



Genètica i genòmica de les malalties hereditàries

Francesc Palau

Dept. de Genòmica i Proteòmica, Institut de Biomedicina, CSIC, València

Correspondència: fpalau@ibv.csic.es. Tel. 96-3393773. Fax 96-3690800

L'objecte i preocupació de la medicina han estat històricament la malaltia i la salut humanes amb l'objectiu de curar els malalts o, si més no, de pal·liar el sofriment humà, i de prevenir el seu desenvolupament. La medicina ha estat un art —l'art de la curació— i esdevingué una ciència, fonamentalment biològica, al principi del segle XIX quan es començà a aplicar-hi el mètode científic. L'interès dels investigadors biomèdics va evolucionar des de la clínica sistemàtica cap al coneixement de les causes primàries de la malaltia, introduint així una racionalitat en la investigació mèdica i terapèutica. En aquest context, la malaltia s'ha definit de diverses maneres pels clínics i els investigadors. Així, podem definir-la semiològicament segons el símptomes i signes que la caracteritzen, per les lesions morfològiques freqüents o pato-gnomòniques de l'estudi anatomopatològic, fent de la lesió el punt bàsic del procés mòrbid, pels trastorns dels processos fisiopatològics, pels mecanismes patogènics que hi actuen, o bé reconeixent les causes últimes que l'han induïda. També podem enquadrar-la en el marc ecològic on el ser humà desenrotlla la seua activitat vital o des de la perspectiva de la història natural del procés sofert per cada individu en concret. El ser humà té uns condicionants individuals, en gran mesura per la seua càrrega genètica, i d'altres ambientals i socials, i tots plegats poden conduir a l'aparició de la malaltia. Quan el component genètic és fonamental parlem de malaltia genètica.

Avui en dia es reconeix un nombre molt gran de malalties genètiques. Bàsicament es classifiquen en tres grans grups: trastorns cromosòmics, essent-ne el prototip la síndrome de Down; les malalties monogèniques, caracteritzades per la mutació a un gen concret i que s'hereten majoritàriament amb un patró d'herència mendeliana; i els trastorns complexos pel que fa a malalties comunes com el cas de la hipertensió arterial, la diabetis *mellitus*, les psicosis o l'asma, i les malformacions congènites [9,17,20]. És evident que, als trastorns cromosòmics i les malalties monogèniques, el component genètic en l'etiopatogènia del procés hi és bàsic; en canvi, aqueix component genètic, tot i que pot ser rellevant, és molt variable a les malalties complexes.

La genètica es feu gran el 1900, trenta-cinc anys després de la definició de les lleis de l'herència pel monjo txec Gregor Mendel. La seua trajectòria com a ciència biològica ha estat formidable al llarg del segle xx, els trenta últims anys del qual ha anant confluint amb altres disciplines com la biologia molecular, la biologia cel·lular o l'antropologia. La genètica s'ha preocupat pels gens, pels organismes i pel seu desenvolupament i per la variació de les poblacions d'individus de les distintes espècies, incloent-hi l'espècie humana. Durant els primers vuitanta anys després del redescobriment de les lleis de Mendel, els humans han estat considerats una espècie molt difícil per a l'anàlisi genètica. Entre els seus desavantatges hi havia el llarg cicle d'emparellament, la petita grandària de la descendència i la gran quantitat d'heterogeneïtat genètica. A més, hi havia coses òbvies com són que els investigadors no podien tenir el control dels emparellaments ni de l'ambient on vivien, ni tampoc podien sotmetre les persones a la manipulació experimental *in vivo*. La moderna genètica humana s'inicià cap a l'any 1956 quan es va determinar que el nombre normal de cromosomes a les cèl·lules somàtiques humanes era de 46. Abans, i ja per l'any 1902, el britànic Archibald Garrod havia postulat que certes malalties humanes, com el cas de l'alcaptonúria, tenien un origen genètic, al temps que introduïa el concepte d'error congènit del metabolisme i la individualitat química de cada ésser humà. Les coses canviaren al principi de la dècada de 1980 amb el desenvolupament i aplicació de l'enginyeria genètica, la disponibilitat de genoteques i marcadors polimòrfics al llarg dels cromosomes i l'estudi amb aquestes eines moleculars de les famílies on hi havia malalts mitjançant les estratègies del mapatge genètic.

