

LA MEDICINA MOLECULAR. ¿ES UNA UTOPIA PENSAR EN SU APLICACION CLINICA?

Dr. Jorge Aldunate O. y Dra. Elena Nieto S.

Servicio Laboratorio Central, Hospital Clínico Universidad de Chile.

SUMMARY

In order to know better the diagnostics and the physiopathology of molecular, it's necessary to incorporate Molecular Biology techniques to an important group of illnesses, some of them are infectious pathologies and genetic illnesses.

The knowledge of human metabolic ways or the specific enzymes that can be of molecular basis of the several man pathologies, is the MOLECULAR MEDICINE.

Actually, at least exist three lines that use the Molecular Biology in order to understand medical problems. These main lines are: I. Hereditary Illnesses, II. Viral and Bacteriology Diagnoses, and III. Identification and the studies of Paternity.

INTRODUCCION

Las enfermedades que determinaron los problemas de salud pública más importantes en los comienzos de la medicina, han podido ser controladas al descubrirse elementos diagnósticos que permitieran prevenirlas o diagnosticarlas en sus manifestaciones iniciales, lo cual sumado a los tratamientos eficaces que el desarrollo científico tecnológico ha ido descubriendo, ha permitido que muchas de estas patologías hoy en día no tengan la importancia en morbilidad y sobretodo en mortalidad que tuvieron en tiempos pasados.

Las patologías derivadas de la interacción del hombre con agentes bacterianos, rickettsias y hongos, iniciaron su descenso como causas de mortalidad en el hombre, al descubrirse agentes quimioterápicos y antibióticos

que permitieron con gran eficacia su control.

Hoy día, son recuerdos para la medicina elementos terapéuticos de mucho uso anteriormente como fueron por ej. las sangrías, quizás la única herramienta para tratar la hipertensión arterial que tenían los médicos en los albores del presente siglo.

El diagnóstico de la enfermedad que, inicialmente era exclusivamente clínico, usando los sentidos y los antecedentes anamnésticos, pudo ser apoyado posteriormente con los estudios anátomo-patológicos de los órganos o tejidos enfermos, pero fue la aparición del laboratorio clínico, uno de los hitos fundamentales en el desarrollo de la medicina moderna.

La química clínica, el laboratorio microbiológico y hematológico permitieron al médico poder tener señales ciertas de la enfermedad que presentaban cada uno de los pacientes que lo consultaban. Los trastornos metabólicos pudieron ser monitorizados según si algunos metabolitos se acumulaban o eran deficitarios.

Así, en un diabético descompensado, la hiperglicemia señalaba trastornos celulares dependientes de una baja concentración de glucosa intracelular, pero que al existir un alto nivel plasmático producían glucosuria, al sobrepasarse la capacidad de reabsorción tubular renal de glucosa.

Si los valores de hiperglicemia estaban muy por encima de los valores normales, lo anterior estaba asociado con un estado de cetosis, indicador de la acumulación de acetyl coenzima A, producto de la glicólisis acelerada para producir la disminución de los niveles plasmáticos de glucosa. En esa condición, el laboratorio clínico señalaba una hipercetonemia y una cetonuria, todo lo cual era producto del trastorno básico de la glicemia.

En la situación descrita precedentemente, todos los parámetros de laboratorio clínico estaban alterados por un estado inicial de hiperglicemia, pero ¿cuál era la base molecular del problema de ese paciente diabético? Esto significaba que, se conocía el signo pero era totalmente desconocida la causa molecular de la hiperglicemia.

En los últimos años, el gran desarrollo de la endocrinología, de la inmunología y de la genética han permitido precisar las posibles causas funcionales del problema del paciente diabético, pero el desafío futuro es demostrar la causa molecular de esta y de otras patologías.

Más certeramente, es necesario precisar si existe una alteración en la estructura de la insulina, la hormona que facilita el ingreso de glucosa a todas las células de la economía o si lo que está afectado es la interacción de la hormona con su receptor celular específico o si es el receptor el que presenta problemas cualitativos o cuantitativos.

Tanto la hormona como el receptor son estructuras proteicas, las cuales se sintetizan a partir de la información génica presente en el ADN. Esta información debe ser transcrita en un ARN mensajero, el cual debe ser traducido en una proteína.

Para que una molécula proteica funcione bien debe estar «sana» y para estar «sana» su secuencia de aminoácidos debe ser la correcta. Cualquier alteración en la cascada de eventos moleculares que significan la biosíntesis de proteínas puede determinar la producción de una proteína «enferma». Toda alteración en el proceso de expresión génica podría llevar a una alteración funcional que eventualmente será la base molecular de la enfermedad a la cuál el clínico se ve enfrentado y debe darle una interpretación.

