

Perspectivas en genética médica: La nueva genética

*Dedicado a la memoria del Profesor
Dr. D. Alvaro del Amo*

M. Bueno y J.M. Pérez-González

*Departamento de Pediatría, Radiología y Medicina Física. Area
de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza.*

Introducción

La aceleración histórica de conocimientos científicos en Genética en pocos capítulos de la Medicina se ha hecho tan evidente. En los 125 años transcurridos desde la aportación de Mendel, los descubrimientos han sido impresionantes, pero su progresión exponencial, desde que en 1941 Beadle y Tatum (3) emitieron su dogma de que un gen es igual a un enzima, se ha plasmado en la última década.

La «Nueva Genética» ha surgido al conseguir manipular «in vitro» fragmentos de ADN de forma eficaz y poder reintroducir sus productos en células vivas. Esta revolución molecular ha inundado las Genotecas de secuencias conocidas de ADN (sondas) y, por tanto, ha posibilitado conocer cada vez mejor el genoma humano —información genética contenida en todos los cromosomas—. La preservación, comunicación e intercambio de la información genética es un intrincado proceso biológico ligado a la estructura bicatenaria del ADN configurado de acuerdo con las reglas de Watson y Crick (35).

Conceptos básicos

Beadle y Tatum (3) observaron una serie de datos bioquímicos que concretaron en los siguientes postulados:

1. Todos los procesos bioquímicos en todos los organismos están bajo control genético.
2. Estos procesos bioquímicos se resuelven en una serie de reacciones escalonadas.
3. Cada una de estas reacciones está bajo control de un único gen diferente.
4. La mutación de un único gen da lugar a una

única alteración en la habilidad de la célula para llevar a cabo una reacción química primaria.

Estos argumentos permitieron deducir a los autores referidos, posteriormente galardonados con el Premio Nobel, el famoso «dogma central de la Genética»:

un gen = un enzima.

La unidad funcional de ADN que controla la estructura de una única cadena polipeptídica es denominada CISTRON. Por ello, el anterior dogma puede también expresarse:

un cistrón = un polipéptido.

Otro avance importante es el conseguido ocho años más tarde por Pauling et al. (24) e Ingram (13) al estudiar pacientes con anemia de células falciformes. Estos autores observan que su hemoglobina anómala emigra en un campo eléctrico de forma distinta a la hemoglobina normal. Incluso, con esta misma técnica diferencian individuos homocigotos y heterocigotos. Poco después, el propio Ingram descubre que la anomalía de la hemoglobina de estos pacientes es secundaria a la sustitución del aminoácido valina por ácido glutámico. Este hallazgo abrió la puerta de la Genética Bioquímica humana y confirmó que los errores innatos del metabolismo eran secundarios a genes mutantes. (10, 13 y 36).

En 1959, Lejeune et al. (16) comunican por vez primera que el síndrome de Down es debido a una trisomía 21. Desde entonces y hasta el momento actual se conoce un importante número de anomalías cromosómicas humanas. Las nuevas técnicas de alta resolución han permitido describir diferentes síndromes de microdelección y la tecnología ADN-recombinante ha comprobado la posibilidad de que

una aparente misma delección pueda originar el síndrome de Prader-Willi o el síndrome de Angelman, ya que sólo es aparente la similitud de la microdelección. Más adelante se analizará este problema.

Con la identificación de los polimorfismos del tamaño de los fragmentos de restricción (RFLP), gracias al descubrimiento de restrictasas, que como tijeras, cortan el ADN en «zonas diana», ha surgido la denominada Genética reversa, imprescindible en el momento actual para describir una variedad de marcadores genéticos, que han descubierto la ubicación de distintos genes y sus mutantes.

En 1970, Baltimore (2) y Temin (31) aportan el descubrimiento de un enzima, la *transcriptasa reversa*, que es capaz de sintetizar moléculas de ADN complementaria (c-ADN) a partir de una matriz de ARN. Estas ADN polimerasas son indispensables para la obtención de las distintas sondas moleculares.

El genoma humano contiene alrededor de 3×10^9 pares de bases, estimándose que el 80% de este ADN no codifica proteínas, siendo en apariencia inútil. Por otra parte, los genes que codifican proteínas (exones), están interrumpidos por regiones que no codifican (intrones), que se eliminan antes de que tenga lugar el proceso de traducción del ARN mensajero a proteína. Recientemente, científicos japoneses han anunciado la obtención de un secuenciador que permitirá analizar diariamente cien mil pares de bases.

El grupo de Moyzis (23) ha aportado datos sobre la región telomérica de los cromosomas humanos y de otras especies animales. Estos autores han conseguido secuenciar el telómero, que se expresa constantemente como TTAGGG. Esta región no codifica, pero es imprescindible para mantener la estabilidad del cromosoma, evitando que se pierda. Las sondas complementarias se unen a los extremos de los cromosomas y los datos acumulados indican que los telómeros son idénticos en 5 grupos de especies vivas (pez óseo, anfibios, reptiles, aves y mamíferos), aun cuando éstas no compartan ningún antecesor común en los últimos 400 millones de años. Se trata de una secuencia de ADN conservada a lo largo de tan extraordinario periodo de tiempo. La recuperación de ADN de fuentes históricas hace posible la clonación de genes de personas que existieron, estudiando algunas muestras procedentes de ellas. Es conocida la investigación que actualmente se realiza en los Estados Unidos sobre su vigesimosexto Presidente, Abraham Lincoln. El asesinado Presidente se sospecha que padeció un síndrome de Marfan, entidad que

presenta marcadores genéticos en el cromosoma 15, cuya demostración se intenta conseguir a partir de vestigios de sangre, pelo y huesos (18).