No és possible (ni ho serà mai) emparellar segons un pla, però el desenvolupament de noves eines estadístiques susceptibles d'implementació informàtica ha fet possible l'obtenció d'anàlisis de lligament en famílies

afectades per alguna malaltia. Tampoc és possible (ni ho serà mai) mutar els ser humans, però sí que es pot traure profit de les mutacions que ens afecten i ens produeixen malalties reconegudes pels professionals mèdics; i en un món amb una població de 6 milions d'habitants i amb una freqüència de mutació espontània per locus de 10^5 a 10^6 és possible trobar-hi milers d'individus portadors d'alguna mutació que no siga letal prenatalment en qualsevol locus del genoma. Finalment, cal considerar que el polimorfisme genètic que abans causava frustració ara és una font rica de marcadors genètics tant per a les anàlisis de lligament com per als estudis d'associació de malalties. A causa de tots aquests canvis, l'organisme humà ha esdevingut també un model per a l'anàlisi genètica (i genòmica com veurem més endavant) amb un estatus equivalent als organismes model que clàssicament ha emprat la genètica del segle xx. Però, anant més enllà, cal tenir present que tot allò que la genètica humana ens fa saber de malalties, de la diversitat de la nostra espècie i de la pròpia evolució humana, ho fa sobre éssers ètics, fins al punt que genètica humana, medicina i ètica conflueixen sense cap solució de continuïtat, produint un canvi de paradigma en el pensament biològic modern.

Genètica de les malalties monogèniques

L'objectiu del Projecte Genoma és, des de el punt de vista del metge, intentar comprendre les bases genètiques no sols dels trastorns monogènics rars, sinó de pràcticament totes les malalties [8]. Hi ha dues vies per a trobar un gen que contribueix al desenvolupament d'una malaltia: d'una banda, es pot dur endavant estudis bioquímics i fisiològics, entendre exactament què funciona incorrectament en un trastorn concret i, aleshores, utilitzar la informació per a trobar el gen; d'altra banda, si aquesta aproximació no és possible (i no ho és la majoria de voltes), el que es fa és localitzar el locus del gen en un mapa genètic dels cromosomes humans i cercar al voltant d'una àrea complexa de DNA tots els gens de la regió fins trobar-ne aquell que estiga mutat en els malalts

La darrera aproximació, denominada clonatge posicional [9,22], és una activitat relativament nova i va tenir la seues primeres fites amb el clonatge i caracterització dels gens de la distròfia muscular de Duchenne [14] i de la fibrosi cística el 1989 [13]. Aquesta estratègia de clonatge ha tingut molt d'èxit al llarg de les dues darreres dècades. No obstant això, el procés d'aïllament del gen mutant ha anant canviant, tant pel que fa a les tecnolo-

gies disponibles —això inclou la disponibilitat del mapa complet del genoma humà amb la localització del tots els gens— com pel temps que avui en dia es requereix per a tal fi.

Per exemplificar açò podem contar el procés de caracterització del gen *FRDA* que és el responsable de la malaltia neurodegenerativa anomenada atàxia de Friedreich, que s'hereta amb el patró mendelià autosòmic recessiu [19]. Aquesta malaltia va ser descrita el segle XIX pel neuròleg alemany Nicholaus Friedreich. El seu reconeixement pels metges es va basar durant cent anys en la semiologia del procés i sempre hi va ser difícil. Els estudis clínics de les dècades de 1970 i 1980 ajudaren a establir uns criteris per al diagnòstic. No hi havia, però, cap marcador biològic per al seu diagnòstic, cosa que ja ha vingut a resoldre el diagnòstic molecular del gen. La manera com va ser identificat el gen *FRDA* es va fonamentar en el clonatge posicional utilitzant un conjunt de marcadors genètics disponibles per l'any 1988 pel grup de Sue Chamberlain a la Universitat de Londres [5]. Es trobà un parell de marcadors, lligats al gen de la malaltia i localitzats al cromosoma 9, que permetien predir quin dels xiquets d'una família patiria la malaltia i quin no. Açò era possible perquè el marcador estava físicament molt a prop del gen *FRDA*. El següent pas va ser localitzar molts més marcadors en la regió candidata del cromosoma 9 i determinar com estaven de prop de *FRDA*, fent la regió el més estret possible. L'any 1995 l'interval crític es va reduir a 150 kilobases [16] i, finalment, un consorci col·laboratiu de laboratoris europeus i nord-americans va aïllar el gen els primers mesos de 1996 [4]. El procés va conduir a la caracterització d'un nou tipus de mutació al 98 per cent del cromosomes *FRDA* mutants [17]: l'expansió del triplet GAA al primer intró del gen [4]. L'esforç va durar onze anys des de l'inici del projecte fins al descobriment del gen, amb la participació d'un nombre important de grups i d'investigadors. Tot i que la durada d'aquests projectes ha estat reduïda els últims anys per la disponibilitat de mapes genètics i físics de marcadors i de gens, essent el Projecte Genoma Humà [15,24] el més important d'ells, és evident que no podem emprar l'aproximació del clonatge posicional per als milers de gens mutants que ens afecten.

