen alrededor del mismo número de genes que el hombre, nos ayuda a ser modestos en términos de cantidades de genes; es decir que la variabilidad o la especificidad de una especie, incluyendo la nuestra, no está dada tanto por el número de genes como por el funcionamiento y la regulación de unos pocos genes que hacen a la diferenciación de la especie, en torno de la diferencia entre los grandes primates y el hombre, no está en más de 3 a 5% de los genes y esos 3 a 5% de los genes hace que tengamos las particularidades propias del ser humano. De estos 30 a 38.000 genes, alrededor de una tercera parte son aquellos genes en los cuales sabemos sus funciones, que están vinculados con algún tipo de enfermedades; y de 1616 genes se sabe cuál es la mutación específica y se tienen los tests para relacionar la mutación con un determinado tipo de enfermedad. (Dato al día de hoy, Septiembre 2005).

Si nosotros tomamos al individuo que establece su genoma, que es el momento de la concepción, unión del espermatozoide con el ovocito; a partir de allí hay genoma, salvo que aparezca una enfermedad. Está establecido, es fundamental entender que el resultado del individuo, del fenotipo del individuo normal o patológico, es la resultante de una interacción entre el genoma y el medio ambiente. Eso es fundamental; es tan así que si tomamos un caso extremo, como son por ejemplo los mellizos homocigotas, que son aquellos mellizos exactamente iguales entre sí, porque en la primera división del óvulo fecundado se separan las dos células totipotentes y cada una genera un individuo que es uno clon del otro, es decir un experimento de clones que hace la naturaleza, hay diferencia, por ejemplo; no tienen las mismas impresiones digitales, incluso está demostrado poblacionalmente que si un grupo de mellizos homocigotas crece en una condición socioeconómica baja, tiene mayor

riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares que hermanos que fueron separados y crecieron en condiciones socioeconómicas buenas. Hay un estudio hecho en 82 parejas de individuos homocigotas que fueron separados y colocados en distintos medios sociales y la incidencia de enfermedades cardiovasculares es superior a los que vivieron en sociedades con un nivel socioeconómico bajo. Vamos al otro extremo. Hay un accidente automovilístico o de avión ¿qué tienen que ver los genes? Si consideramos el hecho de quien maneja puede estar influenciado por algunos aspectos psicosomáticos; pero tomamos al individuo que padece el accidente; en el accidente no tiene nada que ver los genes pero sí, en la recuperación del paciente. Tienen que ver mucho los genes para salir del estado de shock, para compensar los problemas que el individuo tenía por causa del accidente. Este concepto es importante porque el hecho de pensar que todo está ya inscripto en los genes es determinismo, y gracias a aceptar las doctrinas del determinismo o no tenerlas en cuenta, el gobierno de Reagan canceló todos los beneficios sociales para las escuelas diferenciales por minusvalía psicosomática, porque consideraba que si todo estaba dado en los genes no valía la pena que el Estado invirtiera dinero en escuelas diferenciales, o que los padres hicieran una educación especial cuando la cuestión no se podía mejorar. Si se va hacia el otro extremo, de que todo depende del medio ambiente, y que incluso el medio ambiente puede influenciar en los genes para que algo se transforme en hereditario, uno podría decir, bueno, esto pasa porque las radiaciones producen mutaciones que se transmiten, eso es determinismo y el determinismo puro es lo que apoyó el gobierno de Stalin y afirmó el genetista, Lisensco en la Unión Soviética porque suponía que dándole al hombre un ambiente adecuado, se desarrollaba en buenas condiciones e incluso lo fijaba en sus genes. El resultado de eso fue que la URSS quedó atrasadísima en el área de Genética Molecular, porque todo lo que no coincidía con las opiniones de Lisensco, que llegó a ser el Presidente de la Academia de Ciencias de URSS, era descartado.

Si uno acepta que el genoma y el medio ambiente son los que intervienen en el fenotipo, uno tiene que aceptar que la enfermedad es la ruptura del equilibrio en la interrelación entre genoma y el entorno en el cual se desarrolla el individuo.

Y si uno considera los distintos tipos de Medicina, cuando tenemos un paciente, vamos a la medicina convencional, la medicina curativa que existe desde que el hombre es hombre y sus brujos trataban de corregirles sus deficiencias. Si ahora vemos, a partir de fines del siglo XX y comienzos del siglo XXI, que la importancia del ambiente como elemento para prevenir las enfermedades; como la Medicina Preventiva, cloacas, agua corriente y a la medicina, laboral que hace un entor-

no adecuado para disminuir los riesgos, la medicina del trabajo. Pero ahora entramos en una nueva etapa que es la posibilidad de saber cuánto genes tenemos, tenemos herramientas para ver la importancia de las mutaciones genéticas en el desarrollo de una enfermedad, y eso nos lleva a que podemos usar un test que nos permite predecir el riesgo de padecer una enfermedad antes que la enfermedad aparezca, eso es lo que se engloba como Medicina Predictiva; y si ahora hacemos un estudio poblacional utilizando determinados tipos de test para predecir el riesgo de una población a padecer enfermedades, tenemos la Epidemiología Genética Predictiva y vamos a ver que es importante en la incidencia de enfermedades por la mezcla génica. Ejemplo: es baja la incidencia de X frágil de distrofia miotónica y de cualquier enfermedad por aumento de tripletes en los africanos, porque estas enfermedades se producen si hay un triplete, 3 bases que se antiplifican una cantidad de veces superior a la esperada, y eso produce inactivación de un gen y se expresan en forma dominante; los africanos de base tienen menor cantidad de repetido de las que tenemos los europeos, entonces tienen menor incidencia en enfermedades por repeticiones de tripletes, por expansión de tripletes.

