

**DISCURSO PRONUNCIADO POR EL NUEVO
DOCTOR JEAN DAUSSET**

Excelentísimo y Magnífico Señor Rector
Excelentísimas e Ilustrísimas Autoridades
Claustro de la Universidad de Zaragoza
Señoras y Señores

LA MEDICINA PREDICTIVA. MEDICINA DEL SIGLO XXI

La Medicina predictiva se dirige, por definición, a los individuos sanos o aparentemente sanos, en los cuales se investiga si uno o varios defectos genéticos les confieren una cierta susceptibilidad de desarrollar una enfermedad.

Todo el mundo conoce los grupos sanguíneos, descubiertos por Landsteiner a principios de siglo, que condicionan el éxito de las transfusiones sanguíneas. Sin embargo, desde hace noventa y cinco años no se sabe nada sobre su papel fisiológico. La diferencia biológica más importante entre los hombres, la separación entre cuatro grandes grupos bien definidos A, B, AB, y O no corresponde a ninguna función conocida. Centenares de estudios

intentaron correlacionar estos grupos con anomalías o enfermedades, a veces incluso con caracteres psicológicos. La cosecha fue escasa.

A pesar de este fracaso era natural hacer la misma búsqueda para los grupos de los glóbulos blancos. Se sabía que algunas leucemias del ratón eran más frecuentes en las líneas portadoras de algunos grupos H-2, es decir, el equivalente del sistema HLA.

Es sin duda esto lo que me estimuló a emprender la investigación de un equivalente en el hombre. Estaba bien situado en el corazón de la hematología francesa: el Hospital Saint Louis. Jean Bernard me había revelado que las leucemias linfoides crónicas, tan frecuentes en Europa, eran desconocidas en Asia. Yo esperaba poder demostrar que esta diferencia era debida a grupos HLA distintos. Desgraciadamente no obtuvimos nada; en el hombre no se encontró ninguna correlación de los grupos HLA con ninguna variedad de leucemia. Los años pasaron, pero el movimiento ya estaba lanzado. Cada uno en su laboratorio elegía un poco al azar una enfermedad y comparaba la frecuencia de los grupos HLA con los de una población normal control. Este estudio estaba lleno de trampas. La enfermedad ¿estaba suficientemente bien definida como para estar seguro de no estudiar más que una sola patología? el número de enfermos ¿era suficiente para obtener resultados concluyentes?

El primer indicio de que la esclerosis en placas presentaba una cierta relación con un grupo HLA se debe a nuestro americano-japonés Paul Terasaki.

Pero la bomba vino a la vez de Los Angeles y de Inglaterra. La revista inglesa tuvo cuidado de retrasar la publicación de Paul Terasaki, para incluir en el mismo número la del inglés Bewerton. Golpe clásico e imparable.

¿Cabría esperar una asociación tan fuerte con una enfermedad como la espondilitis anquilopoyética poco extendida, muy invalidante, y que fija en un bloque la columna vertebral de los

desgraciados que la padecen? Dicha enfermedad es seiscientas veces más frecuente en los hombres que pertenecen al grupo HLA-B27 que en los no B27. Las mujeres están prácticamente excluidas.

Este descubrimiento ha sido el detonante para todos los laboratorios de histocompatibilidad. Todas las patologías han sido exploradas anárquicamente.

En cualquier caso, es en este momento cuando nace el concepto de medicina predictiva. La espondilitis anquilopoyética era sugestiva porque se desarrolla solapadamente en el adulto (aunque algunos signos aparecen ya en el adolescente). En una familia en la que el padre es B27 resulta interesante buscar entre sus hijos aquellos que han heredado los mismos caracteres HLA B27 con el fin de advertirles y que tomen algunas precauciones todavía modestas, como seguir un modo de vida que no traumatice la columna vertebral o evitar las infecciones intestinales, las cuales, como se sabe, favorecen el desencadenamiento de esta afección.

En este caso y en otras enfermedades monogénicas, la medicina predictiva aporta la casi certeza de la aparición de la enfermedad en los portadores del gen deletéreo.

Pero cuando la medicina predictiva se extiende a toda la población y ya no sólo a las familias de riesgo, entonces cambia de dimensión.

Ya no se trata de localizar al niño que tiene la casi total seguridad de estar afectado, sino de localizar en la población general los individuos *susceptibles* de padecer la enfermedad. Se trata, por lo tanto, de una visión *probabilista*, que intenta cuantificar la probabilidad para un individuo dado de contraer una enfermedad precisa. Corresponde a los clínicos el evaluar la gravedad y tomar, en consecuencia, las medidas necesarias.

