

REAL ACADEMIA DE MEDICINA Y CIRUGÍA DE MURCIA

DISCURSO DE RECEPCIÓN

DRA. DOÑA ENCARNACIÓN GUILLÉN NAVARRO

LA GENÉTICA EN LA MEDICINA DEL SIGLO XX

(23 de Mayo de 2013)

Excelentísimo Sr. Presidente, ilustrísimos miembros de esta academia, familiares, compañeros y amigos,

Me siento profundamente honrada al ingresar hoy como académica correspondiente en esta institución bicentenaria, fundada en 1811, por la que han pasado las personalidades más destacadas de la medicina y ciencias de la salud en Murcia.

Quiero en primer lugar dejar constancia de mi agradecimiento a los académicos numerarios Ilustrísimos Sr. D. Manuel Clavel Sainz-Nolla, Sra Dña M^a Trinidad Herrero Ezquerro y Sr. D Emilio Martínez García por haber propuesto mi nombre en esta academia, al Ilustrísimo Sr. D. Emilio Borrajo Guadarrama, por su magnífica introducción y al Excelentísimo Sr. D. Emilio Robles Oñate presidente de la academia y a todo el claustro de la misma por la acogida dispensada.

Mi agradecimiento también al Dr. D. Manuel Sánchez-Solís de Querol, jefe de Servicio de Pediatría y a todos los compañeros, familiares y amigos que asisten hoy a este acto y me honran con su presencia.

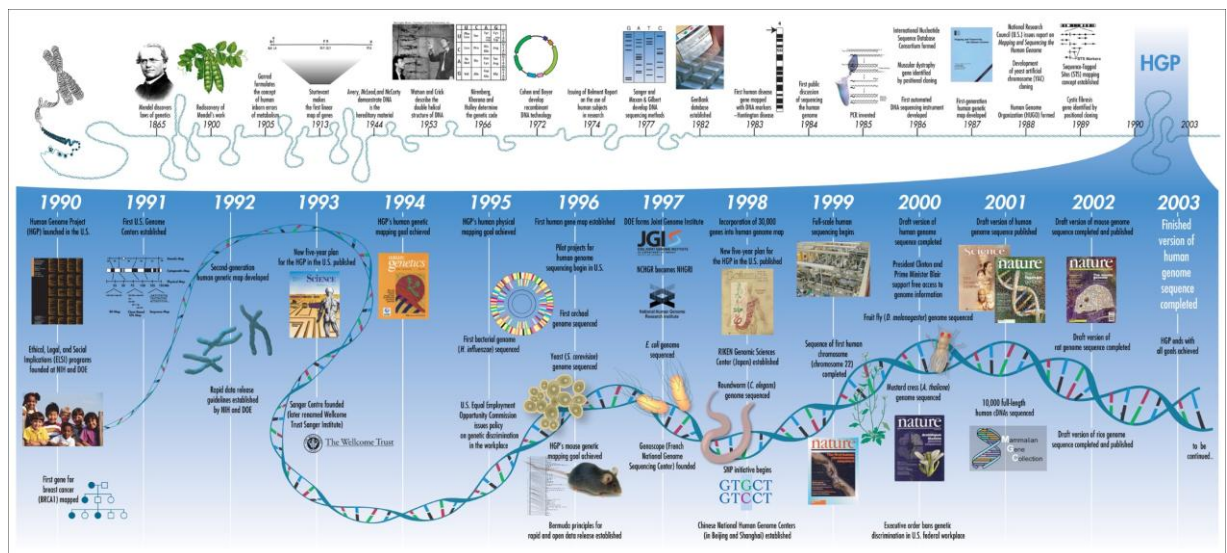
A continuación, mi discurso versará sobre los avances genéticos, sus consecuencias en la Medicina del siglo XXI y sus implicaciones éticas presentes y futuras.

La Genética, con apenas un siglo de existencia, ha constituido una revolución del conocimiento sin precedentes, que permite considerarla como la ciencia más destacada de los últimos tiempos.

La generación continua de nuevos datos, conceptos y mecanismos afecta irremediabilmente a la forma de entender la enfermedad y a su abordaje desde la Medicina.

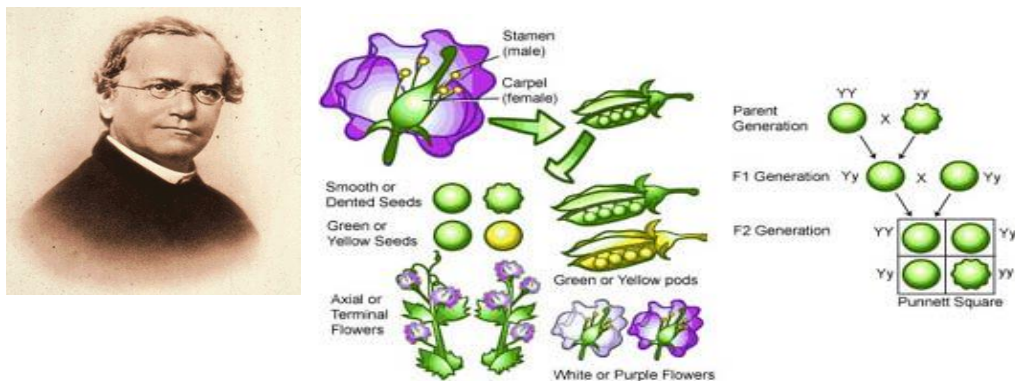
El objeto de estudio de la genética es la herencia, es decir, la forma en que se transmiten las características de una generación a otra, así como la variación entre los individuos.