Tenemos entonces el individuo sano, el individuo que se siente bien, que no tiene una patología evidente en el fenotipo que, por lo menos en los análisis de rutina no encontramos nada patológico. Tenemos el individuo portador, el individuo que por las técnicas tradicionales, estudio genealogía mediante historias clínicas, sabemos que lleva un gen recesivo que no le produce a él ningún tipo de alteración en el fenotipo pero que es capaz de transmitirla a la descendencia. Tenemos el individuo enfermo cuando adquiere su desequilibrio entre genoma y entorno, pero ahora tenemos una nueva categoría de individuo; el individuo no enfermo que es individuo que todavía no padece la enfermedad desde del punto de vista clínico, pero en el cual mediante test diagnóstico podemos predecir el riesgo de padecerla, en algunos casos este riesgo es altísimo, llega al 100 por 100 y en este caso la influencia del medio ambiente es retrasar la aparición en el tiempo de la enfermedad, en otros casos el riesgo puede ser menor y hay formas, en este momento, que nos permiten todos estos test para estimarlo.

Hay unas cromosomopatías y una talasemia puestas exclusivamente como ejemplo de cosas que están ya condicionadas al momento de la concepción, que las tiene también por lo menos en el genoma, incluso en el fenotipo en el feto y que se hacen presentes desde el momento del nacimiento o incluso antes, en el fenotipo o poco después, como es el caso de las diginesias gonadales donde muchas veces pasan desapercibidas pese a que la alteración está, pero pasan desapercibidas hasta la

pubertad que es el momento en el cual uno ve que hay una alteración en el desarrollo de la función sexual del individuo.

Y hay otras que también, establecidas desde el momento de la concepción y que van a aparecer ya en la época adulta, incluso cuando el individuo está llegando a la senectud, como es el caso de la enfermedad de Alzheimer; ¿cuándo está indicado hacer un test diagnóstico y cuándo no está indicado hacer un test diagnóstico pre natal y qué importancia tiene este tipo de enfermedades? Esto lo vamos a mencionar ahora en forma somera en cuanto a los seguros de vida, es decir qué sentido tiene hacer un diagnóstico de enfermedad de Alzheimer pre natal. Hay formas de Alzheimer, por lo menos tres mutaciones que generan Alzheimer en edades relativamente tempranas, alrededor de los 60 años y que son dominantes, y para el Alzheimer habitual, el esporádico o con carga familiar tenemos formas de establecer el riesgo mediante tests que son relativamente simples, ¿Qué sentido tendría hacer diagnóstico pre natal de esto? ¿Qué obra social cubriría un diagnóstico pre natal de esto, cuándo hay que hacer un diagnóstico de Alzheimer? Son cosas que quedan abiertas para la discusión para hablar cuándo se deben hacer este tipo de test.

Estas enfermedades que aparecen en el adulto, pero que ya están en el individuo no enfermo desde el momento de la concepción; son enfermedades que son de sumo interés para los seguros de salud, para los seguros de vida, para las aseguradoras de riesgo de trabajo. La pregunta es: ¿tienen derecho o no tienen derecho a tener este tipo de información para medir el riesgo y fijar la prima? En Argentina y en Inglaterra, dos países que están puestos como ejemplos, porque prácticamente todo Latinoamérica está en la misma situación; tenemos el principio de solidaridad social. Si Uds. son empleados del Estado o si son empleados de una empresa privada y pertenecen a un gremio, directamente les descuentan de su sueldo una suma para seguros de salud, ya sea la obra social que tiene el gremio, ya sea la obra social que tiene el Estado. En ese caso, nunca le piden a Uds. que informen qué tipos de enfermedades han tenido en la familia ni que se sometan a un examen médico, aquí no tiene ningún sentido; pero en EE.UU. (e incluso en Argentina), existen las contrataciones que se hacen a través de un sistema de mutualidad, ¿qué significa esto? Que se ve el riesgo que tiene un individuo de padecer una enfermedad y en base a eso se le fija la prima; estas no son sociedades de beneficencia, entonces si uno engaña a la sociedad ocultando datos, si pasan muchos individuos que engañan a estas aseguradoras de salud, terminan encareciendo la prima de todos; la empresa tiene que seguir ganando dinero, entonces si le cobran una cuota baja a individuos que tienen un riesgo alto de pa-

decer una enfermedad en edades en que todavía son productivos, la cuestión hace que se encarezca el promedio del costo de salud.

Algunas de las enfermedades en las cuales tienen interés estas empresas son: la corea de Huntington, la enfermedad de Alzheimer temprana, la poliposis colónica familiar que lleva al cáncer de colon hereditario, la neoplasia endocrina múltiple, la distrofia miotónica, el riñón poliquístico y el cáncer de mama y varios otros cánceres hereditario; no los esporádicos, sino los hereditarios que pueden ser de interés de las aseguradoras de vida porque eso permite medir un riesgo y fijar una prima. El argumento que estas aseguradoras ponen es que si al individuo le pueden tomar la presión, le pueden pedir análisis de rutina, le pueden hacer una historia clínica para medir riesgo, ¿porqué no pueden pedirle test de este tipo o porqué si el individuo hizo los tests para averiguar su riesgo tiene que ocultarlo?. De todas maneras en EE.UU. el 8 de febrero del año 2000, Clinton firmó un decreto por medio del cual se prohibía a la Administración Federal usar o solicitar datos genéticos para empleos, es decir, prohibió por lo menos para los empleados públicos de los EE.UU., que se utilizaran los datos genéticos para las aseguradoras de vida. Esto se sigue discutiendo, ya no al nivel de los empleados públicos de EE.UU. sino, a nivel de los privados y todavía no hay una decisión tomada acerca de si en estos sistemas de mutualidades de seguros de salud deben o no deben utilizarse los datos que el individuo tiene acerca de su estructura genética. ¿Cuál es la situación en la Argentina? Si tomamos la Constitución argentina del 94, en el artículo 16 ratifica los términos de la Constitución de 1890. “la Nación Argentina no admite prerrogativas de sangre, ni de nacimiento; no hay en ella fueros personales ni títulos de nobleza”. Cuando en 1890, se hablaba de prerrogativas de sangre y nacimiento, y lo vemos ahora en el 94, es obvio que estamos hablando de genética, sin ninguna duda es eso lo que quiere significar y además dice: ...”Todos sus habitantes son iguales ante la Ley y admisibles ante los empleos sin otra condición que la idoneidad, la igualdad es la base del impuesto y de las cargas públicas...”

