

Focus

Noviembre 2013

Nociones fundamentales de genética

para los underwriters de
seguros de vida



Queda prohibida la reproducción total o parcial del presente documento cualquiera que sea el soporte sin previa autorización del Editor. SCOR se esfuerza en garantizar la exactitud de la información contenida en sus publicaciones y renuncia a toda responsabilidad en caso de imprecisión, inexactitud u omisión.

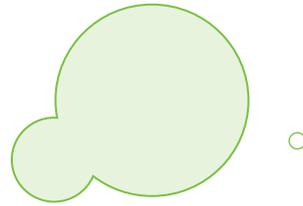
Créditos de las fotografías © Thinkstock.

The page features several decorative elements: a small green circle at the top left, a larger green circle on the left side, and a cluster of colorful puzzle pieces (green, purple, blue, yellow) at the bottom left. The right side of the page has a green curved border.

Índice

Presentación	4
Introducción	7
• Capítulo 1	8
Conceptos básicos	8
• Capítulo 2	14
Influencia de la genética sobre la salud y las enfermedades en los humanos	14
• Capítulo 3	17
Exploración genética	17
• Capítulo 4	19
Terapia génica	19
• Capítulo 5	20
Consecuencias para la medicina del seguro	20
Conclusión	23
Glosario terminológico de genética	24

Presentación



Centro de I+D Selección médica y Gestión de siniestros

Para los aseguradores, la selección de los candidatos es clave en la gestión de riesgos. Nuestro Centro Internacional de I+D dedicado a la Selección médica y a la Gestión de siniestros garantiza la gestión y la aplicación de nuestra política de selección de riesgos y aceptación de siniestros en el conjunto de las divisiones de SCOR Global Life. Este centro también realiza el seguimiento de los avances médicos, evaluando su impacto sobre el sector del seguro. Por último, analiza las causas y las circunstancias de los siniestros y verifica la buena aplicación de la política de selección de riesgos.

Doctor John Ifor Evans

El Dr. Evans es cardiólogo, antiguo «Attaché Consultant des Hôpitaux de Paris», y socio del Groupe Médical Mas-séna situado en París. Posee el título de Licenciado en Medicina y Cirugía por la Welsh National School of Medicine (Cardiff, RU). Es miembro asociado de la Sociedad Europea de Cardiología y miembro titular de la Sociedad Francesa de Cardiología. Se incorporó a SCOR Global Life como médico asesor en 1993 y es miembro asociado de la Academia Americana de Medicina de Seguros y de la «Association des Médecins Conseils en Assurance des Personnes» desde 1997.

La cooperación entre SCOR Global Life y la Fundación Assmann para la Prevención en el ámbito de las enfermedades cardiovasculares data de 2006. El objetivo de la misma era reforzar los conocimientos específicos en la evaluación de riesgos cardiovasculares, principalmente a través del desarrollo de un calculador de factores de riesgo cardiovasculares basado en la evidencia y derivado del análisis del estudio PROCAM. El titular de la propiedad intelectual de los datos científicos de este estudio es el profesor Assmann, el investigador principal. Esta colaboración continuada también busca promover otros proyectos científicos como la redacción del presente folleto *Nociones fundamentales de genética para los underwriters de seguros de vida*, que constituye el primer ejemplo.

ASSMANN

Stiftung für Prävention

«Más vale prevenir que curar». Tal es el lema de la Fundación Assmann, cuyo objetivo es promover la investigación médica y la educación del público en general en materia de prevención. La prevención y la promoción de la salud permiten mejorar la salud de las personas, al igual que su calidad de vida, su movilidad y su estado físico. La detección precoz de las enfermedades mediante reconocimientos médicos, pruebas cardíacas y otras exploraciones, así como la prescripción de tratamientos en las fases tempranas, contribuyen a prolongar la esperanza de vida de muchos seres humanos.

Profesor Assmann

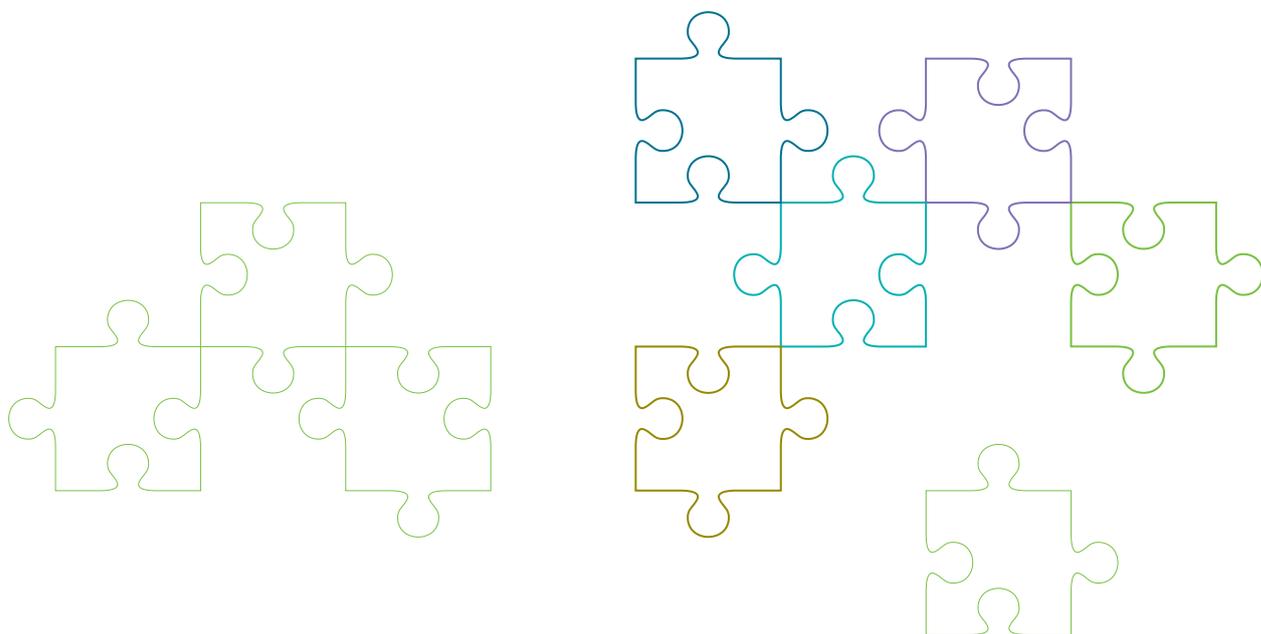
El Profesor Assmann es presidente del Consejo de la Fundación Assmann para la Prevención. También es miembro del Royal College of Physicians y de la Leopoldina, director ejecutivo del International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease y miembro honorario de la American Association of Physicians. Asimismo, es miembro honorario de la Sociedad de arteriosclerosis de Turquía y de Polonia y vicepresidente de la European Society of Cardiovascular Prevention. Entre los cargos científicos y profesionales más importantes que se le han confiado figuran los de presidente de la Sociedad alemana de investigación sobre la arteriosclerosis, presidente de la International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease y presidente de la Sociedad alemana de medicina de laboratorio. El Profesor Assmann es titulado en medicina por la Universidad de Dusseldorf. Su formación posdoctoral lo lleva a colaborar durante tres años con Donald Fredrickson en el National Heart and Lung Institute de Bethesda. En 1977, el Profesor Assmann es ascendido a Director del Laboratorio Central de la Universidad de Münster, en Alemania, y posteriormente a Director del Instituto de química clínica y de medicina de laboratorio, así como del Instituto de investigación sobre la arteriosclerosis en la misma universidad. El Profesor Assmann dirige igualmente las investigaciones del estudio PROCAM (Prospective Cardiovascular Münster), iniciado en 1979 y todavía en curso. Este estudio, en el que ya han participado más de 50.000 pacientes, es la principal evaluación prospectiva de marcadores de riesgos cardiovasculares en Europa. Sus principales temas de investigación son las lipoproteínas, el transporte y metabolismo de los lípidos, la genética médica, la biotecnología y las aplicaciones universitarias e industriales de la arteriosclerosis y su epidemiología. A lo largo de su carrera, el Profesor Gerd Assmann ha obtenido numerosas distinciones académicas honoríficas como el premio Heinrich-Wieland, el premio Morgagni y el premio de excelencia de la International Symposium Atherosclerosis Society por su contribución a la investigación sobre la arteriosclerosis. El Profesor Assmann ha publicado más de 1.000 artículos de investigación originales y estudios en revistas científicas.

Profesor Paul Cullen

El Profesor Paul Cullen es especialista en medicina interna y en química clínica. Después de titularse en medicina por el University College de Dublín en 1983, se incorpora al Medizinische Hochschule de Hannover, en Alemania, y posteriormente al hospital Hammersmith de Londres. En 1992, ingresa en el Instituto de investigación sobre la arteriosclerosis de la Universidad de Münster, Alemania. Desde entonces, sus trabajos se centran principalmente en la formación de macrófagos espumosos y la regulación de la expresión génica durante este proceso. Además de haber dirigido un grupo de trabajo en el Instituto de investigación sobre la arteriosclerosis, el Profesor Cullen ha sido fundador y director ejecutivo de Ogham GmbH, una empresa especializada en el desarrollo de matrices de ADN con fines de diagnóstico médico. Actualmente es director de un laboratorio de diagnóstico privado.

Profesor Udo Seedorf

El Profesor Udo Seedorf es miembro del Consejo de administración de la Fundación Assmann para la Prevención. Tras obtener un doctorado en bioquímica por la Universidad de Constance, en Alemania, se incorpora a la Harvard Medical School de Boston, Estados Unidos, en calidad de investigador. Más tarde ocupa el cargo de investigador principal en el Instituto de investigación sobre la arteriosclerosis de la Universidad de Münster, Alemania. En 2004, es nombrado Profesor de biología molecular y de bioquímica en el Hospital universitario de Hamburgo-Eppendorf, Alemania. Posteriormente, en 2006, toma la dirección de un grupo de trabajo en el Instituto Leibniz de investigación sobre la arteriosclerosis de la Universidad de Münster. El Profesor Seedorf ha dedicado toda su carrera al estudio de las enfermedades genéticas mendelianas y complejas que afectan el metabolismo de los lípidos y el riesgo de cardiopatías. Asimismo, ha participado en estudios de asociación pangenómica y en análisis de locus de caracteres cuantitativos (QTL, por sus siglas en inglés) de las enfermedades coronarias y el infarto de miocardio, el derrame cerebral, la diabetes, la hipertensión, el índice de masa corporal, los niveles de lípidos y de lipoproteínas (a) en sangre y los niveles de biomarcadores (es decir, la homocisteína, un conocido factor de riesgo cardiovascular). El Profesor Seedorf es miembro del comité directivo del estudio PROCARDIS y contribuye activamente al estudio PROCAM.



Introducción

Si la primera mitad del siglo XX se conoce como «la era de la física», la segunda puede calificarse de «era de la biología». En efecto, todos los seres vivos están formados por células, y desde los años 50 se han hecho descubrimientos fundamentales sobre la composición molecular de las mismas y sobre cómo interactúan estas moléculas entre sí a lo largo de la vida.

El descubrimiento esencial de esta época es, sin duda alguna, la descodificación de la estructura del ácido desoxirribonucleico, o ADN, también denominado «molécula de la vida». Desde entonces, la genética y los conceptos afines como la «ingeniería genética» y la «clonación» han pasado a formar parte de la cultura popular, y los términos que los definen se utilizan con frecuencia en los medios de comunicación y en el lenguaje común sin gran precisión científica. En consecuencia, el público en general tiene un conocimiento pobre del campo de la genética y tiende más bien a darle una connotación de misterio y fatalidad.

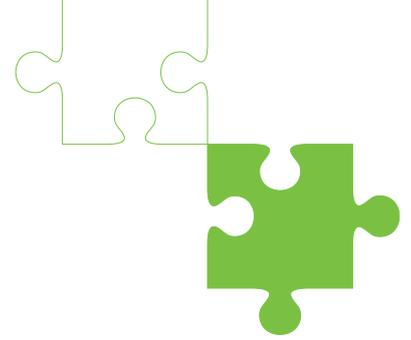
El objetivo del presente folleto es ofrecer al lector una introducción sencilla al mundo de los genes y de los procesos genéticos en los seres humanos, así como una perspectiva del impacto que podría tener esta disciplina científica en pleno desarrollo sobre la industria de los seguros. De este modo, esperamos aportar una respuesta a los siguientes interrogantes:

- *¿Qué se entiende por «herencia» y por «genes»? ¿Qué efecto ejercen los genes sobre nosotros? ¿Los genes trazan nuestro destino? ¿Qué significa la expresión «ser portador del gen» de una enfermedad? Si soy «portador del gen» de una enfermedad, ¿quiere decir que voy a desarrollar obligatoriamente la enfermedad? ¿Para qué sirven las pruebas genéticas? ¿Estas pruebas permiten predecir enfermedades comunes como los infartos de miocardio y los accidentes cerebrovasculares? Si presento un alto riesgo genético de desarrollar una enfermedad, ¿hay algo que pueda hacer para reducir ese riesgo?*
- *En el sector del seguro de vida, ¿las pruebas genéticas podrían resultar útiles para determinar las primas? Si la respuesta es positiva, ¿deberían autorizarse? ¿Se debe obligar a las personas con un riesgo genético conocido de enfermedad a divulgar esta información antes de suscribir una póliza de seguro? ¿Cuál es la normativa vigente relativa al uso de pruebas genéticas en medicina del seguro?*

Según el concepto de «excepcionalismo genético», que es de gran importancia en este campo, la información genética es única por naturaleza y no debe tratarse del mismo modo que otras formas de información personal o médica. La genómica aplica una nueva tecnología a la predicción del riesgo, pero no proporciona necesariamente información intrínsecamente diferente en relación con otros medios de predicción comúnmente utilizados en el ámbito sanitario. Este folleto busca disipar el misterio que rodea hoy en día el campo de la genética y alentar a los lectores a considerar que las pruebas genéticas no son tan diferentes de las pruebas bioquímicas, de las radiografías o de otras herramientas de diagnóstico médico utilizadas desde hace muchos años.