Otro reciente descubrimiento es el conocimiento del proceso íntimo que hace que, con la misma dotación de genes, exista un mínimo de 250 células diferentes en cuanto a forma y función en nuestra especie. El concepto de «genes inteligentes» expresa que en un momento determinado se inicia un proceso en el que el ADN se desprende de las histonas que lo mantienen arrollado mientras no se utiliza. Los factores de transcripción se unen al ADN, formando un complejo transcripcional que activa a las proteínas asociadas con la enzima encargada de transcribir el gen en una cadena de ARN.

Las técnicas actuales permiten realizar un análisis del gen. En unos casos el análisis es *directo* (delecciones génicas, mutaciones que alteran la diana de restricción, sondas sintéticas de oligonucleótidos). Estos estudios pueden realizarse cuando el gen es previamente conocido (deficiencia congénita del gen de la hormona humana de crecimiento, por ejemplo). En otros casos el análisis es *indirecto* mediante el estudio de los polimorfismos del tamaño de los fragmentos de restricción (RFLP). Estas últimas técnicas aprovechan el concepto de que durante la división meiótica las cromátidas de los cromosomas homólogos se aparejan y pueden intercambiar material genético por el mecanismo denominado entrecruzamiento. Los polimorfismos permiten distinguir fragmentos de ADN asociados a enfermedades, deduciéndose que el gen de las mismas está ubicado en estas regiones.

La tecnología actual del ADN permite aislarlo de las células o de sus orgánulos, copiarlo de forma sencilla, incrementar notablemente sus cantidades con la técnica PCR («Polymerase Chain Reaction»), conocer su estructura y particularidades, manipularlo y utilizarlo en organismos con funciones distorsionadas.

La PCR utiliza *in vitro* síntesis enzimática para amplificar secuencias específicas de ADN. Consiste en amplificar segmentos de secuencias específicas de ADN empleando el fragmento Klenow de la ADN-polimerasa, o más recientemente, la Taq-polimerasa. Esta técnica ha revolucionado la investigación en las ciencias biológicas y médicas y ha influenciado notablemente en criminología y en las ciencias jurídicas. Las aplicaciones de la huella ADN en la práctica pediátrica se basan en los polimorfismos humanos y en la nueva tecnología. Sus principales indicaciones son los casos de crimen violento con abuso sexual,

relaciones familiares (paternidad, niños desaparecidos y localización de sus familias biológicas) y, en definitiva, identificación rápida e inequívoca de sospechosos (19 y 32).

Repercusiones en la genética clínica

1. Anomalías cromosómicas

Existe una mayor incidencia de la deficiencia mental en el sexo masculino. Es probable que muchos de estos casos se deban a retraso mental ligado al cromosoma X. En el momento actual se reconocen 15 entidades clínicas diferentes, de las que el síndrome de fragilidad del cromosoma X es con mucho la más frecuente.

El *síndrome Fra-X* es la segunda causa más frecuente de deficiencia mental debida a anomalía cromosómica, a continuación del síndrome de Down. Afecta aproximadamente a 1:1500 hombres y 1:1200 mujeres. La transmisión hereditaria, recesiva ligada a X, ha sido largamente discutida ya que presenta datos sorprendentes. En efecto, un 20% de varones portadores del gen FMR-1 («Fragil Mental Retardation-1») no tienen ni clínica, ni la anomalía citogenética, pero tienen riesgo de nietos afectados después de que se les haya sido transmitido el gen FMR-1 a través de sus madres. Adicionalmente, las madres e hijas de estos varones transmisores normales son citogenética y clínicamente igualmente normales. Todos estos datos han sido denominados «paradoja de Sherman». (26, 28 y 30).

El mecanismo de producción de aquellos hallazgos ha sido aclarado recientemente con el descubrimiento del gen FMR-1 («Fragil Mental Retardation-1»), ubicado en la región Xq27.3. Las personas afectadas tienen una mutación completa y una anormal metilación del ADN en la región frágil, lo que incrementa el tamaño de ese lugar específico. Personas con un incremento más pequeño en el tamaño del fragmento ADN frágil (una premutación) tienen poco o ningún riesgo de retraso mental, pero sí tienen alto riesgo de transmitir la enfermedad a sus hijos y nietos. El paso del estado de premutación al de mutación completa tiene lugar únicamente cuando la transmisión se hace a través de la madre. Recientemente se ha diseñado una prueba de análisis directo de ADN para detectar el síndrome del Fra-X después del nacimiento e, incluso, para el diagnóstico prenatal (30).

El síndrome del Fra-X se expresa clínicamente en el 35% de heterocigotos (mujeres que portan el gen FMR-1) dando lugar a pabellones auriculares promi-

nentes, pobre contacto ocular, deficiencia mental y trastornos de conducta (12).