En 1994, Uds. recuerdan cuando se hizo la Convención en Santa Fe, uno de los que iba a la Convención era el Dr. Matera, en esa época el presidente de la SECyT y era el interventor del CONICET. Nos acercamos a él y le planteamos que propusiera un cambio en el Art. 16 que dijera: “La Nación Argentina no admite prerrogativas genéticas o hereditarias”, sería el texto más o menos igual, lo cual sentaba una modernidad en la Constitución, lo cual fue muy bien tomado por el Dr. Matera; lamentablemente falleció antes de que se hiciera la Convención de Santa Fe y esto no fue tratado.

De todas maneras pienso que estos datos que tenemos en la Constitución hacen que podamos litigar en casos que, por una cuestión genética nos hagan una discriminación en la aceptación en un trabajo, una discriminación dentro de la sociedad. Está puesto en la Constitución con otras palabras, pero está puesto. Cuando uno ve los estudios de tipo poblacional, hay algunas que tienen características particulares por las cuales son poblaciones testigos, en las cuales se hacen estudios genéticos de determinados tipos de enfermedades. Las que considero son los tres ejemplos característicos sobre los cuales se toman las demás. En la Isla de Tristán Da Cuna hay aproximadamente unos 300 habitantes que en este momento, con un nivel de homocigocidad alto por co sanguinidad hay una alta incidencia de asma, por lo cual hay un gran interés de varias empresas, entre ellas la que financia estos estudios para el de los genes que están induciendo el asma. En Islandia, que tiene una población de 300.000 habitantes, está poblada desde hace más o menos unos 6.000 años, derivan de poblaciones nórdicas, tiene registro genealógico de todos sus habitantes y le interesa al gobierno fijar políticas en base a las enfermedades que tienen impacto genético más comunes, por lo cual el gobierno por un convenio privado con Decot Genetic, que es una empresa farmacológica; ha hecho el estudio genético de toda su población para fijar las pautas de medicina preventiva del futuro y de cómo invertir el dinero. En principio lo hacían todos y solamente no lo hacían los que se negaban. Esto fue sumamente criticado cuando ya prácticamente el estudio estaba terminado, porque Decort lo financia al estudio por intereses farmacológicos; en este momento lo siguen haciendo pero solamente para aquellos individuos que aceptan hacerlo. El individuo tiene el derecho a rechazar a participar del estudio. Hay países dónde se estudian determinadas tipos de enfermedades porque tienen buenos registros. Otro laboratorio, ha hecho un convenio a partir del año 98 con el Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires y con la Fundación Campomar, para financiar estudios de las causas genéticas de determinados trastornos neuropsiquiátricos. LA cuestión es que no hay consentimiento informado.

¿Por qué están interesadas las empresas farmacológicas en este tipo de estudios? Estamos evolucionando hacia lo que mencionó el Dr. Gadow que es la Medicina Personalizada, no la medicina por enfermedad, sino la medicina por enfermo, y esto ha cambiado totalmente las condiciones de investigación de medicamentos de las empresas farmacológicas. En primer lugar han bajado los costos, las empresas farmacológicas sub contratan laboratorios de investigación, cotizan en bolsa y se hacen tests genéticos para investigar las mutaciones que dan las formas clínicas o que generan las enfermedades y sus formas



clínicas; si todo anda bien las acciones suben, si todo anda mal la empresa se cierra. Son empresas robotizadas, con pocos empleados donde hay poca influencia de huelgas, salarios, etc., de tal manera que el costo de generar un nuevo medicamento ha bajado por lo menos 10 veces por sobre los costos clásicos.

Si consideramos la terapéutica de enfermedad que es la clásica, supongamos que tenemos un panorama de individuos 1, 2, 3 que padecen la misma enfermedad. El médico por los datos que tiene de la literatura y su experiencia personal elige una droga que es la que considera que va responder mejor y sucede que algunos responden, en otros no y otros incluso tiene efectos indeseables, el médico cambia la droga; y va a usar otra que le da buena respuesta a alguno de los que no respondían o va a una tercera droga; y este sistema de acierto y error continúa hasta que se encuentra la medicación apropiada o el enfermo se muere. El resultado de esto, además de que se muera una cantidad de pacientes que quizás no debería haberse muerto, es el hecho de que encarece el costo del estudio, encarece el número de test diagnóstico que hay que hacer.

En la Medicina Personalizada, el sistema es otro. Se hace un estudio genético de los individuos y se ve que el individuo 1 tenía determinados genes para los cuales está aconsejado utilizar una determinada droga que ha sido diseñada para las alteraciones funcionales que producen esos genes que llevan a un tipo de enfermedad; para otra forma clínica de la misma enfermedad se ve que hay otro tipo de mutaciones, que hay otra alteración funcional y se elige la droga 2 o la droga 3 con lo cual ya se da una droga en forma personalizada, y eso insensiblemente está pasando a la medicina diaria. Muchos de estos diagnósticos, porque hay que hacer diagnósticos masivos, se hacen en el país y otras veces se envían afuera; lo cual trae toda una serie de complicaciones legales, la autorización para la salida de material biológico. En caso de mala praxis, ¿quién es el responsable? Todavía no hay leyes internacionales cuando un país manda a hacer test al exterior y hay un problema de un test mal hecho y la mala praxis pueda sancionarse a través de las leyes al individuo que está en el exterior, entonces generalmente termina pagando el médico que tomó la muestra en el país.