BASES BIOQUIMICAS DE LA EXPRESION GENICA

Los ácidos nucleicos son las moléculas encargados de transmitir a los descendientes, los caracteres hereditarios propios de la especie y del individuo. Los ácidos nucleicos son macromoléculas, con pesos moleculares

aún mayores que las proteínas y que fluctúan entre 20.000 y 200 a 300 millones de Da.

Son grandes polímeros cuya unidad básica son los nucleótidos. Estos, están formados por una base nitrogenada, un monosacárido (una pentosa) y ácido fosfórico. Las bases nitrogenadas que forman los mononucleótidos son de dos tipos, unas derivadas de la pirimidina, son las bases pirimidínicas y otras derivadas de la purina, las bases purínicas.

En los nucleótidos, la base nitrogenada está unida a la pentosa formando un nucleósido. El carbono 5' de la ribosa que forma parte del nucleósido se une al ácido fosfórico para formar el nucleótido. Lo mismo ocurre con la desoxirribosa. Los mononucleótidos unidos entre sí forman cadenas muy largas que constituyen los ácidos nucleicos.

De acuerdo con la estructura del monosacárido se puede distinguir dos clases de ácidos nucleicos, el ácido desoxirribonucleico (ADN) y el ácido ribonucleico (ARN). El ADN tiene desoxirribosa y el ARN, ribosa. Se encuentran distribuidos en todos los seres vivos. El ADN se encuentra en el núcleo de las células eucariontes constituyendo el principal componente de los cromosomas, allí se encuentra unidos a proteínas básicas como son las histonas y las protaminas. Un pequeño porcentaje de ADN se encuentra en la mitocondria. El ARN se encuentra localizado principalmente en el citoplasma, aunque también se lo encuentra en el nucléolo celular.

El ARN y el ADN no sólo difieren en la pentosa sino también en las bases que lo constituyen. El ADN tiene citosina, timina, adenina y guanina y el ARN tiene las mismas bases que el ADN a excepción de la timina que es reemplazada por el uracilo (Tabla 1).

La estructura lineal del ADN se asemeja a la estructura secundaria de las proteínas, esto es, la cadena de ADN está enrollada sobre sí misma formando una hélice. En la mayoría de los casos esta hélice es doble de modo que dos hebras de ADN se enrollan sobre sí mismo alrededor de un eje imaginario central lo mismo que dos alambres se enrollan para formar un cable eléctrico. Las bases nitrogenadas de cada cadena se encuentran

Tabla 1
ESTRUCTURA DE LOS ACIDOS NUCLEICOS

	ADN	ARN
Bases purínicas	Adenina Guanina	Adenina Guanina
Bases pirimidínicas	Timina Citosina	Uracilo Citosina
Pentosa	Desoxirribosa	Ribosa
Ubicación celular	Núcleo	Citoplasma Nucléolo Ribosoma
Peso molecular	Cientos de millones	Variable de 30.000 a 300.000
Función	Transmisión de caracteres hereditarios	Biosíntesis de proteínas

en el centro de esta estructura y en la periferia, las moléculas de desoxirribosa y el ácido fosfórico. La secuencia de las bases a lo largo de una cadena, se complementa con la secuencia de las bases de la otra, ya que adenina se complementa con timidina, mientras que guanina se complementa con citosina.

La Biosíntesis de Proteínas: Es el consenso unánime que el fenotipo de un individuo depende de la estructura de sus proteínas. La molécula de ADN desde el núcleo dirige la biosíntesis de proteínas que se realiza en el citoplasma, por lo que esta función del ADN asegura que el fenotipo corresponda al genotipo que ella representa.

Las proteínas son sustancias muy complejas debido a que están formadas por una combinación de 20 aminoácidos que pueden repetirse muchas veces lo que da una variedad de moléculas proteicas casi infinita. Sabemos que la secuencia de los aminoácidos de una proteína es una característica muy estricta, ya que basta a veces el cambio de un solo aminoácido para que la proteína altere su actividad biológica. Pero el organismo está casi libre de cambios de este tipo, pues

existen en la célula mecanismo que asegura que la síntesis de una proteína se realice con la secuencia correcta.

En el ADN cromosomal están ubicados, en forma lineal, segmentos que tienen la información correspondiente a la secuencia aminoacídica de las proteínas y que son capaces de dirigir con esta información la síntesis de todas las cadenas polipeptídicas que forman las proteínas de la célula. La información está contenida en la secuencia de las bases nitrogenadas de una cadena polinucleotídica de ADN.