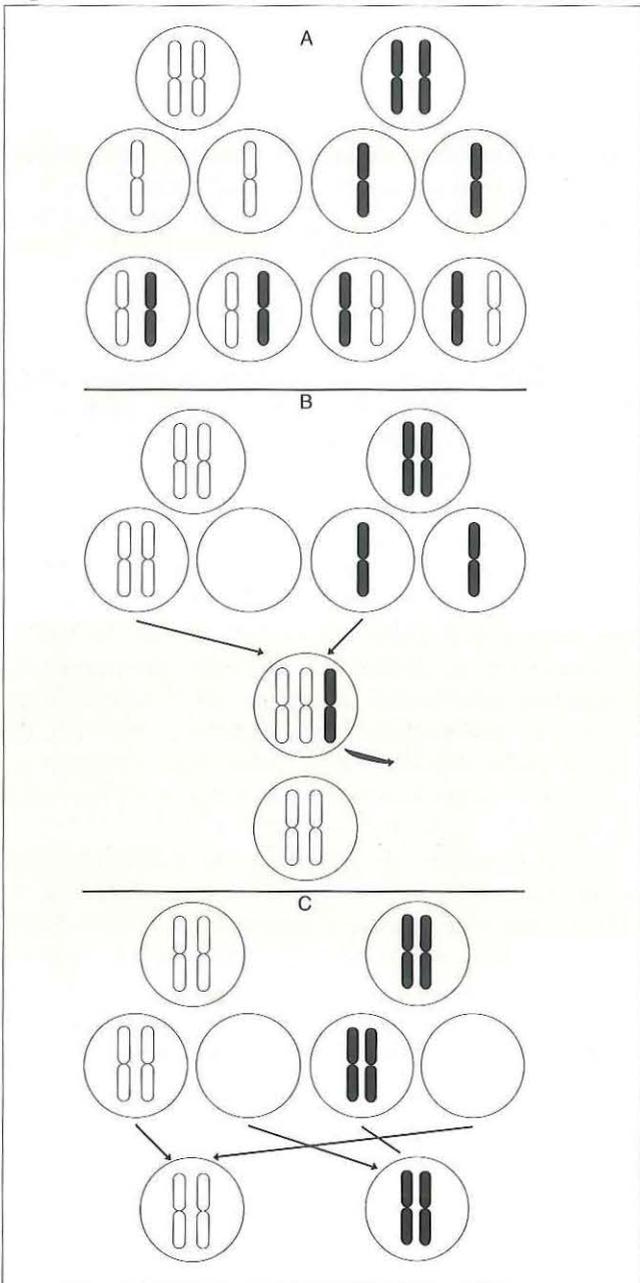
Los síndromes de *Prader-Willi* y de *Angelman* cursan, ambos, con retraso mental y fenotipo característico, pero netamente diferente. En efecto, en el primero los pacientes presentan estatura corta, obesidad, infantilismo sexual, hipotonía y retraso mental; los pacientes afectados de síndrome de Angelman tienen retraso mental severo, apariencia facial característica (microbraquicefalia, boca ancha, lengua protruyente y barbilla prominente), aspecto feliz, retraso en la adquisición de las funciones motoras, marcha atáxica, movimientos voluntarios espasmódicos y EEG característico. En ambos cuadros aparece un síndrome de microdelección 15 q 11-13 (60% de casos en el Prader-Willi; 50% en el Angelman).

Durante largo tiempo se ha considerado una regla inviolable de la genética en mamíferos que cada copia de cada gen autosómico, una se hereda de la madre y otra del padre. La violación de esta regla, que se hereden ambas copias del gen de un único progenitor, se denomina disomía uniparental. Cuando el niño hereda dos copias del mismo alelo de un padre, se denomina isodisomía; si el niño hereda de un padre dos diferentes alelos, esta situación se denomina heterodisomía. Estos fenómenos han sido demostrados en humanos (6, 14 y 17).

En el síndrome de Angelman la microdelección tiene lugar en el cromosoma 15 procedente de la madre; mientras que en el síndrome de Prader-Willi el origen de la microdelección es paterno. En ambos casos se han descrito pacientes sin la microdelección que se explican a través del fenómeno de disomía materna uniparental (los dos cromosomas 15 son de origen materno) o disomía paterna uniparental (los dos cromosomas 15 son de origen paterno) la herencia de estos cromosomas 15 sin microdelección parece evidenciar una impronta genómica, en virtud de la que un mismo gen tiene efectos diferentes dependiendo de su origen paterno o materno (Figura 1). La impronta genómica puede afectar en teoría a cualquier gen. Los progenitores pueden transmitir a la descendencia genes exactamente iguales, aunque con efectos distintos si la impronta recibida difiere en cada uno. No obstante, en el ejemplo que nos ocupa, es sorprendente que dos enfermedades con un cuadro clínico tan dispar puedan estar ligadas a una impronta diferencial de los mismos genes en el mismo cromosoma.

El *síndrome de Down* es la causa más frecuente de

Figura 1



Representación diagramática del mecanismo de producción de la disomía uniparental.

A=Formación haploide normal de gametos en la que el producto hereda cada elemento de la pareja cromosómica de un progenitor.

B=No-disyunción con un conceptus trisómico que pierde posteriormente su cromosoma quedando con la pareja de un mismo progenitor (disomía uniparental).

C=Disomía uniparental a partir de la fertilización de un gameto disómico y un nulisómico (según Malcolm et al. 1991).

retraso mental, asociado con defecto cardíaco congénito. La trisomía del cromosoma 21 es el hallazgo citogenético característico y el área responsable del fenotipo está situada en la región q22.3. Con la utilización de los heteromorfismos citogenéticos (variación en el tamaño o intensidad de la tinción del satélite del cromosoma 21) y marcadores RFLP es posible precisar en muchas familias en qué progenitor y en qué etapa de la división meiótica se ha producido el accidente de la no-disyunción. En los casos en que fue posible esta determinación, se detectó que en más del 80% tuvo lugar en la primera meiosis y que más de las 3/4 del total correspondían a la meiosis materna.

En este mismo cromosoma se han «mapeado» dos genes relacionados con la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer, uno de ellos codificador de la proteína precursora del amiloide y el otro codificador de la forma familiar de la enfermedad. Ambos genes están situados en la banda 21q.11.2 (25).

La localización precisa de esta región del cromosoma 21 con sondas ADN específicas y posteriores análisis «Southern blot», permitirá un mejor conocimiento de los denominados síndromes contiguos.