¿Qué tipo de búsquedas genéticas se hacen? En primer lugar, búsqueda de mutaciones en genes candidatos, uno tiene una enfermedad y ya sabe, sospecha que determinados genes pueden estar influenciando la enfermedad, entonces se busca la mutación en esos genes, pero eso condiciona a que si hay mutaciones en otros tipos de genes, se pierden estos genes, entonces yo les decía que en estos momentos tenemos estas técnicas de micro raid que permiten estudiar 25-30.000 genes, la forma de expresión de estos genes en una única reacción, entonces lo



que se está haciendo es elegir poblaciones adecuadas, elegir enfermedades dentro de esas poblaciones y hacer un estudio de los genes que se expresan bien o mal en las enfermedades que uno está estudiando. Cuando encuentra un grupo de genes que se expresan mal y que están vinculados con la enfermedad, se pasa a buscar las mutaciones que generan ese ácido ribonucleico alterado, y de esa manera tenemos la identificación de una cantidad de enfermedades por sus genes y de formas clínicas de la enfermedad. ¿Cuál es el problema fundamental de este tipo de medicina personalizada?. Depende de que la gente o las instituciones no tienen como pagarla; porque, enfermedades como el paludismo en África sobre la que no se investiga; se hallan nuevas drogas accidentalmente, pero no hay un proyecto de investigación de producción para nuevas drogas; tampoco lo hay en Chagas y éstas son las que deben ser subsidiadas por el Estado, y el Estado puede o no subsidiarlas de acuerdo a que tenga o no el dinero y tenga un proyecto para apoyar dicha investigación, entonces queda en los países pobres una gran cantidad de enfermedades que son propias de esos estratos sociales de esos Estados que no tienen medios.

El último bloque tiene que ver con algunos de los problemas de enfermedades vinculadas con las condiciones étnicas, los aspectos políticos vinculados con la estructura étnica y las mezclas genéticas que tienen los distintos individuos. En la actualidad contamos con métodos moleculares relativamente exactos para medir mezcla étnica a nivel individual y poblacional. Empleando estas técnicas hemos podido determinar que la población de la ciudad de La Plata tiene aproximadamente un 40% de mezcla Amerindia y un 10% de mezcla Africana. Por otra parte el nivel de mezcla Europea de diversas poblaciones indígenas de Sudamérica y Norteamérica varía de un 10 a un 60%. Estos hallazgos indican que es irreal pensar en poblaciones étnicamente puras y que tampoco puede establecerse un nivel de mezcla génica que delimite que es y que no es Amerindio. Otro tanto sucede con los aspectos culturales. La colonización de América por los españoles significó el empleo del idioma español como medio de comunicación universal entre tribus con distintas lenguas, la aparición del idioma escrito, la incorporación de la rueda como forma de transporte, la entrada al continente Americano de cultivos (p.ej.; cacao, trigo, soja) y enfermedades (eruptivas, viruela, etc.) de origen europeo y la exportación de América a Europa de cultivos (p.ej.; papa, maíz) y enfermedades (sífilis). En consecuencia, el retorno al origen Amerindio intacto que preconizan algunos movimientos políticos indígenas como el de Felipe Quispe en Bolivia o el de Ollanta Humala en Perú son utópicos tanto desde el punto de vista biológico como cultural. Una vez que una situación estable se altera bruscamente por una crisis, se llega, a través del tiempo,

a una nueva situación de equilibrio sin retorno a la situación original. Esto es así tanto en biología, como en política o en economía, y creo que los argentinos tenemos una buena experiencia en los dos últimos casos.

## **Preguntas y discusión a la exposición del Dr. Bianchi**

**Dr. Enrique Gadow:** Muchas gracias Dr. Bianchi. Como siempre el Dr. Bianchi es un generador de opiniones. Seguramente se podría haber centrado en aspectos metodológicos del genoma humano a nivel molecular extremadamente complejos, pero quedaría un enfoque que creo que es un enfoque apto para generar comentarios, discusiones, preguntas en el auditorio.

**Académico Jorge Manrique:** Muchas gracias Dr. Bianchi por la magnífica exposición. Yo confieso, creo que me acompañan aquí muchos de los que están presentes, que me he desayunado en algunos aspectos que desconocía. Sin duda alguna, lo que se está hablando está mostrando un cambio tremendo en la parte práctica de la Medicina, no digamos en los campos investigativos, que siempre están abiertos a la novedad. Me refiero a la parte práctica, porque todo esto de alguna manera termina con test diagnóstico y con medidas terapéuticas, sino no tendría objeto la investigación, sería estéril en sí misma. De manera que planteo que todo esto significa que es necesario que las nuevas generaciones médicas tengan una formación diferente a la que yo recibí, en la que la Genética era una cosa que se hablaba románticamente de Mendel y de las mosquitas y nada más, eso era todo, parecía una cosa muy interesante, muy bonita, pero no tenía ninguna consecuencia. Así que yo creo que lo primero es eso, habrá que formar a los chicos de otra manera y pregunto yo, ¿en este momento, el médico que está en plena batalla, cómo hace? ¿Cómo pasa desde la medicina convencional a la complicación que significan los estudios genéticos especiales, cómo hace, cómo selecciona, quién lo ayuda en eso?

