

servicio de genética para personas con discapacidad intelectual y sus familias*

f. l. raymond y m.a. dphil ■■■

universidad de cambridge

traducido por eliana noemí sabeh

resumen

En este artículo se revisan los avances de los últimos años en genética molecular y se discute el impacto que pueden tener sobre las personas con discapacidad intelectual y sus familias. El objetivo no es presentar un amplio tratado científico sino más bien utilizar ejemplos de la genética para señalar nuestra opinión actual e indicar áreas de incertidumbre e información errónea. A medida que aumenta con el tiempo nuestro conocimiento y comprensión sobre las bases genéticas de las enfermedades, pueden producirse beneficios significativos para algunas familias, pero el potencial de discriminación hacia los individuos por cuestiones genéticas también se incrementará.

Palabras clave: cuestiones éticas, bases genéticas de la Discapacidad Intelectual, Proyecto Genoma Humano, prueba prenatal.

summary

This paper reviews the advances in molecular genetics over the recent years and discusses the impact it may have on those with intellectual disability and their families. The aim is not to present a comprehensive scientific treatise but rather to use illustrations from genetics to highlight our current thinking and draw attention to areas of uncertainty and misinformation. As our knowledge and understanding of the genetic basis of disease increases over the years, there may be significant benefits to some families, but the potential for discrimination against individuals on genetic grounds will also increase.

Keywords: ethical issues, genetic basis of ID, Human Genome Project, prenatal testing.

 el proyecto genoma humano ■ ■ ■

El Proyecto Genoma Humano comenzó en 1990 financiado por fondos públicos, como un esfuerzo de colaboración internacional entre varios países incluidos los Estados Unidos, el Reino Unido, Canadá, Japón, Francia, Alemania y China. Su objetivo era determinar la secuencia lineal del ADN que constituye el genoma humano correspondiente a un individuo. Se estimó que estaría completo en 2005, pero de hecho el primer borrador de trabajo de la secuencia del genoma humano fue anunciado a finales del 2000. La velocidad, la cantidad de información (3 billones de pares base), el carácter de colaboración internacional del proyecto y el mantenimiento de estos datos dentro del dominio público fue un logro destacable por sí mismo y motivo de celebración cuando se anunció la secuencia. Quizás porque todavía no se ha comprendido la implicación total de lo que se ha hecho y por la continua necesidad de atraer financiación pública y privada para el proyecto, también se han hecho declaraciones de gran repercusión sobre el uso potencial de la información proveniente del Proyecto Genoma Humano durante las próximas décadas.

Pero las consecuencias para la práctica de la medicina probablemente son importantes. La predicción genética del riesgo de enfermedad de las personas y la respuesta a medicamentos alcanzará el ámbito médico durante la próxima década (Collins & Mckusick, 2001).

Una consecuencia práctica del Proyecto Genoma Humano es que se ha definido la secuencia lineal de muchos genes. Ello significa que es posible comparar esta secuencia con el ADN de un individuo que tiene una enfermedad, si se conoce cuál de los 30.000 genes del genoma se quiere analizar. Resulta más difícil decidir

si un cambio observado en dos individuos representa una variación normal o si el cambio es suficiente para causar una enfermedad. Dado que no existen dos individuos iguales, la comparación entre el ADN de un individuo y el de otro revelará un gran número de pequeñas diferencias entre individuos, generalmente a nivel de una única base. Ocasionalmente, son suficientes los cambios en una única base entre individuos para dar cuenta de una enfermedad, si el cambio tiene efectos profundos en la estructura y función de la proteína que codifica el gen; y en otros lugares del genoma estas diferencias son silenciosas y tienen un efecto pequeño o nulo sobre la proteína que codifican los pares base. Por lo tanto algunas veces es extremadamente difícil atribuir con seguridad una enfermedad al cambio de un par base particular o mutación en un individuo concreto.