Capítulo 1

Conceptos básicos



A

Herencia

Comencemos por un principio evidente: en el mundo viviente, la descendencia se asemeja a sus progenitores. Este principio se confirma en dos aspectos. En primer lugar, los descendientes pertenecen a la misma especie y a la misma raza que sus progenitores: si un macho cocker spaniel y una hembra cocker spaniel se aparean, sus cachorros serán obligatoriamente cockers spaniel. En segundo lugar, dentro de cada especie y de cada raza, los descendientes tienden a compartir diversas características con sus progenitores: si la madre y el padre son más altos que la media, es muy probable que los hijos también lo sean. Este proceso de transmisión de características específicas de los padres a los hijos se denomina «herencia».

El conocimiento práctico de la herencia se remonta al principio de la civilización y constituye la base de la reproducción selectiva que condujo al desarrollo de las plantas agrícolas y de los animales domésticos. Sin embargo, no fue hasta mediados del siglo XIX cuando Charles Darwin publicó su libro *El origen de las especies*, en el que describe detalladamente la transmisión de diferentes factores de una generación a otra. De acuerdo con Darwin, todas las especies evolucionaron a partir de un ancestro común mediante la selección natural, según la ley de la supervivencia del más apto.

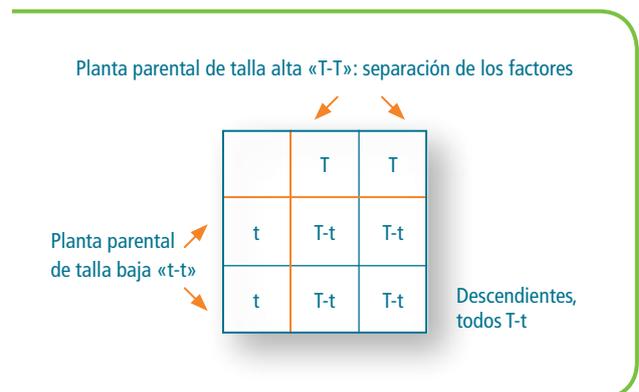
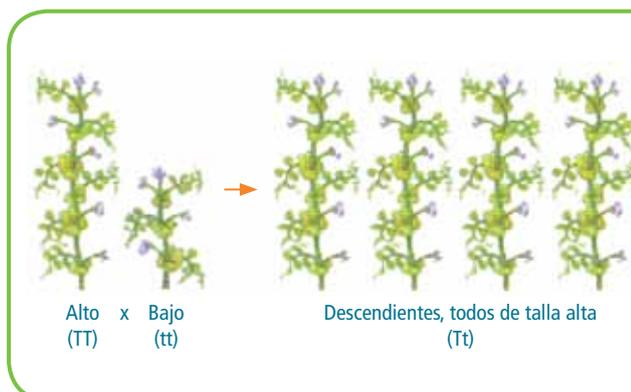
Más tarde, un monje agustino llamado Gregor Mendel formuló varios principios fundamentales sobre la herencia basándose en una serie de experimentos de cultivo de plantas realizados en el jardín del monasterio de Brno, en la actual República Checa. Con una paciencia

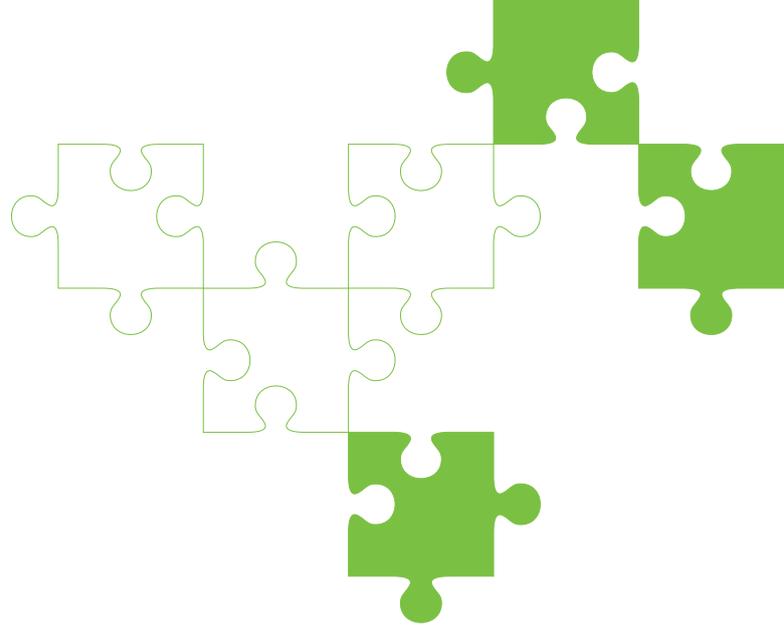
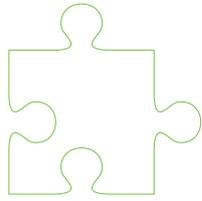
ejemplar, tal vez reservada a los monjes, Mendel realizó una minuciosa polinización cruzada manual de diversas variedades de guisante común para producir híbridos y, después, recolectó y cultivó estas semillas híbridas y las de la generación siguiente.

De este modo, Mendel fue el primero en hacer diversas observaciones fundamentales en materia de herencia tras comprobar que cada individuo porta dos factores por cada carácter físico observado y que las plantas «madre» y «padre» transmiten uno de estos dos factores cada uno para formar la planta «hija». En otros términos, dichos factores se separan para formar las células germinales. Dado que cada planta parental transmite un factor durante la fecundación, su descendencia porta dos factores por cada carácter. Por ejemplo, al cruzar una línea pura de guisantes con tallo largo con una línea pura de guisantes con tallo corto, Mendel observó que todos sus «descendientes» tenían el tallo largo. Así llegó a la conclusión de que, para la característica ALTURA, había un factor que determinaba la talla alta y otro la talla baja y que resultaba evidente que la descendencia había heredado un factor de cada planta parental. Observó igualmente que, cuando estos factores se mezclaban, el factor de talla alta era dominante en relación con el factor de talla baja y que, por consiguiente, todos los descendientes de la primera generación eran de TALLA ALTA.

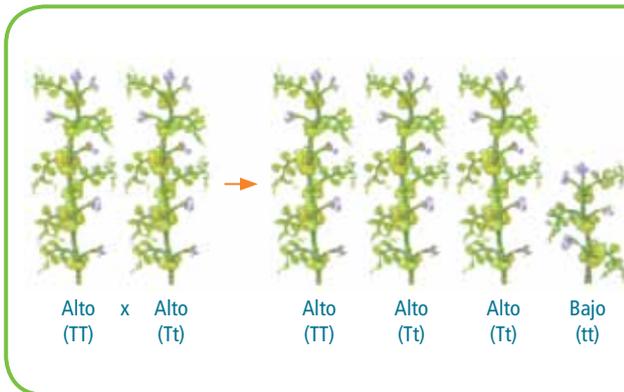
Para simplificar estas observaciones, actualmente los genetistas suelen utilizar, a manera de abreviatura, la primera letra del carácter dominante. Por ejemplo, si la talla alta es un factor dominante de altura, esta se representa con una «T» mayúscula, mientras que la talla baja se representa con una «t» minúscula. Este método permite describir con mayor facilidad las tres leyes fundamentales de la herencia establecidas por Mendel.

Según la primera ley de Mendel, al cruzar una línea pura de plantas de talla alta (T-T) con una línea pura de plantas de talla baja (t-t), los descendientes heredan el factor T de una planta parental y el factor t de la otra. Por lo tanto, todos tienen un código de altura T-t y todos son de talla alta (su fenotipo) porque el factor dominante es T.





La segunda ley de Mendel se basa en la observación de que, al cruzar dos híbridos de la primera generación (dos plantas, ambas con el fenotipo «talla alta» y el genotipo «T-t»), se obtienen tanto descendientes de talla alta como de talla baja. Esto demuestra que, en esta segunda generación, el factor característico «talla baja» estaba presente, aunque oculto, en la planta parental.



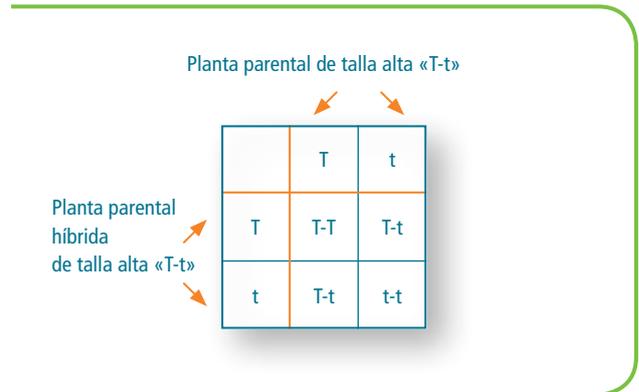
En este caso, tres cuartas partes de los descendientes siempre son de talla alta porque poseen el factor dominante T (genotipo «T-t» o «T-T») y una cuarta parte son de talla baja porque solo poseen el factor recesivo t (genotipo «t-t»). Otra de las importantes observaciones de Mendel es que los descendientes de talla baja de dos híbridos de talla alta tenían la misma altura que sus ascendientes de talla baja, lo que significa que la característica «talla baja» no había sufrido ninguna alteración durante el proceso de transmisión. Los dos factores se habían separado para volverse totalmente independientes durante la formación de los gametos.

Por último, Mendel constató que los factores que codifican los diferentes caracteres, como la altura y el color, también se heredaban independientemente unos de otros. Su tercera ley se refiere entonces a sus investigaciones sobre la transmisión de estos caracteres múltiples.

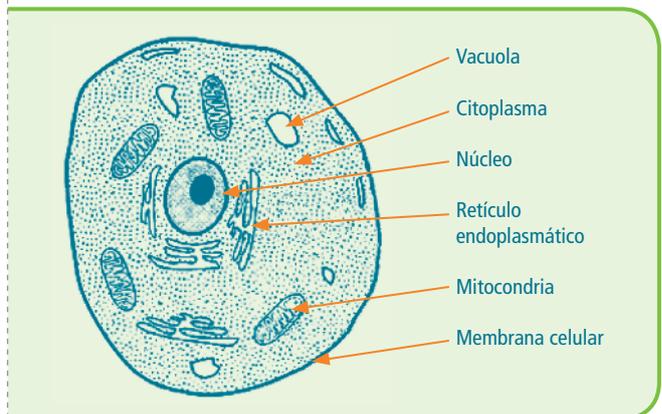
B

«Cromosomas, nuestros portadores de herencia»

No fue hasta principios del siglo XX cuando las innovadoras investigaciones de Mendel tuvieron reconocimiento, ya que los científicos ya disponían de potentes microscopios que les permitían estudiar con mayor precisión la composición y la división de las células en las plantas y los animales. En ese entonces se descubrió que el interior de la célula estaba formado por el núcleo y el citoplasma. El núcleo representa la estructura esférica u ovalada situada en el centro de la célula. Y el citoplasma corresponde a la zona que rodea al núcleo y está

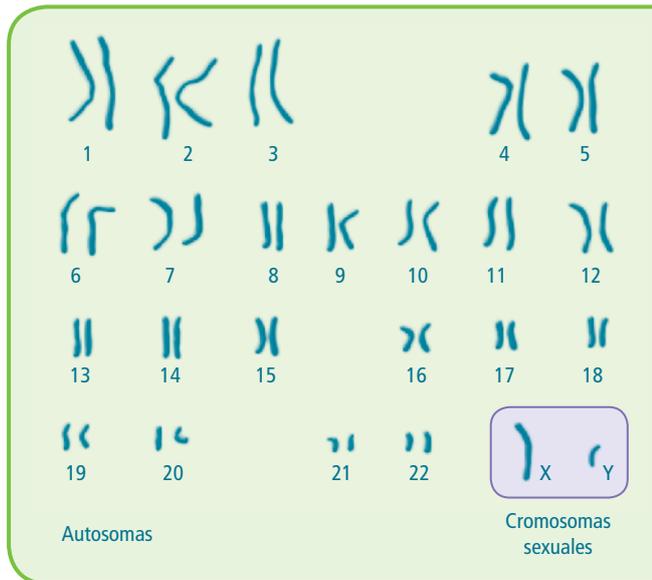


constituido por orgánulos celulares y por el citosol (o solución citoplasmática). El líquido intracelular designa tanto el citosol como el fluido que se encuentra en el interior de los orgánulos y del núcleo.