Genètica de les malalties complexes

Hi ha un gran nombre de malalties comunes (diabetis *mellitus*, hipertensió arterial, malaltia coronària, celiàquia, les psicosis, malalties al·lèrgiques, etc.)

així com malformacions congènites, que no es comporten com trastorns hereditaris clàssics, però que tenen un component genètic que s'intueix pel fet de la recurrència a una mateixa família, és a dir, que es presenten amb una agregació familiar. Els termes per a referir-s'hi són diversos. Així, es parla de malalties multifactorials perquè són múltiples els gens que hi participen, interaccionant entre ells i amb els factors ambientals per a crear un gradient de susceptibilitat genètic per al desenvolupament de la malaltia. També es parla de malalties poligèniques, però avui en dia es sol parlar de malalties complexes. Mentre que les malalties causades per un gen mutant o monogèniques segueixen un patró d'herència mendelià i es consideren trets fenotípics qualitatiu, açò és, la malaltia és o no present, a les malalties complexes es parla de trets quantitius expressats per la interacció d'al·lels comuns de diversos polimorfismes o varietats genètiques, cadascun funcionant com un locus de caràcter quantitiu (QTL o *quantitative trait locus*), i pels factors ambientals [10,18,22]. Els al·lels d'un QTL solen ser freqüents en la població general i, majoritàriament, tenen un origen ancestral. Tanmateix, algunes combinacions de QTL predisposen a desenvolupar malalties complexes i en conformen el substrat genètic. Els al·lels individuals d'un QTL o d'un polimorfisme tenen un efecte feble o subtil comparat amb els al·lels mutants que causen trastorns monogènics, els quals tenen conseqüències majors sobre les funcions dels gens.

Davant un tret fenotípic o una malaltia cal preguntar-se si hi ha algun component genètic en la seua gènesi. Açò es pot observar als estudis clínics o epidemiològics estudiant si existeix agregació familiar o estudiant la concordança o discordança entre germans, essent especialment útil quan es compara la presència de la malaltia entre bessons monozigòtics i dizigòtics i simplement germans. Per entendre les diferències en el substrat genètic entre els trastorns monogènics i els complexos podem comparar la fibrosi cística amb la diabetis *mellitus* tipus 1. El quocient de risc relatiu λ_r és el risc que ocorra la malaltia en un familiar d'una persona malalta quan es compara amb el risc per a un individu que pertany a la població general. La fibrosi cística, una malaltia amb herència autosòmica recessiva, està determinada genèticament. Si un individu hereta dues còpies defectuoses del gen *CFTR* patirà la malaltia, tot i que pot haver-hi variació en l'expressió clínica. En una família en què tot dos progenitors són portadors, el risc que un germà del malalt ho estiga també és el producte de 0,5 (la probabilitat d'heretar la mutació del pare) per 0,5 (la probabilitat d'heretar la mutació de la mare), és a dir, un 0,25 sobre 1. Amb una estimació de la freqüència de portadors de mutacions de la

fibrosi cística en 0,04 per cent, λ_r per a un germà d'un malalt és del ordre de 25/0,4 o 625. El germà té un risc 625 més gran de veure's afectat que qualsevol individu de la població general. Aquest valor de 625 es deu a la quasi completa penetració de les mutacions en CFTR. En canvi, si la penetració d'una mutació està considerablement reduïda, la malaltia no apareix, excepte que també hi estiguen presents al·lels de susceptibilitat d'altres gens. És el cas de la diabetis *mellitus* tipus 1, en la qual el risc per a un germà del pacient és de l'ordre del 6 per cent; essent la prevalença de la malaltia del 0,4 per cent, el valor λ_r és igual a 15 (6/0,4). Com més gran és el valor de λ_r , major és el component genètic en l'etiologia de la malaltia.