Es un trozo de una cadena de ADN en el cromosoma, que lleva la información de la secuencia aminoacídica de una proteína. Los bioquímicos han restringido actualmente el concepto a «un gen, una cadena polipeptídica». Se acostumbra llamar cistrón al segmento responsable de la información de una cadena polipeptídica.

La síntesis de proteínas se realiza en el citoplasma en los ribosomas que miden alrededor de 20 nm. Cómo el ADN no se moviliza al citoplasma, la información

debe ser llevada por otra molécula hasta el ribosoma. Se ha demostrado que existe una molécula de ARN, llamada ARN mensajero (mARN) que lleva la información trasladándose desde el núcleo hasta el ribosoma.

Las Enzimas: Todas las reacciones metabólicas que se realizan en el organismo, cuyo conjunto da origen al fenómeno que llamamos «vida», se producen gracias a la existencia de ciertas sustancias de naturaleza proteica que fueron denominados fermentos y que actualmente se prefiere darles el nombre de enzimas.

Desde un punto de vista químico se las puede considerar como catalizadores de naturaleza orgánica, es decir, sustancias que aceleran la velocidad de una reacción química.

Hay tantas enzimas como reacciones químicas se realizan en el organismo. Es decir, cada reacción es catalizada por una determinada enzima. Se calcula que cada célula humana posee alrededor de 2.000 enzimas diferentes. Algunas son secretadas por la célula y actúan en el exterior, como por ejemplo, las enzimas digestivas. Otras actúan en el interior de la célula y son verdaderas enzimas metabólicas.

La sustancia o las sustancias sobre las cuales actúa una enzima se denominan sustratos, y la sustancia o sustancias, resultantes se denominan productos.

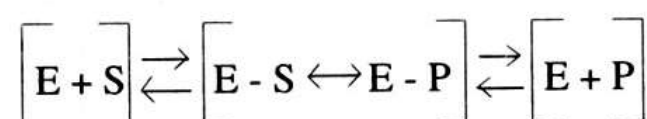
Especificidad. Una de las características más importantes de las enzimas es su especificidad que es la propiedad que tienen las diferentes enzimas de catalizar sólo un tipo de reacción. Esto es, las enzimas tienen la propiedad de catalizar la metabolización de un único sustrato y a lo más, la de compuestos estructuralmente muy relacionados con el sustrato original.

Estructura. Las enzimas generalmente están formadas de una parte proteica y una molécula orgánica no proteica. La parte proteica se denomina apoenzima, la molécula orgánica de peso molecular pequeño se llama coenzima. La coenzima recibe en algunos casos también el nombre de grupo prostético.

Naturaleza y mecanismo de la acción enzimática.

Las enzimas son capaces de acelerar la velocidad de las reacciones disminuyendo la energía de activación de éstas. Toda sustancia para reaccionar necesita primero activarse lo que consigue aumentando su energía interna. La energía necesaria para activarse, llamada energía de activación, la obtienen las moléculas de las colisiones que sufren entre ellas debido al movimiento constante de que están investidas (energía cinética).

Un aumento de la temperatura acelera la velocidad de las reacciones incrementando la velocidad de las moléculas y por lo tanto su energía cinética. De esta manera, sin modificarse la energía de activación, una mayor cantidad de moléculas va a ser activada al aumentar la temperatura de las sustancias reaccionantes.



E: enzima

E - P: complejo enzima-producto

S: sustrato

P: producto

E -S: complejo enzima sustrato

Todas estas reacciones son reversibles de modo que la enzima cataliza la reacción en ambos sentidos. Si la reacción se está catalizando en sentido inverso el producto pasará a ser sustrato, y viceversa. Una demostración de la veracidad de esta teoría es el aislamiento, como molécula pura, del complejo enzima-sustrato, en un gran número de casos.

El sustrato se une a la enzima en un sitio bien preciso de la molécula enzimática. A este lugar se le ha denominado «sitio activo». La molécula de sustrato calza perfectamente en el sitio activo. La relación sitio activo sustrato es de tal naturaleza que puede explicar la especificidad de las enzimas. De esta manera, se puede entender que en una solución de cientos de enzimas y de sustratos, una determinada enzima pueda reconocer a su propio sustrato.

