

M. GONZÁLEZ RAMOS*

IMPORTANCIA
DE LA
GENÉTICA
EN PATOLOGÍA.

EL 7 DE FEBRERO y el 8 de marzo de 1865, GREGORIO AUGUSTO MENDEL³, presentó ante un auditorio indiferente (Brün Society for the Study of Natural Science), el resultado de sus observaciones hechas pacientemente durante ocho años, en millares de plantas de chícharos, (*Género Pisum*) que él había cultivado y fecundado artificialmente y en las que había estudiado siete caracteres que desaparecían o reaparecían en las diferentes generaciones. Según él, los seres vivos se componían de muchos caracteres, algunos de los cuales tendían a desarrollarse, (caracteres dominantes), mientras que otros permanecían escondidos (caracteres recesivos). Los 40 miembros de su auditorio (38 Botánicos, un Químico y un Geólogo) no comprendieron que ante sus ojos indiferentes y ante sus oídos sordos estaba naciendo una nueva ciencia: LA GENÉTICA.

En 1908 Archibald Garrod³, acuña un nuevo concepto en Patología: "Imborn errors of metabolism".

En 1649, Zacutus Lusitanus⁴, había relatado el caso de un niño, cuya orina era de color negro. Garrod estudió varios niños con este mismo padecimiento (Alcaptonuria) y llegó a concluir que éste se comportaba exactamente como una condición "hereditaria recesiva", de acuerdo con las "Leyes de Mendel", que acababan de ser redescubiertas. El gene defectuoso causante de la Alcaptonuria pasaba, sin hacer su aparición, a través de varias generaciones. Cuando había un matrimonio en que ambos padres (aparentemente normales) llevaban el gene defectuoso, nacía un hijo con una doble dosis del defecto y la enfermedad se manifestaba desde el nacimiento. Este análisis de Garrod sobre la apa-

* Profesor de Nosología (Digestivo) Facultad de Medicina, U.N.A.M. Febrero de 1964.

rición de la Alcaptonuria, constituyó la primera demostración de que la Genética Mendeliana era aplicable a los seres humanos.

En la Noche Buena del año de 1955, Hiu Jin Tjio⁶, llegó a la conclusión, después de pacientes observaciones microscópicas hechas en fibroblastos (de pulmones de embriones humanos) cultivados en líquido amniótico bovino, que la especie humana tiene 46⁷ cromosomas y no 48 como desde 1923 se había enseñado. A nuestro juicio, los trabajos de Tjio, tienen un enorme mérito, más que por haber dado una nueva cifra en Biología, por haber demostrado que los cromosomas de la especie humana se pueden separar y contar perfectamente y por haber despertado, en el mundo entero, un inusitado interés por la Citogenética que ha permitido en un lapso de solo 7 años, aclarar y corregir muchos conceptos oscuros y equivocados en la Patología y hacer hallazgos de valor práctico extraordinario logrando que la Genética humana llegue al campo de la Clínica diaria. Este último hecho constituye el motivo de la presente comunicación.

Existen en efecto innumerables referencias bibliográficas que demuestran elocuentemente el adelanto de la Citogenética en los últimos 7 años; ha sido una época crucial en la que los clínicos al entender mejor su etiopatogenia, han dejado de considerar como esotéricos, muchos padecimientos que se presentan en la práctica médica. Paralelamente y gracias al estímulo que significaron dichos estudios cromosómicos se han vuelto los ojos hacia los trabajos de Garrod y el Mendelismo ha ocupado su lugar de "Primum Movens" en el campo de la Genética Humana.

HERENCIA MENDELIANA

Con excepción de los cromosomas sexuales del varón, existen para cada carácter hereditario, dos genes homólogos en cada par de cromosomas; uno de origen paterno y otro de origen materno. En condiciones patológicas, uno o ambos genes homólogos son anormales, porque han sufrido una mutación, son genes mutantes. Independientemente de la causa que haya producido la mutación, ésta se constituye en un carácter hereditario. Muchas veces, por fortuna, su efecto es letal, y produce la muerte del huevo durante las primeras divisiones (estadío de 8 a 16 células) o la muerte del embrión o del feto en otra época del embarazo, explicándose así en parte el "aborto genético". En esta forma la mutación desaparece. En otras ocasiones las condiciones ambien

tales favorecen la replicación de los genes normales sobre la de los anormales y éstos terminan por ser eliminados. Finalmente, (aunque más raro), un gene mutante puede regresar hacia su normalidad.

Si cualquiera de estas tres circunstancias no ocurre, la mutación en uno o ambos genes persiste y la transmisión del defecto genético así iniciado se verifica en cualquiera de las tres formas siguientes: Dominante, Recesiva o Ligada al Sexo.

HERENCIA DOMINANTE: Podemos utilizar como ejemplo: la "Glucosuria Renal" que se transmite en forma diminuta. El padre con glucosuria renal tiene un solo "gene anormal"; como el gene homólogo es normal se dice que es "heterocigote". La madre que no padece de "Glucosuria Renal" tiene dos genes normales. El hijo podrá heredar un gene anormal y un gene normal de su padre, mientras que de su madre heredará siempre un gene normal. En el primer caso, el gene anormal heredado, domina el defecto normal del gene materno y por lo tanto el hijo sufre de "Glucosuria Renal", aún siendo heterocigote como su padre.