2. Enfermedades monogénicas

La utilización de las técnicas de la denominada «genética reversa», dirigidas a encontrar la asociación entre genes y sus loci, ha estado plenamente justificada con los logros conseguidos en los últimos 10 años. En 1980 se inicia este capítulo con el conocimiento de los genes de la globina humana y el diagnóstico de las talasemias; en 1982 se localiza el gen de la distrofia muscular progresiva de Duchenne en la región Xp21 y posteriormente se identifica su alterada proteína, la distrofina (7).

En 1988 los equipos de investigación de las Universidades de Michigan (USA) y Toronto (Canadá) identificaron el gen defectuoso responsable de la fibrosis quística. La *Fibrosis Quística* es la enfermedad letal más común de herencia recesiva autosómica en sujetos caucásicos. Su diagnóstico se ha basado tradicionalmente en la presencia de enfermedad pulmonar crónica, insuficiencia pancreática exocrina y tasas incrementadas de electrolitos en el sudor. Recientemente se ha conseguido la clonación del gen CFTR responsable de la enfermedad, situado en 7q31 (9). Los análisis de la secuencia de nucleótidos del gen CFTR permiten detectar distintas mutaciones en el mismo. La mutación más frecuente que origina la enfermedad es la delección de un único

aminoácido (fenil-alanina) en la región 508. Por ello se denomina la mutación delta-F508. Esta mutación acontece en un 70% de los casos de la enfermedad; los pacientes homocigotos para la delección tienen enfermedad severa, incluyendo insuficiencia pancreática. Se estima que existen, al menos, unas 21 mutaciones distintas como responsables igualmente de la enfermedad. En el momento actual se intenta correlacionar fenotipo (expresión y gravedad de la enfermedad) y genotipo (Figura 2).

La identificación del gen CFTR es la primera oportunidad de comprender el defecto básico a nivel molecular y la fisiopatología de una determinada enfermedad (33 y 34). Ello va a permitir, además, la detección de portadores heterocigotos sin previa historia familiar. Sin embargo, un nuevo problema ha surgido. Las Universidades de Michigan y de Toronto, descubridoras del gen CFTR han solicitado patentes industriales con objeto de obtener beneficios comerciales de cualquier equipo de diagnóstico que en un futuro puedan desarrollar las empresas farmacéuticas. Aunque la terapia génica podría ser factible en un futuro, es necesario previamente conocer qué defectos pueden ser corregidos en la fibrosis quística. La definición de la función, regulación y metabolismo del CFTR en células epiteliales y su papel en los diferentes tejidos, parecen premisas esenciales.

La *atrofia muscular espinal* es una enfermedad de

herencia autosómica recesiva, también de evolución letal, que incluye al menos 4 tipos clínicos distintos. En los países occidentales el tipo I o enfermedad de Werdnig-Hoffmann es la causa genética más frecuente de muerte infantil, presentando una incidencia de 1:25.708 nacidos vivos. La frecuencia del gen mutante es de 1:160 y de los portadores heterocigotos de 1:80. Recientemente se ha demostrado que el gen mutante responsable de los tipos I, II y III está localizado en el cromosoma 5 en la región q11.2-13.3. La heterogeneidad clínica de estos tipos puede explicarse a partir de una heterogeneidad alélica del gen responsable; es muy probable que existan diferentes tipos de mutación del gen y que la combinación de diferentes mutaciones alélicas explique los diferentes cuadros clínicos (29).

Los análisis de genética molecular del cromosoma X han conseguido la localización y aislamiento del gen de las *distrofias musculares de Duchenne y de Becker* a partir de una combinación de aproximaciones, basadas en análisis de delecciones y translocaciones cromosómicas que afectan a la región X p21, complementadas por estudios de ligamiento con secuencias familiares de ADN (Figura 3). El 65% de pacientes con DMD/DMB exhiben delecciones de uno o más exones del gen. Este es el mayor de los conocidos en el genoma humano. Contiene más de 75 exones que se corresponden con la transcripción