Factores que afectan la actividad enzimática. La velocidad de una reacción enzimática depende de

numerosos factores, tales como la concentración de la enzima, la concentración del sustrato, el pH y la temperatura del medio, la presencia de moléculas inhibidoras o activadoras.

a. La concentración de enzima. Dentro de límites bastante amplios, la velocidad de una reacción enzimática es directamente proporcional a la concentración de enzima.

b. La concentración de sustrato. A baja concentración del sustrato, la velocidad de la reacción es directamente proporcional a la concentración de sustrato. A alta concentración del sustrato, la velocidad de la reacción no depende de la concentración de éste. A concentraciones intermedias, la variación de la concentración de sustrato modifica la velocidad de reacción en una forma que no es directamente proporcional.

A alta concentración de sustrato, la velocidad de la reacción alcanza su velocidad máxima ($V_{m\acute{a}x.}$). En estas condiciones toda la enzima está en forma de complejo enzima-sustrato, o sea, la enzima está saturada con el sustrato.

c. Efecto del pH. Las variaciones del pH del medio modifican grandemente la actividad enzimática. Cada enzima presenta su máxima actividad a un determinado pH, que se denomina pH óptimo de la enzima.

d. Efecto de la temperatura. Como toda reacción química, las reacciones enzimáticas son aceleradas por un aumento de la temperatura. Sin embargo, es necesario considerar que las enzimas se desnaturalizan con el calor y por lo tanto sólo es posible aumentar la temperatura hasta ciertos límites, lo que se ha denominado temperatura óptima de la enzima.

e. Activadores e inhibidores. La presencia de moléculas activadoras, significa que coexisten junto a las moléculas de enzima y de sustrato, algunas otras estructuras químicas, que sin participar de la reacción enzimática, hacen que esta ocurra más fácilmente que en ausencia de esas moléculas activadoras. Por otra parte, se llama inhibición enzimática a la propiedad que tienen ciertas sustancias de inhibir específicamente

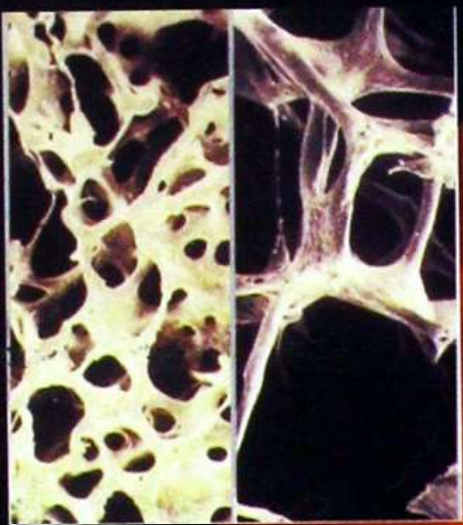
la actividad de una determinada enzima. Entre los inhibidores, se pueden considerar los llamados inhibidores competitivos y no competitivos.

Determinación de la actividad de las enzimas. Cada día se hace más importante en la clínica conocer la concentración de las enzimas, ya sea en líquidos biológicos o en los órganos del cuerpo. Son bien conocidas las alteraciones que sufren algunas enzimas en determinadas enfermedades. Por ejemplo, la fosfatasa alcalina está aumentada en la sangre en casos de raquitismo y de ictericia obstructiva; la amilasa aumenta en la sangre y en la orina en casos de pancreatitis aguda; la fosfatasa ácida se incrementa en la sangre en casos de cáncer a la próstata; las transaminasas, están aumentadas en casos de pacientes con daño hepático y en menor grado en pacientes con isquemia coronaria. El aumento producido en casos de trombosis coronaria depende de la cantidad de tejido dañado y va disminuyendo a medida que cicatriza la lesión. En este sentido, algunos clínicos consideran más útil monitorizar los cambios enzimáticos que el electrocardiograma para seguir la evolución de la enfermedad.

Como una enzima es una proteína que existe en cantidades muy pequeñas es casi imposible medir su concentración en un líquido o en un tejido donde está mezclada con una cantidad enorme de otras proteínas. No existe un método químico específico que diferencie una proteína de otra. El único medio posible sería aislarla, purificarla y pesarla. Este método es terriblemente largo y difícil y no está al alcance de un laboratorio corriente. Por lo tanto, el método usado para medir una enzima se basa en su actividad, o sea, la cantidad de μ moles de sustrato que la enzima es capaz de transformar en un determinado tiempo.

Se considera en general que la actividad enzimática es directamente proporcional a la cantidad de enzima. Esto es cierto en la mayoría de los casos, pero no debemos olvidar que pueden estar presentes activadores o inhibidores de la actividad enzimática que alteren esta relación. Además las condiciones en que se verifica la reacción deben ser tales que den seguridad que la enzima está trabajando en óptimas condiciones (presencia de cofactores necesarios, pH

Ya es posible reducir
el riesgo de fractura
y revertir el avance
de la osteoporosis.



