Algunas consideraciones éticas sobre el Proyecto del Genoma Humano

RUBÉN LISKER

El Proyecto del Genoma Humano (PGH), de carácter internacional, tiene como principales objetivos a corto plazo: *1)* conocer la ubicación cromosómica de todos los genes presentes en el genoma humano (definido como la suma de todos los genes de cualquier persona), empezando por aquellos que producen enfermedades, y *2)* averiguar la secuencia de los tres mil millones de pares de bases que integran el DNA (ácido desoxirribonucleico, por sus siglas en inglés) de nuestra especie. Se piensa que el conocimiento generado por el proyecto tendrá un gran impacto en la práctica de la medicina, con enormes beneficios para la humanidad.

Existen, sin embargo, personas y grupos que tienen dudas sobre el uso que se les dé a los nuevos conocimientos. En respuesta a estas inquietudes hay cuando menos dos pronunciamientos recientes sobre los aspectos éticos de dicho proyecto que, de manera resumida, comento a continuación, y doy algunos datos de los organismos que los hicieron.

Comité Internacional de Bioética de la UNESCO (CIB)

El CIB fue creado en 1993 después de varias reuniones de un pequeño grupo de individuos dedicados a la ciencia y la tecnología, convocado por Federico Mayor, director general de la UNESCO. Este grupo recomendó que el CIB sea un foro libre de intercambio de ideas para analizar las implicaciones sociales, políticas, éticas y legales del uso de los resultados del PGH. El objetivo final es escribir un documento legal sobre la *protección del genoma humano* que, de alguna forma, complemente la Declaración Universal de los Derechos Humanos en su cincuenta aniversario, a ocurrir en 1998.

El CIB está integrado por cerca de cincuenta personas, entre científicos, juristas, filósofos y políticos; se forma parte de él por invitación de la UNESCO. La mitad de los miembros provienen de países en vías de desarrollo; de América Latina hay cuatro representantes: tres genetistas humanos (Argentina, Chile y México) y un jurista uruguayo que encabeza la comisión legal del CIB. Se han realizado cuatro sesiones generales del CIB donde se han discutido a fondo temas como la realización de estudios genéticos a niveles individual, familiar y poblacional, incluyendo el diagnóstico prenatal de enfermedades hereditarias, el estado actual de la terapia génica, la situación hoy día de la investigación del genoma humano y la enseñanza de la bioética, cuyos detalles se puedan consultar en publicaciones de la UNESCO sobre el particular, aparecidas en 1994, 1995 y 1996. La comisión legal presentó un anteproyecto sobre la protección del genoma humano en 1994, mismo que se modificó el año siguiente y se distribuyó ampliamente en el mundo para recibir opiniones y enriquecer el documento final que se presentará para su aprobación a los estados miembros de las Naciones Unidas en 1997.

La traducción al español de dicho anteproyecto se publicó en diciembre de 1995 en la *Gaceta Médica de México*, donde puede ser consultado por los interesados. El documento hace énfasis en que el genoma humano es patrimonio de toda la humanidad y que su protección tiene como objeto salvaguardar la integridad de nuestra especie y la dignidad de cada uno de sus miembros, cualesquiera que sean sus características genéticas. Allí se proponen recomendaciones sobre los siguientes asuntos: *1)* las finalidades de las investigaciones sobre el genoma humano; *2)* las intervenciones sobre el genoma humano, los derechos y libertades de las personas; *3)* derechos y obligaciones de los investigadores; *4)* deberes y responsabilidades para con el prójimo; *5)* características de la cooperación internacional, y *6)* forma de implementar estas recomendaciones.