**Dr. Néstor Bianchi:** Durante la última década se ha avanzado considerablemente en la decodificación del genoma humano, y en el conocimiento de la estructura y funcionamiento de los genes. Como resultado de los adelantos resultantes del Proyecto Genoma Humano (PGH) se ha originado una nueva rama de la Medicina: la Medicina Predictiva, la cual se ocupa de individualizar desde la concepción en adelante la existencia de mutaciones que generarán desórdenes o en-

fermedades en diversos momentos de la vida del individuo. Estas predicciones de enfermedad son muy exactas en las enfermedades por anomalía de un único gen (enfermedades monogénicas) y de una exactitud variable en el caso de enfermedades que dependen de la acción combinada de distintos genes (enfermedades poligénicas) y de la interacción de estos genes con el ambiente. Durante el período que media entre la concepción y la expresión de la enfermedad hereditaria, el individuo es identificado como: “enfermo eventual”, “persona no-enferma” o “enfermo saludable” lo cual enfatiza la contraposición de estos casos con los casos de “individuo enfermo” e “individuo sano”. El enfermo eventual o no-enfermo se diferencia del portador en que el genoma del portador contiene un gen normal dominante (alelo normal) y un gen mutado recesivo (alelo mutado) que no produce desórdenes en el portador pero que puede ser transmitido a la descendencia con una probabilidad de 0.5 (cada descendiente puede recibir el alelo normal o el alelo mutado). Para que un descendiente padezca la enfermedad ambos progenitores deben ser portadores y el descendiente debe recibir el gen mutado por vía paterna y materna; la probabilidad de que esto ocurra es  $0.5$  (vía paterna)  $\times$   $0.5$  (vía materna) =  $0.25$ . En estos casos el descendiente que padecerá la enfermedad hereditaria es un enfermo eventual o no-enfermo durante la etapa de su vida que no la padece. La forma tradicional de diagnosticar un portador era contar con una genealogía informativa. Los métodos moleculares nos permite la individualización directa de los genes mutados sin necesidad de recurrir a la información familiar

También, gracias al PGH han habido considerables avances en el campo de la Farmacogenética y la Farmacogenómica y se esta evolucionado rápidamente de una “terapéutica de enfermedad” a una “terapéutica del individuo enfermo”. Los adelantos de la Genética Médica no han sido incorporados al curriculum regular de pregrado de nuestras Facultades de Medicina pues requieren de especialistas y profesores con sólidos conocimientos de Genética Molecular y Medicina Clínica, los cuales, debido a las deficiencias curriculares no son formados por nuestras casas de estudio, con lo cual se cierra un círculo vicioso. Esta deficiencia se corrige en parte por los cursos de postgrado.

**Dr. Enrique Gadow:** Quería hacer un comentario con respecto a la pregunta del Dr. Manrique. Trato de evitar poner un aditamento a la medicina, yo no creo que haya una medicina genética. La Medicina es una sola, la medicina que aprendimos todos aquí, y a la cual nos adherimos en todos sus aspectos desde el punto de vista de beneficio, de evitar el mal etc. Lo que sí hay cambios, por eso mostré lo de Vesalio; hay cambios en esos aspectos, es decir: antes era una medicina anato-

mista, nosotros teníamos que recordar, memorizar aspectos morfológicos, hoy todavía no entendemos porque debimos memorizar tantos aspectos morfológicos, ahora se pasó de lo morfológico a lo molecular; es decir el mismo concepto que tenía Vesalio desde el punto de vista de indagar en el hombre, hoy se lo indaga a nivel molecular, es un nuevo enfoque que por supuesto tiene muchas ventajas y plantea sin dudas interrogantes. Estos aspectos moleculares se deben asociar a aspectos psicosociales y éticos, lo molecular con lo psicosocial y con lo ético sin duda va a ser la medicina que vamos a practicar durante este milenio, y lo molecular ha llevado a que, el Dr. Bianchi, por ejemplo trabajara en aspectos que antes no imaginábamos. Los antropólogos se basaban en observaciones directas de cosas y hoy hay una antropología molecular en la cual el Dr. Bianchi, yo sé que es muy modesto, tiene publicaciones muy importantes.

**Dr. Enrique Beveraggi:** Hoy hay muchos estudiantes que son los que van a estar inmersos en este problema, por lo tanto estoy muy contento que esto motive a los que van a enfrentar la Medicina de una manera muy distinta a la que enfrentamos nosotros. Cuando Ud. se refirió a las enfermedades genéticas en las que podríamos empezar a trabajar, parte del Alzheimer, hay dos que en los cuales estoy particularmente interesado. La enfermedad de Lynch, cáncer de colon, poliposis; y el cáncer de mama. Entonces, esto va a ir de la mano de que el país tenga, algún día, un Registro Nacional de Tumores que permita estudiar estos temas, y llevar la investigación a lugares que se sabe de la prevalencia de tal enfermedad.

**Dr. Néstor Bianchi:** Creo que lo que dice el Dr. Beveraggi es importante y al respecto voy a dar un ejemplo. Uno de los temas de investigación de mi grupo durante el último quinquenio es la presencia de unos marcadores genéticos muy especiales en el cromosoma Y. Cuando el individuo los tiene nos permite predecir que tiene un riesgo alto de padecer un cáncer de testículo (2 a 5 veces el riesgo promedio de la población). Para efectuar estos estudios es necesario contar con un diagnóstico histopatológico confiable de la forma de cáncer testicular. En Argentina son pocos los servicios donde el diagnóstico histológico del tumor testicular se ajusta el estándar internacional. Generalmente el tumor se identifica como “seminoma” o “no-seminoma” sin tener en cuenta que hay por lo menos cinco variedades diferentes de “no-seminoma” y que gran parte de los tumores de células germinales derivan de un proceso precanceroso denominado “carcinoma in situ” el cual esta presente en los túbulos testiculares desde la 8ª semana de la vida intrauterina. Para obtener material de casos con diagnóstico patológi-

co, estudios clínicos y de laboratorio completos hemos debido recurrir a colaboraciones con colegas de Finlandia y de Noruega y con un par de servicios de Argentina que cumplieran con las normas internacionales. El tener un Registro Nacional de Tumores confiable en Argentina sería un adelanto para poder tener estadísticas creíbles y datos fidedignos.