Figura 2

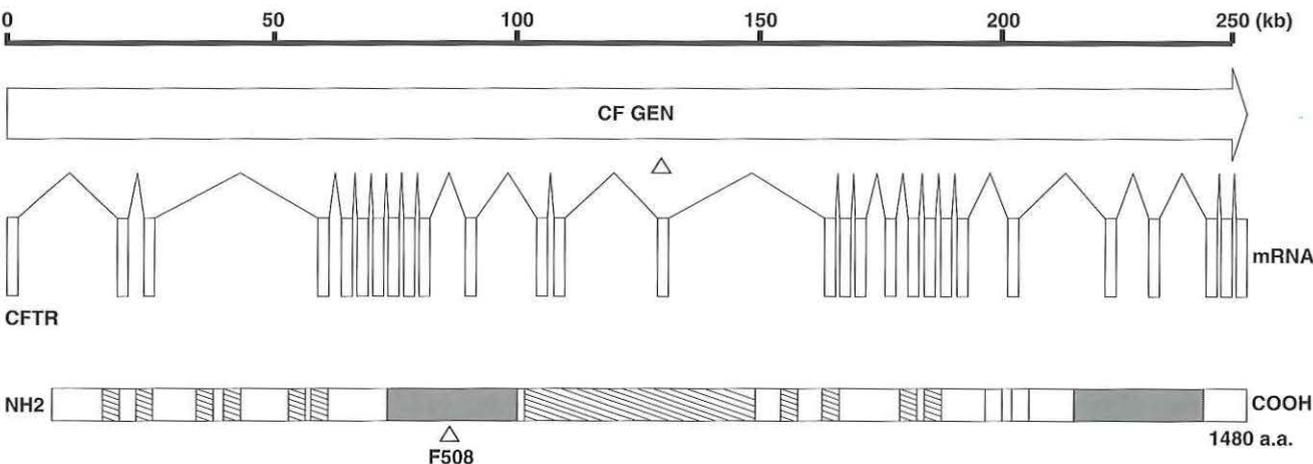
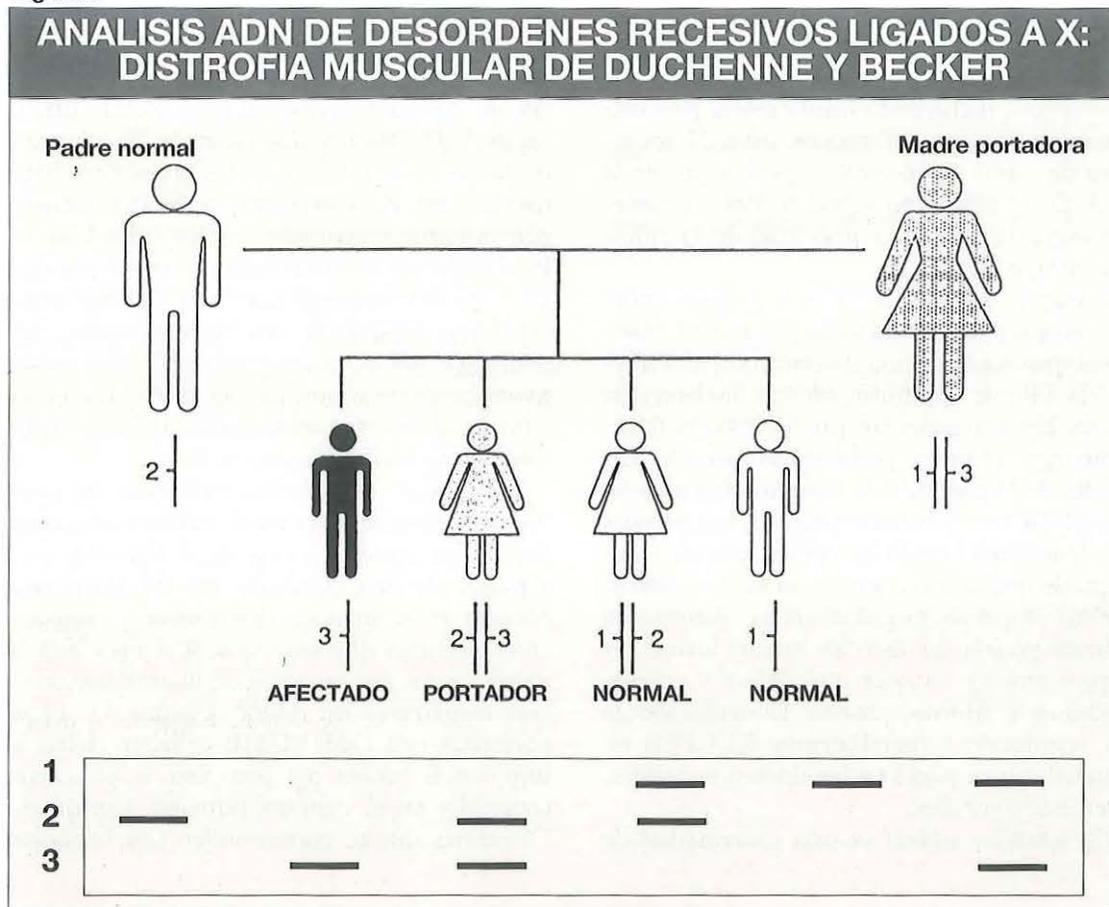


Diagrama esquemático del gen de la FQ con su ARN-m y el CFTR. La localización de la delección Δ F508 está indicada con la flecha (según Tsui et al. 1991).

Figura 3



Análisis del ADN de la región Xp21 en una familia afecta de DMD/DMB.

ARN de 14 kb. Este gen codifica una proteína llamada distrofina que tiene un peso molecular de 400 Kd y está constituida por más de 3.568 aminoácidos. La distrofina tiene forma abastionada y está constituida por cuatro dominios o regiones. Se localiza fundamentalmente en el citoplasma del sarcolema y, con mayor abundancia, en las placas neuromusculares y uniones miotendinosas. La distrofina puede visualizarse nítidamente en material de biopsia muscular por técnicas citológicas (inmunofluorescencia) o bioquímicas («immunoblotting»).