La domesticación de animales y el cultivo de plantas fueron las primeras actividades que permitieron al hombre intuir que las características de una especie pasaban de una generación a otra. Pero la forma en que esta información era transmitida de padres a hijos, resultó ser un enigma hasta mediados del siglo XX. Permítanme que hagamos juntos un recorrido histórico por los descubrimientos genéticos más relevantes.



El desarrollo de la genética se inicia en **1865**, cuando un monje austríaco, **Mendel**, publica el artículo “*Experimentos en la hibridación de plantas*” donde, a través de sus estudios con guisantes, demostró que las características

hereditarias están contenidas en unidades (hoy conocidas como genes) y que se heredan por separado en cada generación.



Estos trascendentales descubrimientos permanecieron en el olvido durante 4 décadas y fueron retomados a principios del siglo XX al describirse los patrones clásicos de la herencia e introducirse por primera vez, en **1906** por el biólogo británico **William Bateson**, el término "**Genética**" para denominar a la nueva ciencia que nacía.

Al final de esa década **Thomas Hunt Morgan** demuestra que los genes residen en los cromosomas, que a su vez están en los núcleos de las células. En 1944 comienza la **era del ADN**, cuando Avery, McLeod y McCarty, demostraron que la molécula que portaba la información genética y que se transmitía de una generación a la siguiente era el ácido desoxiribonucleico, el ADN.

La era del ADN-1944



Esta información y los datos estructurales del ADN mediante rayos X, aportados por la famosa foto 51 de Rosalind Franklin del grupo de Wilkins, terminaron de encajar el **28 de Febrero de 1953**, cuando Crick comentó en el Pub *The Eagle* de Cambridge “*Hemos encontrado el secreto de la vida*”.

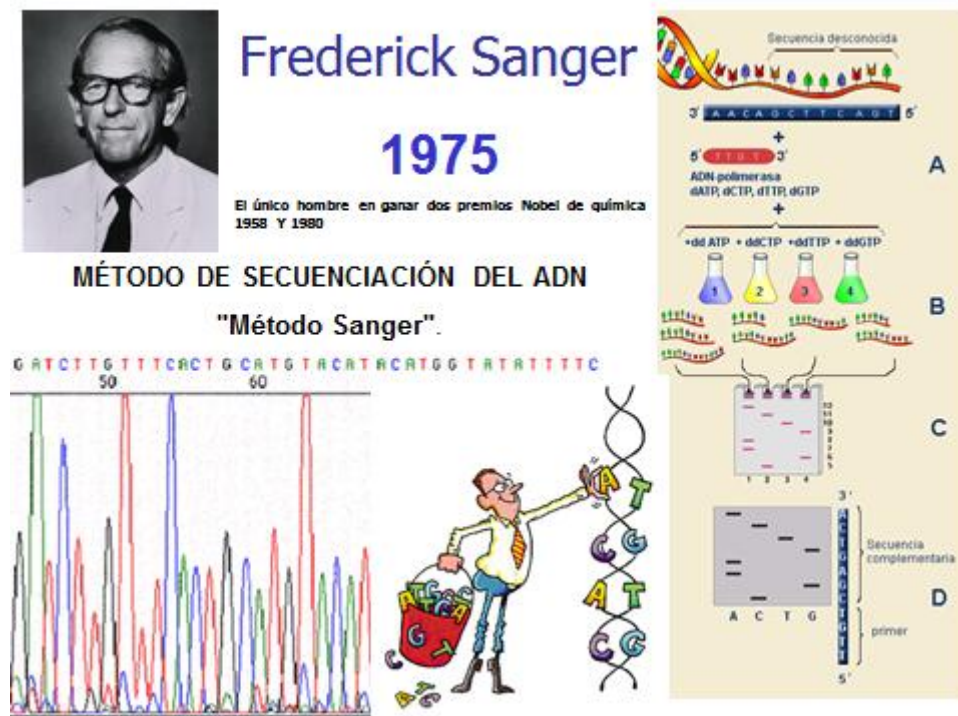


La estructura de doble hélice del ADN fue publicada ese año por **Watson y Crick**, lo que les valió, con Wilkins, el *premio Nobel* (1962) y cambió por completo, nuestro modo de entender la vida.

A pesar de la rotundidad de la frase de Crick, esto era sólo el principio. Tras la publicación de la estructura del ADN, se sucedieron otros muchos descubrimientos relevantes.

A partir de este momento los avances de la biotecnología son los responsables de la velocidad a la que se suceden los acontecimientos. El descubrimiento de los **métodos de secuenciación de ADN** por **Frederick Sanger** y **Walter Gilbert** (Nobel de química de 1980), permitieron descifrar la secuencia de

bases A (adenina), C (citosina), G (guanina) y T (timidina) que formaban el texto de la molécula de ADN.



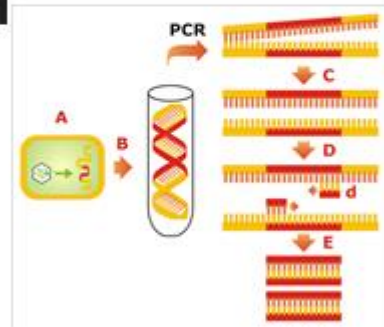
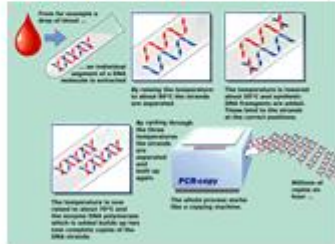
Y unos años más tarde, se produjo **el descubrimiento de la reacción en cadena de la polimerasa** (PCR, en sus siglas en inglés) por **K.B. Mullis** en California que le valió el *Nobel* en 1993.