El código ético de la HUGO

HUGO es el acrónimo de Human Genome Organization, grupo internacional no gubernamental que intenta coordinar las actividades del PGH para hacerlo más eficiente. Uno de sus proyectos recientes es el Human Genome Diversity Project (HGDP), que

quiere conocer la variabilidad del genoma humano analizando el DNA de quinientas poblaciones humanas, para ayudar a entender la unidad fundamental de la humanidad, su historia biológica, los movimientos de población y la proclividad o resistencia a diversas enfermedades. El PGH y, en particular, el HGDP, han generado mucha polémica por el temor a: *1)* llegar a la discriminación de individuos o grupos, promoviendo el racismo; *2)* perder acceso a los nuevos descubrimientos porque se patenten o comercialicen; *3)* reducir el concepto del ser humano a una secuencia de nucleótidos, y que los problemas sociales se atribuyan a causas genéticas; *4)* faltar al respeto de los valores y cultura de individuos, familias y poblaciones, y *5)* prohijar una comunicación inadecuada entre la comunidad científica y el resto de la población en la realización de investigaciones genéticas.

Por lo anterior, la directiva de la HUGO pidió a su comité de asuntos éticos, legales y sociales (HUGO-ELSI: grupo multidisciplinario formado por expertos de varios países), que emitiera una serie de recomendaciones para garantizar que tanto el PGH como el HGDP se ajustan a los más rigurosos criterios éticos. Las recomendaciones se basaron en los siguientes conceptos: *1)* el reconocimiento de que el genoma humano es patrimonio de todos los hombres; *2)* la aceptación de las normas internacionales de los derechos del hombre; *3)* el respeto a la cultura de los participantes en proyectos de investigación, y *4)* la defensa de la dignidad y la libertad humanas. Estas recomendaciones fueron publicadas en 1996 en la revista *Eubios Journal of Asian and International Bioethics* y una traducción al español apareció en el número 4 de la *Gaceta Médica de México* del presente año. De manera resumida dice lo siguiente:

Para que las investigaciones sean éticas, es indispensable el cuidado de la calidad científica de éstas; no sólo debe ser científicamente correcta la *comunicación* con las comunidades sino que es necesario que se tomen en cuenta las características culturales de los que participan en la investigación. La *consulta* debe preceder al reclutamiento de los posibles participantes en una investigación y es necesario un *consentimiento informado* de los participantes. El reclutamiento no debe ser producto de la coerción y antes debe explicarse con claridad la naturaleza de la investigación, sus riesgos y beneficios y las alternativas. Debe respetarse la *decisión* de los participantes y asegurarles el respeto a su vida privada mediante la *confidencialidad* de la información recabada. Deben desarrollarse procesos para codificar la información e impedir el libre acceso a ella, teniendo siempre en cuenta los posibles intereses actuales y futuros de los familiares de individuos o grupos investigados.

Reflexiones personales

Es claro que aun cuando el PGH proporcione información con un potencial benéfico muy grande, también plantea problemas éticos: *1)* en poco tiempo se podrá diagnosticar *in utero* la gran mayoría de las más de cinco mil enfermedades mendelianas sencillas (aquéllas en que la presencia o no de la enfermedad depende de la acción de un solo par de genes). Esto hará que se discuta de nueva cuenta el asunto del aborto electivo de productos con problemas genéticos graves. No es un problema nuevo, pero se presentará con mayor frecuencia que en la actualidad. *2)* Se podrá predecir en etapas preclínicas la ocurrencia posterior de algunas enfermedades; sin embargo, sabemos poco lo que conviene hacer en los casos positivos. *3)* La terapia génica es una opción con la que contamos, y es conveniente discutir en qué tipo de células y enfermedades debe realizarse. Por último, *4)* surgen preguntas que no tienen una respuesta sencilla, entre ellas: ¿puede transmitirse a terceros la información sobre la estructura genética de algún individuo?, ¿cómo se asegura que la información no lleve a la discriminación en áreas como empleo y seguros?; dado que seguramente habrá un lapso prolongado entre nuestra capacidad de diagnosticar una enfermedad y la de tratarla, ¿debe informarse a un individuo que tiene una enfermedad incapacitante para la que no hay tratamiento, años antes de que aparezcan los síntomas clínicos? Para discutir en torno a estas preguntas es necesario conocer lo que la gente piensa sobre ellas; no obstante, es poco lo que conocemos al respecto. En lo personal, he realizado dos encuestas en México sobre el particular, aplicadas a cinco grupos médicos de diferentes especialidades. Ignoramos qué tan representativos del gremio médico son los individuos encuestados y reconocemos de antemano que en este asunto debe opinar la sociedad entera, no únicamente los médicos. En algunos puntos del resto del artículo intercalaré información de estas encuestas.