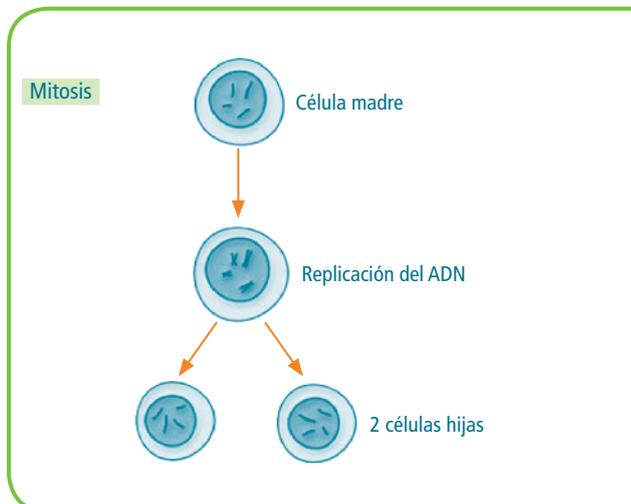
Debido a que la materia presente dentro del núcleo de las células en reposo absorbía el colorante químico utilizado en aquella época, los científicos decidieron llamarla **cromatina** (del griego «chroma», que significa color). Cuando las células comienzan a dividirse mediante un proceso denominado mitosis, la cromatina se condensa creando estructuras espesas en forma de filamentos que hoy se conocen como **cromosomas** o cuerpos coloreados. Los especialistas constataron que estas estructuras transmitían los «factores hereditarios» evocados por Mendel en sus publicaciones. En el ser humano, cada célula contiene normalmente 23 pares de cromosomas, es decir, 46 en total. De ellos, 22 pares son homólogos en el hombre

y en la mujer y reciben el nombre de autosomas. El par 23 representa los cromosomas sexuales y varía en función del sexo. Las mujeres poseen dos cromosomas X mientras que los hombres poseen un cromosoma X y un cromosoma Y. Esta diferencia determina el sexo.



Según observaron los científicos, estas células se dividen de la siguiente forma: los cromosomas se dividen en dos longitudinalmente y cada mitad de cromosoma (o **cromátida**) se asocia a una de las dos células recién formadas antes de disolverse de nuevo en la cromatina.

Por consiguiente, cada nueva célula tiene el mismo número de cromosomas y el mismo material nuclear que su célula madre. Esta forma de reproducción, denominada **asexual**, se traduce en la clonación de la célula original.



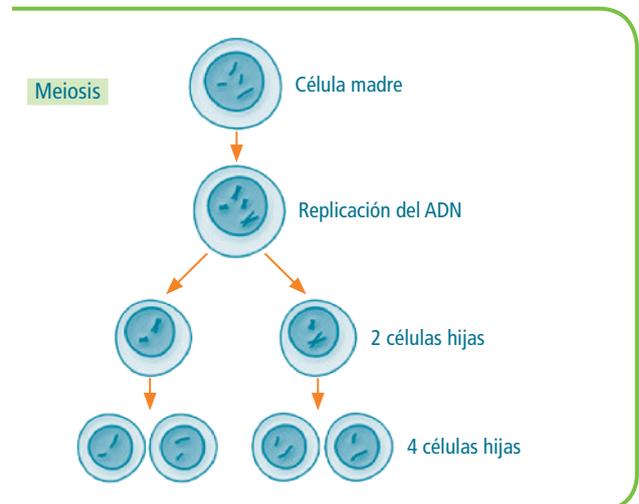
La reproducción asexual es el principal modo de reproducción de los organismos unicelulares, como las bacterias, y puede presentar diversas ventajas a corto plazo en caso de un crecimiento demográfico rápido e importante en entornos estables.

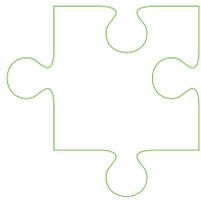
No obstante, las formas de vida más avanzadas, como los animales, requieren cierta diversidad para poder adaptarse a sus entornos cambiantes y, por lo tanto, reproducirse sexualmente combinando múltiples características hereditarias de dos individuos diferentes. Las células especializadas en esta forma particular de reproducción sexual se denominan **gametos** (espermatozoides en los machos y óvulos en las hembras) y se forman mediante un proceso separado de división celular llamado meiosis.

La meiosis es un proceso de división celular en dos etapas. En la primera etapa, al igual que en la mitosis, los pares de cromátidas se alinean, pero algunas partes del cromosoma pueden invertirse en esta fase. Este proceso, llamado «entrecruzamiento» o «crossing-over», ya confiere cierta diversidad genética a las células resultantes.

Durante la segunda etapa de la meiosis, en vez de duplicarse, los cromosomas se separan y migran individualmente a las células que se convertirán en gametos. Por ello, los gametos reciben el nombre de células **haploides**, y cuando los gametos masculinos y femeninos se unen para crear un nuevo organismo, el número de cromosomas vuelve a ser **diploide**.

De esta manera, la reproducción sexual permite que los caracteres genéticos maternos y paternos se mezclen para producir una variedad única de material cromosómico en la generación siguiente.

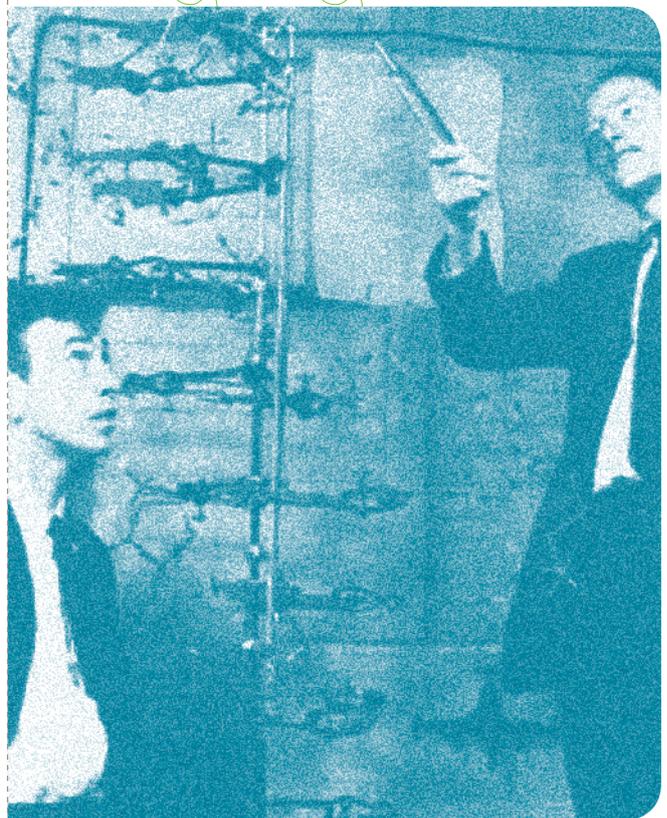
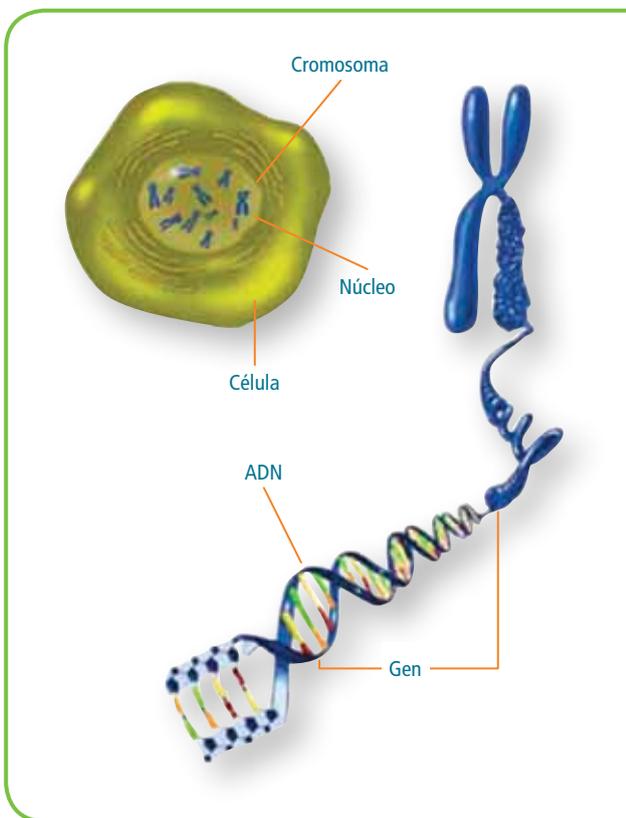




C

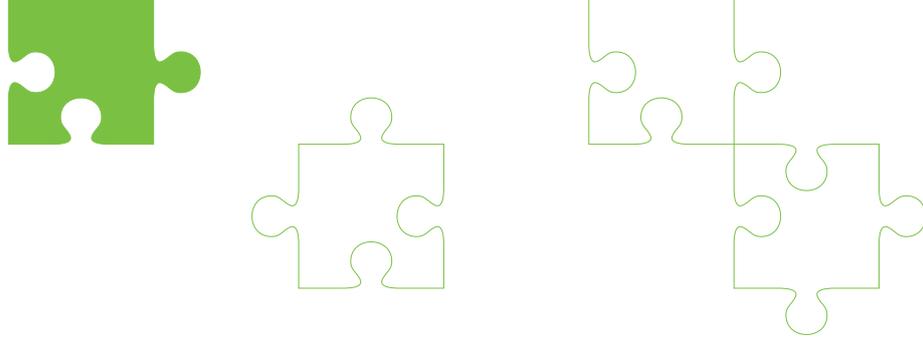
Descubrimiento del ADN y de los genes

¿Cómo pasamos de los cromosomas, los portadores de los caracteres hereditarios, al ADN o, para usar su nombre completo, al ácido desoxirribonucleico? Los científicos han demostrado que, en realidad, la cromatina constituye el ADN y que los cromosomas representan su forma condensada. También han convenido en designar las unidades de herencia en los organismos vivos con el nombre de «*genes*».



En 1953, Watson y Crick culminaron las investigaciones de numerosos científicos y descifraron la estructura del ADN, la «molécula de la herencia». Igualmente descubrieron que los genes usualmente estaban representados por secuencias de ADN contiguas transmitidas de una generación a otra en forma de unidades completas.

Tal vez la manera más clara de describir la estructura del ADN sea comparándola a una suerte de escalera de caracol o escalera de mano retorcida. El armazón de esta escalera está formado por un polímero de glucosa y por grupos de fosfato y los travesaños o peldaños están compuestos por cuatro moléculas llamadas de **bases nitrogenadas** (también conocidas como **bases nucleicas**).



La simetría de las estructuras de ADN se explica por el hecho de que cada molécula o base siempre se combina de la misma forma: la **adenina** se une a la **timina** y la **citocosa** a la **guanina**.

Esta secuencia de cuatro letras (A, C, T y G) se encuentra en las innumerables formas de vida que pueblan nuestro planeta, de la bacteria más pequeña a la ballena más grande. La secuencia completa de ADN de un ser humano se descifró por primera vez en 1998 en el marco del llamado **Proyecto Genoma Humano**.

Para entender mejor el concepto de ADN humano, éste puede compararse a una biblioteca que comprende 3.000 mil millones de letras (el genoma humano), de las cuales algunas están organizadas en 23.000 libros (los genes) que, a su vez, están colocados en 23 estantes (los cromosomas).

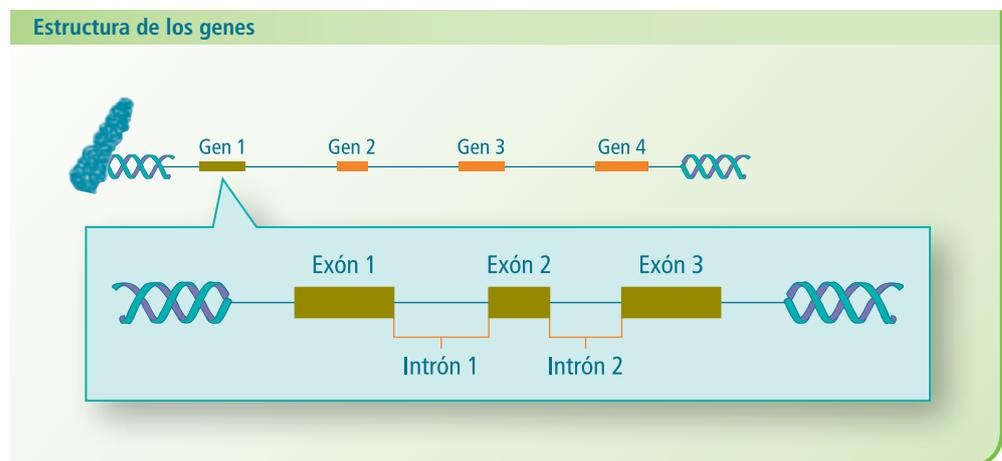
D
Variabilidad genética

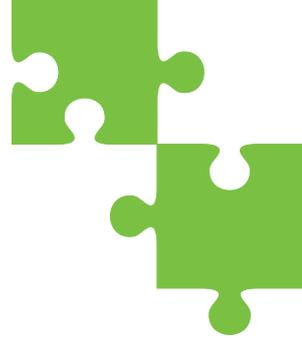
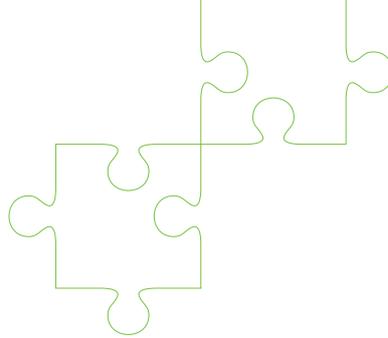
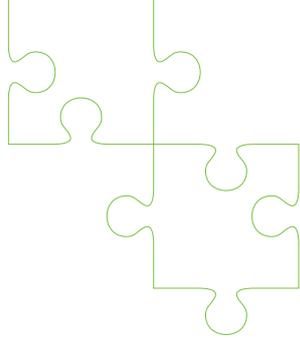
La herencia es responsable de las características comunes entre los padres y los hijos. Sin embargo, dentro de una misma especie, no existen dos individuos idénticos. Esta variabilidad se debe no solo a las diferencias genéticas entre los individuos, sino también a las diferencias del entorno en el que se desarrollan. Por el momento, nos centraremos en el primer tipo de diferencias, esto es, en los componentes de la variabilidad que supuestamente resultan de nuestro patrimonio genético. Tal como se ha explicado anteriormente, el código genético del ser humano (**genoma**) contiene unas 3.000 millones de «letras» organizadas en pares de bases nitrogenadas. Algunas de estas secuencias de letras son invariables, como las que codifican las enzimas necesarias para la supervivencia de un organismo, mientras que otras

varían de un individuo a otro. Investigaciones científicas recientes indican que, de las 3.000 millones de letras del genoma, unos 3 millones (0,1%) varían de un individuo a otro, de los cuales cerca de 10.000 se encuentran en las regiones del genoma que contienen los genes.