**Dra. Graciela Moya:** (Médica especialista en Genética). Quería agradecer al Dr. Gadow la organización del simposio y la charla del Dr. Bianchi y hacer un comentario sobre el tema del seguro. En Capital Federal hay una Ley, la Ley 712, del patrimonio genético que evita la discriminación genética, fundamentalmente para los diagnósticos predictivos. Inglaterra tiene y también Irlanda para los seguros privados. Además de 360.000 libras para estudios genéticos para 7 enfermedades, todas las que Ud. mostró. El tema en discusión es que no son enfermedades que se originaron ahora, ya ellos las han venido cubriendo previamente, sólo que ahora las pueden diagnosticar y discriminar a las personas.

**Dr. Néstor Bianchi:** Estoy al tanto de la Ley de Garantías del Patrimonio Genético Humano la cual protege la información genética para que solo su titular pueda manejarla y disponer de su difusión. Esta ley fue presentada por Oscar Mascariello y sancionada por la Legislatura de la Ciudad de Buenos Aires en el 2001. Además, la Provincia de Buenos Aires tiene en vigencia la Ley 11.044 sobre “Investigación en Salud”, promulgada el 26 de Diciembre de 1990, la cual reglamenta las actividades de experimentación biomédica. Otro aspecto que a menudo no se tiene en cuenta es que el Artículo 16 de la Constitución Argentina establece: “La Nación Argentina no admite prerrogativas de sangre, ni de nacimiento; no hay en ella fueros personales ni títulos de nobleza. Todos sus habitantes son iguales ante la ley, y admisibles en los empleos sin otra condición que la idoneidad. La igualdad es la base del impuesto y de las cargas públicas (sic)”. Resulta obvio que la referencia a “prerrogativas de sangre o de nacimiento” debe interpretarse como “prerrogativas de constitución hereditaria”. En consecuencia dicho Artículo de la Carta Magna es una herramienta poderosa de protección del individuo por discriminación de causa genética.

**(Voz femenina, no se identifica).** Quería preguntarle al Dr. Gadow. Ud. mencionó que por año aproximadamente más de 4 millones de niños nacen con problemas genéticos y que el 90% de esto se da en los países en desarrollo y solamente el 19% en los países ricos. ¿Por qué qué pasa esto? Las implicancias más o menos ya las conocemos pero... quisiera saber la causa. Gracias.

**Dr. Enrique Gadow:** Muy breve, yo no dije enfermedades genéticas, dije defectos congénitos. Algunos son de causa genética, otros pueden ser de causa ambiental y otros pueden ser desconocidos. Y la razón por la cual el 90% nace en países pobres o en vías de desarrollo, para denominarlo de alguna forma, es porque la mayoría de los habitantes del planeta viven en países en desarrollo.

**Dr. Héctor Torres:** (Académico en Medicina). Yo arrastro, no por causas genéticas, sino por causas ambientales, ciertos defectos en mi educación. A mí me enseñaron que nuestra población es fundamentalmente europea, somos todos “blanquitos”; por favor no interpreten que yo planteo un contexto racial en lo que estoy diciendo, pero tu estudio que citaste muy rápidamente en el área de La Plata y un estudio con cierta similitud en el área de la Ciudad de Buenos Aires de Daniel Corach, dicen lo mismo; nuestra población no es europea como nos lo han dicho sino que tiene un componente indoamericano importante e incluso tiene algún componente africano. Me gustaría saber si hay algún estudio que, es demasiado corto el tiempo pero uno puede sacar alguna idea, ¿a qué velocidad está cambiando esto? ¿Es malo mi criterio de que somos todos europeos, que evidentemente no lo somos, o que las cosas están cambiando por alguna razón? Es evidente que ha habido una inmigración importante indoamericana en área metropolitana pero definitivamente en mi opinión es que no somos tan europeos como nos creemos.

**Dr. Enrique Gadow:** Yo quiero ampliar la pregunta del Dr. Torres. Todos estamos acostumbrados a ver publicaciones, sobre todo provenientes de E.E.U.U. dónde ellos, cuando hablan de grupos poblacionales, hablan de los hispanos; me gustaría que contestaras al Dr. Torres la primera parte y me gustaría saber tu opinión si esto te parece correcto o no.

**Dr. Néstor Bianchi:** Los estudios que hicimos en La Plata fueron publicados en la revista *Human Biology* en el 2002. En La Plata la introducción de un componente genético Amerindio ocurrió en no más de dos a tres generaciones (en el ser humano se considera que una generación dura aproximadamente 25 años). La Plata fue fundada en 1882 en una región geográfica en la cual ya no existían Amerindios. El primer censo de 1884 mostró que de los 10.407 habitantes censados había 2228 Argentinos o criollos y 8129 de origen Europeo, de los cuales 4585 eran italianos. En el tercer censo de Octubre de 1896 La Plata tenía 26.327 habitantes de los cuales 10.480 eran argentinos o criollos, 10.809 italianos, 2246 españoles, 1045 franceses, 719 uruguayos y 1028 de