La medicina predictiva es la traducción moderna de la intuición de nuestros maestros, que hablaban de *terrenos* tuberculo-

so, asmático, canceroso u otros. Perseguían evaluar la tara genética de un enfermo que sería presa fácil de los bacilos tuberculosos o del polen alergizante o de un agente carcinógeno desconocido. Pero carecían de la base científica necesaria que nosotros comenzamos a descubrir progresivamente.

La medicina predictiva difiere del clásico examen preventivo que tiene como objetivo discriminar en la población general los individuos que presentan los *primeros síntomas* de una afección (tuberculosa por radiografía pulmonar, cáncer por mamografía, etc.). Es el rastreo de los primeros signos patológicos lo que va a permitir la puesta en marcha de una terapéutica precoz. Se trata aquí de un diagnóstico de certeza.

Muy distinto es el diagnóstico preventivo propuesto por la medicina predictiva. Se trata de individuos totalmente sanos en el momento del examen y que tienen un riesgo más elevado que otros de padecer una enfermedad muy específica. Se trata, pues, de un rastreo genético bastante anterior a la posible aparición de la dolencia. Aquí el diagnóstico es probabilista.

Hace falta todavía distinguir teóricamente dos clases de susceptibilidad. Que se trate de una cierta fragilidad contra agentes infecciosos o no infecciosos *del medio*. Los agentes infecciosos son los gérmenes bacterianos, virales, parasitarios. Los agentes no infecciosos pueden ser la sensibilidad a ciertos tóxicos, un metabolismo defectuoso para la asimilación de las grasas, una susceptibilidad particular al tabaco o al alcohol, etc.

Puede tratarse, por otro lado, de susceptibilidad constitucional sobre la cual el medio ambiente no tiene capacidad - por lo menos que se sepa - como, por ejemplo, la existencia de un gen patológico RB sobre uno de los cromosomas del individuo. En éste, una mutación del otro gen RB sobre el otro cromosoma originará la aparición del retinoblastoma que, naturalmente, será más frecuente que en un individuo que no tiene ningún RB modificado en el momento del nacimiento.

Es evidente que este nuevo tipo de diagnóstico genético colectivo puede interesar a los responsables de la salud pública. Pero el estudio sistemático del genoma de cada ciudadano podría originar graves abusos y no podría hacerse más que con el acuerdo de la mayoría de la población. Incluso en Cerdeña o en Chipre, donde la población siente la talasemia como una pesada carga, el rastreo sistemático del gen de la talasemia no se ha puesto en marcha; por el contrario, medidas concretas en relación con el examen prenupcial y la información han originado la casi desaparición de las formas más graves de talasemia en estas dos islas.

En cambio, el rastreo entre la población general de los sujetos propensos a desarrollar enfermedades muy extendidas en nuestras civilizaciones industriales, como las afecciones cardiovasculares y, en particular, el infarto de miocardio, los diversos cánceres, la diabetes o algunas alteraciones psicológicas, serían prodigiosamente interesantes en nuestras envejecidas poblaciones, en las cuales estas afecciones solapadas son la principal causa de mortalidad. De esta labor se ocupan genetistas y clínicos, caminando de la mano y con un éxito todavía relativo pero dejando margen para todas las esperanzas.

Tenemos una tendencia desastrosa, incorregible, a pensar sólo en nuestras civilizaciones llamadas *avanzadas* mientras que existen tantos sufrimientos milenarios en la mayoría de la población del planeta. El rastreo genético podría aportarles, sin duda, mucho si fuera aceptado por los interesados y, por otro lado, posible desde el punto de vista logístico y, por lo tanto, poco oneroso. Los progresos fabulosos e incesantes de la informática y de la robotización son tales que la generalización de los tests genéticos se puede sin duda plantear a gran escala en un futuro no demasiado lejano.

En estos países en vías de desarrollo, el rastreo genético podría tender a localizar los individuos susceptibles de contraer enfermedades infecciosas, particularmente parasitarias, que diezman y debilitan las poblaciones.

El rastreo genético sistemático podría igualmente, en ciertas regiones, servir para limitar el nacimiento de niños condenados rápidamente.

Pero la opinión pública es muy reticente a la idea de que nuestros genes puedan ser objeto de un estudio sistemático, incluso beneficioso para el conjunto de la población, porque violan así nuestro jardín privado o, aún peor, nos desvelan a nosotros mismos nuestras taras o nuestras cualidades, en una palabra, nuestra personalidad y, por lo tanto, nuestro destino. Esta revelación va contra la idea de libertad, de independencia, de libre arbitrio, que constituyen nuestro orgullo y que bruscamente nos sería arrebatado por una máquina, puesto que *todo está* escrito en nuestro genoma.