Leodrin

ALENDRONATO DE SODIO 13,05 mg

Reconstruye hueso de estructura normal

SINTESIS FARMACOLOGICA

Formula y presentación: 15 ó 30 comprimidos con 13,05 mg de Alendronato de sodio.

Indicaciones: • Prevención y tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica • Tratamiento de alteraciones óseas en la enfermedad de Paget.

Dosología: 1 comprimido una vez al día (administrado en la mañana).

Para mayores informaciones solicitarla al CENTRO D.I.F. SAN EUGENIO (San Eugenio 567-SANTIAGO) - FONO 3505200

 **Pharmafin**
LABORATORIOS
TECNOLOGIA

 **GYNopharm**
PHARMACOLOGICAL THERAPIES
FOR THE SPECIALIST PHYSICIAN

COMPRIMIDOS Y JARABE

plexus[®]

***Alergias respiratorias,
cutáneas y oculares...***



***Respuesta total
en todo tipo de alergias en niños y adultos***

SINTESIS FARMACOLOGICA

Fórmula y Presentación: • Cada comprimido contiene: Betametasona 0,25 mg, Maleato de Dexclorfeniramina 2,00 mg, Envase con 30 comprimidos.

• Cada 5 ml de jarabe contiene: Betametasona 0,25 mg, Maleato de Dexclorfeniramina 2,00 mg, Frasco con 120 ml.

Indicaciones: Alergias respiratorias, Alergias oculares y Alergias cutáneas.

Posología: • Jarabe: Niños: 2 a 6 años 1/4 a 1/2 cucharadita, 3 veces al día. Niños de 6 a 12 años 1/2 cucharadita, 3 veces al día. Niños sobre 12 años y Adultos: 1 a 2 cucharaditas, 3 a 4 veces al día. • Comprimidos: Niños de 2 a 6 años: 1/4 a 1/2 comprimido, 3 veces al día. Niños de 6 a 12 años: 1/2 comprimido, 3 veces al día. Niños sobre 12 años y adultos: 1 a 2 comprimidos, 3 veces al día.

MAYORES INFORMACIONES SOLICITARLAS AL CENTRO D.I.F. SAN EUGENIO (San Eugenio 567 - Santiago) - Fono 3505200.



óptimo, temperatura adecuada). Una vez establecidas las condiciones óptimas se presenta el problema de la concentración de sustrato a usar. Esta debe ser saturante, para que la enzima trabaje a velocidad máxima.

La cantidad de enzima se expresa en unidades de enzima. Una unidad de enzima es arbitraria y puede ser creada por el investigador, pero hay acuerdo internacional para definir una unidad de enzima como aquella cantidad de enzima que cataliza la transformación de un μmol de sustrato en un minuto.

LA IMPORTANCIA DE LA GENÉTICA MOLECULAR EN LA MEDICINA

El significado de la genética en la medicina es ampliamente reconocida en nuestros días, tanto para las bases conceptuales de la medicina como para la práctica clínica. Sin embargo hace unos años, la genética era considerada sólo en relación con la herencia de características simples y triviales, no evaluando el papel fundamental de los genes en los procesos básicos y esenciales de la vida.

El descubrimiento de los principios básicos de la herencia enunciados por Gregorio Mendel en 1865, permaneció 35 años sin el reconocimiento de biólogos, médicos y otros científicos. Es así como en el año 1872, George Huntington describió la enfermedad coreica que lleva su nombre, estableciendo que tenía un carácter familiar y dominante, desconociendo las leyes de Mendel.

A comienzos del siglo 20, las leyes de Mendel fueron redescubiertas por tres botánicos, llevando así al desarrollo de la genética de nuestro tiempo. De esta forma en 1902 Archibald Garrod y Francis Galton, considerados como fundadores de la Genética Médica, pudieron describir la Alcaptonuria, que fue el primer ejemplo de enfermedad humana de herencia Mendeliana. En este trabajo, Garrod admite la colaboración del biólogo William Bateson quien determinó la significación genética de los matrimonios consanguíneos. Esta fue la primera evidencia clara de una investigación colaborativa entre un médico y un genetista no médico, que ha continuado hasta nuestros

días y ha permitido la expansión y desarrollo de la Genética Clínica y de la Genética Molecular.