Para evaluar si la mutación causa la enfermedad, se utiliza una combinación de métodos que incluye análisis estadísticos, variantes comunes que aparecen frecuentemente en la población, análisis del efecto que la mutación tiene sobre la estructura de la molécula que codifica, evaluación de la mutación en la familia para determinar si existe concordancia entre la enfermedad y la mutación, y la confirmación de que esta mutación particular se ha visto en otros individuos de la población con la misma enfermedad. Aun así, con ciertas mutaciones todavía puede ser difícil estar seguros de que causan la enfermedad.

 las bases genéticas de la discapacidad intelectual ■ ■ ■

Se ha debatido mucho en la literatura, especialmente en los años 70, sobre la contribución relativa del ambiente y los

genes en el desarrollo del CI de un individuo. Se han analizado de manera extensa estudios sobre gemelos y sobre adopción y no se ha llegado a un claro consenso, aparte de plantear que probablemente la combinación de ambos, genes y ambiente, son determinantes importantes en el CI de un individuo. Además, en cualquier individuo, la proporción o contribución relativa de los genes o del ambiente en el desarrollo del CI puede ser considerablemente distinta. En algunos individuos, el CI puede estar fuertemente determinado por un rasgo genético o hereditario, mientras que en otros el ambiente puede tener un efecto mucho más profundo en el individuo.

En los años 80 se comenzó a describir a familias poco comunes en las que la discapacidad intelectual (DI) era la única característica en varios miembros de la familia. No se pudo identificar una causa común evidente de carácter ambiental y los otros miembros de la familia tenían niveles normales de CI. Suthers *et al.* (1988) identificaron una familia denominada MRXI en la que varios miembros masculinos tenían bajo CI y la consecuente discapacidad intelectual parecía darse de manera hereditaria. El patrón hereditario hacía que sólo estuvieran afectados los hombres y todos los afectados estaban relacionados a través de mujeres a su vez relacionadas entre sí mismas. No había casos en los que tanto el padre como el hijo estuvieran afectados. La conclusión fue que la DI en esta familia era hereditaria y ligada a un rasgo X y por eso pudo determinarse la anomalía genética subyacente.

Se han identificado más familias y en varias de ellas se han encontrado anomalías genéticas subyacentes a la DI. El primer gen en ser identificado fue el FMRI en 1990. Las mutaciones al comienzo de este gen son responsables del sín-

drome de X Frágil y se asocian con DI en individuos que tienen esa anomalía genética. Más recientemente se identificaron otros 10 genes en los que las mutaciones en un gen correlacionan con DI en familias que tienen esta anomalía (Chelly y Mandel, 2001). Inicialmente se pensaba que relativamente pocos genes constituían la causa subyacente de la DI, pero desde hace escaso tiempo parece que solo en el cromosoma X una estimación de 60-100 genes constituye una estimación más realista de los genes en los cuales las mutaciones son responsables de la DI (Stevenson *et al.*, 2000; Gecz y Mulley, 2000). Dado que el cromosoma X representa solo 1/20 aproximadamente del genoma humano, el número de anomalías en los genes que son responsables de la DI será sustancial.

identificación genética de síndromes asociados a la discapacidad intelectual ■ ■ ■

Un avance significativo en genética molecular en medicina y en nuestra comprensión de la DI ha sido la identificación de varios síndromes nuevos en los que la DI es sólo una característica de la enfermedad. Examinando el ADN de pacientes con un cuadro clínico similar se puede determinar la anomalía genética. Una vez que se ha encontrado la anomalía genética, se puede realizar un estudio más amplio y detallado del cuadro clínico. Los síndromes de Williams, Angelmans, Prader-Willi y Smith-Magenis son ejemplos en los que la genética molecular ha mejorado nuestra comprensión del perfil clínico, evolutivo y cognitivo del individuo con una condición genética. En todas estas condiciones, el reunir a diversas personas afectadas ha llevado a una mayor comprensión de estas condiciones y también ha identificado un subgrupo

de individuos que tienen la enfermedad a causa de una pequeña diferencia en el mecanismo molecular. Ello ha mejorado nuestra comprensión de las diferentes manifestaciones clínicas de las condiciones. La categorización de enfermedades de acuerdo con las anomalías del código genético tiene el potencial de incrementar nuestra comprensión de estas condiciones médicas. Esto potencialmente facilita el desarrollo de terapias más apropiadas tanto a nivel educativo como médico, con el fin de mantener tan alta como sea posible la calidad de vida de los individuos afectados. También significa que se pueden identificar los genes que contribuyen globalmente a la DI de un individuo y que se pueden predecir ocasionalmente ciertos patrones de comportamiento.

