

Aspectos éticos en investigación genética

Olga Arguedas-Arguedas

La pregunta de nuestros lectores:

La Dra. Gabriela Ivancovich, médico pediatra, residente de posgrado de Inmunología y Reumatología Pediátrica del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Saénz Herrera, nos solicita referirnos de manera general a las consideraciones bioéticas existentes a la fecha en el campo de la investigación genética.

Entramos en un terreno difícil, en el cuál la complejidad del tema de fondo es paralela a las consideraciones bioéticas que lo rodean. Decía Benjamin Freedman, profesor de Bioética de la Universidad de Mc Gill, fallecido en 1997, que el principal propósito de las discusiones en bioética es el de exponer conceptos confusos o equivocados que permitan preparar el terreno para el saludable crecimiento de nuevas ideas. Sería maravilloso, que este pequeño espacio escrito, que no pretende ser exhaustivo en un tema tan complejo, sirva de sustrato para la discusión y formulación de guías u orientaciones para incentivar un futuro desarrollo apropiado y vigoroso de la investigación costarricense en el ámbito genético.

La biotecnología genética de nuestros días, es un terreno muy amplio que abarca desde el diagnóstico y terapia génicos, los xenotransplantes de órganos, el desarrollo de animales y vegetales transgénicos, la clonación de tejidos, órganos y seres vivos, por citar algunas de sus principales áreas.

Con la idea de brindar una respuesta concreta a la lectora que nos pregunta, discutiremos en la presente sección esencialmente cuatro aspectos relacionados con diagnóstico y terapia genética: 1) pruebas de tamizaje, 2) diagnóstico genético, 3) investigación en biobancos 4) terapia génica.

Pruebas de tamizaje: Las pruebas de tamizaje, llamadas también de cribaje o detección tienen como aplicaciones clínicas fundamentales actuales, el tamizaje neonatal, el de estados de portador y los test de predicción para enfermedades de inicio tardío.

Tamizaje neonatal. Nuestro país cuenta con un ejemplar programa de tamizaje neonatal, que tiene la capacidad de detección actual de más de 20 patologías en el recién nacido, cuyo diagnóstico precoz permite las intervenciones médicas necesarias para evitar secuelas deletéreas en la salud de los niños.

Un buen programa de tamizaje neonatal debe cumplir con algunos principios éticos fundamentales: debe producir un beneficio claro para el niño, debe existir en el sitio geográfico accesible para el niño un sistema de confirmación de los padecimientos que se tamizan, asociado a las facilidades *in situ* para el tratamiento y seguimiento de los afectados por las enfermedades que se detectan. En otras palabras, es carente de sentido incluir en un panel de tamizaje neonatal, padecimientos para los cuales el sistema de salud no tiene una estrategia de cuidado apropiada.

En algún momento ha surgido la discusión de si las pruebas de tamizaje neonatal deben ser obligatorias o voluntarias. Alrededor de este asunto, y considerando los evidentes beneficios de este tipo de programas, pareciera ser que la verdadera obligación reside en la sociedad y consiste en promover el concepto de que la salud de los niños está por encima de las prerrogativas de los padres de rehusar una intervención médica simple.

Dada la extensión moderna de los programas de tamizaje neonatal y su incorporación como estrategias de salud pública de los países, el consentimiento informado no es pertinente, excepto que se incluyan en los paneles de detección, pruebas de naturaleza experimental.

Tamizaje de estados de portador. Esta otra categoría de pruebas de detección es muy diferente al tamizaje neonatal y está rodeada de mayor controversia. En los Estados Unidos de América, se ha reportado la experiencia con los programas de detección de drepanocitosis, de una gran confusión entre el público, que evidentemente no discrimina la diferencia entre un estado de portador y un enfermo, lo que crea estigmatización y discriminación, por lo demás infundadas.

Sin embargo, el lado positivo de conocerse portador de un determinado padecimiento, es que hace posible la toma de decisiones reproductivas más informadas. Las controversias son evidentes, y esto hace que este tipo de estudios de detección no sean universalmente aceptados.

En esencia, pareciera ser claro que de implementarse, deben estar siempre acompañados de un amplio programa de educación y anteceditos siempre de la información debida para las personas sobre los riesgos y beneficios que implican.