origen étnico diverso. El predominio étnico Europeo de la población de La Plata se mantuvo hasta 1927, fecha en que se nacionalizó la Universidad y comenzó a recibir un marcado influjo de estudiantes provenientes de las Provincias del Norte. Estas migraciones del norte de Argentina se acentuaron desde fines de la década del 40 hasta la actualidad debido al desarrollo de las grandes plantas industriales de Ensenada y Berisso y la llegada de mano de obra de las áreas rurales del norte en busca de trabajo mejor remunerado en la industria. Si bien el promedio de mezcla Amerindia en La Plata es 40%. Un estudio mas detallado de las características de esta mezcla indica que para el caso de los estratos sociales con ingresos bajos la introgresión Amerindia puede llegar al 60%. Mientras que en el estrato de clase media alta el aporte genético Amerindio desciende al 20-25%. El vocablo “Hispano” empleado en Estados Unidos generalmente define a individuos con componente génico Amerindio y Europeo que han migrado de los países americanos hispano-hablantes. También, en colaboración con la Antropóloga Uruguaya Dra. Mónica Sanz, hicimos estudios en dos poblaciones de Uruguay. Los integrantes de estas poblaciones se consideraban africanos puros. Conocían la región de África de donde sus ancestros habían sido traídos a América como esclavos. Tenían registros de sus genealogías y se agrupaban en asociaciones culturales que fomentaban la preservación de sus tradiciones, vestimenta y manifestaciones artísticas originales. Los estudios genéticos revelaron que, en promedio, estas poblaciones tenían un 45% de mezcla génica Africana y un 55% Europea. Como dije anteriormente, no existe ninguna población étnicamente pura.

**Dr. Leonardo Mc Lean:** Su conferencia me ha enriquecido mucho, me abre un panorama que se lo quiero comentar. Soy cirujano pero estoy dedicado a la patología mamaria desde hace muchos años, nosotros consideramos que somos un grupo interdisciplinario; está el cirujano, el patólogo, el radioterapeuta, el imagenólogo, pero en este momento creo que dentro de ese grupo interdisciplinario, tenemos que pensar en el genetista. En el Hospital Austral tenemos la suerte de contar con el Dr. Pivetta que nunca lo hemos utilizado; creo que en este momento, las madres, las mujeres con cáncer de mama, habitualmente nos dicen: “qué tengo que hacer con mis hijas”. – “Nada señora, sus hijas no van a tener un cáncer de mama, tendrán posiblemente mayor posibilidad, pero no las preocupe, no las asuste, si Ud. quiere cuando tengan 20 años que se hagan revisar”. Pero creo que tenemos que pensar ahora que dentro de ese grupo interdisciplinario, debemos tener un médico genetista, o por lo menos mandarle en consulta a esa paciente. Quiero saber su opinión.



**Dr. Néstor Bianchi:** Entre el 5% y 10% de los cánceres de mama son de tipo familiar, ocurren en mujeres jóvenes y muestran una característica genética denominada “anticipación”, que consiste en que la descendiente de una mujer con cáncer de mama familiar desarrolla el tumor a una edad más temprana que la de la madre. Estos tumores se deben a mutaciones autosómicas dominantes de uno de los genes BRC1 o BRC2. Las mujeres que portan un gen BRC1 o BRC2 mutado tienen un riesgo 4 a 6 veces mayor de desarrollar cáncer de mama que el riesgo promedio de la población. Años atrás, especialmente en Estados Unidos existía la tendencia a aconsejar una mastectomía bilateral preventiva en las portadoras sanas de mutaciones BRC (“mujeres no-enfermas” o “enfermas eventuales”). Esta cirugía, además de ser mutilante no soluciona el problema ya que estas enfermas eventuales también tienen alto riesgo de padecer cáncer de ovario. Los genes BRC1 y BRC2 mutados pueden estar presentes en la mujer o en el varón. En este último caso también pueden dar lugar a cáncer de mama, aunque con una frecuencia muchísimo más baja que en la mujer.

**Dr. Enrique Gadow:** Una breve interrupción. Debemos recordar que para aquellos que no están familiarizados con la problemática que planteó el Dr. Mc Lean, que sólo el 5% de los carcinomas de mama tienen un componente hereditario, por llamarlo de alguna forma, a través de mutaciones específicas.

**Dr. Luis Allegro:** Quiero felicitarlos, tanto al coordinador el Dr. Gadow, como al Dr. Bianchi, realmente es apasionante todo lo que he escuchado con respecto a la importancia de la herencia. Estoy aquí en representación de la Sociedad de Ética en Medicina de la Asociación Médica Argentina, me surge una cantidad de interrogantes; por ejemplo las correlaciones que se pueden hacer entre los estudios sobre herencia, proporción hereditaria, la estratificación social; a la cual ya Ud. se refirió indirectamente pero, sería interesante ver la estratificación en clase alta, clase media, clase baja; qué proporciones hay de europeos, porcentajes amerindios etc.; además pienso que es interesante hacer la correlación entre estas proporciones y los aspectos psicológicos, los aspectos ético-morales y religiosos que tienen que ver con todas estas cosas.

**Dr. Néstor Bianchi:** La población de la ciudad de La Plata puede subdividirse en dos estratos: La Plata-Amerindia, integrada por individuos con componente genético Amerindio, y La Plata-no-Amerindia que comprende a los platenses con mezcla génica de origen no indígena. Los genes DRD2 (“dopamine receptor D2”), DRD4 (“dopamine receptor D4”) y 5HT2C (“5-hydroxytryptamine 2C”) muestran diversas variantes