Com podem, doncs, estudiar quins són els gens involucrats en les malalties complexes? Pel que s'ha comentat abans, sabem que la genètica hi té un paper important, però, com arribar a establir una relació amb un gen o amb un QTL? Bàsicament hi ha dues aproximacions, ambdues distintes als mètodes de lligament paramètric basats en genealogies descrites per a les malalties mendelianes. La primera és una anàlisi genètica de lligament no paramètric amb un model lliure de segregació no mendeliana i amb el qual es treballa sobre parelles de germans o de progenitors-fills que són concordants en el fenotip. És el mètode de parelles afectades. En el cas dels germans, comparteixen el 50 per cent del genoma. Si comparteixen els al·lels dels marcadors i el fenotip, és més probable que el marcador estiga estretament lligat a la variació genètica que causa la malaltia. Una segona aproximació és l'estudi d'associació al·lèlica entre marcadors polimòrfics i la malaltia en individus afectats però sense cap relació entre ells. El que es fa és investigar si hi ha algun al·lel d'un locus (gen, QTL) en particular que es trobe present amb més freqüència en la població de malalts que en la població general [22]. En aquest sentit, és molt important disposar de marcadors genètics estables al llarg del temps com ho són els SNP (*single nucleotide polymorphisms*), l'aplicació d'estratègies de mapatge basades en el desequilibri de lligament entre marcadors i malalties, i la determinació d'haploblocs de SNP a les distintes i diverses poblacions humanes com a eina bàsica per a localitzar els *loci* associats a malaltia [7,23,25].

L'aproximació genòmica, els genomes a l'abast

La genòmica és la disciplina que estudia els genomes dels éssers vius, la seua estructura, regulació, funció i, a més, la relació entre espècies mitjançant els estudis comparatius i filogenètics. L'anàlisi del genoma es pot

convertir en la genètica del segle XXI. La idea que rau és determinar no sols els gens mutants o el loci de susceptibilitat per a una malaltia, mendeliana o complexa, sinó conèixer també el patrons d'expressió d'un conjunt de gens, més o menys ample, en diferents teixits o cèl·lules, o en condicions de malalties en relació a l'estat de salut, i que eixos patrons d'expressió del genoma puguin estar individualitzats per a cada persona.

La genòmica funcional tracta d'analitzar la funció gènica d'un organisme en el seu conjunt. La disponibilitat de la seqüència completa del genoma humà (amb alguns matisos) a les bases de dades i les xarxes bioinformàtiques que tenim a l'abast fan possible l'anàlisi genètica amb la vesant genòmica. Les tecnologies han aparegut i han anat automatitzant-se i robotitzant-se. Són el xips o *microarrays* de DNA on es deposen col·leccions de cadenes de DNA situades sobre un suport sòlid. Aquestes col·leccions poden provenir de genoteques de cDNA, cadenes d'oligonucleòtids, productes d'expressió com els EST, etc., els quals s'hibriden amb el material que es vol analitzar. La informació que s'obté és molt gran i requereix de programes capaços d'analitzar-la. Es pot saber, doncs, el patró d'expressió d'un gran nombre de gens, però també el perfil de la variabilitat genètica de multitud de polimorfismes al llarg dels cromosomes, i tot això per al DNA d'un individu concret. La informació que se n'obtinga dependrà de quin material de DNA s'haja acoblat als xips, i això, d'allò que nosaltres en vulguem saber; un patró d'expressió d'un tumor del qual hem pres una biòpsia, del perfil genètic relacionat amb una malaltia comuna i complexa com ara la cardiopatia isquèmica, del conjunt de mutacions que produeixen una malaltia monogènica com ara la fibrosi cística, etc.

Juntament amb el Projecte Genoma Humà [15,24], altres genomes han estat seqüenciats i caracteritzats, des de genomes de procariotes com *Escherichia coli*, molts d'ells patògens, fins a mamífers com el ratolí. Menció a banda vull fer dels genomes d'organismes inferiors: models com ara el llevat del pa *Saccharomyces cerevisiae* [11], el cuc *Caenorhabditis elegans* [3] i la mosca del vinagre *Drosophila melanogaster* [1].