El problema del aborto electivo. Como es bien sabido, el aborto es ilegal en la gran mayoría de los estados de la República mexicana, excepto cuando el embarazo es producto de una violación o pone en peligro la vida de la madre. Ha habido varias iniciativas para liberalizar la ley al respecto a fin de que contemple, como causal de aborto, la presencia de un producto con problemas genéticos o malformaciones *graves*, y aclare que este tipo de situaciones da pie, en todo el mundo, a no más de uno por ciento de las solicitudes de aborto. El propósito del aborto electivo en estos casos es evitar sufrimiento de todo tipo a las familias involucradas; y de ninguna manera tiene un propósito eugenésico que busque mejorar la composición genética de la especie. A pesar de ello, el nombre que se le ha dado al aborto realizado porque el producto presenta algún problema genético grave es precisamente el de aborto eugenésico. Pienso que la etiqueta de eugenésico puede ser vista como un intento de descalificarlo a priori, ya que la palabra 'eugenesia' se ha convertido en un término negativo que a muchas personas les recuerda los excesos que en nombre de la eugenesia se cometieron en Alemania durante la segunda Guerra Mundial. Las decisiones personales de tener o no un hijo con determinado gen no modifican la frecuencia de éste en la población (ni siquiera si un grupo grande de personas tomara el mismo tipo de decisiones). El cambio de la frecuencia génica sería muy lento y tan a largo plazo que puede ser considerado irrelevante.

Es importante recalcar que la decisión de realizar un aborto es exclusiva de la pareja, o de la mujer en caso de desacuerdo. El papel del genetista es sólo informar y asegurase de que la información sea bien comprendida. También es derecho de la

pareja decidir continuar con un embarazo cuando el producto presenta un defecto genético grave; debe tenerse en cuenta que hay parejas para quienes resulta más traumático el aborto que criar un recién nacido con algunas anomalías o algunas enfermedades genéticas. En el caso de las encuestas a que hice referencia en párrafos anteriores, menos de quince por ciento de quienes las contestaron estarían de acuerdo con el aborto por demanda, mientras que cincuenta por ciento lo aprobaría si el producto está mal-

formado, y más de ochenta por ciento estaría de acuerdo si la malformación es grave, *u. gr.* una anencefalia. Si se divide a los grupos por grado de religiosidad, en todos los casos la proporción de quienes se declaran como religiosos se opone al aborto con mayor frecuencia que los demás, aun cuando una buena parte de los encuestados lo acepta cuando hay una razón médica para ello (más de setenta por ciento en el caso de la anencefalia). Ésta es un área en que están tan polarizadas las opiniones en la sociedad, que dudo que algún día se logre un consenso al respecto, y a lo más que se podrá llegar es a una situación en que todos respeten las decisiones de cada pareja, considerando que es un asunto íntimo de difícil decisión y que cada quien tiene derecho a obrar según su propia conciencia.

Medicina predictiva. Existe ya la tecnología para identificar a personas con riesgo de padecer en el futuro alguna enfermedad común. Un buen ejemplo es el cáncer mamario, responsable de la muerte de muchas mujeres jóvenes. Existen dos genes denominados BRCA1 y BRCA2 que predisponen al cáncer de mama y podrían usarse como una mamografía molecular. El problema está en que se desconoce en la actualidad cuál es la probabilidad real de que una mujer con dicho gen desarrolle el tumor. El recomendar una mastectomía bilateral profiláctica resulta una opción mutilante grave; una alternativa sugerida es la de realizar estudios radiológicos frecuentes para detectar oportunamente la aparición de un tumor. Lamentablemente esto sería útil en mujeres mayores de cincuenta años, pero poco eficiente en personas más jóvenes porque el tejido mamario es demasiado denso para identificar tumores pequeños. Hasta el momento se han estudiado estos genes principalmente en grupos de personas con alto riesgo de desarrollar la enfermedad, como familias con cáncer mamario familiar, y siempre en el contexto de una investigación controlada. Sin embargo, al ofrecerse las pruebas de manera rutinaria (el incentivo económico para las compañías comerciales es grande), puede darse el problema de que muchas mujeres que se examinen no estén asesoradas adecuadamente sobre las consecuencias reales de tener la enfermedad.