Con el transcurso de los años, diversas investigaciones han ido complementando el conocimiento en el área de la genética, pasando por el descubrimiento de la estructura de la doble hélice del ADN, el código genético, y el espectacular desarrollo de las técnicas de Biología Molecular. Estas técnicas han permitido el desarrollo de la Ingeniería Genética, y también de la Genética Molecular.

Los avances realizados en los últimos años, en esta área han transformado la visión de la Genética Médica, pasando de una observación de los cromosomas, a una observación molecular. Los científicos hoy en día son capaces de identificar genes codificantes de proteínas humanas esenciales, estudiar su función y caracterizar sus mutaciones, llegando así al más profundo conocimiento de las causas, antes desconocidas, de una determinada enfermedad.

Dado a que el estudio molecular es tan diferente de lo realizado previamente, y su potencial es tan enorme, es que ha nacido esta «nueva genética» que es la Genética Molecular. La búsqueda de genes responsables de enfermedades hereditarias se ha llamado, «clonamiento posicional» para diferenciarla del «clonamiento funcional», que parte conociendo la función del gen a donar. Esta estrategia de clonamiento ha permitido la identificación de más de 3.000 genes responsables de enfermedades hereditarias, que han sido descubiertas gracias al mapeo genético, mapeo físico, y secuenciación de ADN entre otras técnicas.

Si bien este avance ha sido importante, se hacía bastante lento y demandaba de un esfuerzo muy grande de los laboratorios involucrados. La mayor dificultad para este tipo de estudios la presenta el mapeo genético de genes humanos, debido al tamaño pequeño de las familias, el largo tiempo generacional y la imposibilidad de realizar «cruzamientos» experimentales, como se hace en otras especies. Es así como nació la iniciativa del gran proyecto mundial, «El Proyecto Genoma Humano».

Este proyecto tiene como objetivo, el conocer la

secuencia completa del genoma humano, pasando por la realización de un mapa genético y de un mapa físico. El conocimiento de más de 7000 marcadores polimórficos del genoma humano, aportados principalmente por el Centro del Polimorfismo Humano (CEPH) de Francia, permitieron en el año 1994 determinar el primer mapa genético, solucionando en gran medida el problema del mapeo genético de enfermedades hereditarias. Hoy entonces, el clonamiento posicional de estos genes se ha facilitado en gran medida, y cada día aparece más y más información sobre nuevos genes, las mutaciones que los afectan y como realizar el diagnóstico.

La aplicación del conocimiento de la Genética Molecular ha tenido consecuencias significativas en la Biomedicina. Hoy día, cada vez son más los niños que ingresan a los hospitales pediátricos, por causa de un desorden genético. Este es el gran cambio que ha ocurrido en la medicina, desde el descubrimiento de los antibióticos, y de la solución paulatina de los problemas de desnutrición en los países desarrollados y en los en vías de desarrollo. Esto implica un cambio radical para la Medicina moderna, cual es el buscar la causa molecular de una determinada enfermedad, permitiendo un diagnóstico certero, y aún más el poder predecir una enfermedad antes de que esta se manifieste, emergiendo entonces la Medicina preventiva.

Entre la Genética Humana y la Genética Clínica existen muchas áreas de interés, como son: el estudio de los cromosomas (citogenética), el estudio de la estructura y función de genes individuales (genética molecular y genética bioquímica), y la aplicación al diagnóstico y al tratamiento de los pacientes (genética clínica). Obviamente el estudio colaborativo entre estas tres áreas permitirá una mejor calidad de diagnóstico y esperanza de vida para el paciente.

Otras áreas de la genética humana, como la genética de poblaciones, la genética epidemiológica, la genética del desarrollo y la inmunogenética, tienen una gran relevancia para la Biomedicina, especialmente en la comprensión y la prevención de las patologías humanas.

El avance del conocimiento científico en Biología y especialmente en Genética, permite hoy en día un concepto diferente de la Medicina, que es la Biomedicina. En el ejercicio de la Biomedicina, el Médico debe colaborar estrechamente con los científicos: biólogos, genetistas, fisiólogos, inmunólogos, entre otros; con el fin de lograr una comprensión cabal de cada patología, un diagnóstico certero, una prevención de una enfermedad, y entregar así una mejor calidad de vida al paciente. Más aún si pensamos en los increíbles avances que ha tenido la Terapia Génica, esta colaboración se hace aún más imprescindible. En el momento que toda esta tecnología comience a aplicarse en nuestro país, se requerirá un trabajo conjunto y organizado de Médicos, Biólogos Celulares y Genetistas Moleculares, para realizar las diferentes etapas que requiere este proceso.