Además de algunas variaciones menores posibles como las zonas de repetición o de delección, estas diferencias constituyen la base de la variabilidad entre los seres humanos. Aunque este escaso grado de variabilidad genética puede parecer insuficiente para explicar la gran diversidad observada entre los seres humanos, cabe recordar que algunas diferencias, por muy pequeñas que parezcan, pueden llegar a tener importantes consecuencias. El genoma humano, por ejemplo, comparte aproximadamente un 99% del patrimonio genético con el de nuestro pariente más cercano en el reino animal, el chimpancé.

Como ya se ha explicado antes, los genes pueden describirse en términos sencillos como un segmento de ADN en un cromosoma. Pero, aunque en algunos casos esta correspondencia simple entre gen y carácter existe, la mayoría de los caracteres son más complejos y están controlados por la interacción de diversos genes dentro de los organismos. Las interacciones entre las redes genéticas y la comunicación entre las células a veces producen variaciones hereditarias que pueden explicar determinados mecanismos de plasticidad en el desarrollo. Además, la situación es aún más compleja debido a que la mayoría de los genes no están codificados por un segmento contiguo de ADN, sino por varias partes fragmentadas. Estas secuencias de ADN destinadas a ser descifradas y decodificadas se denominan «exones» y las secuencias intermedias que las separan se conocen como «intrones». Algo menos de una tercera parte del genoma humano se utiliza de este modo para codificar los genes. Actualmente no se tiene un conocimiento exacto de la función de los dos tercios restantes, que han sido objeto de numerosas investigaciones.





E

Moléculas y proteínas

En el interior de las células vivas, las máquinas moleculares que aseguran casi todas las reacciones químicas reciben el nombre de **enzimas** y se componen principalmente de **proteínas**. Hay otras proteínas que forman los componentes estructurales de la célula y aún otras que efectúan una gran variedad de tareas, incluyendo la motilidad celular, la señalización entre y dentro de las células, el transporte de sustancias químicas en el interior de las células y entre las células y su entorno y la regulación de la lectura de genes (este último proceso se conoce como **expresión genética**). Por ello, se puede afirmar que las proteínas son los componentes moleculares más importantes de la célula.

Entonces, ¿qué son exactamente las proteínas? Las proteínas son moléculas constituidas por 22 elementos químicos distintos conocidos como **aminoácidos**. Dado que cada uno de estos elementos tiene propiedades químicas diferentes, las proteínas resultantes poseen un abanico casi infinito de características. Algunas proteínas, como las que entran en la composición de la seda y de las telas de araña, son extremadamente sólidas, comparativamente mucho más que el acero si se tiene en cuenta el peso. Por otra parte, algunas proteínas son elásticas y otras rígidas, y aún otras pueden actuar como motores moleculares desplazando los componentes en el interior de una célula o permitiendo la contracción de los músculos.

Como ya se ha explicado anteriormente, un importante grupo de proteínas (las enzimas) cataliza y, por lo tanto, controla las reacciones químicas en el interior de cada célula. Tras la descodificación de la estructura del ADN, un nuevo descubrimiento nos ha permitido conocer mucho mejor cómo el mismo ADN codifica determinadas proteínas. Efectivamente, se ha establecido que cada aminoácido está codificado por secuencias de ADN de tres letras, conocidas como «tripletes». Además, algunos aminoácidos están codificados por varios tripletes y

existen otros tripletes que codifican el «punto de inicio de la lectura» y el «punto de parada de la lectura» en la molécula de ADN.

En otras palabras, el ADN contenido en cada célula está encerrado herméticamente en el **núcleo** de la misma. Si se va a leer un gen particular, la sección de ADN que contiene dicho gen queda libre y es descifrada por una molécula específica llamada ARN **polimerasa**.

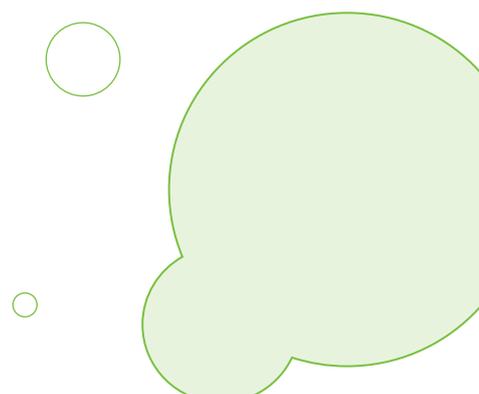
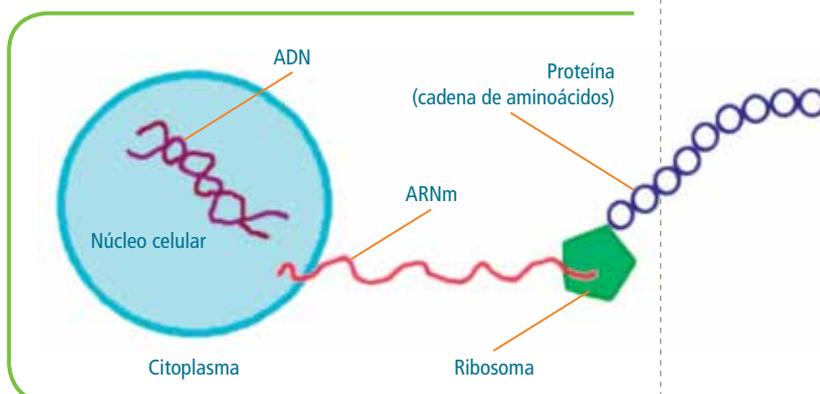
Ahora bien, en vez de transformarse directamente en proteína, el ADN primero es copiado, como una suerte de imagen reflejada, en una molécula secundaria denominada ARN o **ácido ribonucleico**. Desde el punto de vista químico, el ARN es muy similar al ADN, aunque es mucho más «inestable».

Esta característica puede considerarse como positiva por cuanto implica que el «mensaje» ARN en el interior de la célula se degrada muy rápidamente después de su lectura, lo que impide que quede estancado en la célula.

Estas moléculas de ARN mensajero (ARNm) salen del núcleo para dirigirse al cuerpo principal de la célula, conocido como **citoplasma**, donde entran en grandes «fábricas» moleculares denominadas **ribosomas**. Mientras el ARNm pasa por estas fábricas, unas pequeñas lanzaderas llegan y salen permanentemente llevando cada una el aminoácido que corresponde al triplete de ARN específico.

Estas lanzaderas también se componen de ARN, y en este caso se habla de **ARN de transferencia**. Las proteínas se construyen de este modo en el ribosoma, bloque por bloque, durante un proceso llamado «traducción».

En resumen, el genoma humano contiene unos 23.000 genes diferentes. «Antiguamente se pensaba que cada gen codificaba una sola proteína. Sin embargo, las pruebas obtenidas en estudios experimentales e informáticos, realizados en parte en el Laboratorio Nacional de Oak Ridge (ORNL, por sus siglas en inglés), demuestran que la mayoría de los genes producen una media de tres proteínas diferentes, y no menos de diez productos proteicos».



Capítulo 2

Influencia de la genética sobre la salud y las enfermedades en los humanos

Los genes participan en casi todos los procesos que tienen lugar en el organismo humano. Estos no sólo determinan características evidentes como el color de los ojos y del cabello, sino también rasgos más sutiles como el grupo sanguíneo de un individuo o el riesgo de desarrollar una enfermedad determinada. En realidad, los genes y su variación influyen hasta cierto punto en todas las enfermedades.

1

Enfermedades genéticas

Una enfermedad genética es una enfermedad causada por una variante específica de un gen en un individuo. Las variaciones del ADN que provocan enfermedades genéticas van desde una pequeña mutación en un solo gen hasta variaciones múltiples en un conjunto definido de genes, pasando por la delección o adición de cromosomas enteros. Según la naturaleza de la mutación, las enfermedades genéticas se clasifican a grandes rasgos en cuatro grupos diferentes: **las enfermedades cromosómicas**, **las enfermedades monogénicas**, **las enfermedades mitocondriales** y **las enfermedades poligénicas**.

A

Enfermedades cromosómicas

Las **enfermedades cromosómicas** se producen cuando un cromosoma entero o grandes segmentos de un cromosoma están ausentes, duplicados o de alguna manera alterados.

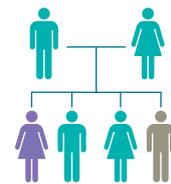
Estas anomalías cromosómicas generalmente resultan de un error durante la división celular por la meiosis o la mitosis en las células germinales. Las pruebas de detección en los recién nacidos revelan que este tipo de anomalía cromosómica se manifiesta en uno de cada 200 nacimientos aproximadamente. A pesar de que algunos de estos niños parecen normales, la mayoría presenta algún signo evidente, muchas veces grave, de la enfermedad. El síndrome de Down, también conocido como trisomía 21, constituye un destacado ejemplo de enfermedad cromosómica por cuanto el individuo que lo padece tiene tres copias del cromosoma 21 en lugar de dos.

B

Enfermedades monogénicas

Las enfermedades genéticas que resultan de pequeñas modificaciones en un solo gen se conocen como **enfermedades monogénicas**. Cuando la mutación se produce en los **autosomas** (los 22 cromosomas no sexuales), el modo de transmisión obedece a las leyes de Mendel antes descritas. Los genes recesivos únicamente provocan enfermedades en los genotipos **homocigotos** (esto es, ambos alelos son portadores de la mutación), nunca en un genotipo heterocigoto. Entre las enfermedades genéticas autosómicas recesivas se encuentran la anemia falciforme y la fibrosis quística. Ambos progenitores deben ser portadores heterocigotos de la enfermedad y el riesgo de transmisión de los alelos de estas dos enfermedades a los descendientes es de uno entre cuatro.

	A	a
A	AA	Aa
a	Aa	aa



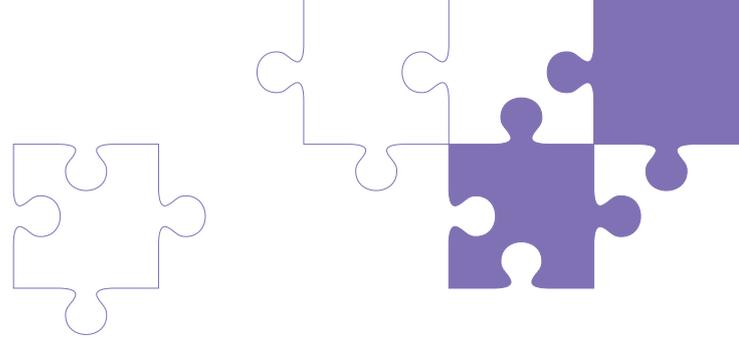
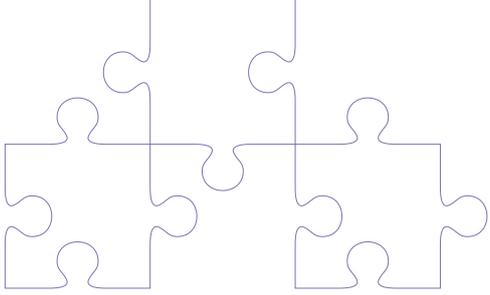
Si los dos progenitores son portadores del alelo recesivo de una enfermedad, cada descendiente tiene las siguientes probabilidades de heredarla:

25% de probabilidades de tener la enfermedad recesiva

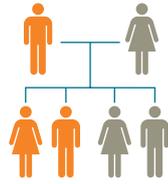
50% de probabilidades de ser portador sano

25% de probabilidades de ser sano y de no tener en lo absoluto el alelo recesivo.

En las enfermedades autosómicas dominantes, el carácter se expresa incluso cuando los individuos son heterocigotos o solo poseen una copia del alelo mutado. Tal es el caso de la enfermedad de Huntington. Si uno de los padres tiene una sola copia del gen mutado, además de verse afectado por la enfermedad, la probabilidad de transmitirla a cada descendiente será de 1 entre 2.