S. cerevisiae és l'organisme eucariota monocel·lular més estudiat, tant per la seua versatilitat genètica com per la facilitat per a l'anàlisi bioquímica. Ha estat el primer organisme eucariota seqüenciat i avui es coneixen els seus 6000 gens, molts d'ells sense una funció definida. Un percentatge significant dels gens de llevat tenen homòlegs humans i s'ha suggerit que al voltant d'un 20% dels gens mutants humans tenen homòlegs al llevat. Algunes funcions fonamentals per a la vida, com ara la maquinària molecular del cicle cel·lular, estan conservades al llevat fent d'aquests orga-

d'aquests organismes (cal pensar també en *S. pombe*) models molt útils per a l'estudi d'aquests processos [12,22].

C. elegans és un nematode d'1 mm de llarg amb 959 cèl·lules somàtiques. La seqüenciació del seu genoma es va reportar el 1998 i conté quelcom més de 19.000 gens. És un model important per a l'estudi del desenvolupament i per a l'anàlisi genètica. Respecte a aquest últim punt, junt als mètodes estàndard de producció de mutants per deleció dels gens (*knock-out*), *C. elegans* ha estat l'organisme on s'han aplicat tècniques d'inactivació transitòria mitjançant la tecnologia de la interferència d'RNA, que ha permès la disponibilitat d'obtenir mutants de la gran majoria de gens, incloent-hi gens ortòlegs de gens mutants humans. Aquesta és una eina que pot ser molt útil per a estudiar funcions bàsiques també per al cribratge de fàrmacs. *C. elegans* té alguns avantatges per a l'estudi de la biologia dels processos fisiològics i patològics com són: a) la transparència dels cucs, que permet els estudis d'expressió a les cèl·lules emprant constructes quimèrics dels gens amb la proteïna verda fluorescent o GFP o el estudis del llinatge de les cèl·lules durant el desenvolupament; b) el nombre fix i localització concreta de les neurones (302 en total) amb les seues connexions, la qual cosa el fa molt útil en neurobiologia i també en l'estudi dels processos neurodegeneratius; c) el cicle vital de tres dies el fa molt interessant per a l'estudi de processos llargs als mamífers, com ara l'envelliment [12,22].

La mosca de la fruita o *D. melanogaster* té un cicle vital curt de 12 dies i ha estat el model clàssic per a l'anàlisi genètica, de manera que se'n disposen moltes tècniques, com la hibridació in situ, la interferència de RNA, el sistema GAL4-UAS per a l'expressió gènica condicionada o tota una bateria de mutants obtesos amb diferents tècniques al llarg del proppassat segle. Tot i que *Drosophila* és un invertebrat, una proporció important dels seus 14.000 gens tenen un ortòleg al genoma humà, cosa que fa d'aquest insecte un model per a l'estudi del desenvolupament o de malalties, prenent avantatge del gran nombre de tècniques genètiques que ens ofereix [12,22].

Nivells d'informació biològica: genòmica, proteòmica, biologia de sistemes

Hem parlat del primer nivell d'informació com és el DNA i hem vist com mutacions o variacions en la seua seqüència poden causar una malaltia o predisposar la seua aparició. Ens hem referit a les aproximacions genètiques

que ens poden fer entendre com es produeixen aquestes malalties i com la genòmica està obrint nous camins per assolir aquesta tasca d'importància fonamental per a la medicina i per a la salut humana. Cal, però, pensar-hi altres nivells d'informació biològica fonamentals per a la comprensió del processos i per al disseny de noves terapèutiques [12].

Després del primer nivell d'informació al DNA i el genoma, el segon graó de la informació biològica rau a les proteïnes. La informació unidimensional d'un gen i del genoma global es converteix en informació tridimensional per l'acció de les proteïnes. A més, les proteïnes difereixen de la molècula de DNA en la natura de la seua activitat. Mentre que la informació genètica és inert, les proteïnes operen com a màquines moleculars que executen les funcions de la vida en virtut de les seues formes i propietats químiques. En aquest sentit, la proteòmica —l'estudi del conjunt de proteïnes en el context cel·lular— té una posició clau en la nova biologia. Aquesta disciplina s'ha fonamentat al llarg del temps en la visualització dels gels bidimensionals (2D), els quals han vist una revitalització pel desenvolupament de l'espectrometria de masses i el gran creixement de les bases de dades. La proteòmica afegeix un valor a aquestes bases de dades que contenen tots el gens humans, proveint eines per a la separació i identificació a gran escala de les proteïnes. Les interaccions entre proteïnes poden ser estudiades amb tècniques com la coprecipitació o els dos híbrids i, posteriorment, reconegudes les proteïnes que hi interaccionen, mitjançant l'espectrometria de masses. La proteòmica ocupa un eix central tant pel que fa als cribratges a gran escala de proteïnes com per als estudis al detall dels *partners* del producte genètic que hi interessa [3].