La Genética Molecular permite el estudio y conocimiento de lo más íntimo de la información genética de un ser humano, y es por eso que acarrea consideraciones bioéticas, propias de esta área, además de los principios básicos aplicados a la Genética y a la Medicina. El hecho de que el Médico y el Genetista Molecular pueden identificar una predisposición a una cierta enfermedad antes de que esta se manifieste, crea un problema ético importante. Lo mismo el hecho de poder identificar portadores sin que éstos manifiesten la enfermedad. Sin olvidar, finalmente la situación que se plantea con que todo estudio genético implica estudiar familiares, lo cual obliga a mantener la privacidad de la información en cada una de las personas estudiadas.

¿ CUALES SON LAS PERSPECTIVAS DE LA MEDICINA MOLECULAR?

El estado de salud de un individuo depende de la interacción de dos grupos de influencia: sus factores genéticos y el medioambiente. La dotación genética de un individuo o genoma debe responder a las modificaciones ambientales con las cuales debe coexistir dicho individuo. Por otra parte, dicha dotación genética es única de ese individuo y se establece desde el momento de la concepción.

Las infecciones bacterianas pueden ser consideradas como patologías casi exclusivamente ambientales; a diferencia de la fenilcetonuria o del síndrome de Down, cuya causalidad es exclusivamente genética. Entre ambos extremos, están muchas enfermedades en las cuales se superponen causas genéticas y ambientales.

Para hacer aún más complicada la relación, no solo importa la genética del individuo sino que también en el caso de los agentes infecciosos sus propias características genéticas. Esto es, ¿Por qué un serotipo de virus influenza presenta mayor morbimortalidad que otro?, ¿Qué hace que un tipo de virus herpes colonice la mucosa vaginal y otro la mucosa oral?, etc. Son preguntas que solo tendrán respuesta al conocerse más acerca de la interacción de la genética y el ambiente.

Para conocer mejor la fisiopatología molecular, es hoy día necesario el incorporar las técnicas de Biología Molecular en el diagnóstico de un importante grupo de enfermedades, algunas de ellas, como son las patologías infecciosas, conocidos problemas de salud pública y otras para las cuales hoy día no se conoce su real significancia, como son las enfermedades genéticas.

El desarrollo de la medicina molecular obliga al conocimiento de la fisiología y bioquímica humana. El conocer las vías metabólicas o las enzimas específicas posibles de ser la base molecular de las diferentes patologías que puedan afectar al hombre es la razón de ser de la MEDICINA MOLECULAR.

Actualmente, existen a lo menos tres líneas de pensamiento que en sus respectivas hipótesis, objetivos y metodologías, utilizan la Biología Molecular para comprender problemas médicos. Estas líneas principales son: I. El Diagnóstico de Enfermedades Hereditarias, II. El Diagnóstico Microbiológico, y III. La identificación de individuos y los estudios de Paternidad.

I. El Diagnóstico de Enfermedades Hereditarias

Hoy en día, se conocen numerosos genes responsables de enfermedades hereditarias así como las mutaciones que afectan estos genes. Entre estos tenemos a los

genes responsables de enfermedades de desorden metabólico, como la fenilcetonuria, la cual al ser diagnosticada en forma temprana y aplicar una dieta adecuada, el paciente no presenta manifestaciones de la enfermedad.

En otros casos, como es la deficiencia de la 21 hidroxilasa, un diagnóstico prenatal permite un tratamiento in útero y de esta forma la deficiencia no se manifiesta. Sin embargo, en la actualidad para la mayoría de cuadros genéticos no se conoce una terapia adecuada, pero el análisis molecular es de gran ayuda para comprobar el diagnóstico clínico, un ejemplo de ello es el caso de la fibrosis quística. En otras situaciones, existe un interés por parte de los familiares directos del paciente, en conocer su calidad de portadores de la enfermedad, ejemplo de lo cual es la Distrofia Muscular de Duchenne, entre otras.

Tabla 2
ENFERMEDADES HEREDITARIAS PRODUCIDAS
POR LA ALTERACION CUANTITATIVA O
CUALITATIVA DE UNA PROTEINA

PROTEINA	ENFERMEDAD
Fibrinógeno	afibrinogenemia
g globulina	
agamaglobulinemia	
Albúmina	analbuminemia
Factor antihemofílico	hemofilia
Tirosinasa	albinismo
Oxidasa homogentísica	alcaptonuria
Galacto 1-fosfato uridín	
transferasa	galactosemia
Glucosa 6-fosfatasa	Enf. de von Gierke
Hemoglobina	hemoglobinopatías
Xilulosa deshidrogenasa	pentosuria
Fenilalanina hidroxilasa	fenilcetonuria
Ceruloplasmina	Enf. de Wilson

En otro grupo se encuentran los genes que causan la predisposición a diversos tipos de cáncer familiar. En estos casos si bien no se tiene una terapia adecuada, la persona que es diagnosticada con este tipo de predisposición se preocupará de realizar estudios médicos periódicos, con el fin de detectar la aparición de un desarrollo neoplásico en forma temprana. De esta forma, sus expectativas de vida podrían prolongarse.