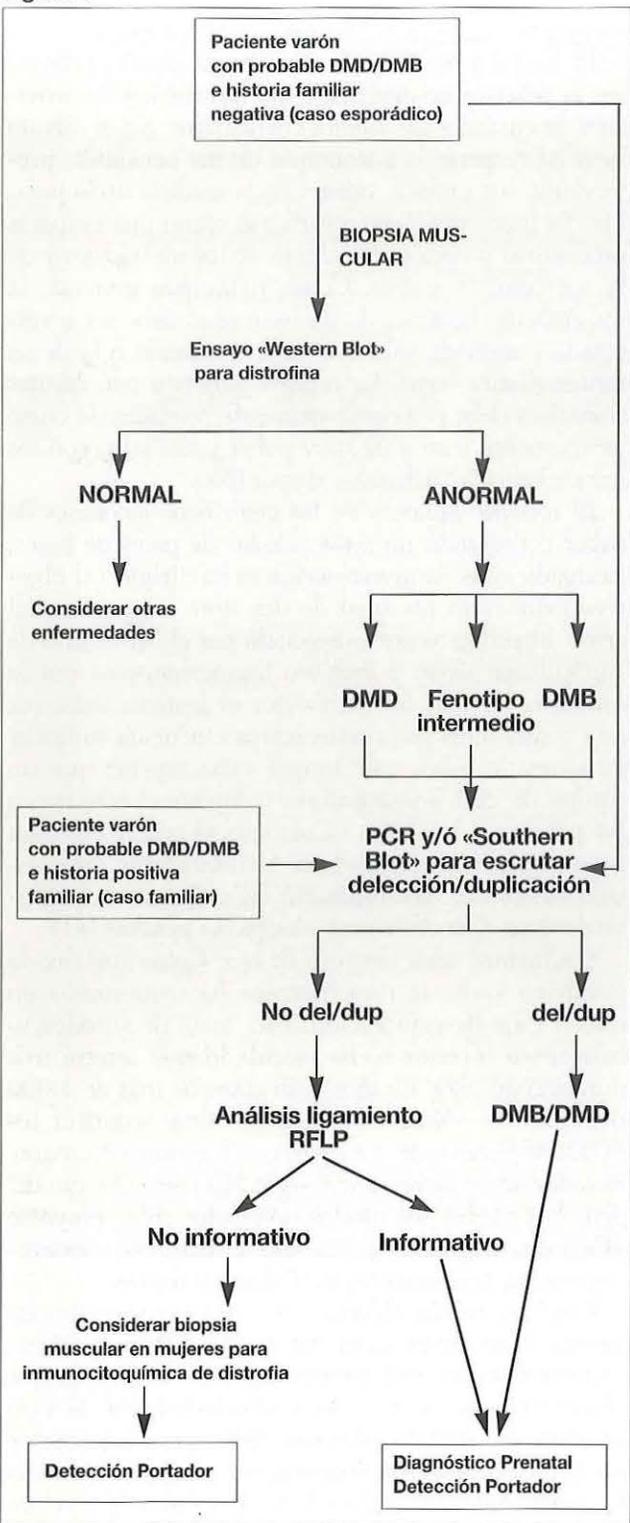
En los pacientes afectados de DMD está ausente la distrofina, en tanto que en los de DMB se aprecia un patrón de inmunotinción «esporádico o parcial». Actualmente son imprescindibles para el diagnóstico de pacientes afectados de distrofia muscular ligada al cromosoma X la demostración de una alteración

en el gen de DMD/DMB o en la distrofina (Figura 4). La identificación de portadoras, básica para un adecuado asesoramiento genético, evidencia un patrón de distrofina irregular (7 y 21).

A partir de material procedente de biopsia de microvellosidades coriales es posible el diagnóstico prenatal de las DMD y DMB.

En los últimos meses se han identificado en tres desórdenes neurológicos las mutaciones que los originan: síndrome del Fra-X, atrofia muscular bulbar y espinal y distrofia miotónica. La *distrofia miotónica* es un desorden multisistémico que se transmite de forma dominante autosómica. Se ha observado un incremento de la severidad de las manifestaciones clínicas en generaciones sucesivas de familias susceptibles. Este fenómeno recibe el nombre de «anticipación genética». Se debe a una amplificación progresiva de la secuencia de

Figura 4



Algoritmo del diagnóstico molecular de DMD/DMS. Metodología diagnóstica en DMD/DMB, según Darras et al. 1990.

ADN CTG que se repite en el 3' final de un transcrito designado DM-1. En el caso del síndrome Fra-X la anticipación genética surge por amplificación del trinucleótido CGG repetido, lo que se ha comprobado por el incremento de tamaño en la repetición en generaciones sucesivas y por la evidente heterogeneidad somática. Por último, en el caso de la *atrofia muscular espinal bulbar ligada a X* la secuencia repetitiva es la CAG en el gen del receptor androgénico (8).

3. Cromosoma mitocondrial

Cada mitocondria contiene varios cromosomas circulares. El cromosoma mitocondrial (cromosoma M o cromosoma 25) tiene 16.569 pares de bases que equivalen a 5.523 codones. El ADN mitocondrial (mtADN) tiene función codificante.

La herencia mitocondrial, también llamada herencia citoplasmática, en los mamíferos se transmite exclusivamente por las hembras. En la especie humana el espermatozoide de la gameta masculina contribuye únicamente con el pronúcleo masculino a la formación del cigoto durante la fertilización, por lo que todo el material mitocondrial de éste procede del óvulo. En consecuencia, los genes mitocondriales son heredados exclusivamente de la madre sin ninguna contribución paterna. Las madres transmiten a toda su descendencia, niños y niñas indistintamente, los genes mitocondriales, en tanto los padres no transmiten estos genes a ninguno de sus hijos. En resumen, los genes son transmitidos de madres a hijos de ambos sexos sin ninguna predilección.

Mientras cada cromosoma nuclear está presente en cada célula como dos copias, el mitocondrial está presente en cientos de copias. Es por ello que la conducta de una mutación mitocondrial en la herencia tiene una distribución galtoniana, más que mendeliana.

Algunos desórdenes en clínica humana van ligados a mutaciones del mtADN, tales como *la atrofia óptica de Leber*, *necrosis estriada bilateral infantil* y *epilepsia mioclónica con «fibras rojas rasgadas»*.

En el análisis de las variaciones del mtADN procedentes de diversas poblaciones se ha basado la elaboración de una cadena de madres dirigida hacia el pasado. Los resultados alcanzados han argumentado en favor de la existencia de una antecesora común (la «Eva mitocondrial») venida de África hace 200.000 años (37).