Esto sería honrar mucho a los científicos que no saben y no sabrán nunca describir el destino de un hombre, incluso el día en que conozcan todo su programa genético. La partitura musical no hace la sinfonía. El genoma humano no es más que un escritorio (innato) sobre el cual se imprimen todas las influencias exteriores (lo adquirido), la educación, el aprendizaje, las experiencias aleatorias o accidentales. Esta *impresión* será tanto más profunda cuanto más joven se haya adquirido.

No temamos, pues, desmesuradamente el estudio del genoma individual. Realizado en la infancia, debería permitir evitar errores, corregir a tiempo ciertas tendencias. En el adulto, no cambiará una personalidad ya bien establecida, ya bien moldeada en el barro genético.

Ciertamente, desde ahora, tenemos el *deber* de utilizar esta nueva y formidable herramienta que es la genética, en el respeto de cada uno, de su individualidad y de su intimidad. Esto significa que nada debe ser hecho sin su acuerdo, nada divulgado sin su conocimiento.

Los problemas planteados por la medicina predictiva de probabilidad, múltiples y delicados, se plantean a tres niveles considerando:

- Al individuo en su intimidad.
- A la familia y a la sociedad, es decir al individuo en su tejido social.
- A la humanidad entera.

El individuo en su intimidad.

Considerando al *individuo*, debe respetarse su autonomía, es decir, su libertad de elección. La autorización de estudiar su ADN debe recogerse lo más a menudo por escrito. Esta puede ser restrictiva, implicando únicamente la autorización para un sólo test bien definido, o, por el contrario, ser más amplia o incluso total. Hay que asegurarse, por otro lado, que hay una comprensión lo más completa posible de las implicaciones de su decisión. No basta, pues, con una simple información, sino una explicación no restrictiva y no directiva lo más clara y completa posible, expresada en términos adaptados a su lenguaje y al nivel de su cultura y de su entendimiento. Desde luego debe tener la capacidad jurídica de dar un consentimiento ilustrado. Por fin, si el interesado es menor o presenta una minusvalía mental, es el responsable jurídico -los padres o el tutor- quienes tomarán la decisión.

La autonomía individual implica igualmente el derecho a saber, o a no saber, el resultado de los tests genéticos. En la práctica, esta situación no se presenta más que cuando la autorización ha sido dada para un estudio estadístico científico, sin beneficio esperado desde el punto de vista individual. Este derecho de rechazo se aplica más bien a los tests practicados a otros miembros de la familia que han aceptado participar en el estudio relativo al interesado.

El individuo en su tejido familiar y social.

En muchos casos, en particular el de enfermedades hereditarias recesivas, el estudio de la familia es necesario cuando el gen,

como sucede a menudo todavía, no se ha clonado, es decir, aislado y de secuencia conocida. No se puede detectar en el individuo testado más que indirectamente mediante la comparación con los individuos sanos o enfermos de la misma familia (test indirecto). Esto implica el interés de asegurarse el acuerdo de los miembros de la familia. Se puede imaginar las reacciones individuales a veces muy discordantes. Podemos también imaginar las reacciones individuales en el momento del anuncio de los resultados; pueden surgir dramas tanto personales como sociales (divorcios, herencias). Por lo tanto, se necesita la mayor prudencia para contactar con su familia, asegurándole el derecho de no saber y la absoluta exigencia de confidencialidad. Es en estas circunstancias en las que la habilidad del médico de consejo genético es capital (es un oficio muy bello, lleno de psicología y de humanidad).

En el momento actual, los genes deletéreos están clonados o en vías de ser clonados y el estudio de la familia no es indispensable ya que el gen puede ser detectado directamente en el enfermo. El test es entonces *directo*.

De cara a la sociedad entera, las precauciones no son menores. La confidencialidad debe ser estricta con la excepción, sin ninguna duda, del médico de cabecera que se debe él mismo al secreto médico, llamado secreto médico compartido porque es compartido con el genetista. Igualmente, estos resultados genéticos no pueden ser utilizados para investigaciones científicas más que con la autorización expresa del interesado y naturalmente bajo un número de código que no haga aparecer el nombre del donante de ADN.

Han tenido lugar grandes discusiones a propósito del uso eventualmente perjudicial que, eventualmente, un patrono podría hacer de sus informaciones: cambio de puesto o, peor, despido. Pero a la inversa, las mismas informaciones pueden ayudar al patrono a adjudicar un puesto compatible con la

susceptibilidad del individuo a tal o cual producto tóxico (benceno, amianto, etc.).