Kary Mullis

1983

En el año 1993, Premio Nobel de Química



Ideó la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) —un método que permite obtener miles de copias de un ADN y que hoy se emplea en todos los laboratorios de biología molecular

Este método de amplificación del material genético, para obtener miles de copias, revolucionó la investigación genética, permitiendo el desarrollo de todas las tecnologías necesarias para que, años más tarde, a finales del siglo XX, se culminara uno de los proyectos más ambiciosos en genética, **el Proyecto Genoma Humano**. Fue un proyecto de investigación científica, que se inició en 1990, con el objetivo fundamental de determinar la secuencia de pares de bases químicas (A, C, G, T) que componen el ADN e identificar los genes.

La secuenciación del primer genoma humano fue publicada en 2003, por Francis Collins y Craig Venter, simultáneamente en las dos revistas científicas más importantes, *Nature* y *Science*. El proyecto genoma humano se completó aproximadamente en algo más de 10 años con un coste estimado de más de 2.000 millones de euros.



2003



Secuencia del Genoma Humano

- 1% del ADN codifica proteínas
- 25.000 genes
- 99.9% de la secuencia es común

F. Collins & G. Venter

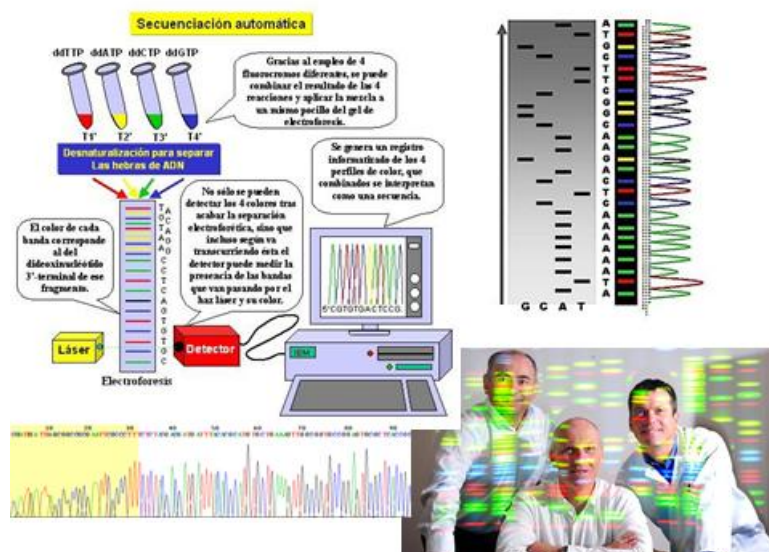


ATCTCTTGGCTCCAGCATCGATGA
TCATTTAGAGGAAGTAAAAGTCGT
GAACTGTCAAAACCTTTAACAACGGATCTCTT
TGTGCTTCGGCGGCGCCCGCAAGGGTGCCCG
GGCCTGCCGTGGCAGATCCCCAACGGGCGGCG
TCTCTTGGCTCCAGCATCGATGAAGAACGCAG
CAGCATCGATGAAGAACGCAGCGAAACGCGAT
CGATACTTCTGAGTGTCTTAGCGAACTGTCA
CGGATCTCTTGGCTCCAGCATCGATGAAGAAC
ACAACGGATCTCTTGGCTCCAGCATCGATGAA
CGGATCTCTTGGCTCCAGCATCGATGAAGAAC
GATGAAGAACGCAGCGAAACGCGATATGTAAT

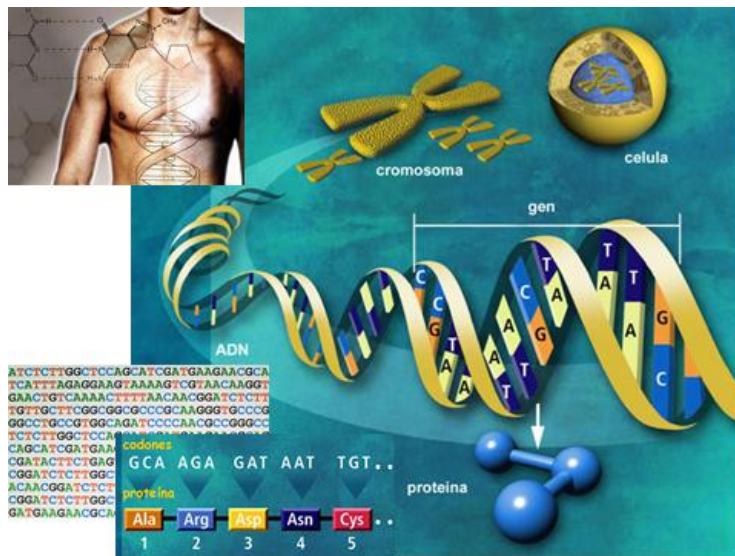
Dos mil millones de euros

Las primeras conclusiones fueron que el 99.9% de la secuencia de ADN es común en los humanos, que sólo el 1% codificaba proteínas (del resto no se conocía su función y se catalogó como ADN basura) y que existían unos 25,000 genes.

Para ello fue necesaria la utilización de miles de secuenciadores automáticos que trabajaron día y noche en centros especializados. Este tipo de secuenciadores automáticos se siguen utilizando en la actualidad en las unidades de diagnóstico genético de todo el mundo para el estudio de genes y secuencias de ADN concretas.