El tercer nivell de la informació biològica afecta les interaccions dinàmiques entre les molècules i les interaccions entre cèl·lules i teixits. Aquestes xarxes interactives i complexes representen sistemes biològics que funcionen tant dins les cèl·lules individuals com entre grups de cèl·lules en un organisme, i tot això d'una manera dinàmica a través de vies de senyalització. La informació que defineix un sistema biològic es quadri-dimensional perquè està contínuament canviant en les tres dimensions de l'espai i la dimensió del temps. Un dels exemples més complexos del tercer nivell d'informació biològica és el cervell humà amb les seues 10^{11} neurones connectades a través de 10^{18} sinapsis. Des d'aquesta formidable xarxa biològica emergeixen propietats com la memòria, la consciència i la capacitat d'aprenentatge. Al mateix temps, la desestructuració de les mateixes xarxes per la mutació o l'alteració d'alguns dels seus components pot esdevenir un procés degeneratiu en cascada i manifestar-se com a malaltia.

La genètica mèdica i la medicina del futur

Durant les dues darreres dècades ha augmentat la importància de les malalties genètiques en la pràctica mèdica. Es reconeixen factors genètics determinants de malalties humanes no sols en aquelles que s'hereten amb caràcter mendelià, sinó, com ja s'ha comentat, també en les malalties de causa multifactorial, com poden ser la cardiopatia isquèmica, la diabetis *mellitus*, les psicosis majors o el retard mental, i els trastorns del desenvolupament i malformacions congènites. La genètica clínica es actualment una disciplina en auge que afecta totes las branques de la medicina i de la salut pública. Una de les majors contribucions dels nous coneixements que tenim en genètica és a l'àrea de la prevenció de les malalties. Algunes de les aplicacions de la genètica en la pràctica clínica són el consell genètic, el diagnòstic genètic i el diagnòstic prenatal.

El consell genètic és un procés d'informació i comunicació pel qual els malalts i els seus familiars amb risc de patir una malaltia hereditària són assessorats de las conseqüències de la malaltia, la probabilitat de veure's-hi afectats o de transmetre-la a la descendència i de las vies disponibles per a evitar-la o per a millorar-ne la situació clínica. El consell genètic està integrat per un nombre d'elements que es poden resumir de la següent manera: a) diagnòstic clínic del cas índex o proband; b) documentació de l'arbre genealògic en el qual se reflecteixca l'estructura familiar, el patró d'herència, i qui pateix la malaltia en qüestió i informació sobre altres processos patològics; c) estimació del risc de recurrència, çò és, la probabilitat que cada membre té de patir el procés o de transmetre'l; d) comunicació de la informació a cadascun dels membres de la família que acudeixca sol·licitant-la; i e) informació i suport sobre les formes que hi ha per a evitar la malaltia, és a dir, tractament, proves presimptomàtiques, diagnòstic prenatal, maneig psicològic i altres aspectes d'interès.

Junt a la pràctica de la genètica mèdica cal plantejar la medicina genètica com a un nou paradigma de la medicina del present i del futur. Els pròxims anys, els genetistes identificaran centenars de gens amb variacions que predisposen la gent a molts tipus de malaltia: cardiovascular, càncer, immunitària, mental, metabòlica, etc. Sabem que algunes mutacions sempre seran causa de malaltia; altres només predisposaran a patir la malaltia. Per exemple, la manca d'una fenilalanina per deleció del nucleòtids CTT al gen *CFTR* ($\Delta F508$) quasi sempre causa fibrosi cística. Pel contrari, la presència d'una mutació en el gen *BRCA1* condueix a un càncer de mama sols en el 70 per cent de les dones de 60 anys portadores; és possible que

açò siga perquè el gen *BRCA1* interacciona amb factors ambientals que afecten la probabilitat d'activar el procés cancerós o perquè hi ha variants d'altres gens que modifiquen la seua expressió. En el futur serà essencial definir i analitzar els múltiples factors que contribueixen a les predisposicions genètiques per a poder així comprendre-les i dissenyar terapèutiques per a cada malaltia.