Pero, sobre todo, la sociedad debe poder protegerse de un accidente que pudiera originarse por la muerte de un hombre como, por ejemplo, el infarto anunciado de un piloto de aviación. Parece que sólo una tal circunstancia puede justificar el levantamiento del secreto profesional.

Otro tema debatido ampliamente es el del seguro. Es de temer evidentemente que la prima del seguro sea incrementada en función de tests genéticos desfavorables. No deberían, por lo tanto, ser comunicados al asegurador, incluso a su demanda. Pero no vemos diferencia de naturaleza evidente entre las informaciones biológicas solicitadas por el asegurador y los tests genéticos. Igualmente, una noción peyorativa como la obesidad - que es lo más frecuentemente de origen genético - se toma perfectamente en cuenta. No hay solución milagrosa a este dilema como no sea adoptar una solución drástica que consistiría en establecer la prima del seguro únicamente en función de la edad. Solución perfectamente utópica, desde luego, pero que establecería una hermosa solidaridad entre los más o menos saludables.

La humanidad entera.

Se dice que la medicina predictiva podría a largo plazo amenazar el equilibrio de los genes de una población. Por supuesto, permitirá a numerosos heterocigotos sanos, portadores de un gen deletéreo, tener una descendencia, lo que aumenta la frecuencia del gen en la población general aumentando, por consiguiente, el riesgo de matrimonio entre dos esposos heterocigotos para el mismo gen deletéreo, de los cuales un cuarto de los hijos serán homocigotos y, por lo tanto, enfermos y que la sociedad tendrá que tomar a su cargo.

No ocurre lo mismo con un cierto número de enfermedades dominantes, ya que el gen se transmite de generación en genera-

ción sin pasar nunca desapercibido. No se difundirá en la población. Así, el impacto de la medicina predictiva sobre el pool genético es tanto negativo como positivo, por lo que respecta a las enfermedades monogénicas. Cuando la medicina predictiva se dirige a las enfermedades poligénicas o plurifactoriales, alcanza sobre todo a adultos que a menudo ya han procreado. El impacto será pues nulo sobre el 'pool' de los genes de la población.

No olvidemos, además, que un gen no es en si mismo ni bueno ni malo y que la diversidad de los genes es el fundamento de la defensa del organismo y de la evolución.

Sin querer jugar al aprendiz de brujo, seamos relativistas. Las razones teóricas expuestas más arriba no deben hacernos olvidar nuestros deberes de médico, de aliviar el sufrimiento de las familias y de la población, a menudo sometidas a grandes padecimientos.

¿Cuál será la influencia de la medicina predictiva sobre la práctica de la medicina cotidiana? Pensamos que podrá ser considerable. Desde luego, ya se practica sin decirlo, pero a muy pequeña escala. La prueba se encuentra en las peticiones de rutina de la determinación del grupo HLA-B27 por los reumatólogos que no quieren dejar de lado el diagnóstico de espondilitis anquilopoyética. Asimismo, las familias de diabéticos no insulino dependientes son estudiados sistemáticamente para conocer en la fratria los niños de riesgo. El diagnóstico y el pronóstico de las enfermedades autoinmunes están influenciados por la presencia o ausencia de una variedad de grupos HLA de clase II (DR DQ).

Más recientemente, la medicina predictiva se evade del complejo HLA en el glaucoma, por ejemplo, donde la investigación del gen responsable evita numerosos exámenes y penosas intervenciones, en la enfermedad de Huntington, en la fibrosis quística y las miopatías.

Y la medicina predictiva se introduce progresivamente en las enfermedades poligénicas como es el caso de la hipertensión, la hipercolesterolemia y ahora los cánceres de colon y de mama.

La medicina predictiva debería, a largo plazo, cambiar la naturaleza de la consulta médica. El médico se convertirá progresivamente en consejero, ayudará a sus *pacientes* sanos a seguir siéndolo y a gestionar a largo plazo su capital salud como se aconseja la gestión de una cartera de valores. Esta vigilancia atenta debería permitir alcanzar uno de los viejos sueños de la humanidad, la *rectangulización* de la curva de supervivencia, es decir el aspecto prácticamente rectangular de la curva de supervivencia de los hombres del año 2050 -por lo menos en nuestros países de máxima riqueza-, una curva que significa una larga vida sin ninguna angustia física y que se termina bruscamente hacia los 100-120... años por muerte natural.

He dicho

Jean Dausset