El **Proyecto del Genoma Humano** logró determinar el orden preciso de los cerca de 3,200 millones de los nucleótidos A, C, G y T repartidos en 23 pares de cromosomas del genoma humano y elaborar un mapa que ubica a sus 25.000 genes.

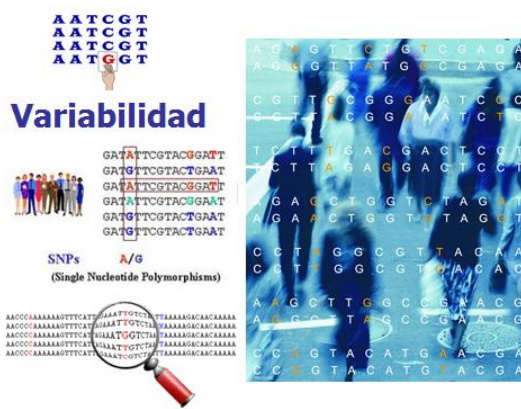


Los genes son los elementos que codifican para las proteínas que participan en todos los fenómenos celulares. Estos genes definen nuestra apariencia física y la aparición de determinadas enfermedades. Si escribiéramos la secuencia de nucleótidos, o de letras A, C, G, T, de cualquiera de nosotros en papel, completaríamos aproximadamente 3.000 tomos con 1.000 páginas cada uno, lo que da una idea de la enorme cantidad de información almacenada en nuestro genoma.

Las **enfermedades** humanas son el resultado de la pérdida del equilibrio homeostático del organismo, ya sea por causas genéticas ó ambientales. Las causas **genéticas** incluyen todos los cambios, heredados o adquiridos, en el número o estructura de los cromosomas y en la secuencia del genoma; las **ambientales**, por su parte, incluyen al resto de los factores que participan en el medio ambiente en que se desarrolla el individuo tales como dieta, fármacos, etc. En algunas enfermedades, como las **monogénicas**, los genes tienen un papel determinante en su fisiopatología, en otras, el medio ambiente. El origen

de las enfermedades **multifactoriales**, por su parte, tiene un importante componente tanto genético como ambiental.

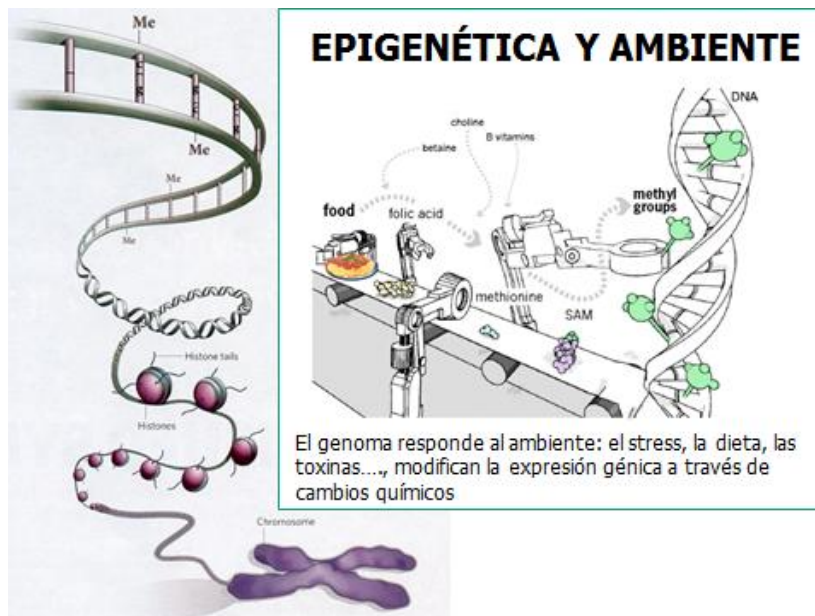
El análisis del genoma ha permitido identificar y estudiar miles de genes causantes de enfermedades monogénicas y ha hecho evidentes algunos de los polimorfismos o variaciones de un sólo nucleótido (SNPs) que nos confieren individualidad genética, susceptibilidad y resistencia a enfermedades multifactoriales como la diabetes, hipertensión arterial, asma y cáncer, entre otras.



La comunidad científica se marcó el objetivo de descifrar el genoma humano completo, con la esperanza de encontrar la respuesta a muchas de las enfermedades humanas y a todas las preguntas surgidas hasta la fecha. **Sin embargo, los seres humanos no somos sólo lo que está escrito en nuestros genes.** La secuencia del genoma no puede resolver todos nuestros enigmas sobre la salud y la enfermedad.

Tras la finalización del Proyecto Genoma Humano en 2003, nos dimos cuenta que existe otro lenguaje relacionado con pequeñas modificaciones químicas, como la metilación del ADN o de las histonas, capaces de regular la expresión de multitud de genes, sin cambiar su secuencia, es la **epigenética**. Este término fue acuñado mucho antes por Waddington, en 1953.