HERENCIA RECESIVA: Fenilquetonuria: Mientras uno solo de los padres sea heterocigote para el gene mutante, todos los hijos, aún en el caso de poseerlo también, serán aparentemente normales; el gene normal, homólogo del mutante, domina el cuadro ofreciendo un aspecto de normalidad. Si ambos padres son heterocigotes, alguno de los hijos heredará ambos genes anormales y sufrirá de Fenilquetonuria; se dice que es homocigote para esta característica, que podría transmitir a sus hijos al casarse con una mujer homocigote o heterocigote; pero si la mujer es normal, sus hijos serán portadores (heterocigotes) sin sufrir la enfermedad. Actualmente se considera que entre cada 100 personas existe un heterocigote para la Fenilquetonuria.

HERENCIA LIGADA AL SEXO: Con excepción del XY en el varón, tovarón es más del doble de tamaño que el cromosoma Y. En la mujer dos los otros pares de cromosomas son iguales. El cromosoma X del los dos cromosomas X son idénticos. En contraste con los otros 22 pares de autosomas, estos cromosomas reciben el nombre de cromosomas sexuales, gonosomas o heterocromosomas. Los genes ligados al sexo se encuentran principalmente en los cromosomas X, junto con los genes portadores de determinantes femeninos. (El cromosoma Y lleva también algunos genes de manifestación somática como él o los que determinan la aparición de pelo en las orejas del varón). El gene de la hemofilia por ejemplo, es llevado en la parte superior del cromosoma X.

Si una mujer heterocigote para esta característica se casa con un hombre normal, habrá la posibilidad de que un óvulo portador del cromosoma X con el gene de la hemofilia, sea fecundado por un espermatozoide X. En tal caso la hembra resultante será nuevamente portadora heterocigote; contrariamente si el óvulo es fecundado por el cromosoma Y, el varón resultante será hemofílico, puesto que el cromosoma Y no lleva un gene normal que oponga su acción a la del gene anormal que lleva el cromosoma X. Podría darse el caso, raro por cierto, de que un varón hemofílico se casara con una hembra portadora heterocigote; en este caso habrá la posibilidad de que hijos e *hijas* hemofílicos puedan nacer de esta pareja. O bien que una mujer con tres cromosomas X, reciba una doble dosis del gene anormal, sufriendo por lo mismo de Hemofilia.

En cualquiera de las tres formas acabadas de expresar, salvo algunas variantes, en las que no insistiremos por ahora, se transmiten las alteraciones que Garrod denominó "Inborn Error of Metabolism".

ABERRACIONES CONGÉNITAS DEL METABOLISMO: Intencionalmente, nos apartamos de la traducción literaria y usamos el término "aberraciones" en lugar de "errores" porque según el Diccionario de la Real Academia Española², aquel connota mejor el significado que en clínica se le da a la palabra: *Aberración*: Desviación del tipo normal que, en determinados casos, experimenta un carácter morfológico o fisiológico. *Error*: Concepto equivocado o juicio falso. Acción descartada o equivocada. Cosa hecha erradamente. Vicio de consentimiento causado por equivocación de buena fé, que anula el acto jurídico si afecta a lo esencial del mismo o de su objeto. Hecha esta aclaración de Semántica, consideramos en forma esquemática que cada gene controla la actividad de una enzima (Un gene-una enzima Beadle¹ 1959). Si el gene no existe, o es anormal, la actividad de la enzima no se manifiesta; en tal caso el sustrato sobre el que debería actuar se acumula y faltará el producto, que en condiciones normales se debería formar. El resultado de esta alteración es: Enfermedad.

Así por ejemplo en la Fenilquetonuria a que ya nos hemos referido, existe un gene anormal que impide que se verifique la acción enzimática sobre la fenilalanina, de la dieta, para producir tirosina; en este caso mientras que la fenilalanina se acumula habrá carencia de tirosina; mientras que la falta de este aminoácido no provoca ninguna alteración, el acúmulo de fenilalanina producirá, entre los cuatro meses y los cuatro años de edad, (exclusivamente) daño cerebral que condu-

ce a retraso mental. Si en el niño recién nacido se diagnostica la Fenilquetonuria, con una sencilla prueba de laboratorio, se podrá administrar durante los 4 primeros años de la vida una dieta carente de fenilalanina, previniendo en esa forma la lesión cerebral, de otra manera irreversible.

El lugar que las aberraciones congénitas del metabolismo ocupan hoy en la práctica médica se derivan del hecho de que las células humanas tienen aproximadamente 10,000 genes que controlan la actividad de otras tantas enzimas. Cuando Garrod presentó su comunicación, se refirió sólo a 4 padecimientos: Albinismo, Alcaptonuria, Cistinuria y Pentosuria. Hoy se conocen más de 50.

ABERRACIONES CROMOSÓMICAS.