Con el ejemplo anterior nos damos cuenta de que en algunos casos algo se puede ofrecer al paciente; sin embargo, existen situaciones en las que lo único que se puede hacer es el diagnóstico preclínico del padecimiento. Éste es el caso de la enfermedad de Huntington: padecimiento neurodegenerativo sin tratamiento alguno que sufren ambos sexos y que suele manifestarse después de los cuarenta años de edad; es totalmente incapacitante y obliga a quienes están al cuidado del enfermo a enfrentar una problemática grave. Los hijos de los enfermos presentan cincuenta por ciento de riesgo de desarrollar la enfermedad; no obstante, existe la tecnología para hacer un diagnóstico preciso desde el periodo neonatal si se quiere. Dado que en los primeros cuarenta años de su vida el paciente no estará enfermo clínicamente, debe cuestionarse la conveniencia de que se le haga saber el diagnóstico en la juventud, porque conocerlo tal vez le cause problemas psicológicos de consideración y ni siquiera sabemos si va a fallecer de algún otro padecimiento antes de que se manifieste la enfermedad. Sin embargo, saber cuál es el diagnóstico le permitiría planear mejor su vida, en particular en lo que a decisiones reproductivas se refiere. Puede decidir no casarse y si lo hace, adoptar hijos en vez de procrearlos, ya que cada uno de ellos tendría cincuenta por ciento de riesgo de padecer la enfermedad. Otro problema

posible es que el o la paciente no quiera informarle a su cónyuge que tiene la enfermedad, y el médico sienta la obligación de hacerlo, ya que es la única forma de protegerlos de tener hijos afectados.

Terapia génica. En nuestros días se dan los primeros intentos de manipular el DNA de humanos con el propósito de tratar diversas enfermedades. Anteriormente, los principales procedimientos recibían el nombre de *ingeniería genética* y ahora se conocen como *terapia génica.* Ésta se define como la manipulación deliberada del material genético de células vivas con el fin de prevenir o tratar alguna enfermedad. Curiosamente, la sustitución de la palabra 'ingeniería' por 'terapia' eliminó muchas de las objeciones a los procedimientos (terapia implica un fin benéfico), pese a que en la práctica vienen a ser lo mismo. Tales procedimientos se pueden aplicar a células somáticas y células germinales; de momento, parece haber acuerdo en que no deben intentarse en estas últimas hasta contar con mayor información y experiencia, ya que, de haber efectos negativos no previstos de la terapia, podrían resultar afectadas numerosas personas en el caso de manipular células gonadales; esto no ocurre con las células somáticas pues, de haber problemas, el único afectado es el individuo sometido al tratamiento. La terapia génica de células somáticas no plantea ningún problema ético diferente a cualquier otra terapia médica experimental, y debe someterse a los mismos lineamientos.

Conceptualmente, el paradigma de padecimientos que pueden abordarse con terapia génica lo constituirían las enfermedades monogénicas como la hemofilia. Los individuos con esta enfermedad no producen una sustancia llamada globulina antihemofílica, necesaria para la coagulación sanguínea, por presentar defectos el gen de su organismo que codifica para ello. Si se logra introducir al tejido adecuado de un paciente hemofílico un gen normal que dirija la síntesis de esta sustancia en cantidad suficiente, el paciente está curado. Si la terapia se usara principalmente para tratar enfermedades poco comunes como la hemofilia, con seguridad sería incosteable pues el grupo directamente interesado constituye un mercado reducido. Sin embargo, es interesante observar que a mediados de 1994 había en el mundo 74 proyectos de investigación sobre terapia génica, de los cuales sólo 16 eran sobre enfermedades monogénicas; la mayoría se relacionaba con el tratamiento del cáncer a partir de diferentes estrategias.