Test predictivos de enfermedades de inicio tardío: Este grupo de pruebas se utilizan para el diagnóstico de enfermedades genéticas, altamente predecibles desde la infancia, pero que se manifiestan en la vida adulta. Incluyen test para la predicción de enfermedades como distrofia miotónica, hemocromatosis, enfermedad poliquística renal, enfermedad de Huntington, algunos tipos de cáncer como colon, ovario y mama, entre otras.

Es interesante considerar, en que el área oncológica, la detección de genes que predisponen a ciertas enfermedades ha sido desestimulada en los escenarios clínicos debido a las múltiples secuelas psicológicas y sociales que produce. Los individuos con test predictivos positivos para padecimientos futuros pueden vivir una agonía previa evitable, y en algunos casos pueden tener problemas en la adquisición de seguros o en la obtención de empleo. Las expectativas educativas, relaciones sociales, oportunidades laborales pueden alterarse significativamente cuando un niño se detecta como portador de un gen asociado con una enfermedad de inicio tardío o con alguna susceptibilidad específica. Estos individuos podrían no ser estimulados a alcanzar el potencial completo que tiene como seres humanos.¹

Pareciera ser que la aplicación de test predictivos para enfermedades de inicio tardío es solo aceptable si se demuestra que producen una reducción en la morbilidad o la mortalidad como resultado de la detección precoz. Evidentemente, cada caso implica un cuidadoso balance riesgo/beneficio.

Diagnóstico Genético: Se refiere a la aplicación de biotecnología genética para diagnósticos individuales o bien poblacionales (epidemiología genética). Los niveles de **diagnóstico genético individual** pueden ser fenotípicos, como por ejemplo en Acondroplasia, o bien cromosómico como en el Síndrome de Down (Trisomía 21), o metabólico como en la fenilcetonuria o proteínico como en la enfermedad de Tay Sachs o bien por la identificación de mutaciones específicas en el ADN (p ej. algunas inmunodeficiencias primarias).² En la actualidad el mayor desarrollo en esta área se centraliza en el desarrollo de nuevas pruebas de diagnóstico genético aplicables en cualquiera de los niveles.

El diagnóstico genético poblacional cae dentro del ámbito de lo que se ha llamado **epidemiología genética**. Los estudios de epidemiología genética pretenden identificar alelos causantes de enfermedades con el propósito final de proveer a los seres humanos de las posibilidades para evitar o prevenir el desarrollo de las mismas. En otras palabras los estudios de epidemiología genética buscan identificar, en diferentes poblaciones, factores relacionados con la resistencia o susceptibilidad a ciertas enfermedades.

Las investigaciones en diagnóstico genético tienen aspectos bioéticos muy sensibles, como lo son los relacionados con el enrolamiento de los participantes, confidencialidad de la información obtenida, formas de obtención y comunicación de resultados, manejo de los intereses comerciales que potencialmente se pueden desarrollar a partir de la investigación y el impacto de los resultados en el individuo y en la sociedad misma.² Es de suma relevancia que los participantes en estudios de este tipo tengan absoluta claridad de la amplia variabilidad en la certeza para la predicción clínica que tienen los estudios de diagnóstico genético poblacionales. No se debe perder la perspectiva de que la mayor parte de las enfermedades se presentan por una interacción de genes con factores ambientales, por lo que la presencia específica de ciertos genes como elemento aislado tiene un escaso valor predictivo en el desarrollo de las mismas.

Los estudios de epidemiología genética usualmente involucran a familias numerosas con unos pocos individuos afectados por cierta enfermedad. Los investigadores y los comités de ética de la investigación deben tomar las precauciones necesarias para evitar la coacción en el enrolamiento a los participantes o sus familiares. Si se invita al probando para que proponga el estudio a sus familiares,

puede interpretarse como una forma de coacción para que participen. Por otro lado, si el investigador contacta directamente a los familiares cuyos nombres le fueron dados por el probando, esto puede resultar en una intromisión en su privacidad. En este caso, los encargados del enrolamiento de los estudios, deben actuar siempre con sentido común, cuidado y respeto. Los anuncios de los estudios en medios de comunicación colectiva, son aceptables, siempre y cuando su contenido haya sido previamente aprobado por un comité de ética de la investigación.¹

Otros principios éticos aplicables en este tipo de estudios son :