alélicas. Cada individuo recibe dos de estas variantes (una por vía paterna y otra por vía materna) que dan lugar a diversos genotipos de receptores dopaminérgicos y serotoninérgicos. Recientemente, en colaboración con la Dra. Martínez Marignac, hemos podido demostrar diferencias significativas en la frecuencia de estos genotipos entre los estratos Amerindio y no-Amerindio de La Plata. Lo importante de este hallazgo es que existen fuertes indicios de una correlación entre algunos genotipos de receptores dopaminérgicos y serotoninérgicos y el riesgo de padecer adicciones o respuestas diferentes a algunos fármacos que se emplean en la terapéutica de diversos trastornos del comportamiento. Esto indica que dentro de una misma población urbana pueden existir sub-estratos con riesgos distintos a padecer afecciones o respuestas distintas a determinados fármacos y que estos sub-estratos pueden identificarse con el empleo de marcadores moleculares adecuados. Estos hallazgos plantean problemas ético-sociales de difícil resolución. Supongamos que mediante un tamizaje poblacional en niños de edad escolar podamos reconocer un sub-estrato con riesgo aumentado de padecer adicción al alcohol o drogas estimulantes del sistema nervioso. Que en el futuro alguno de estos niños sufra la adicción dependerá de condiciones ambientales, tales como nivel educacional, ambiente familiar, etc, que puedan potenciar o disminuir el riesgo. Sin embargo, el solo hecho de identificar al niño como individuo de alto riesgo con el fin de controlar su ambiente, dará lugar a una potencial discriminación negativa que puede terminar produciendo más daño que el beneficio buscado. La solución a este tipo de problemas no es simple pues, en general, los desórdenes de comportamiento son síndromes poligénicos con fuerte componente ambiental y, por lo tanto, podemos eventualmente, identificar aumento de riesgo sin poder cuantificar exactamente la magnitud exacta del incremento. Una posibilidad en estos casos es rotular al individuo como “niño o persona con condiciones diferentes” y aconsejar algunas medidas que puedan resultar atinadas. El empleo de los vocablos “condiciones diferentes” no es una cuestión meramente semántica destinada a evitar la discriminación, sino que implica caracterizar una personalidad que producirá respuestas distintas (positivas o negativas) ante los estímulos del entorno.

**Dr. Carlos Vaccaro:** (Hospital Italiano). Yo también soy médico cirujano y estoy especialmente interesado por el cáncer de colon rectal hereditario, que, como el cáncer de mama y casi todos los tumores sólidos, los síndromes hereditarios representan un 5%, esto, considerando que hay unos 10.000 casos de cáncer de colon rectal por año, hace que haya llegado un elevado índice de pacientes y de familias. El síndrome de Lynch, es especialmente interesante ya que a diferencia de la

poliposis colónica no tiene un marcador fenotipo, y eso hace que el diagnóstico por ahora se basa en el interrogatorio, lo que ha llevado al sub diagnóstico internacional, e incluso lo que quería resaltar, a casos de mala praxis por falta de diagnóstico. Y el otro aspecto, la importancia del trabajo en equipo. Desde hace años en el hospital tenemos un equipo en el cual se incluyen dos personas claves; una es la coordinadora, la que lleva y junta toda la información que nosotros podemos recolectar y la segunda, un médico psiquiatra. Los trastornos emocionales que tienen todos estos pacientes son realmente muy marcados, tanto para los pacientes que reciben un informe positivo de ser portador del gen que lo predispone, así como aquellos que reciben resultado negativo, en el cual se presenta el fenómeno del sobreviviente, mencionado en la literatura internacional, donde el miembro de la familia consanguíneo se deprime por no tener riesgo al igual que tiene todo el resto de su familia.

**Dra. Claudia Perandones:** (Médica especialista en Genética Médica del Centro Nacional de Genética Médica). Estoy haciendo mi tesis de doctorado en la Fundación Campomar en el tema de enfermedades neurodegenerativas. Estoy un poco desilusionada por el dato que Ud. presentó con respecto a esa posición argentina referida a estudios que se están haciendo. Nosotros trabajamos en investigación básica de la enfermedad de Huntington, y hay otros laboratorios trabajando en Neurociencia muy seriamente, en terapia génica en enfermedad de Parkinson y también en enfermedad de Alzheimer. Para todos nosotros realmente, es un dato que desconocíamos el que se está llevado a cabo en la Institución estudios de ese tipo y más aún sin conformidad de los pacientes, entonces creo que si Ud. en algún punto podría brindarnos más información para poder plantear que se están realizando estudios de esa manera, qué se puede hacer o de qué modo se puede advertir que el modo en que se están llevando a cabo, no es el aprobado éticamente, y por otro lado para que la posición de los demás grupos que estamos trabajando seria y éticamente en la Fundación, quede bien clara que no adherimos a ese tipo de práctica.

**Dr. Enrique Gadow:** El Dr. Krupitzki en la segunda parte va a hablar de los aspectos éticos de investigación en ADN y él seguramente va a responder a tus interrogantes. Para cerrar esta parte, una sola reflexión. Muchas de las cosas que escuchamos puede decirse ¿qué tiene que ver el genoma humano? Lo que pasa es que la secuenciación del genoma humano, llevó al desarrollo de una serie de herramientas tecnológicas que hoy nos permiten hablar de cosas como las que menciona el Dr. Bianchi, en realidad es como cuando el hombre llegó a la luna,

uno dice: “llegó a la luna ¿y qué?”. Lo que nos olvidamos es el desarrollo a nivel de comunicaciones que implicó el hecho de que la persona llegara a la luna y esto es lo mismo con la secuenciación del genoma humano; lo que desarrolló son herramientas, herramientas algunas muy simples y otras de tremendos costos. Ahora, todas esas herramientas nos permiten hablar y discutir de las cosas que estamos hablando esta mañana. Sin duda los aspectos legales que ha dado lugar el mayor conocimiento a nivel molecular, mayor conocimiento del genoma, son innumerables. El impacto psicosocial y legal que tienen, por ejemplo hoy, los estudios de filiación, son permanentes motivos de consulta; sólo para mencionar uno de los tantos aspectos en los cuales el Derecho tiene implicancias en relación con los estudios genéticos.