	A	a
a	Aa	aa
a	Aa	aa

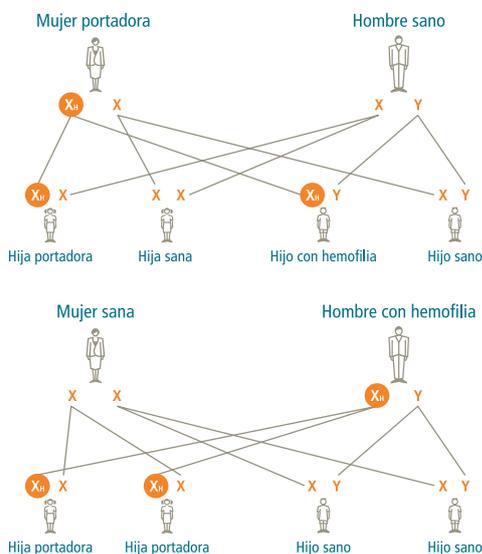


Si solo uno de los padres tiene una copia de un alelo dominante para una enfermedad dominante, los descendientes tendrán un 50% de probabilidad de heredar la enfermedad y un 50% de probabilidad de ser completamente sanos.

Algunas enfermedades genéticas se transmiten a través de los cromosomas sexuales. Tal es el caso de la hemofilia, un trastorno de la coagulación sanguínea debido a una deficiencia de factor VIII, que está provocada por un gen defectuoso en el cromosoma X. Se trata entonces de una enfermedad recesiva ligada al cromosoma X.

Los descendientes masculinos de una mujer portadora presentan una probabilidad de uno entre dos de sufrir la enfermedad porque estos heredan el cromosoma Y del padre y uno de los cromosomas X de la madre.

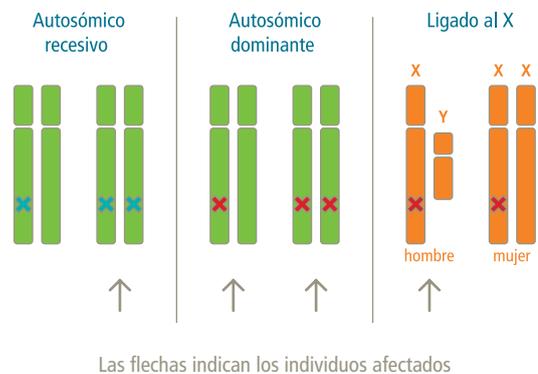
Lamentablemente, el cromosoma Y no porta la mayoría de los genes del cromosoma X y, por lo tanto, no protege a la descendencia masculina. La descendencia femenina de un padre normal y de una madre portadora de este gen tiene una probabilidad entre dos de ser normal y una probabilidad entre dos de ser portadora sin padecer la enfermedad. Esto se explica por el hecho de que tiene un cromosoma X normal que la protege.



A pesar de ser relativamente raras, las enfermedades monogénicas afectan a millones de personas en el mundo, y los científicos actualmente estiman que más de 10.000 enfermedades humanas son de origen monogénico. La prevalencia mundial de las enfermedades monogénicas en su conjunto es de alrededor de uno de cada 100 nacimientos. Las anomalías específicas asociadas a las enfermedades monogénicas dependen de las funciones realizadas por el gen afectado. Por consiguiente, algunas enfermedades monogénicas acarrear manifestaciones graves claramente visibles desde el nacimiento y requieren atención médica de por vida, mientras que otras tienen consecuencias menos graves y los síntomas clínicos relevantes aparecen en una etapa más avanzada de la vida. **La fibrosis quística, la anemia falciforme y la hipercolesterolemia familiar** constituyen destacados ejemplos de enfermedades monogénicas.

C Enfermedades mitocondriales

Las **enfermedades mitocondriales** son enfermedades raras provocadas por mutaciones hereditarias o espontáneas del ADN no cromosómico, es decir, del ADN situado dentro de los orgánulos subcelulares **extranucleares** llamados **mitocondrias**. Estas enfermedades raras pueden traducirse en numerosas anomalías: crecimiento débil, problemas visuales o auditivos, pérdida de coordinación muscular, debilidad muscular, trastornos del aprendizaje, demencia y enfermedades cardíacas. A pesar de que no se conoce la prevalencia exacta, se estima que en Europa alrededor de 1 de cada 10.000 adultos podría sufrir alguna enfermedad mitocondrial.



D

Enfermedades poligénicas

Las **enfermedades poligénicas**, también conocidas como «**trastornos complejos**» por su naturaleza multifactorial, resultan de mutaciones en varios genes y a menudo se asocian a causas medioambientales. La diabetes, la hipertensión, el cáncer, el asma, la epilepsia, el trastorno maniaco-depresivo, la esquizofrenia y las enfermedades cardíacas son algunos ejemplos de trastornos multifactoriales.

Una característica común de estos trastornos es el bajo riesgo de transmisión en comparación con las enfermedades monogénicas. Por ejemplo, menos del 5% de los parientes consanguíneos de diabéticos sufren también de diabetes. Se trata de una proporción mucho más baja que la observada para una enfermedad monogénica como la fibrosis quística. Esta diferencia se explica por el hecho de que un trastorno poligénico como la diabetes solo se presenta cuando se reúne un conjunto específico de variantes de varios genes. Cabe mencionar que la penetrancia depende en gran medida de factores medioambientales como la mala alimentación y el sedentarismo. Lo antedicho permite suponer que, en un sujeto en estado sano, existe un equilibrio entre las variantes genéticas y los factores medioambientales, que tienen efectos positivos y negativos. Si los factores negativos, tanto los genéticos como los medioambientales, son demasiado numerosos, el equilibrio se rompe y se inclina del lado de la enfermedad.

Los resultados de dos grandes estudios sobre los gemelos y la adopción revelan que la mutación genética representa entre un 25 y un 50% del riesgo de la mayoría de los trastornos poligénicos y que el riesgo residual puede atribuirse a causas medioambientales. Por ejemplo, se estima que un 40% del riesgo de cardiopatía coronaria es imputable al patrimonio genético. Los últimos avances en materia de tecnología de matriz del ADN y de secuenciación de genes han permitido identificar diversas variantes genéticas en el genoma humano que influyen el riesgo de trastornos poligénicos. En las cardiopatías coronarias, por ejemplo, estas variantes se han detectado en, o en cerca de, 28 genes.

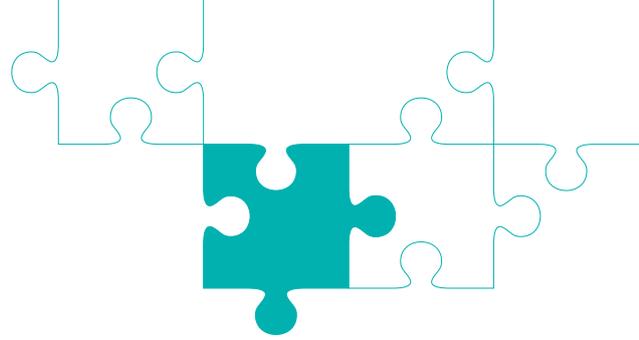
Aunque aún no se han determinado precisamente los mecanismos que justifican el riesgo incrementado de cardiopatías coronarias para la mayoría de estas variantes, casi un tercio se explica por factores de riesgo ya conocidos como el tabaquismo, el colesterol LDL, el nivel de lipoproteínas (a) y la presión arterial elevada. Estos factores explican, por lo menos en parte, la asociación de las variantes con el riesgo de cardiopatías coronarias.

Diversos estudios de asociación pangenómica han permitido identificar recientemente las variantes genéticas que afectan el riesgo de coronaropatía en los humanos. Dichas variantes han sido localizadas en 28 locus genéticos en cromosomas específicos. Estos estudios demuestran que casi un tercio (9 de 28) de las variantes genéticas conocidas por afectar el riesgo de coronaropatía influyen en los factores de riesgo conocidos de coronaropatía.

Locus	Gen	Proteína	>	Efecto sobre:
1p13	SORT1	Sortilina		Colesterol LDL
1p34	PCSK9	Proteína convertasa, subtilisina/kexina de tipo 9		Colesterol LDL
6q27	LPA	Apolipoproteína (a)		Lipoproteína (a)
9q34	ABO	Gen ABO		Colesterol LDL
10q23	LIPA	Lipasa lisosomal A		Ésteres de colesterol y triglicéridos
10q24	CYP17A1	Esteroido 17-alfa-monooxigenasa		Presión arterial
11q23	APOA5-A4-C3-A1	Apolipoproteínas A5, A4, C3, A1		Colesterol HDL y Colesterol LDL
15q25	ADAMTS7	Disintegrina metaloproteasa con motivo de trombospondina 7		Tabaquismo
19p13	LDLR	Receptor de LDL		Colesterol LDL

Capítulo 3

Exploración genética



A

Definición y tipos de exploración genética

La exploración genética se refiere al «análisis de los cromosomas (ADN), de las proteínas o de ciertos metabolitos humanos para detectar enfermedades hereditarias relacionadas con el genotipo, las mutaciones, los fenotipos o los cariotipos, con fines clínicos». El cribado neonatal sistemático de la fenilcetonuria, una enfermedad genética que puede provocar graves trastornos cerebrales, se ha generalizado desde hace varios años. En muchas ocasiones, se realizan pruebas de diagnóstico para detectar enfermedades genéticas específicas, como determinadas formas de miocardiopatía cuando se sospecha su presencia debido a modificaciones físicas anormales o a una historia familiar positiva. La exploración genética también hace referencia a las pruebas de ADN utilizadas para diagnosticar las enfermedades genéticas analizando directamente la misma molécula de ADN.

Las pruebas genéticas predictivas se usan para detectar las mutaciones genéticas asociadas a trastornos que se manifiestan después del nacimiento, a menudo en una etapa más avanzada de la vida. Estas pruebas pueden resultar útiles para aquellos que tienen familiares con enfermedades genéticas, pero que no presentan síntomas de la enfermedad en el momento de la prueba. Las pruebas predictivas permiten identificar las mutaciones que aumentan el riesgo, para una persona determinada, de desarrollar ciertas patologías de origen genético, como algunos tipos de cáncer. Por ejemplo, una persona con una mutación del gen BRCA1 tiene un riesgo acumulado del 65% de desarrollar un cáncer de mama. Igualmente puede citarse la hemocromatosis, en la que una mutación del gen HFE, situado en el cromosoma 6, provoca una sobrecarga de hierro. Los resultados de las pruebas predictivas y presintomáticas pueden informar acerca del riesgo de una persona de desarrollar una patología específica y ayudar a tomar decisiones relativas a la atención médica.

Para saber si algunas de estas variantes genéticas identificadas últimamente pueden ayudar a predecir las cardiopatías coronarias, los investigadores de CARDIoGRAM establecieron recientemente un valor de genotipo ponderado que incluye 23 de las 28 variantes genéticas. CARDIoGRAM consiste en un estudio genómico internacional de gran envergadura cuyo objetivo es identificar las variantes genéticas que afectan el riesgo de coronaropatía. Se ha demostrado que las personas con

puntuaciones situadas en el decil superior de la distribución de genotipo presentan un riesgo medio tres veces más elevado que las personas con una puntuación en el decil inferior. Estos resultados son alentadores porque confirman la viabilidad de los diagnósticos predictivos con marcadores genéticos. Sin embargo, cabe destacar que, en relación con este valor de genotipo, los sistemas de evaluación de los riesgos basados exclusivamente en los factores de riesgo tradicionales, como el PROCAM Health Test, tienen una capacidad predictiva al menos 10 veces mayor. Ahora bien, aún debe determinarse si la combinación de la información sobre los genotipos con los resultados de las pruebas basadas únicamente en los factores de riesgo tradicionales permitiría obtener una mejora notable.

Debe recordarse que la suma de todas las variantes genéticas recientemente identificadas y combinadas no representa sino un 10% aproximadamente del riesgo total supuesto de enfermedades cardiovasculares hereditarias. Esta pequeña parte de riesgo justificado tal vez se deba a que los métodos actualmente utilizados únicamente permiten detectar las variantes más comunes. Por lo tanto, en la actualidad se supone que podrían existir muchas variantes adicionales, relativamente rara cada una, que influyen de manera más importante en el riesgo que las variantes comunes. El objeto de los futuros estudios es identificar estas variantes raras mediante métodos extremadamente sofisticados que permitan una secuenciación a gran escala del genoma humano en su conjunto (secuenciación de nueva generación).

En vista de estos límites, parece que a estas alturas el diagnóstico genético predictivo para las cardiopatías coronarias es prematuro. Esto también es válido para otras enfermedades poligénicas como la diabetes, la hipertensión, el cáncer, el asma, la epilepsia, el trastorno maniaco-depresivo y la esquizofrenia dado que, para estas patologías, las variantes genéticas conocidas solo explican actualmente una pequeña parte del riesgo hereditario total.

B

¿Cómo se realizan las pruebas genéticas?

Las variantes genéticas pueden detectarse a través de diversos métodos que varían en función de la complejidad de los datos generados y de los costes. Hoy en día existen tres técnicas de buena práctica usualmente utilizadas en los laboratorios de genética:

- La PCR en tiempo real (descripción) representa un método de cribado de alto rendimiento técnicamente sencillo y económico que permite detectar un pequeño número de variantes genéticas en un gran número de

muestras. La interpretación de los datos es relativamente simple dado que solo puede determinarse un pequeño número de variantes conocidas y supuestamente pertinentes.