Conforme els científics vagen comprenent el complexos sistemes on operen el gens mutants, serà possible dissenyar fàrmacs que bloquegen o capgiren els seus efectes. El diagnòstic molecular farà possible determinar les predisposicions i les probabilitats que un individu pugua desenvolupar alguna d'aquestes malalties genètiques en algun període de la seua història vital. Ara bé, la comprensió dels sistemes biològics on operen els gens específics farà possible el disseny de fàrmacs que fins i tot puguen prevenir la malaltia. Aquesta medicina genètica [6] és una medicina preventiva on la determinació del perfil genètic individual *avant la lettre*, tant pel que fa a les predisposicions a certes malalties com al coneixement de les respostes de l'individu a factors externs ambientals, requereix noves actituds ètiques i noves lleis que preserven la intimitat i la capacitat lliure dels individus de decidir sobre la seua vida. Les societats modernes estan obligades a pensar-hi. Caldrà, doncs, redissenyar l'educació dels metges i altres professionals de la salut, així com del públic en general, sempre amb una perspectiva ampla i beneficiosa del que pot suposar una medicina preventiva.

Bibliografia

1. Adams et al. (2000) The genome sequence of *Drosophila melanogaster*. Science 287:2185-2195
2. Blackstock W, Mann M (eds) (2000) Proteomics: a trend guide. Elsevier, London
3. *C. elegans* Sequencing Consortium (1998) Genome sequence of the nematode *C. elegans*: a platform for investigating biology. Science 282:2012-2018
4. Campuzano V et al. (1996) Friedreich's ataxia: autosomal recessive disease caused by an intronic GAA triplet repeat expansion. Science 271:1423-1427
5. Chamberlain S et al. (1988) Mapping of mutation causing Friedreich's ataxia to human chromosome 9. Nature 334:248-50
6. Childs B (1999) Genetic Medicine. A logic of disease. The Johns Hopkins University Press, Baltimore, MD
7. Clark AG (2003) Finding genes underlying risk for complex disease by linkage disequilibrium mapping. Curr Opin Genet Dev 13:296-302
8. Collins FS (1999) The Human Genome Project and the future of medicine. Ann NY Acad Sci 882:42-55

9. Collins FS (1995) Positional cloning moves from the perditional to the traditional. *Nature Genet* 9:347-350
10. Gelehrter TD, Collins FS, Ginsburg D (1998) *Principles of medical genetics*, 2nd ed. Williams & Wilkins, Baltimore, MD
11. Goffeau A et al (1996) Life with 6000 genes. *Science* 274:546-567
12. Hartwell LH et al. (2000) *Genetics: from genes to genomes*. McGraw-Hill, Boston, MA
13. Kerem B et al. (1989) Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science* 245:1059-1065
14. Koenig M et al. (1987) Complete cloning of the Duchenne muscular dystrophy (DMD) cDNA and preliminary genomic organization of the DMD gene in normal and affected individuals. *Cell* 50:509-517
15. International Human Genome Sequencing Consortium (2001) Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 409:960-921
16. Montermini L et al. (1995) The Friedreich ataxia critical region spans a 150-kb interval on chromosome 9q13. *Am J Hum Genet* 57:1061-1067
17. Monrós E et al. (1997) Phenotype correlation and intergenerational dynamics of the Friedreich ataxia GAA trinucleotide repeat. *Am J Hum Genet* 61:101-110
18. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF (2001) *Thompson & Thompson genetics in medicine*, 6th ed. WB Saunders Company, Filadelfia
19. Palau F (2001) Friedreich's ataxia and frataxin: molecular genetics, evolution and pathogenesis (Review). *Int J Mol Med* 7:581-589
20. Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE (2002) *Emery and Rimoin's principles and practices of medical genetics*, 4th ed. Churchill Livingston, London
21. Risch NJ (2000) Searching for genetic determinants in the new millennium. *Nature* 405:847-856
22. Strachan T, Read AP (2004) *Human molecular genetics*, 3rd ed. BIOS, Oxford
23. Tishkoff SA, Verrelli BC (2003) Role of evolutionary history on haplotype block structure in the human genome: implications for disease mapping. *Curr Opin Genet Dev* 13:569-575
24. Venter H C, et al. (2001) The sequence of the human genome. *Science* 291:1304-1351
25. Wall JD, Pritchard JK (2003) Haplotype blocks and linkage disequilibrium in the human genome. *Nature Rev Genet* 4:587-597