En resumen, a lo largo de los 10 últimos años se ha identificado un creciente número de genes en los que se puede detectar una mutación que predice fuertemente la DI. A medida que esta tendencia aumenta, se identifican más y más genes en familias con DI severa, la habilidad para predecir quiénes tendrán una DI severa resulta más factible. Sin embargo, es improbable que los análisis genéticos tengan un valor predictivo para aquellos individuos cuya DI está fuertemente determinada por causas ambientales, que es para muchos el factor etiológico predominante.

las consecuencias prácticas de identificar una causa genética en la discapacidad intelectual ■ ■ ■

Diagnóstico

En primer lugar, la identificación de una anomalía genética confirmará el diagnóstico y la etiología de la DI. Esto

eliminará la incertidumbre en el diagnóstico, evitará investigaciones posteriores innecesarias y asegurará que se ofrezca una información pronóstica precisa. Puede ofrecer a los padres una explicación de por qué su hijo tiene una DI significativa y puede reducir la responsabilidad sobre la causa a los padres. Sin embargo, una explicación genética de una enfermedad o condición puede también crear sentimientos de culpa y complejos en los padres cuando encuentran que ellos sin querer han transmitido una anomalía a su hijo.

Consejo genético preciso

Establecer un diagnóstico genético molecular a menudo permite a los padres hacer una valoración precisa del riesgo de recurrencia. Antes nos basábamos en el riesgo de recurrencia empírico. Cuando una enfermedad parece la misma pero está causada por mecanismos subyacentes diferentes, ahora podemos dar datos precisos a una familia. Un ejemplo es la hidrocefalia (agua en el cerebro) que vuelve a ocurrir muy raramente en un hermano a menos que el niño provenga de unas pocas familias raras que transmiten la mutación en el gen *LICAM*. En estas familias si un hijo es afectado, cada hijo subsiguiente tiene un 50% de riesgo de tener también hidrocefalia severa con problemas significativos de desarrollo y habitualmente muerte en la temprana infancia. Los riesgos de recurrencia calculados individualmente para una familia tienen el beneficio de reducir la incertidumbre.

Evaluación prenatal

Es posible realizar una evaluación prenatal y de final del embarazo de un niño afectado cuando el diagnóstico molecular genético está disponible y es predecible el efecto de la anomalía del gen.

Cuando el efecto de la anormalidad del gen es un predictor pobre de la severidad de la enfermedad, su uso para la evaluación prenatal es mucho más difícil.

Con la creciente identificación de genes y mutaciones que inevitablemente causan una DI severa, uno podría predecir un aumento en la demanda de evaluación prenatal. Actualmente la demanda es pequeña, dado que han sido identificadas muy pocas familias que portan estas mutaciones. En principio, sin embargo, existe el potencial para identificar muchas más.

Esta es el área en la que hay un considerable debate ético y los recientes avances del Proyecto Genoma Humano no lo han modificado esencialmente o no han creado ningún debate nuevo excepto que la cantidad de genes identificables será mayor en el futuro, mientras que desde el punto de vista cualitativo el debate sigue siendo el mismo. La evaluación prenatal precisa estará potencialmente disponible para parejas que antes no tenían elección. Esto generará dilemas éticos para las familias que antes no tenían que embarcarse en estos debates. Además, permitirá a las parejas tener familias, mientras antes sentían que les estaba denegado o no tenían opciones disponibles para ellos. Nunca más los padres con una historia familiar de distrofia muscular de Duchenne que tienen claro que no son capaces de atender a un niño con esta afectación, necesitan terminar con todos los embarazos de varones aunque el 50% de ellos no estuvieran afectados. Esta opción desalentadora era la única que tenían estas parejas en el pasado reciente.

En algunos casos, podría discutirse que la genética molecular reduzca la necesidad de interrumpir un embarazo más que sólo cree la posibilidad. Identificar la

causa genética de una DI severa en una familia aumentará la elección disponible para las parejas. Si se identifica la anormalidad genética en un miembro afectado de una familia, la opción es realizar la prueba de portador a uno de los padres y (1) una prueba prenatal durante el comienzo del embarazo y al final del embarazo si el niño está afectado; (2) prueba prenatal y preparación psicológica hacia un niño afectado; y (3) la elección de no realizar la prueba de portador o la evaluación prenatal y aceptar el cuidado de un niño cualquiera sea su discapacidad.

Una cuestión complicada es si en el futuro se podría llevar a cabo el screening de DI de la población para prevenir el nacimiento de niños afectados. Actualmente esto no es posible desde el punto de vista técnico dado que el número de pruebas moleculares requeridas es enorme. Sin embargo, con los avances tecnológicos, en principio, esto podría realizarse. Actualmente en algunos países se ofrece el screening de población para síndrome de Down y para síndrome de X Frágil. La identificación de más genes determinantes de la DI va a alterar cuantitativamente, aunque no en sus fundamentos, el debate ético. Para algunos esto es inaceptable, al ser visto como degradante hacia aquellos que poseen una DI, para otros la elección de los padres de no tener un niño con discapacidades es esencial.