- a. La confidencialidad de la información obtenida y las precauciones en el manejo de las muestras deben extremarse. Si las muestras van a anonimizarse se le debe informar de previo a los participantes.
- b. El investigador puede reservarse el derecho de no dar resultados a los participantes, pero se los debe hacer saber por escrito desde el inicio del estudio, en el texto del consentimiento informado.
- c. Los resultados que se entregan a los participantes, deben ser siempre confirmados nunca preliminares.
- d. La comunicación de resultados siempre debe ser dada en conjunto con la correspondiente consejería genética.
- e. Los participantes deben estar enterados del posible valor comercial futuro del material a desarrollar con sus muestras y de las políticas de comercialización.
- f. Los posibles riesgos de ansiedad, estigmatización y discriminación deben ser incluidos en el consentimiento informado.
- g. Los niños solo deben ser estudiados por enfermedades genéticas relevantes durante la edad pediátrica. El calificativo de relevantes quiere decir que son aquellas para las cuales existe un tratamiento curativo o medidas preventivas que pueden tomarse desde temprana edad.⁽²⁾

Investigación en Biobancos: Los biobancos son sitios donde se almacenan muestras tisulares humanas (sangre, biopsias, esperma, ADN etc.) asociadas con información personal de los pacientes, y/o con información clínica provista por sus médicos tratantes y/ o con información propia obtenida de las mismas muestras. Las condiciones de almacenamiento y la seguridad de la información son quizás los dos elementos más importantes para el manejo adecuado de los mismos. Los biobancos deben tener un manual de procedimientos que especifique los detalles de los sistemas de almacenamiento, los métodos de identificación y registro de las muestras y las responsabilidades de los colaboradores del centro en el manejo del material biológico.

Las muestras almacenadas pueden clasificarse según tres variables fundamentales:

- Tiempo de recolección: Histórica (pasada) o presente
- Propósito de la recolección: Práctica clínica o investigación
- Manejo de la identidad: En este aspecto se reconocen cuatro tipos de manejo:
 - Anónima: Muestras colectadas sin identificación personal
 - Anonimizada: Muestras colectadas con identificación personal, pero en las cuales esta fue posteriormente removida
 - Codificada: Muestra identificada con un código numérico, de letras, o barras ligada a una identificación personal almacenada en otro sitio.
 - Identificadas: Identificación personal adherida a espécimen de la muestra.

A la fecha, es claro que los principios y reglamentaciones que se aplican a la investigación con seres humanos, no son aplicables ni pertinentes a la investigación con muestras. Sin embargo, la investigación en biobancos no está exenta de controversias éticas y regulatorias como:

- ¿Qué procedimientos deben seguirse para utilizar una muestra almacenada hace mucho tiempo con un propósito diferente al original?
- ¿Puede utilizarse el material de un participante ya fallecido cuya información es relevante para su familia?
- ¿Quién tiene la propiedad intelectual y los derechos de utilización del material almacenado?
- ¿Quién establece las prioridades en el uso de material finito?
- ¿Quién decide si las muestras deben anonimizarse?
- ¿Puede enviarse material fuera del país o compartirse con otros investigadores?

La respuestas a estas preguntas, en la mayoría de los casos, no están estandarizadas y requieren un análisis caso por caso, inicialmente por parte del mismo grupo o institución investigadora y posteriormente por un comité de ética de la investigación. En términos generales, se han establecido a la fecha algunos principios fundamentales aplicables a la investigación en biobancos, dentro de los que, por su aplicación práctica, me permito citar los siguientes:

1. Los donantes de muestras para biobancos tiene el derecho de ser informados respecto a los detalles del almacenamiento: en dónde estarán, quiénes tendrán acceso, cuáles son los usos predecibles.

2. Los donantes de muestras tienen el derecho para denegar el consentimiento para el uso de sus muestras en cualquier momento, siempre y cuando estas sean identificables.
3. Las personas que manejan o investigan en biobancos deben dar prioridad a la confidencialidad y privacidad de los seres humanos de los cuáles proceden las muestras.
4. La utilización de muestras almacenadas para un nuevo propósito, diferente al original, requiere la evaluación por parte de un Comité de Ética de la investigación. Eventualmente, no en todos los casos, debe formularse un nuevo consentimiento informado.
5. No son aceptables a la fecha los consentimientos informados que autorizan un uso irrestricto de las muestras.
6. En caso de donantes fallecidos los comités de ética de la investigación encargado del seguimiento del estudio deberá decidir las condiciones de acceso de los familiares a la información obtenida.
7. Si durante el tiempo de almacenamiento hay un cambio de la condición del donante de niño a adulto debe aplicarse un nuevo consentimiento informado.
8. La colaboración interinstitucional e internacional, no solo es permitida, sino deseable, pero requiere una revisión bilateral de comités de ética de la investigación y la aplicación de un acuerdo de transferencia de materiales.
9. Debe privar siempre el respeto a las diferencias socioculturales referentes al manejo de la sangre y otros materiales biológicos.³