4. Terapia génica

El tratamiento de la enfermedad humana por transferencia génica es una nueva perspectiva iniciada en el año 1990 (20). En el momento actual se

considera la posibilidad de insertar genes humanos en algunas enfermedades genéticas que deben reunir las siguientes características:

1. La enfermedad deberá tener un grave fenotipo.
2. El gen defectuoso deberá estar previamente identificado y clonado.
3. La expresión del producto del gen no debe requerir una regulación precisa, ni exigir altos niveles de manifestarse para corregir el defecto.
4. Deberá estar asegurado un sistema suficiente para la implantación de células genéticamente modificadas.

La primera experiencia terapéutica en humanos ha sido el tratamiento de la deficiencia de adenosindeaminasa por transferencia del gen ADA en células T de pacientes. En el momento actual, dos pacientes han sido sometidos a este procedimiento terapéutico con resultados alentadores.

La segunda enfermedad sometida a terapia génica es la hipercolesterolemia por deficiencia o ausencia de receptores LDL, con transferencia génica en hepatocitos.

La enfermedad de Gaucher es un desorden autosómico recesivo originado por deficiencia de glucocerebrosidasa, enzima requerido para la degradación lisosomal de glicolípidos. En su ausencia se produce el acúmulo de glucocerebrósidos insolubles. El gen de la glucocerebrosidasa se ha localizado en el cromosoma 1 en la región q21. Por el momento, el análisis de las mutaciones de dicho gen está resultando muy laborioso, pero en un futuro parece probable su correcta identificación. El tratamiento de la enfermedad se ha limitado a medidas sintomáticas (esplenectomía) y reemplazamiento enzimático. El trasplante de médula ósea se ha preconizado más recientemente e, incluso, el trasplante autólogo de células «stem» previsamente insertadas del gen normal de glucocerebrosidasa o del ADNc (4).

Otro tipo de experimentos con terapia génica es la transferencia de genes para estimular la inmunidad en determinados tumores celulares, como sería el caso de la transferencia del factor de necrosis tumoral (TNF) o de interleukina-2.

Algunas consideraciones éticas

El conocimiento del genoma humano plantea interrogantes de difícil respuesta:

- ¿A quién debe pertenecer esta información genética?
- ¿La terapia genética puede prodigarse sin reservas?

La Universidad de Harvard ha patentado recientemente un ratón transgénico en el que al óvulo mater-

no se insertó gen humano con cáncer. Esta carrera por las patentes, ¿incluirá patentes de seres humanos?

El fin primordial de la ética biomédica es promover la práctica de una medicina razonable y la provisión de cuidados altamente cualificados. Sigue siendo esencial respetar la autonomía de los pacientes, preservando sus propios valores en la medida de lo posible. La medicina debe priorizarse como una empresa profesional y ética en beneficio de los individuos y de la sociedad (5 y 15). Como principio general, la información genética de un individuo debe ser investigada y revelada sólo con su autorización o la de su representante legal. La terapia genética con células somáticas debe reservarse para enfermedades de curso precozmente letal y de muy pobre pronóstico con los tratamientos actualmente disponibles.

El reciente anuncio de los científicos japoneses de haber conseguido un secuenciador de pares de bases, va ligado a que la investigación se ha dirigido al objetivo prioritario nacional de descifrar el genoma del arroz. El proyecto está auspiciado por el Ministerio de Agricultura nipón y apoyado financieramente por la industria privada. Se estima que el genoma del arroz está constituido por cuatrocientos cincuenta millones de pares de bases, por lo que cabe esperar que un equipo de 200 investigadores complete el estudio en los próximos 5-7 años. ¿Cuál será el empleo de esta gran revolución agrícola? ¿Se facilitará libre información científica? ¿Se emplearán las mejoras en el cultivo de arroz para alimentar a los países pobres? (11).

Quinientos años después de que Colón iniciara su histórico viaje, la raza humana ha comenzado un nuevo viaje de exploración. Este viaje de autodescubrimiento interior se ha calculado que tendrá una duración de unos 15 años y un costo de más de 3.000 millones de dólares. Su objetivo final, conocer los 100.000 genes que constituyen el genoma humano. Por ello, se ha dicho que el siglo XXI será el siglo del gen. Un 3% de los fondos invertidos en el proyecto «Genoma Humano» americano se dedicarán a examinar sus implicaciones sociales, éticas y legales.

Como sostiene Watson, las nuevas tecnologías genéticas no deben degradar nuestros valores éticos. «La enfermedad nunca ennoblecce y en la medida que el proyecto genoma humano pueda evitarla, la vida humana será mejor». El propio Watson recientemente ha dimitido de la dirección del Proyecto del Genoma Humano, alegando un conflicto de intereses y en claro desacuerdo con el director del National Institutes of Health (NIH), Dra. B. Healy (1 y 36).