¿determinarán la disponibilidad de las pruebas la demanda y el uso? ■

La estimación de la demanda potencial de evaluación prenatal de una condición y el uso de esa clase de pruebas genéticas son difíciles de determinar de manera precisa. Antes de que se identificara el

gen responsable de la enfermedad de Huntington en 1993, se hicieron sobrestimaciones significativas sobre el uso de pruebas genéticas. En realidad, sólo 9-15% de aquellos que saben que tienen riesgo de desarrollar la enfermedad de Huntington se presentan para hacerse una prueba predictiva y muy pocos contemplan la evaluación prenatal (Binedell *et al.*, 1996; Harper, 1996). En sentido contrario, para la distrofia muscular de Duchenne la demanda es alta y muchos padres, bien de niños afectados o en los que hay una historia familiar de distrofia muscular de Duchenne, solicitan una prueba prenatal y de finalización de un embarazo afectado.

La severidad de la condición percibida por los padres es un predictor bastante preciso del uso o la demanda de evaluación prenatal. Cuando la visión de los padres coincide con la de la sociedad en general, habitualmente se ofrece. Cuando una pareja es poco común en relación con la mayoría de las opiniones, es más difícil y surge la cuestión de quién debe decidir si una condición es aceptable para interrumpir un embarazo y cuál no.

¿Puede el conocimiento de todo el genoma humano significar que ningún niño con una anomalía genética tiene que nacer? ■ ■ ■

Existen razones científicas y prácticas por las que esto no ocurriría, dejando aparte las consideraciones éticas:

La tasa de nuevas mutaciones del genoma humano es alta. Una tercera parte de todos los niños nacidos con la distrofia muscular de Duchenne no tienen una madre portadora y por lo tanto ningún análisis de los padres podría predecir la

probabilidad de la condición en el niño. Es altamente probable que esto sea así en muchos casos de DI, aún cuando la anomalía genética fuera identificada en el individuo afectado. Igualmente, muchos de los niños que reconocemos que poseen un síndrome (cluster de anomalías características) tienen una anomalía genética, a menudo una supresión de material genético, pero frecuentemente ningún padre porta esa anomalía. Ha surgido dentro del código genético del individuo afectado *de novo*. El riesgo de recurrencia en embarazos subsiguientes es extremadamente bajo, el análisis de muestras de los padres nunca predecirá la ocurrencia antes del nacimiento y sin embargo el diagnóstico se debe claramente a una anomalía en el código genético. La detección de una anomalía antes del nacimiento sólo puede realizarse obteniendo una muestra del ADN del feto por procedimientos invasivos.

El conocimiento de todos los genes del genoma humano no predecirá cuándo ni si cada concepto conllevará una mutación en alguno de los 30.000 genes. Cada uno de nosotros tiene 3 billones de pares base en nuestro genoma y nunca será técnicamente factible observar a todos en cada individuo y predecir si alguno de ellos porta una nueva enfermedad causante de la mutación.

Los avances técnicos en el Proyecto Genoma Humano no cambiarán de manera fundamental la situación en un futuro previsible. Serán predecibles un número creciente de condiciones hereditarias pero un número significativo de condiciones genéticas no lo serán.

Desde un punto de vista ético, la idea de que la política médica y social pudiera y debiera ser conducida de manera explícita por el deseo de evitar que nazcan

niños con anomalías genéticas es peligrosa y completamente inaceptable para la mayoría. Ello impone juicios generales sobre los valores o falta de valores de estos individuos hacia la sociedad y niega el derecho a vivir a aquellos que poseen una anomalía genética.

las limitaciones de la evaluación genética ■ ■ ■

Hasta ahora en este documento toda la discusión del Proyecto Genoma Humano y sus efectos se ha centrado en el trastorno de un solo gen. En tal caso, un único cambio en la secuencia del código del ADN dentro de un gen predice fuertemente un efecto en el individuo que lo porta. Existe una clara relación causal.

Efectivamente, esto ocurre raramente en la DI y puede explicar un máximo de 1-2% de aquellos casos con DI significativa en la población. La mayor parte de los cambios en un gen son predictores pobres de enfermedad. La evaluación genética solo puede tener valor predictivo en unas pocas familias. No es simplemente una cuestión de tecnología y cantidad para que se pueda determinar el intelecto de un individuo observando los genes. Volviendo al estudio de gemelos y datos de adopción, los datos de nivel intelectual o DI en un individuo están determinados tanto por factores no-genéticos, ambientales, como por factores genéticos (Fig.1).