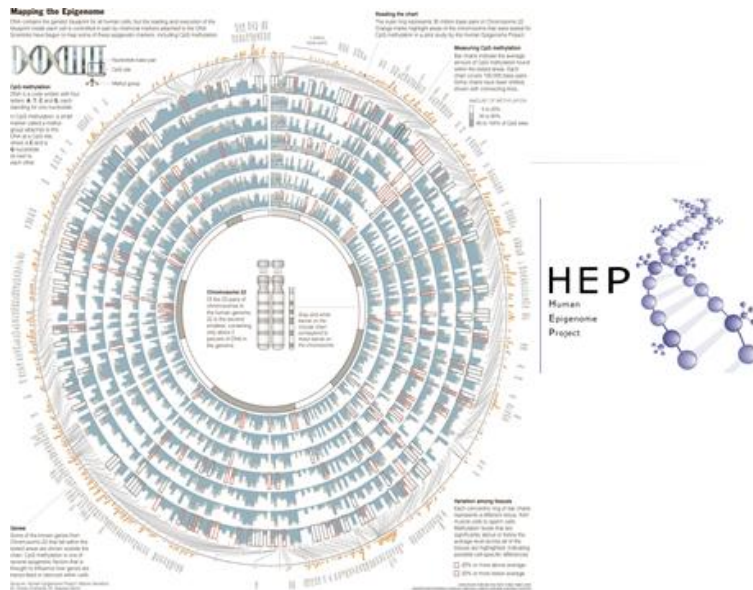
Por medio de la regulación epigenética se puede observar cómo el ambiente influye en la expresión génica.



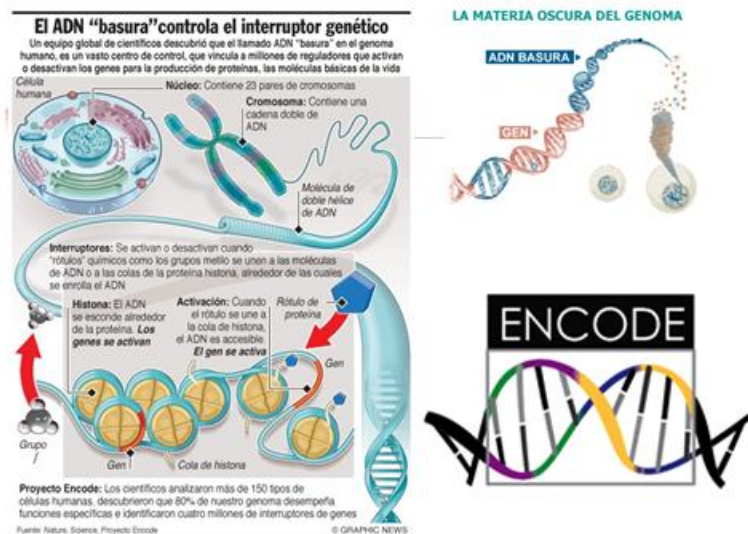
Los procesos epigenéticos son fundamentales para el desarrollo normal y han sido reconocidos como claves en el desarrollo de enfermedades humanas y en envejecimiento.

Gracias al Proyecto del Genoma Humano, nosotros sabemos donde están todos los genes pero no sabemos cuales se expresan en los diferentes tejidos, en las distintas etapas vitales y cuales son los cambios químicos que los activan y desactivan.

En 2003, a partir de un nuevo esfuerzo internacional surge el **Proyecto Epigenoma Humano** con el objetivo de identificar los distintos patrones de metilación



y el **proyecto ENCODE** (the **Encyclopedia Of DNA Elements**) para identificar todos los elementos funcionales del genoma humano en aquel ADN considerado como basura y que se ha visto que desempeña las funciones de interruptor genético, decide que genes se activan o no.



Fueron necesarios una decena de años e inversiones millonarias para descifrar el primer genoma humano. Sin embargo, en los últimos años han aparecido nuevas tecnologías de secuenciación denominadas **secuenciación masiva o ultra-secuenciación** (o Next Generation Sequencing) que permiten la secuenciación del genoma completo de una persona en unos pocos días y a un coste extraordinariamente bajo (unos 1.000 a 2.000 euros), si se compara con el coste que supuso la secuenciación del primer genoma humano. Estas nuevas tecnologías de secuenciación masiva son las que están permitiendo la

realización de proyectos internacionales como el proyecto 1.000 genomas, que consiste en la secuenciación completa del genoma de 1.000 individuos representativos de las diferentes razas humanas o el consorcio internacional sobre el genoma del cáncer (ICGC, International Cancer Genome Consortium) que permitirá conocer las mutaciones más frecuentes que caracterizan a los tumores más frecuentes y que permitirá el desarrollo de nuevos fármacos para el tratamiento de estas dolencias.

Todos estos proyectos generan una enorme cantidad de información que hay que procesar, almacenar e interpretar, lo que ha llevado al establecimiento de una nueva disciplina denominada **bioinformática** encargada del desarrollo de las aplicaciones que son necesarias para el análisis de estos datos y que tiene un enorme futuro profesional.

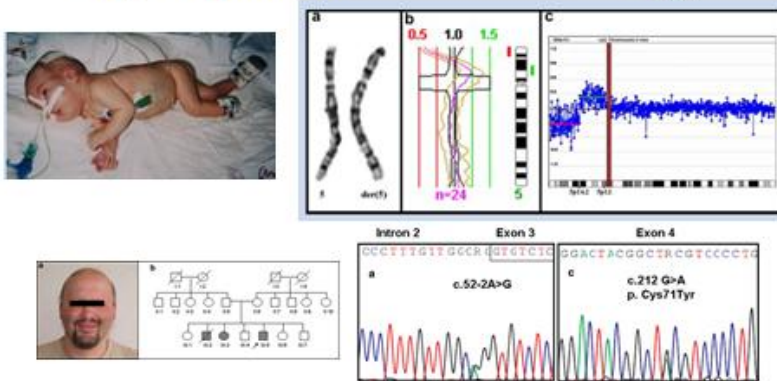
IMPACTO EN LA MEDICINA

Este año hemos celebrado el 60 aniversario del descubrimiento de la estructura del ADN y la medicina del siglo XXI tiene que hacer frente a los mismos retos que en otras épocas, el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades de nuestros pacientes, pero ahora contamos con una nueva herramienta, la genética. ¿Qué nos aporta?