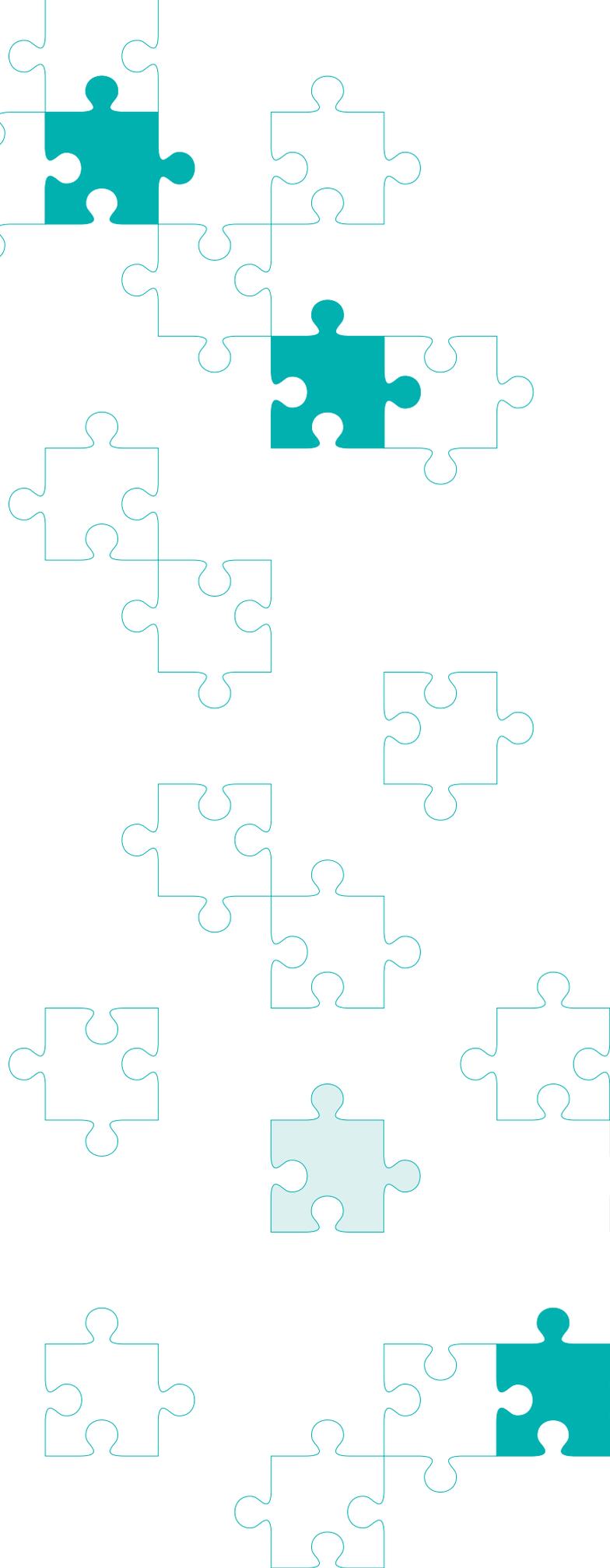
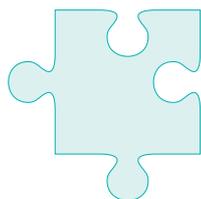
- En cambio, las matrices de **ADN de alta densidad** permiten determinar simultáneamente hasta un millón de variantes genéticas en un solo individuo. Se han desarrollado matrices de ADN específicas para detectar hasta 50.000 variantes genéticas potencialmente pertinentes para diversas patologías, incluyendo las enfermedades cardiovasculares.
- Por último, recientemente se han puesto a punto técnicas de secuenciación de ADN muy eficaces (secuenciación de nueva generación) que hacen posible la secuenciación a gran escala del genoma humano en su conjunto.

Las matrices de ADN de alta densidad y la secuenciación de nueva generación generalmente proporcionan grandes cantidades de datos que permiten detectar de cientos a miles de variantes genéticas en cada examen. Sin embargo, en esta fase, resulta imposible predecir o cuantificar exactamente los efectos de la mayoría de estas variantes sobre un riesgo de enfermedad en particular.

Hoy los científicos emplean nuevas técnicas altamente eficaces de genómica funcional, de proteómica y de metabolómica para tratar de explicar los defectos funcionales ocasionados por las variantes genéticas.

El objetivo es comprender mejor cómo las variaciones genéticas modifican los procesos metabólicos y elaborar estrategias futuras de medicina «personalizada», un nuevo concepto que integra el conocimiento de las características genéticas de cada paciente en las decisiones terapéuticas.

Se espera que estas terapias estén mejor orientadas, sean más eficaces y tengan menos efectos secundarios que las actualmente aplicadas, que suelen ser demasiado generales.



Capítulo 4

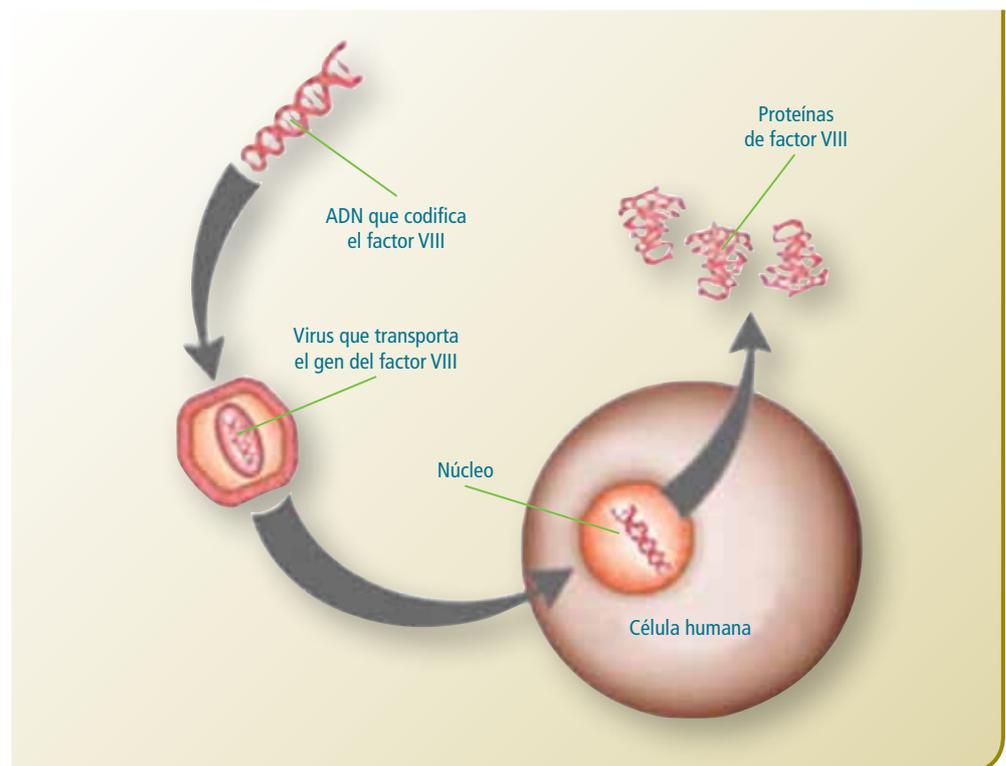
Terapia génica

La terapia génica constituye un nuevo enfoque para el tratamiento de las enfermedades genéticas en el hombre. Mediante esta técnica, la secuencia de ADN o el gen ausente o defectuoso son reemplazados por un gen funcional para que el cuerpo pueda fabricar la enzima o la proteína necesaria y, por consiguiente, prevenir o curar la enfermedad que habría resultado de esta anomalía genética. Para ello, el gen sano requiere un medio de transporte para llegar al núcleo de la célula que contiene los cromosomas y el ADN. Los virus son los candidatos idóneos para cumplir esta función porque estos invaden las células durante el proceso de infección natural.

Si bien el concepto es simple, aún quedan muchos obstáculos y se plantean diferentes cuestiones en cuanto al futuro de la terapia génica. En efecto, los vectores virales deben controlarse estrictamente para evitar infectar al paciente con una enfermedad viral. Algunos retrovirus pueden penetrar en las células sanas e interferir con los procesos biológicos naturales, lo que puede provocar otras enfermedades. Otros virus, como los adenovirus,

pueden ser reconocidos y destruidos por el sistema inmunitario haciendo que sus efectos terapéuticos sean de corta duración. En realidad, resulta difícil conservar la expresión del gen para que éste cumpla adecuadamente su función después de la llegada del vector. En consecuencia, puede que algunos tratamientos deban repetirse con frecuencia para obtener beneficios duraderos.

Por otra parte, muchos científicos y personas corrientes han manifestado preocupaciones de índole ética sobre el uso y las consecuencias de la terapia génica. Por ejemplo, teniendo en cuenta que todavía queda mucho por aprender acerca del funcionamiento real de estos genes y de sus efectos a largo plazo, cabe preguntarse hasta qué punto es ético probar estas terapias en los humanos sabiendo que las consecuencias podrían ser desastrosas. La manipulación de los genes con el fin de controlar genéticamente ciertos rasgos de la descendencia humana no relacionados con la salud representa otra evolución cuestionable de la terapia génica. Por ejemplo, tal vez podría introducirse un gen para asegurarse de que un niño nunca será calvo, un objetivo aparentemente inofensivo. ¿Pero qué ocurriría si se llegara a utilizar la manipulación genética para modificar el color de la piel o ajustarse a criterios estéticos? Y si se descubre que un gen podría mejorar la inteligencia de los niños antes del nacimiento, ¿todos tendrían acceso a esta tecnología o por su coste elevado, estaría sólo reservado a la élite?



Capítulo 5

Consecuencias para la medicina del seguro

En los pacientes con una fuerte predisposición genética a las enfermedades crónicas, a menudo se observa una aparición mucho más temprana de complicaciones clínicamente relevantes. Estos pacientes tienen una mayor probabilidad de morir de forma prematura que aquellos sin predisposición genética. Como ya se ha expuesto anteriormente, las mutaciones genéticas contribuyen significativamente al padecimiento de la mayoría de las enfermedades crónicas y, aunque hoy es prematuro, el diagnóstico genético predictivo bien podría ser factible en un futuro próximo. Para evaluar el riesgo, el asegurador debe considerar la probabilidad de siniestro. En teoría, los hechos que aumentan la probabilidad de siniestro deberían tenerse en cuenta y traducirse en una prima más elevada. Se puede citar el caso de las personas de edad avanzada, que suelen pagar primas mucho más elevadas que los más jóvenes por el seguro de vida debido a que su esperanza de vida se ve sensiblemente reducida. Por analogía, las primas de las personas con una enfermedad genética o una predisposición genética que disminuye su esperanza de vida y aumenta el número de siniestros por unidad de tiempo teóricamente también deberían ser más elevadas que las de las personas sin anomalías genéticas.

Asimismo, los trastornos genéticos representan una carga considerable no solo para los pacientes y sus familias, sino también para el sistema de atención sanitaria. Se estima que un 15% de los cánceres indican una susceptibilidad heredada y que por lo menos un 10% de las enfermedades crónicas que afectan a las poblaciones adultas, como las enfermedades cardíacas, la diabetes y la artritis, tienen un alto componente genético. El coste de los cuidados de por vida depende de la naturaleza de la afección, pero en general los gastos son mucho más importantes que para la población media. Por ejemplo, el coste de los cuidados para un paciente con síndrome de Down es de unos 500.000 dólares en Estados Unidos, mientras que el de un paciente con fibrosis quística puede superar un millón de dólares. Cabe esperar que los nuevos tratamientos, como la terapia enzimática sustitutiva para el tratamiento de las enfermedades lisosomales, acarreen un aumento de los costes en el futuro. Estos factores tienen serias repercusiones en la cobertura del seguro de enfermedad e invalidez.

A

Consecuencias de la asimetría de información genética entre el asegurador y el asegurado

Los principios jurídicos básicos en materia de seguros, establecen, entre otras cosas, que el asegurado y el asegurador están sometidos a una obligación de buena fe, de honestidad y de equidad que obliga a revelar los hechos relevantes antes de la contratación del seguro. En materia de genética, el actual marco ético y jurídico favorece la confidencialidad de la información genética de los individuos frente a la conveniencia de una compañía de seguros de conocer todos los hechos relevantes, incluyendo los datos genéticos, antes de celebrar un contrato de seguro vinculante. Teóricamente, esta situación puede crear un riesgo moral a las personas que tienen conocimiento de que sufren una enfermedad genética. Puede que estas personas opten por no divulgar ciertas situaciones de riesgo para poder beneficiarse de primas menos altas, que generalmente están reservadas a aquellos que no están en situación de riesgo. Dado que las compañías de seguros no están autorizadas a practicar pruebas genéticas y que la obligación de comunicar los resultados de pruebas genéticas anteriores está restringida por ley y es poco precisa, puede haber una asimetría de información entre el asegurador y el asegurado.