Una vez que fue posible estudiar el número y la estructura de los cromosomas humanos se suscitaron una serie de hallazgos que podríamos clasificar en la siguiente forma:

1. Alteraciones en el número de cromosomas.
 - A. Por aumento en el número de los autosomas. Síndrome de Down, (Mongolismo). Triploidía humana.
 - B. Por aumento en el número de los cromosomas sexuales.
 - a) Síndrome de Klinefelter = (44-XXY - 44-XXX - 44-XXXXY).
 - b) Síndrome Triplo-X. (44-XXX).
 - C. Por disminución en el número de los cromosomas sexuales.
 - a) Síndrome de Turner (Disgenesia gonadal). (44-XO).
 - D. Por aumento en el número de los cromosomas sexuales y de los autosomas.
 - a) Síndrome de Klinefelter y Leucemia.
 - E. Por la existencia de dos o más estirpes celulares diferentes en el mismo individuo.
 - a) Diferentes tipos de Mosaicismo.
 - F. Por falta de concordancia entre el sexo genético y el sexo somático.
 - a) Feminización testicular.
 - b) Hermafroditismo verdadero.

- G. Por alteraciones en la estructura de los cromosomas.
- a) Delección = (Leucemia Mieloidea Crónica).
 - b) Translocación = (Malformaciones congénitas).
 - c) Por aumento en el tamaño de los satélites = (Síndrome de Marfán).

Las diferentes aberraciones cromosómicas que acabamos de mencionar, producen modificaciones somáticas y de la esfera genital por la sobrecarga o la carencia del aporte genético normal. Diferentes síndromes y prácticamente todos los estados intersexuales quedan así explicados.

Mientras que la falta de un cromosoma sexual (Síndrome de Turner: 44-XO) es compatible con la vida, la pérdida de un autosoma dará lugar a un producto no viable, lo que explica también el "aborto genético".

La pérdida de un segmento de un cromosoma (delección) supone también carencia importante de material genético; así el cromosoma Philadelphia, que es un cromosoma 21 incompleto, ha perdido muy probablemente él o los genes que controlan la leucopoesis, y ésto explicaría su presencia como signo diagnóstico importante en la Leucemia Mieloide Crónica.

Los estudios cromosómicos en relación con la acción de las radiaciones, de la carcinogénesis y del envejecimiento son otros filones dignos de explotar en Patología.

Pero además, la Gineco-Obstetricia, la Esterilidad e Infertilidad, la Pediatría, la Hematología, han encontrado en los estudios cromosómicos, la herramienta necesaria para hacer mejores diagnósticos y para aplicar mejores tratamientos. La Patología se han enriquecido al entender mejor la etiopatogenia de muchos padecimientos. La Farmacogenética que trata con las respuestas de las drogas y su modificación por influencias hereditarias, es un capítulo más en el fascinante campo de la Genética. La biotransformación de los medicamentos requiere la acción de muchas enzimas, y puesto que los genes controlan la actividad de cada paso enzimático, las variaciones en la respuesta a las drogas tendrán una base genética.

Para recalcar la importancia de la Genética en la Patología hemos querido presentar en forma sucinta, los capítulos fundamentales que debiera abarcar la Enseñanza de la Genética Humana. Nos hemos abstenido de hacer cualquier digresión de orden filosófico por considerar

que los clínicos a quienes va dirigido este trabajo, gustan de los hechos prácticos.

La Patología que se asomaba a su nivel celular gracias a la Citología y a la Histopatología, llegó con el estudio de los cromosomas a su nivel intranuclear, y con el conocimiento de las Aberraciones Congénitas del Metabolismo, está entrando a su nivel molecular.

Gracias al Mendelismo, será posible, en un futuro que ya hoy comienza a ser realidad, conocer el modo de transmisión y la expresión de muchos padecimientos, lo que permitirá su prevención capacitando al ser que inicia su vida, para vivir armónicamente en relación con su "medio interno" y frente a su medio ambiente.

El hombre, entre todos los animales, tiene en la Genética el instrumento para dirigir y controlar su propia Evolución.

REFERENCIAS

1. Beadle, G. W.: *Science* 129: 1715, 1959.
2. *Diccionario de la Lengua Española*. Real Academia Española. Décimo octava Edición, Madrid, 1956.
3. Garrod Archibald Sir: "*Garrod's Inborn Errors of Metabolism*". London Oxford University Press. New York-Toronto, 1963.
4. Lusitanus Sacutus mencionado por Knox Eugene W.: *Birth Defets*. J. B. Lippincott Co. Philadelphia y Montreal, 1963. Pág. 200.
5. Mendel A. Gregorio: *Experiments in Plant-Hybridization*. "*Classic Paperas in Genetiss*". James A. Peters. Pretice-Hall Biological Science Series, 1959. Págs. 1-14.
6. Tjio, J. H.: *Comunicación Personal*. National Institute of Health, Betthesda, Maryland. U. S. A., Abril 1963.
7. Tjio, J. H. and Levan, A.: *Hereditas*, 42, 1-6, 1956.