Por un lado, el conocimiento de la secuencia del genoma humano y el avance tecnológico ha permitido progresar significativamente en el **diagnóstico de enfermedades genéticas, cromosómicas y monogénicas**. La mayoría de estas pueden ser clasificadas como **enfermedades raras o minoritarias** (el 80% de base genética), al ser su prevalencia individual en la población inferior a un caso por cada 2.000 individuos, pero que en su conjunto afectan al 7-8% de la población y constituyen un verdadero problema de salud pública que tenemos que afrontar.

ENFERMEDADES RARAS

- **80%** de las ER son de **origen genético**



Además, el conocimiento de las variaciones genéticas entre los individuos está propiciando el desarrollo de:

- La **medicina genómica**, una práctica médica más individualizada, predictiva y preventiva. Abriendo la posibilidad del diagnóstico en forma presintomática de enfermedades comunes que tanto impacto tienen en la sociedad, permitiendo llevar a cabo medidas de atención a la salud que retrasen o eviten las manifestaciones clínicas, complicaciones y secuelas.
- La **farmacogenómica**, que posibilita el uso de medicamentos más individualizados basados en las particularidades genéticas de los individuos a fin de generar nuevos fármacos más efectivos y menos tóxicos) y
- La **terapia génica**, referida al uso de material genético para el tratamiento de enfermedades.

Pero, ¿cómo trasladamos toda esta información a la práctica clínica? En este sentido cobra importancia el **papel de la Genética Médica** que es la especialidad que aplica los conocimientos de la genética a los ámbitos de la salud y enfermedad. En España existe ya un desarrollo importante de la Genética de Laboratorio que no ha ido paralelo al desarrollo de la Genética Médica, que constituye una especialidad necesaria para la atención de las

enfermedades hereditarias, que además de la asistencia médica clásica proporciona asesoramiento genético, preceptivo en nuestro país, también antes de la realización de cualquier análisis genético, a partir de la promulgación de la última Ley (14/2007) de Investigación Biomédica.

El **asesoramiento genético** es un proceso de comunicación, mediante el cual los pacientes o familiares en riesgo de padecer una enfermedad que puede ser hereditaria son informados de las consecuencias de la misma, la probabilidad de desarrollarla o transmitirla y de las opciones de prevenirla, evitarla o mejorarla. Se trata de una práctica compleja en la que intervienen, en primer lugar, *habilidades clínicas* para confirmar o completar el diagnóstico supuesto (la destreza adicional en el análisis semiológico de las malformaciones permite además, en ocasiones, el diagnóstico gestáltico o inmediato de ciertos síndromes) y, en función de éste, informar sobre su pronóstico, historia natural y las posibilidades actuales de prevención o tratamiento. En segundo lugar, se requiere una *capacidad de comunicación* y de educación suficiente para hacer comprender las limitaciones de las pruebas diagnósticas, los mecanismos hereditarios, la estimación o cuantificación del riesgo de su transmisión a la descendencia y las opciones reproductivas disponibles para evitar ese riesgo. Tiene también una importante dimensión ética, ya que debe *respetar y favorecer la elección autónoma* de dichas opciones *por los consultantes*, según sus propios valores, creencias y expectativas. Aunque no es una tarea exclusiva del genetista médico, por los conocimientos y formación, unidos a su experiencia y dedicación, éste es el mejor posicionado para proporcionar o supervisar un asesoramiento genético correcto.

En 2011, la **Genética Médica** fue reconocida **como especialidad médica** por la Comisión Europea y en España ha sido recientemente incluida en la troncal de Genética Clínica en el proyecto de creación de nuevas especialidades por el Ministerio de Sanidad. La escasez de médicos genetistas es un hecho objetivo, no llegando en España a los mínimos requeridos para una atención adecuada de la población. Es deseable que estos acontecimientos recientes permitan la preparación de nuevos especialistas en este campo para solucionar los problemas asistenciales a corto plazo.

La Genética Médica, por otra parte, ha estrechado los nexos entre todas las especialidades médicas y al propio tiempo han evidenciado la **necesidad de mayor atención de contenidos relacionados con la Genética Médica en los programas de grado de Medicina.**

El inicio del siglo XXI se incluye en la era del genoma, se trabaja intensamente en la disminución de los costos en tecnología de genotipado y de secuenciación. Sin embargo, a pesar de su impacto en patologías de origen genético, para la mayoría de los clínicos, “la era del genoma no ha llegado aún”.

Se requiere una **alfabetización en genética médica**, tanto para clínicos especialistas como para aquellos que ejercen en la atención primaria de salud.

Con los avances de conocimientos genómicos, se incrementará el número de enfermedades, cuya predisposición genética y cuya susceptibilidad ambiental, deberán ser atendidas adecuadamente, además de saber prestar la atención requerida a las enfermedades clásicamente hereditarias. Si los profesionales con acciones en cualquiera de los tres niveles de atención de salud involucrados, no conocen los conceptos básicos de la genética médica, ponen, a sus pacientes en riesgo de no recibir cuidados médicos y preventivos adecuados.