BIBLIOGRAFIA

1. Anderson Ch. US genome head faces charges of conflict. *Nature* 1992; 356:463.
2. Baltimore D. Viral RNA-dependent DNA polymerase. *Nature* 1970; 226:1209-1211.
3. Beadle G.W., Tatum E.L. Genetic control of biochemical reactions in *Neurospora*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1941; 27: 499-506.
4. Beutler E. Gaucher's Disease. *N Engl J Med* 1991; 325: 1354-1360.
5. Bueno M. Bioética y Pediatría. *An Esp Pediatr* 1991; 34: 409-417.
6. Charrow J. Nonmendelian Inheritance. *Curr Probl Pediatr* 1992; 22: 3-12.
7. Darras B.T. Molecular genetics of Duchenne and Becker muscular dystrophy. *J Pediatr* 1990; 117: 1-15.
8. Davies K.E. The cost of instability. *Nature* 1992; 356: 15.
9. Estivill X., Casals T., Núñez V. Genetic Analysis of Cystic Fibrosis. In: *The Identification of the CF Gene*. Tsui L.C., Romero G., Greger R., Gorini S. (eds.). *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Vol 290 pp 31-38. Plenum Press, New York and London, 1991.
10. Garrod A.E. Inborn errors of metabolism. *Lancet* 1908; 2: 1-7, 73-79, 142-148, 214-220.
11. Grisolia S. La ciencia y el arroz. *ABC* 1991, 8 enero, pág.3.
12. Hagerman R.J., Jackson C., Amiri K., Silverman A.C., O'Connor R., Sobesky W. Girls With Fragile X Syndrome: Physical and Neurocognitive Status and Outcome. *Pediatrics* 1992; 89:395-400.
13. Ingram V.M. A specific chemical difference between the globins of normal human and sickle-cell anaemia haemoglobin. *Nature* 1956; 178: 792-796.
14. Knoll J.H.M., Nicholls R.D., Magenis R.E., et al. Angelman and Prader-Willi syndromes share a common chromosome 15 deletion but differ in parental origin of deletion. *Am J Med Genet* 1989; 32:285-290.
15. Ledbetter E.O. Ethics Education in Medicine. *Adv Ped* 1991; 38: 365-387.
16. Lejeune J., Gautier M., Turpin R. Étude de chromosomes somatiques de neuf enfants mongoliens. *Comptes Rendus de L'Academie de Science. Paris* 1959; 248: 1721-1724.
17. Malcolm S., Clayton-Smith J., Nichols M. et al. Uniparental paternal disomy in Angelman's syndrome. *Lancet* 1991; 337: 694-697.
18. Martín-Municio A. Genes e Historia. *ABC* 1992, 7 enero, pág. 3.
19. McCabe E.R.B. Applications of DNA fingerprinting in pediatric practice. *J Pediatr* 1992; 120: 499-509.
20. Miller A.D. Human gene therapy comes of age. *Nature* 1992; 357: 455-460.
21. Monaco A.P., Neve R.L., Colletty-Feener C., et al. Isolation of Candidate cDNAs for Portions of the Duchenne muscular dystrophy Gene. *Nature* 1986; 323: 646-650.
22. Moreno L., Fleta J., Sarria A., Bueno M. Ingeniería genética: su aplicación para con el diagnóstico prenatal de las enfermedades hereditarias del niño. *Rev Esp Pediatr* 1988; 44: 171-181.
23. Moyzis R.K. El telómero humano. *Investigación y Ciencia* 1991; 181: 24-32.
24. Pauling L., Itano H.A., Singer S.J., Wells I.C. Sickle cell anemia: A molecular disease. *Science* 1949; 110: 543-548.
25. Pulst S.M., Yang-Feng T., Korenberg J.R. Relative Order and Location of DNA Sequences on Chromosome 21 Linked to Familial Alzheimer Disease. *Am J Med Genet* 1991; 41: 454-459.
26. Ramos F.J., Emanuel B.S., Spinner N.B. Frequency of the Common Fragile Site at Xp27.2 under Conditions of Thymidylate Stress: Implications for Cytogenetic Diagnosis of the Fragile-X Syndrome. *Am J Med Genet* 1992; 42: 835-838.
27. Rousseau F., Heitz D., Biancalana V. et al. Direct Diagnosis by DNA Analysis of the Fragile X Syndrome of Mental Retardation. *N Engl J Med* 1991; 325: 1673-1681.
28. Shapiro L.R. The Fragile X Syndrome: A Peculiar Pattern of Inheritance. *N Engl J Med* 1991; 325: 1736-1738.
29. Sheth P., Abdelhak S., Bachelot M.F. et al. Linkage Analysis in Spinal Muscular Atrophy, by Six Closely Flanking Markers on Chromosome 5. *Am J Hum Genet* 1991; 48: 764-768.
30. Sutherland G.R., Gedeon A., Korman L., et al. Prenatal diagnosis of fragile X syndrome by direct detection of the unstable DNA sequence. *N Engl J Med*, 1991; 325: 1720-1722.
31. Temin H.M., Mizutani S. Viral RNA-dependent DNA polymerase. *Nature* 1970; 226: 1211-1213.
32. Templeton N.S. The Polymerase Chain Reaction. History, Methods, and Applications. *Diagn Mol Pathol* 1992; 1: 58-72.
33. Tizzano E.F., Buchwald M. Cystic fibrosis: Beyond the gene to therapy. *J Pediatr* 1992; 120: 337-349.
34. Tsui L.C., Rommens J., Kerem B., et al. Molecular Genetics of Cystic Fibrosis. In: *The Identification of the CF Gene*. Tsui L.C., Romeo G., Greger R., Gorini S. (eds.). *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Vol 290, pp 9-17. Plenum Press. New York and London, 1991.
35. Watson J.D., Crick F.H.C. Molecular Structure of nucleic acids. *Nature* 1953; 171: 727-738.
36. Watson J.D., Tooze S., Kurtz D.T. ADN Recombinante: Introducción a la ingeniería genética. Labor, Barcelona, 1986.
37. Wilson A.C., Cann R.L. The Recent African Genesis of Humans. *Scientific American* 1992; 266: 22-27.
38. Williamson R. Cystic Fibrosis: A Strategy for the Future. In: *The Identification of the CF Gene*. Tsui L.C., Romero G., Greger R., Gorini S. (eds.). *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Vol 290, pp 1-7. Plenum Press. New York and London, 1991.