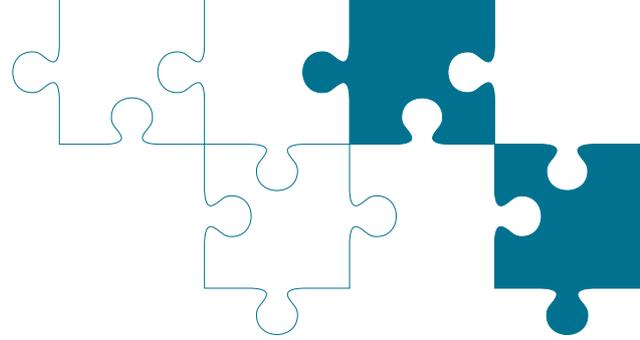
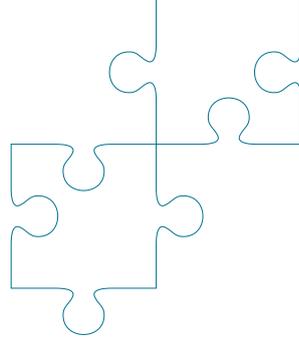
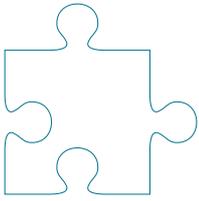
Esta asimetría puede traer graves consecuencias tanto para los aseguradores como para los asegurados. No obstante, esto solo tendría verdaderas repercusiones financieras para las personas con una prueba genética positiva, que posiblemente sean más propensas a contratar un seguro y a solicitar coberturas mucho más altas.

B

Marco ético y jurídico de las pruebas genéticas

En los últimos años se ha desarrollado una serie de normas éticas aplicables al ámbito de la genética:

- Los datos genéticos personales deben manejarse de forma responsable y deben tomarse todas las precauciones necesarias para respetar la estricta confidencialidad de los datos.
- Las pruebas genéticas predictivas solo están autorizadas a petición del paciente y deben obedecer a sus propios intereses.
- Las pruebas genéticas predictivas solo se justifican si una enfermedad puede predecirse con un alto nivel de probabilidad y si la enfermedad puede tratarse y prevenirse eficazmente.



- Las pruebas genéticas siempre deben ir de la mano con una consulta individual con expertos competentes.
- Los particulares no pueden verse desfavorecidos en absoluto sobre la base de sus características genéticas específicas.

En 1989, la Unión Europea aprobó una resolución que impone una estricta prohibición del uso de pruebas genéticas en materia de seguros. La Carta de los Derechos Fundamentales prohibió toda discriminación basada en las características genéticas y el Consejo de Europa adoptó la misma política en el Convenio. Este último prohíbe explícitamente toda forma de discriminación por razón del patrimonio genético, así como la realización de pruebas predictivas por motivos ajenos a las investigaciones sobre la salud, incluso con el consentimiento de la persona interesada. **Los aseguradores tienen prohibido efectuar pruebas genéticas en los solicitantes de seguro y establecer distinciones fundamentadas en los genomas de las personas.**

Algunos países han legislado la prohibición a las compañías de seguros de utilizar pruebas genéticas. Tal es el caso de Bélgica, Dinamarca y Francia. Esta estrategia se enfrenta a problemas de definición, a saber, lo que realmente debe considerarse como información genética y prueba genética.

La respuesta general del sector del seguro fue la adopción de una moratoria voluntaria sobre el uso de las pruebas genéticas. Esto se debe a que hay muy pocas pruebas genéticas pertinentes y precisas disponibles. Las moratorias pueden ser por tiempo indefinido, limitadas a varios años o bien reservadas a pólizas de seguros inferiores a un valor estipulado (por ejemplo, en el Reino Unido).

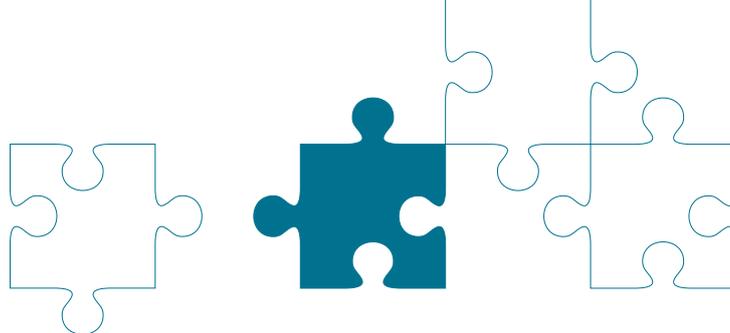
Otros países han adoptado una solución intermedia autorizando el uso de pruebas de predisposición genética únicamente más allá de un determinado nivel de asegurabilidad y con el consentimiento de la persona interesada. Este es el caso de los Países Bajos y de Suecia. Este sistema de tope tiene la ventaja de reducir los efectos de la selección adversa permitiendo que el asegurado pueda negociar o transferir los riesgos, pero manteniéndose dentro de límites financieros bien definidos.

El Reino Unido es un ejemplo de país que autoriza la autorregulación del uso de la información genética por parte del sector del seguro. No obstante, el hecho de depender de sistemas de autorregulación existentes plantea problemas evidentes en la medida en que no se impone ninguna sanción externa a una institución de gran poder financiero. Desde octubre de 2001, la autorregulación en materia de información genética ha dado paso a una moratoria. En Alemania, las pruebas genéticas están reguladas por la «Gendiagnostikgesetz»

(«ley sobre el diagnóstico genético», conocida como GenDG) y en Austria y Suiza se aplican leyes bastante similares. Los principales reglamentos de la ley alemana establecen que:

- Los laboratorios específicamente certificados son los únicos autorizados a efectuar pruebas genéticas (en Alemania se exige la certificación ISO 17025).
- Las pruebas genéticas predictivas solo pueden ser realizadas por médicos especializados en genética humana o por médicos con una formación avanzada en genética.
- El consentimiento informado debe estar documentado para cada examen.
- El paciente tiene derecho a ser informado acerca de los resultados, pero también puede decidir que no se le comuniquen.
- Las pruebas genéticas para determinar la filiación están regidas por reglamentos especiales.
- Los empresarios no están autorizados a pedir información acerca de los resultados de las pruebas genéticas ni a realizar pruebas genéticas.
- Las compañías de seguros no tienen derecho a solicitar los resultados de pruebas genéticas ni a realizar pruebas genéticas antes de la firma de un contrato de seguro. Sin embargo, hay una excepción que concierne los contratos de seguro de vida, seguro de invalidez y seguro de dependencia siempre y cuando las sumas garantizadas sean superiores a un pago único de 300.000 euros o a un pago anual de 30.000 euros. En este caso, el candidato tiene la obligación de informar al asegurador acerca de los resultados de pruebas genéticas anteriores antes de suscribir una póliza.

En el Reino Unido, la Asociación de Aseguradores Británicos (ABI) y la Consejería de Sanidad han establecido una moratoria voluntaria sobre el uso de las pruebas genéticas predictivas por parte de los aseguradores. Según esta moratoria, los resultados de una prueba genética predictiva no podrán impedir en ningún caso que un consumidor pueda contratar cualquier tipo de seguro, salvo un seguro de vida de más de 500.000 libras esterlinas. Por encima de esta suma, los aseguradores solo podrán utilizar los resultados positivos de una prueba genética predictiva si dicha prueba ha sido expresamente aprobada por el gobierno. Apenas un 3% aproximadamente de las pólizas suscritas superan estos límites. La única prueba autorizada es el cribado de la enfermedad de Huntington. Inicialmente se había previsto que el año de expiración de la moratoria era 2011, pero en 2008 se prorrogó hasta 2014 y más recientemente hasta 2017. Aún así, se prevé volver a examinarla en el año 2014.



En Irlanda, en virtud de las disposiciones de la parte 4 de la Ley de discapacidad de 2005, un asegurador no puede solicitar, considerar ni procesar los resultados de pruebas genéticas. Esta prohibición se aplica tanto a los resultados positivos como a los negativos. De conformidad con la ley, un asegurador no debe tener en cuenta un resultado de prueba negativo, incluso si el proponente así lo desea.

En los Estados Unidos, la Ley de Información Genética Antidiscriminatoria (GINA, por sus siglas en inglés) prohíbe la discriminación por razón de la información obtenida de pruebas genéticas para los seguros de enfermedad, pero no están incluidos los seguros de vida, de invalidez ni de dependencia de larga duración. Además, esta ley no protege a los individuos sintomáticos.

En Australasia, en el sector del seguro de vida, las pruebas genéticas se rigen por declaraciones de principios y por una norma emitida por la Asociación de Servicios Financieros y de Inversión (IFSA, por sus siglas en inglés) y el Consejo de Servicios Financieros (FSC, por sus siglas en inglés) que data de diciembre de 2005. Esta norma se aplica a todos los miembros de la IFSA que constituyan una compañía de seguros de vida registrada o que tengan una filial registrada como compañía de seguros de vida. A todas las compañías inscritas ante la Autoridad Reguladora Prudencial de Australia (APRA, por sus siglas en inglés) que no son miembro de la IFSA se les insta a respetar la norma.

Los miembros de esta asociación acordaron observar lo estipulado en un documento estándar de la industria que especifica, entre otras cosas, que a los candidatos no se les debe exigir que se sometan a pruebas genéticas al presentar la solicitud de contratación. Sin embargo, los resultados de las pruebas antes realizadas deben ponerse a disposición de la compañía de seguros bajo solicitud expresa.

Si bien está prohibido utilizar esta información para evaluar a otros miembros de la familia o para fijar las primas de los productos escogidos, la misma puede utilizarse para estimar el riesgo del candidato. Las decisiones tomadas deben estar debidamente documentadas y deben comunicarse al candidato si este lo solicita. Con el fin de tratar las reclamaciones relativas a decisiones basadas en los resultados de una prueba genética, debe implementarse un sistema interno competente y eficaz de resolución de litigios. Las respuestas a las reclamaciones deben incluir una referencia a los recursos legales de que disponen los candidatos.

Los miembros de la Asociación aprobaron realizar una recogida periódica de datos anónimos y aceptaron comunicarlos públicamente para facilitar las futuras iniciativas de investigación.

A pesar de la introducción de esta norma, la Asociación Australiana de Genética Humana publicó en febrero de

2008 una declaración sobre las pruebas genéticas y el seguro de vida en Australia en la que instaba a la industria a que adoptara una moratoria sobre el uso de pruebas genéticas predictivas en espera de una mejora de las estimaciones actuariales del impacto de esta información sobre la selección adversa. La declaración también se pronunciaba en favor de la aplicación de una legislación que protegiera a los individuos y sus familias contra la violación de la intimidad y contra toda discriminación derivada del acceso a la información genética predictiva y de su uso abusivo. No obstante, hasta hoy, no se ha promulgado ninguna legislación a este respecto.

Pero ¿la exploración genética constituye un medio legítimo y verdaderamente eficaz de evaluación de riesgos?

Actualmente los consumidores tienen un acceso directo a través de internet a una gran oferta de pruebas genéticas (pruebas directas al consumidor o DTC), como un servicio comercial. Estos servicios ofrecen un medio no regulado a prácticamente cualquier persona para obtener información genética personal. Sin embargo, las pruebas propuestas casi siempre carecen de una base científica sólida, por no decir que nunca la tienen. Su sensibilidad y su especificidad para detectar el riesgo de enfermedad son demasiado bajas, y hasta inexistentes, y su precisión analítica suele ser mediocre. Además, los resultados casi nunca se acompañan de una consulta con un experto. En consecuencia, por el momento, estas pruebas no representan una amenaza para las compañías de seguros en el sentido en que no ocasionan una verdadera asimetría de información sobre la predisposición a ciertas enfermedades y no conllevan un riesgo de aumento del número de siniestros.

Aunque la realización de pruebas genéticas se ha convertido en el procedimiento rutinario para diagnosticar numerosas enfermedades monogénicas, la mayoría de estas enfermedades son muy raras. Por otro lado, como casi todas también pueden diagnosticarse de forma tradicional por medios clínicos, las pruebas genéticas no son un requisito indispensable.

Las enfermedades poligénicas como las cardiopatías coronarias, los cánceres o los AVC están causadas por interacciones complejas entre los genes y el medioambiente. Aunque recientemente se ha identificado un gran número de variantes genéticas moduladoras de riesgo, sus efectos combinados sobre el riesgo son demasiado limitados para poder hacer una predicción válida de ese riesgo. Los sistemas clásicos de evaluación de riesgos, como el PROCAM Health Test que no incluye pruebas genéticas, ofrecen una sensibilidad y una especificidad considerablemente más elevadas para predecir los accidentes cardiovasculares que todos los sistemas actuales de evaluación de riesgos basados en pruebas genéticas.

Conclusión

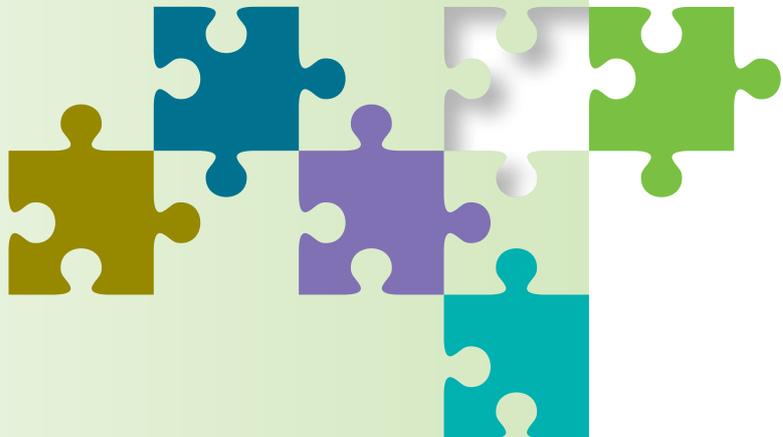
Hoy en día, la exploración genética no tiene repercusiones prácticas de gran importancia para la medicina del seguro. Aún cuando se reconozcan como jurídicamente y éticamente aceptables, la realización de pruebas genéticas encuentra una firme oposición por el momento, y su interés es muy limitado.