Existen todavía varios problemas científicos en esta área, que supongo se van a resolver; del mismo modo, creo que los ensayos clínicos llegarán a realizarse de manera apropiada. El problema radica en quién va a poder usar esta tecnología. La comercialización estará a cargo de compañías farmacéuticas que, de entrada, analizan el mercado potencial de sus productos. Los sistemas de salud de los diferentes países difícilmente apoyarían tratamientos costosos para un grupo minoritario de enfermos. Sólo en el caso de enfermedades como el cáncer o el síndrome de Alzheimer existe un mercado potencial suficientemente grande para interesar a las compañías y lograr que con el tiempo bajen los costos de los tratamientos, como ha ocurrido con otras tecnologías. Los problemas de la terapia génica dejarán de ser científicos y caerán en el campo de la economía y las políticas de salud.

Confidencialidad. La confidencialidad constituye un acuerdo entre el médico y su paciente en el que el médico se compromete a no dar a conocer información relativa al paciente, a menos que tenga su permiso. En la práctica de la genética médica y como resultado del PGH va a generarse una cantidad sustancial de datos sobre las características genéticas de la gente. El primer dilema ético en torno a este punto es el definir quién es el paciente, si la persona que consulta, como es lo habitual, o toda su familia inmediata, con la que comparte los mismos genes. Esto es importante porque el médico, además de proteger la intimidad de los enfermos, tiene obligación de evitar posibles daños a terceros.

Las dos obligaciones arriba señaladas pueden entrar en conflicto cuando un individuo sabe que tiene una enfermedad genética y se rehúsa a que sus familiares sean informados de ello. Tal situación se vuelve aún más crítica cuando existe riesgo elevado de que los familiares o su descendencia puedan resultar también afectados. En México, nuestras encuestas sugieren que la mayoría de los genetistas preferiría evitar el daño a los familiares que preservar el secreto profesional. Más acentuada es esta postura cuando es el cónyuge a quien no se quiere informar y existe peligro real de tener hijos afectados. Como en la práctica médica habitual el secreto profesional es prioritario, una opción posible es que el genetista informe desde un principio a su paciente que en el caso de descubrirse algo que pudiera afectar a sus familiares, él se los haría saber. Así el paciente está en libertad de decidir si cambia o no de médico.

La nueva genética tiene cada vez más posibilidades de diagnosticar enfermedades en etapas presintomáticas, y de informar acerca de los riesgos de padecer algunas enfermedades comunes antes de que se manifiesten clínicamente. ¿Es lícito dar este tipo de información a compañías de seguros o patrones potenciales?; para decidir a quién se le da un empleo, ¿debe conocerse el genotipo del solicitante, o es más importante su capacidad para desempeñar el trabajo? Estas preguntas se volverán más frecuentes, y en la mayor parte del mundo, claramente en México, muy pocos genetistas estarían de acuerdo en proporcionar este tipo de información en las circunstancias descritas arriba.

Corolario

El Proyecto del Genoma Humano va a producir conocimientos y tecnología aplicables a nuestra vida diaria que, bien empleados, pueden ser benéficos. Pero el primer problema que detecto, aparte del relativo a la vigilancia de un buen uso de la tecnología, es el que resulta de la ignorancia generalizada de lo que es y lo que no es el proyecto. Esta desinformación, que produce malestar y temor en mucha gente, podría evitarse con conocimiento. Pienso que es necesario enseñar genética a nuestros niños lo más temprano posible, empleando como ejemplos problemas humanos concretos; el objeto es que la gente vaya adentrándose en esta disciplina, comprenda los cambios por ocurrir y pueda opinar informadamente sobre ellos. ◆