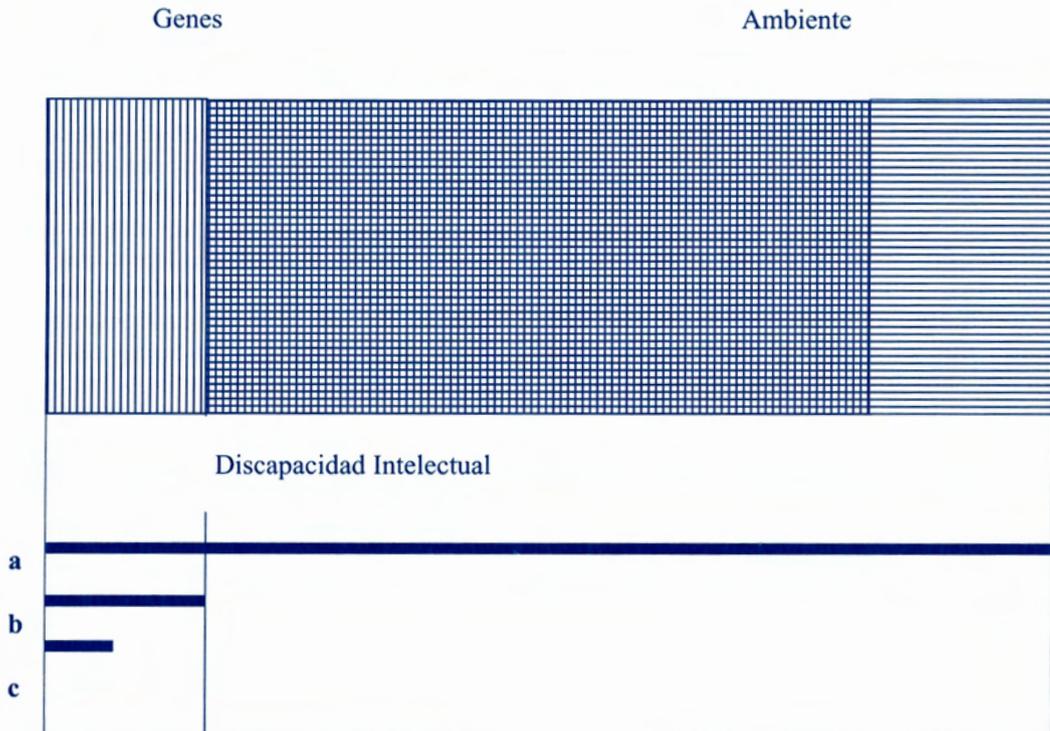


Figura 1. Diagrama para ilustrar la interacción de genes y ambiente en el desarrollo de la discapacidad intelectual (DI). Para algunos individuos el componente genético (sombreado vertical) es predominante e incluye la anormalidad de un único gen. En unos pocos, el ambiente (sombreado horizontal) es la etiología predominante mientras que en la mayoría es importante la combinación de varios genes y de diversos factores ambientales (sombreado a cuadros). La línea **a** representa el número total de individuos con DI. La línea **b** representa el número total de individuos en los cuales es potencialmente posible la comprensión genética de la DI y la línea **c** representa los pocos individuos en los cuales el análisis genético ya ha identificado una mutación en un gen que se cree que subyace a la DI en dicho individuo. Las líneas no están en escala, pues las proporciones absolutas de las figuras todavía no se conocen.

Además del factor ambiental, en la mayoría de las familias el componente genético del CI de un individuo está determinado por un amplio número o conjunto de genes, cada uno de los cuales tiene un pequeño efecto individualmente. En estos individuos, el análisis de diversos genes que se cree que son importantes es improbable que sea útil dado que el efecto combinado de esos genes será impredecible. La evaluación genética va a ser posible sólo alguna vez para una pequeña minoría de casos de DI en los que el componente genético es abrumador y se limita a un solo gen que produce el mayor efecto. Incluso en dichos casos el valor predictivo no será absoluto dado que no existen dos individuos iguales y todos los otros genes y el entorno ambiental de cada individuo van a contribuir siempre a modificar la condición.