Sin embargo, lo importante no es saber si las pruebas genéticas predictivas alcanzarán un nivel suficientemente satisfactorio como para poder utilizarlas, sino más bien cuándo. A la larga, cabe esperar que la exploración genética se convierta en una herramienta importante que permita predecir con precisión el riesgo de una serie de enfermedades frecuentes y serias.

Una vez que esto se haya logrado, se deberá proceder a una adaptación del actual marco jurídico que prohíbe el uso de pruebas genéticas a las compañías de seguro.

En caso contrario, el resultado podría ocasionar una asimetría de información entre aseguradores y asegurados, con posibles consecuencias para toda la industria de seguros.

Los aseguradores deben mantenerse siempre bien informados acerca de las investigaciones en el campo de la genética y seguir muy de cerca los progresos realizados.



Glosario terminológico de genética

A ADN (ácido desoxirribonucleico)

Molécula orgánica de gran tamaño que almacena la información genética para la síntesis de proteínas. El ADN está compuesto por azúcares, fosfatos y bases ordenadas en una estructura molecular en forma de doble hélice. Los segmentos de ADN en los cromosomas corresponden a genes específicos.

ADN mitocondrial

Todo parece indicar que las mitocondrias se heredan principalmente por el linaje materno. En general, los espermatozoides transportan las mitocondrias, que les sirven como fuente de energía para llegar hasta el óvulo, en la cola. Cuando el espermatozoide se fija al huevo durante la fecundación, la cola se desprende y las mitocondrias quedan fuera del huevo. Por lo tanto, las únicas mitocondrias que recibe el nuevo organismo provienen del huevo de la madre. Contrariamente al ADN nuclear, el ADN mitocondrial no se recombina en cada generación, por lo que se supone que su evolución es mucho más lenta. Este ritmo de evolución lo convierte en una herramienta útil para el estudio de la evolución humana.

Alelos

Diferentes formas o variedades de un gen. Los alelos que determinan un carácter determinado ocupan el mismo locus (o posición) en los cromosomas homólogos y, por consiguiente, controlan el mismo carácter. Sin embargo, debido a que son diferentes, su acción puede traducirse en diferentes expresiones de dicho carácter.

Alelo dominante

Alelo que oculta la presencia de un carácter recesivo en el fenotipo. Los alelos dominantes para un carácter generalmente se manifiestan cuando un individuo es homocigoto dominante o heterocigoto.

Alelo recesivo

Alelo ocultado en el fenotipo por la presencia de un alelo dominante. Los alelos recesivos se expresan en el fenotipo cuando el genotipo es homocigoto recesivo (aa).

Aminoácidos

Conjunto de 20 moléculas que contienen nitrógeno y que se unen para formar los bloques de construcción de las proteínas.

ARN (ácido ribonucleico)

Molécula semejante al ADN. La diferencia es que el ARN contiene ribosa en lugar de desoxirribosa y su base nitrogenada es el uracilo en lugar de la timina.

Autosomas

Cromosomas no sexuales. Los seres humanos poseen 22 pares de cromosomas homólogos autosómicos y un par de cromosomas sexuales (cromosomas X e Y).

C Carácter

Característica física de un organismo que está determinada por un gen.

Catalizadores

Agentes que incrementan la velocidad de una reacción química sin consumirse en el proceso. En la práctica, la velocidad de la mayoría de las reacciones químicas que se producen en las células vivas es tan lenta que puede considerarse como insignificante. La velocidad aumenta lo suficiente para hacer que la reacción sea significativa exclusivamente en presencia de catalizadores enzimáticos: no es raro que esta velocidad de reacción aumente varios miles de veces en relación con la referencia de partida. Así, de hecho, las enzimas actúan como «interruptores moleculares» capaces de activar reacciones químicas en el interior de una célula.

Células somáticas

Conjunto de todas las células del organismo, salvo las células reproductoras.

Centrómero

Región del ADN, generalmente situada cerca del centro de un cromosoma, donde se unen las dos cromátidas hermanas idénticas.

Cigoto

Óvulo «fecundado». Más precisamente, es la célula resultante de la unión de los cromosomas de un espermatozoide y de un óvulo en la reproducción. Un cigoto contiene la totalidad de los cromosomas (46, en el ser humano) y tiene la capacidad de transformarse en un organismo completo.

Citoplasma

Sustancia que ocupa el interior de la célula, rodeando al núcleo, en la que están suspendidos diversos orgánulos celulares.

Clonación

Proceso utilizado para crear una copia genéticamente idéntica de un organismo.

Cromátida

Cada una de las dos copias idénticas del ADN que resulta de la división del cromosoma durante la mitosis y que están unidas entre sí por una región denominada centrómero. Cuando el proceso de división celular las separa, estas hebras se reciben el nombre de cromosomas hijos.



Cromosoma

Estructura filamentososa de ADN de forma helicoidal situada en el núcleo celular de las plantas y los animales. Los seres humanos tienen 46 cromosomas en cada célula somática y 23 en cada célula sexual, también llamada gameto.

Cromosomas sexuales

Cromosomas que determinan el sexo de un organismo. Las mujeres poseen dos cromosomas X mientras que los hombres poseen un cromosoma X y un cromosoma Y.

D Diploide

Células en las que cada cromosoma tiene su pareja. La mayoría de las células animales son diploides, lo que significa que sus cromosomas forman pares homólogos. Una célula somática humana contiene 46 cromosomas agrupados en 23 pares de cromosomas homólogos.

E Expresión variable

Variabilidad de las características observables entre los portadores de una mutación idéntica.

Expresividad

Mide el grado o intensidad con que un genotipo manifiesta su expresión fenotípica. La expresividad variable es un fenómeno que describe las diversas expresiones fenotípicas de un mismo alelo mutado en diferentes individuos.

F Fenotipo

Características hereditarias observables o detectables del genotipo de un organismo.

G Gameto

Célula sexual de un organismo que contiene la mitad del número total de cromosomas.

Gen

Unidad básica de la herencia. Representa la sección de cromosoma o segmento de ADN que codifica para una cadena de ARN que cumple una función en el organismo.

Genética mendeliana

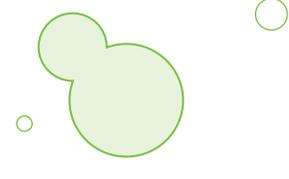
Patrones de herencia que pueden explicarse mediante reglas sencillas de dominancia y recesividad de los genes.

Genética

Estudio científico de la herencia.

Genoma humano

Conjunto de genes necesarios para la formación de un ser humano.



Genoma

Conjunto de material genético contenido en los cromosomas de un organismo en particular.

Genotipo

Patrimonio genético de un individuo.

H Hélice

Forma parecida a una escalera en espiral. La molécula de ADN adopta el aspecto de una doble hélice enroscada.

Heterocigoto

Genotipo formado por dos alelos diferentes de un gen para un carácter particular (Aa).

Heterogeneidad fenotípica

Variabilidad fenotípica entre individuos con genotipos similares.

Heterogeneidad genotípica

Variabilidad genética entre individuos con fenotipos similares.

Haploide

Hace referencia al número de cromosomas en un gameto. Durante la meiosis, el número de cromosomas de las células sexuales diploides precursoras se reduce a la mitad por «selección» aleatoria de un homólogo, lo que conduce a la formación de gametos haploides.

Híbridos

Descendencia que resulta de un cruce de dos líneas parentales genéticamente diferentes (se opone a «raza pura»).

Homólogos

Los cromosomas homólogos son cromosomas que pertenecen al mismo par y que tienen aproximadamente el mismo tamaño y la misma posición del centrómero. Además, los genes de una característica o de un carácter determinados están situados en el mismo locus.

Homocigoto

Significa que tiene el mismo alelo en el mismo locus en los dos miembros de un par de cromosomas homólogos. Este término también designa a un genotipo formado por dos alelos idénticos de un gen para un carácter determinado. Un individuo puede ser homocigoto dominante (AA) u homocigoto recesivo (aa). Los individuos que son homocigóticos para un carácter se denominan homocigotos.

L Ligado al cromosoma X

Se refiere a un gen portado por un cromosoma sexual X. La hemofilia representa un ejemplo típico.

Locus

Localización de un gen o de una secuencia significativa de ADN en un cromosoma.

M Mapa genómico

Esquema que ilustra el emplazamiento de los genes y de otros marcadores de ADN en los cromosomas.

Mapeo de genes

Procedimiento que permite definir la posición de los genes en un cromosoma, así como la distancia que los separa.

Marcadores genéticos

Locus para un gen particular, ya se trate de caracteres detectables transmitidos con el gen o de segmentos distintivos de ADN.

Meiosis

División de la información genética en las células reproductoras mediante la cual el número de cromosomas de estas últimas se reduce a la mitad en relación con el número de cromosomas de las células somáticas.

Mitocondrias

«Centrales energéticas celulares» situadas en el citoplasma de las células que producen la mayor parte de ATP (adenosín trifosfato) el cual actúa como fuente de energía. Aunque casi todo el ADN de una célula está contenido en el núcleo, la mitocondria tiene un ADN propio e independiente muy parecido al de las bacterias.

Molécula

Combinación de átomos que también representa el elemento constitutivo del ADN y del ARN. Cada molécula tiene su propia forma y solo se une a otras moléculas determinadas para formar la doble hélice de ADN.

Mutación

Modificación del código genético que conlleva la formación de nuevos alelos de un gen. Puede explicarse por motivos medioambientales o resultar de largos periodos de evolución.

N Núcleo

Parte central de la célula que contiene la totalidad del ADN encerrado en cromosomas.

Nucleótido

Unidad básica de ADN o de ARN constituida por una base química, además de una molécula de fosfato y una molécula de azúcar.

P Pares de bases

Apareamiento de dos nucleótidos en hebras opuestas de ADN. La adenosina forma un par de bases con la timina, al igual que la citosina con la guanina.

Penetrancia incompleta

Caso en el que un alelo solo se expresa en presencia de determinadas condiciones ambientales. Por ejemplo, la aparición de diabetes hereditaria debido a la obesidad e, incluso, a un estrés emocional severo.

Penetrancia variable

Variabilidad en la proporción de individuos que poseen un genotipo idéntico y que manifiestan el fenotipo de la enfermedad.

Penetrancia

Mide la proporción de individuos portadores de un alelo patógeno que manifiestan el fenotipo de la enfermedad correspondiente. Cabe destacar que una misma mutación no siempre se expresa en todos los sujetos portadores y que, cuando se expresa, no siempre lo hace de la misma forma. La expresividad mide el grado o intensidad con que un genotipo manifiesta su expresión fenotípica. Por otra parte, la penetrancia y la expresividad de las diferentes enfermedades pueden explicarse en parte por la acción de los genes modificadores.

Plasticidad fenotípica

Concepto de que la relación entre el genotipo y el fenotipo está sujeta a una gran variabilidad con una previsibilidad bastante limitada.

Portador

Individuo heterocigoto para un carácter que solo se manifiesta en el fenotipo de sujetos homocigotos recesivos. Aunque muchas veces los portadores no presentan ningún signo de este carácter, pueden transmitirlo a su descendencia. Tal es el caso de las mujeres que han heredado el gen de la hemofilia y que por lo tanto son portadoras, pero que no están sujetas a hemorragias.

Probando

Primer miembro de una familia afectado por una enfermedad clínica. También se conoce como caso inicial o caso índice.

Proteína

Cadena de aminoácidos. Las hormonas, las enzimas y los anticuerpos constituyen algunos ejemplos.

Proyecto Genoma Humano (PGH)

Programa de investigación internacional encaminado a identificar y a mapear todos los genes en el cuerpo humano.

Prueba genética

El Instituto de Investigaciones sobre el Genoma Humano de los Estados Unidos la define como «el análisis del ADN, del ARN, de los cromosomas, de las proteínas o de ciertos metabolitos humanos para detectar enfermedades hereditarias relacionadas con el genotipo, las mutaciones, los fenotipos o los cariotipos, con fines clínicos». Estos fines incluyen la predicción del riesgo de enfermedad y el establecimiento de un diagnóstico o pronóstico prenatal y clínico.

R Reacción en cadena de la polimerasa

Técnica de ingeniería genética para generar millones de copias de un segmento de ADN. Se utiliza en medicina forense y en investigaciones de bioquímica.

Ribosoma

Orgánulo que produce las proteínas en las células.

T Teoría de la herencia por mezcla

Teoría del siglo XIX sobre la herencia de caracteres que suponía erróneamente que los rasgos hereditarios se mezclaban de generación en generación. A través de sus investigaciones sobre el cruce de plantas, Gregor Mendel demostró que esta teoría era incorrecta.

Terapia génica

Tratamiento de una enfermedad por sustitución o modificación de los genes no funcionales.





Nociones fundamentales de genética
para los underwriters de seguros de vida

Autores
SCOR Global Life
Fundación Assmann para
la Prevención

Editor responsable
Gilles Meyer
life@scor.com
© 2013 – ISSN: 1959-7703

SCOR Global Life SE
Societas Europaea con un capital de 274.540.000 EUR
5, avenue Kléber
75795 Paris Cedex 16 – France
RCS Paris 433 935 558

www.scor.com