Debemos pensar que el diagnóstico molecular es una herramienta muy poderosa para pesquisar una predisposición a una enfermedad, como también el realizar un diagnóstico certero en los casos en que el diagnóstico clínico no aporte la información suficiente. En cualquier caso las expectativas y la calidad de vida de los pacientes se ven aumentada.

II. El Diagnóstico Microbiológico

El análisis de genomas virales y bacterianos ha tenido un gran auge desde el descubrimiento de la técnica de PCR. Esta técnica de amplificación de ADN permite aumentar alrededor de mil millones de veces un fragmento específico de ADN. De esta forma se han identificado genes específicos en cada genoma microbiano, para detectar la presencia de virus o bacterias en fluidos humanos. Esta técnica permite identificar una infección antes de que esta pueda ser diagnosticada por métodos serológicos, y aún más permite pesquisar específicamente virus que no son posibles de detectar por técnicas convencionales.

Este tipo de diagnóstico se realiza hoy en día para un gran número de virus como son: el virus de la hepatitis C, el citomegalovirus, los virus herpes, los adenovirus entre otros. En el caso de algunas infecciones bacterianas, este método también es utilizado para confirmar diagnósticos, como ocurre por ejemplo con el *Mycobacterium tuberculosis*, las *chlamydias*, etc.

III. La Identificación de Individuos y los estudios de Paternidad

Las técnicas de genética molecular, especialmente en el campo del análisis de polimorfismos de ADN, son ampliamente utilizadas para la identificación de individuos y en análisis de paternidad y maternidad.

Los polimorfismos que se estudian son aquellos presentes en el ADN nuclear como también aquellos presentes en el ADN mitocondrial. Las numerosas investigaciones realizadas en este campo no sólo han permitido la realización del primer mapa genético del ADN humano, sino también han permitido interesantes estudios evolutivos y de origen de las poblaciones mundiales. Estos estudios han servido y servirán para el estudio del origen de diversas patologías que son

propias de ciertas poblaciones.

Una aplicación directa de estos conocimientos es la identificación de individuos basada en el análisis de polimorfismos de ADN. Esta identificación puede realizarse en individuos desaparecidos, fallecidos, así como también en estudios de paternidad y maternidad. Este tipo de análisis está muy ligado a todos los laboratorios de diagnóstico de enfermedades genéticas en el mundo, ya que es un análisis obligado en estudios familiares de patologías hereditarias.

EN CONCLUSION

¿Cuál es nuestra respuesta a la pregunta que nos hacíamos acerca si era una utopía pensar en la aplicación clínica de la Medicina Molecular? Luego de analizar todos los antecedentes ya descritos, la única respuesta posible es: No es una utopía, es hoy una realidad concreta en muchos campos de la Medicina y con mucha probabilidad será mucho mayor el impacto en la medicina del mañana. Los cambios que la incorporación de técnicas moleculares diagnósticas traerán consigo, hoy día no son predecibles, más aún pueden significar una revolución en la comprensión de la enfermedad que hoy somos incapaces de sospecharlo, pero si existe algo ya esbozado, el fenómeno de la enfermedad no podrá más sólo ser entendido por las alteraciones macroscópicas y microscópicas que producen, también hay que buscar y entender las alteraciones moleculares que pueden ser las causales iniciales del estado de enfermedad.

REFERENCIAS

1. Ross, D. W. Introduction to Molecular Medicine. 2 Edición. Ed. Springer Verlag. 1996
2. Scriver, C.R., Beaudet, A.L., Sly, W.S. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. 7a Edición. Ed. McGraw Hill Text. 1995
3. Sirica A. E. Cellular and Molecular Pathogenesis Ed. Lippincott-Raven Publishers. 1995
4. Stryer, L. Biochemistry. 4a Edición. Ed. W H Freeman & Co. 1995.
5. Trent, R. J. Molecular Medicine: An Introductory Text. 2 Edición. Ed Churchill Livingstone. 1997
6. Watson, J.D. Molecular Biology of the Gene. 4 Edición. Ed. Addison-Wesley Pub Co. 1988.