Terapia Génica:

En términos sencillos, la terapia génica consiste en la introducción de un “gen saludable” en el cuerpo, mediante el tratamiento previo de células defectuosas provenientes del propio paciente con el uso de un vector viral (por lo general un retrovirus) que transporta al gen saludable, y que luego son devueltas al paciente. Como es sabido todos los virus introducen su material genético en las células hospedadoras como parte de su ciclo de replicación. Así una vez que el material genético del virus se ha insertado, se puede decir que la célula hospedadora ha sido modificada conteniendo nuevos genes. Se producirán entonces generaciones sucesivas de células saludables, con más habilidades de sobrevivencia, que se reproducirán más que las células defectuosas.

Este tipo de tratamiento, no se aplica aún en nuestro país, sin embargo en otros sitios, es una alternativa para pacientes con inmunodeficiencias primarias que carecen de un donador histocompatible para un trasplante de células madre pluripotenciales.

La terapia génica es aún experimental y se ha visto rodeada de cierta controversia, por la aparición en algunos casos de leucemia, en pacientes tratados.⁴ La aparición de malignidad se atribuye a lo que ha sido llamado mutagénesis transcripcional que se debe a que el material genético del virus puede insertarse en una posición arbitraria en el genoma del hospedero, lo que puede causar disrupción genética y división celular no controlada que lleva a la aparición de neoplasias. Sin embargo, la ciencia continúa su avance en el campo y este problema ha sido recientemente abordado mediante el uso de nucleasas de dedos de zinc o incluyendo ciertas secuencias de control para dirigir el sitio de integración del virus a regiones específicas de los cromosomas.⁵

Conclusión: Existen documentos internacionales de muchísimo valor tales como la Declaración Universal sobre genoma humano y derechos humanos que establecen principios de respeto, solidaridad, y búsqueda del beneficio para la humanidad, en el desarrollo de investigaciones genéticas. También hay segmentos de diferentes documentos regulatorios que brindan orientaciones muy buenas en esta área, sin embargo, las respuestas a todas las preguntas en investigación genética no están dadas aún y son un ejercicio de prudencia, sentido común y conocimiento científico que cotidianamente deben practicar tanto los que investigan como los que regulan y supervisan la investigación en esta área.

La respuesta simplista, retrógrada y desinformada a cualquier iniciativa de investigación genética es la de prohibirla o asfixiarla con múltiples requisitos y vericuetos regulatorios. Sin embargo, las posibilidades médicas para ayudar a la humanidad mediante la investigación genética son amplísimas y promisorias.

Creo que las discusiones alrededor de este tema apenas empiezan, es quizás pertinente, finalizar por ahora con una oportuna frase de José Martí:

“El sol quema con la misma luz que nos alumbra, el sol tiene manchas; los necios solo ven las manchas, los hombres honrados ven la luz”

Referencias:

1. Anderlin MR, Rothstein MA. Privacy and confidentiality of genetic information: What rules for the new science? *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2001;2:401-33
2. Cranley Glass K, Weijer Ch, Lemmens T, Palmour RM, Shapiro SH: Structuring the review of Human Genetic Protocols Part II: Diagnostic and Screening Studies IRB1997;19: 1-13
3. Hoeyer K, Olofsson BO, Mjörndal T, Lynöe N. The Ethics of Research Using Biobanks. Reason to Question the Importance Attributed to Informed Consent. *Arch Intern Med* 2005;165:97-100.
4. Ben Abina SH, von Kalle C, Schmidt M, Le Deist F. A serious adverse event after successful Gene Therapy for X-Linked Severe Combined Immunodeficiency. *N Engl J Med* 2003; 348:255
5. Urnov FD, Miller FC, Lee YL, Beausejour CM, Rock JM et al. Highly efficient endogenous human gene correction using designed zinc-finger nucleases. *Nature* 2005; 435:646-651