La **secuenciación del genoma de un individuo** es una posibilidad real. Conocer su significado en la prevención de enfermedades de origen genético y aprovechar su información en función de una medicina personalizada, será un objetivo obligado y necesario para el médico y para otros profesionales de las Ciencias Médicas en la medicina del siglo XXI.

Estamos siendo espectadores del nacimiento de la *genómica personalizada como nueva industria*, en la que se incluye los medicamentos. Las compañías dedicadas a ésta anuncian su impacto beneficioso en la salud humana, pero este optimismo preocupa por la deficiencia del conocimiento genético en los médicos que debemos interpretar su lectura y también porque estos servicios

abrirán una caja de Pandora de dilemas éticos que pueden llegar a ser inmanejables.

IMPLICACIONES ÉTICAS



Declaración Universal del Genoma Humano y Derechos Humanos
11 de noviembre de 1997

El genoma humano es la base de la unidad fundamental de todos los miembros de la familia humana y del reconocimiento de su dignidad intrínseca y su diversidad.

En sentido simbólico, el genoma humano es el patrimonio de la humanidad

El 11 de Noviembre de 1997, fue aprobada la “Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos” por parte de la UNESCO, donde se precisaba que “nadie debe ser objeto de discriminaciones basadas en sus características genéticas, que tendrían por finalidad o por efecto atentar contra sus derechos individuales”. En este documento se señala la necesidad de educar a la sociedad en Bioética, concienciar a los individuos y a la sociedad de su responsabilidad en la defensa de la dignidad humana en temas relacionados con la Biología, la Genética y la Medicina, así como permitir el debate abierto, con la participación de diferentes corrientes del pensamiento.

La potencialidad de la Genética es enorme, lo que ha originado preguntas cuyas respuestas se salen del marco meramente científico. La aplicación de las técnicas utilizadas por la Ingeniería Genética ha permitido elevar la calidad de vida del ser humano. En la actualidad es posible intervenir en el genoma humano y modificarlo (terapia génica), diagnosticar y prevenir defectos congénitos y enfermedades genéticas, incluso antes de la concepción y producir medicamentos de origen génico. Todo lo que se puede hacer

técnicamente ¿tiene amparo ético?, ¿hasta donde debe llegar la libertad de investigación? ¿Qué límites tendremos que poner a la generación de información genética?, ¿quién podrá tener acceso a esta información?, ¿modifica nuestra definición de enfermedad un mayor conocimiento sobre nuestra predisposición a desarrollar enfermedades? ¿Es ético utilizar la información genética para fines distintos de la prevención de enfermedades?

Estas y otras preguntas, que probablemente todavía no podemos imaginar, irán apareciendo a medida que los **análisis genéticos globales de screening** se vayan generalizando por el abaratamiento de su coste, 1000 dólares el genoma actualmente.

Esta situación es absolutamente distinta, conviene aclarar, al estudio genético dirigido ante la sospecha de una enfermedad genética, en la que el planteamiento diagnóstico, su utilidad clínica y su manejo están claramente establecidos y su aplicación es indiscutible.

Desde hace tiempo, la sociedad ha llegado a la conclusión de que las decisiones en este campo no deben ser tomadas solamente por los científicos, sino que deben ser consecuencia de un diálogo con todos los sectores sociales implicados, como juristas, sociólogos, psicólogos, filósofos, etc. En esta línea, el número de este mes de la revista *European Journal of Human Genetics* dedica dos artículos especiales sobre la exploración ética del genoma de mil dólares y las recomendaciones para la secuenciación masiva en el sistema de salud.

Se plantea cuestiones acerca de lo que implica el análisis completo del genoma y reflexiona sobre la diferencia entre el diagnóstico dirigido por una enfermedad concreta en contraposición al estudio genómico sin indicación clínica que permite el hallazgo de información que no se busca. ¿Qué se hace con esta información, se entrega al paciente? Si no es relevante en ese momento y posteriormente puede serlo, debe el médico custodiar la información y ¿contactar al paciente en el futuro? *El paciente*, además, *tiene el derecho a no saber*, que tiene que ser respetado. ¿Cómo influirá el que pueda aplicarse el screening genómico global a embriones, fetos, y neonatos sin indicación clínica

y aparentemente sanos? Esta situación claramente entraría en conflicto con el derecho individual a decidir sobre su futuro.

Estamos en un escenario donde podemos encontrarnos una enorme cantidad de información genética de significado incierto, la barrera entre la investigación y la clínica puede estar difuminada y es necesario que estemos vigilantes desde el punto de vista ético y legal por los intereses de nuestros pacientes y respetando el *juramento hipocrático*.



**APLICARÉ mis
tratamientos para
beneficio de los enfermos,
según mi capacidad y
buen juicio, y me
abstendré de hacerles
daño o injusticia**



Para finalizar expongo las siguientes consideraciones generales que deben guiar la utilización de la genética en la salud, siguiendo las reflexiones del Dr. Victor Penchazsadeh, maestro, experto en Genética y Bioética, y gran amigo:

1. **La información genética no debe usarse para la discriminación.**
Existen evidencias en países desarrollados de su uso para restringir o

encarecer la cobertura de salud a través de la detección de posibles predisposiciones genéticas.