investigación para identificar "genes de la inteligencia" ■ ■ ■

¿Es la investigación para identificar las causas genéticas de la DI una forma encubierta de justificar la investigación sobre los genes de la inteligencia? En un determinado nivel esto es cierto. Está emergiendo un cuadro de productos genéticos que acarrear anormalidades que llevan a problemas intelectuales. Lo contrario es probablemente cierto, que estos genes son importantes en el desarrollo intelectual humano normal. El estudio de estos genes indudablemente contribuirá a nuestra comprensión de las vías moleculares y celulares críticas para el desarrollo intelectual. En algún sentido aquellos que tienen una DI severa están dando información a una amplia búsqueda biológica y científica por comprender este área de la condición humana. La pregunta es si se justifica. Aquí es importante el tema de un consentimiento libre, dado sin coerción por los que tienen una DI y sus familias. Sin un consentimiento apropiado, la investigación de tal naturaleza no está justificada. También es importante en la ética de este tipo de investigación genética, el beneficio potencial para las familias que están involucradas en la investigación. Si el objetivo prioritario de la investigación es responder a las preguntas de las familias participantes, el uso y la información adicional obtenida pueden bien ser justificados y probablemente revelarán mayor información y comprensión a las familias a largo plazo.

La investigación actual para identificar las bases genéticas de la DI en las familias raras genéticamente fuertes no arrojará necesariamente mucha luz sobre la constelación de genes que determinan el rango normal de CI. Como se ilustró en la Fig. 1, no hay razón para suponer que los genes y la contribución ambiental sustancial que componen el CI normal sean

similares a aquellos de DI moderada o severa. En la Fig. 1, si el número total de genes involucrado en el desarrollo intelectual está representado por la línea **a**, aquellos genes que mantienen mutaciones que causan DI como desorden de un único gen están representados por la línea **b**. La línea **c** representa aquellos pocos genes individuales que ya han sido identificados y que contienen mutaciones responsables de DI ligado al cromosoma X.

futuro ■ ■ ■

La comprensión genética de las causas genéticas de la enfermedad es uno de los aspectos centrales de la medicina contemporánea. En los próximos años se identificarán muchos más genes que portan mutaciones que dan lugar a DI. Es probable que en aquellas familias que portan mutaciones se alcance una mayor comprensión de las causas de la enfermedad. También es probable que estas familias utilicen la información obtenida para evaluación prenatal e interrupción del

embarazo, aunque la realidad es difícil de predecir.

Sin embargo, mientras este área es técnicamente desafiante, estimulante, nueva e inmensamente importante, como postula y nos ha hecho ver el Proyecto Genoma Humano, el impacto general de esta tecnología probablemente todavía es pequeño en términos de identificación de aquellas personas con DI genéticamente predecible. No obstante, el conocimiento adquirido de estos pocos individuos tendrá un impacto profundo en nuestra comprensión de las bases genéticas de la DI y el desafío es que los conocimientos adquiridos sean usados para beneficio de aquellos que de manera libre forman parte de esta investigación y que mejore el cuidado y el apoyo a aquellos con discapacidades, en vez de ser usado como herramienta para la discriminación. La idea de que los genetistas están a punto de convertirse en la nueva generación de lectores de cartas de tarot o lectores de la palma de la mano es incorrecta.

Referencias bibliográficas

Binedell J., Soldan J. R. & Harper P. S. (1996) Selection for presymptomatic testing for Huntington's disease: who decides? *Journal of Medical Genetics* 33, 173-4.

Chelly J. & Mandel J. L. (2001). Monogenic causes of X-linked mental retardation. *Nature Reviews – Genetics* 2, 669-80.

Collins F. S. & McKusick V. A. (2001). Implications of the Human Genome Project for medical science. *Journal of the American Medical Association* 285, 540-4.

Gecz J. & Mulley J. (2000) Genes for cognitive function: developments on the X. *Genome Research* 10, 157-63.

Harper P. S. (1996) *Huntington's Disease*. W. B. Saunders, New York.

Stevenson R. E., Schwartz C. E. & Schroer R. J. (2000) *X-Linked Mental Retardation*. Oxford University Press, London.

Suthers G. K., Turner G. & Mulley J. C. (1988). A nonsyndromal form of X-linked mental retardation (XLMR) is linked to DXS14. *American Journal of Medical Genetics* 30, 485-91.

Correspondencia: A. Holland, Department of Psychiatry (Section of Developmental Psychiatry), University of Cambridge, Douglas House, 18b, Trumpington Road, Cambridge CB2 2AH, UK (e-mail:ajh100@cam.ac.uk)