2. **La privacidad de la información genética debe ser protegida.** Para evitar discriminaciones por las características genéticas, la información que se obtiene de las pruebas efectuadas no deben divulgarse a terceros sin el consentimiento explícito y escrito del interesado. Este concepto debe reforzarse con la legislación adecuada.
3. **La brecha existente entre la capacidad de diagnosticar y la capacidad de prevenir y tratar.** Se requiere entonces extrema cautela y sabiduría a la hora de introducir pruebas genéticas predictivas para enfermedades para las cuales todavía no hay beneficios preventivos o terapéuticos demostrados.
4. **La atribución excesiva de los problemas de salud a causas genéticas no está justificada por la evidencia en algunas patologías** (reduccionismo genético). Por ejemplo el papel del gen BRCA1/2 es actualmente significativo sólo en torno al 5% de los cánceres de mama.
5. **El derecho a la salud tiene que incluir los problemas genéticos.** El cumplimiento del derecho a la salud requiere asegurar que los servicios de genética estén organizados y financiados para garantizar el acceso equitativo por parte de la población necesitada. Las personas que nacen con enfermedades genéticas tienen derecho al mejor tratamiento y rehabilitación posibles.
6. **La autonomía de decisión de las personas debe respetarse y las pruebas genéticas deben ser voluntarias.** Sobre todo a lo que se refiere a predisposición y estudio de portadores, con especial cuidado en la infancia, respetando sus derechos.

7. El asesoramiento genético debe promover la autonomía de decisión de los pacientes, sin presiones ni coerciones de ninguna naturaleza. El asesoramiento no directivo es el instrumento clave.

Como ven, las implicaciones que tiene el desarrollo de la medicina genómica hacen imperativo que éste se lleve a cabo de forma simultánea con el estudio permanente de sus implicaciones éticas, legales y sociales. Así, se fortalecerá el desarrollo de la legislación apropiada que estimule el desarrollo de la medicina genómica en el marco de respeto a la dignidad y a los derechos humanos.

Concluyo, agradeciendo y recordando a las personas que me motivaron y me ayudaron a adentrarme en esta área de la medicina:

-Al Dr. Fernando Hernández Ramón, recientemente fallecido, que me transmitió su interés, amor y dedicación por los niños con malformaciones congénitas (D.E.P), junto con la Dra Domingo, amiga, maestra y compañera incansable de fatigas en todo este tiempo.

-A la Dra Joaquina Gabarrón, impulsora de la Genética Humana en nuestra región, y al Dr. Victor Penchszadeh, pediatra y genetista de reconocimiento internacional, que me animaron a investigar y dedicarme asistencialmente a la Genética.

-A mis compañeras de trabajo por todo su entusiasmo y dedicación, y por su inestimable compañía en los quehaceres cotidianos.

-A todas las personas y compañeros que en uno u otro momento me han estimulado a continuar y me han confiado sus pacientes.

-A los pacientes y sus familias, por su ejemplo diario de superación

-Y, por último, a mi familia (a mis queridos padres, mis hermanos, sobrinos y especialmente a mi marido y mis hijos) por su estímulo y apoyo constante en esta apasionante aventura.

Encarna Guillén Navarro

Académica Correspondiente de la RAMCM

Unidad de Genética Médica. Servicio de Pediatría

Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca

Murcia

Bibliografía

Castañeda Partida L, Castañeda Sortibrán AN, Rodríguez-Arnaiz R (2009). De la Genética a la Genómica. *Revista Fuente*, vol. 1, No. 1, 7-12

Dondorp WJ, De Wert G (2013). The 'thousand-dollar genome': an ethical exploration. *European Journal of Human Genetics*; 21, S6–S26

García Díaz JD, Mesa Latorre JM (2012). Utilidad de la Genética Clínica en la práctica médica. *Med Clin (Barc)*;138(12):525–527

Guillén-Navarro E. Genética Clínica y Dismorfología: Generalidades. *Rev Esp Pediatr*. 2009; 65(1): 1-3.

Guillén Navarro E, Ballesta-Martinez MJ, López-González V. Genética y enfermedad. Concepto de Genética Médica. *Nefrología Sup Ext* 2011; 2(1): 3-10.

Heyn H, Esteller M (2012). DNA methylation profiling in the clinic: applications and challenges. *Nat Rev Genet*, vol 13, 679-692

Jimenez-Sanchez G (2000). La Medicina Genómica: Un nuevo paradigma en el cuidado de la salud. *Medica Sur*; 7: 4-5.

Kay MA (2011). State-of-the-art gene-based therapies: the road ahead. *Nat Rev Genet*; vol 12, 316-328.

Penchaszadeh VB (2009). Genética y Salud: aplicaciones de la genética para la salud. Buenos Aires. Editorial Eudeba.

Penchaszadeh VB (comp) (2012). "Genética y Derechos Humanos, encuentros y desencuentros". Buenos Aires, Editorial Paidós. Tramas sociales

Saiki RK, Gelfand DH, Stoffel S, Scharf SJ, Higuchi R, Horn GT, Mullis KB, et al. (1988). Primer-directed enzymatic amplification of DNA with a thermostable DNA polymerase. *Science* 239: 487–491.

Sanger F, Nicklen S, Coulson AR (1977). DNA sequencing with chain-terminating inhibitors, *Proc Natl Acad Sci U S A*. 74 (12):5463-7.

Van El CG, Cornel MC, Borry P, Hastings RJ, et al on behalf of the ESHG Public and Professional Policy Committee (2013). Whole-genome sequencing in health care. Recommendations of the European Society of Human Genetics. *European Journal of Human Genetics* 21, S1–S5

Watson, J. D. & Crick, F. H. C. (1953). Genetical implications of the structure of deoxyribonucleic acid. *Nature* 171, 964–967.