

GENERALIDADES DE LA GENÉTICA HUMANA, CONCEPTOS Y MECANISMOS

GENERALIDADES DE LA GENÉTICA HUMANA, CONCEPTOS Y MECANISMOS



GENERALIDADES DE LA GENÉTICA HUMANA, CONCEPTOS Y MECANISMOS

AUTORES

Aspiazu Miranda Elvia Piedad
*Especialista en Biotecnología (Opción
Biología Molecular e Ingeniería Ge-
nética); Magister en Biotecnología;*
Bióloga
elvia.aspiazum@ug.edu.ec

Araujo Silva José Andrés
Médico Cirujano
jaraujo_311@hotmail.com

Basurto Macías Gema Gabriela
Médico Cirujano
gemy_19_06_gb@hotmail.com

Cárdenas Santos Viviana Alexandra
Médico Cirujano
levivi_22@hotmail.com

Carvajal Zambrano Biuthy Lisseth
Médico Cirujano
biuthycarvajal@gmail.com

Chung Lazo Euyin Kimiro
Médico
euyinchung@gmail.com

Delgado Zambrano Héctor Enrique
Médico Cirujano
hectorzam23@hotmail.com

Falcones Centeno Mariana Rosalía
Médico
dra.marianitafc.86@gmail.com

Giler Zambrano Ruth María
Médico Cirujano
ruthgilerzambrano@gmail.com

Villavicencio Romero María Elena
Médico Cirujano
mevr91@hotmail.com



GENERALIDADES DE LA GENÉTICA HUMANA, CONCEPTOS Y MECANISMOS

REVISORES

Nancy Violeta Cajas Flores

Magister en Biotecnología; Especialista en Biotecnología Biología Molecular e Ingeniería Genética; Diploma Superior en Diseño Curricular por Competencias; Diploma Superior en Formulación y Evaluación de Proyectos de Investigación; Bióloga
Universidad de Guayaquil

Maritza del Carmen Berenguer Gouarnaluses

Dra. en Medicina; Especialista de 2 do Grado en Administración de Salud; Master en Ciencias en Urgencias Médicas
Universidad de Ciencias Médicas



DATOS DE CATALOGACIÓN

AUTORES: Aspiazu Miranda Elvia Piedad
Araujo Silva José Andrés
Basurto Macías Gema Gabriela
Cárdenas Santos Viviana Alexandra
Carvajal Zambrano Biuthy Lisseth
Chung Lazo Euyin Kimiro
Delgado Zambrano Héctor Enrique
Falcones Centeno Mariana Rosalía
Giler Zambrano Ruth María
Villavicencio Romero María Elena

Título: Generalidades de la Genética Humana, Conceptos y Mecanismos

Descriptores: Ciencias de la Vida; Genética Humana; Biotecnología; Reproducción Humana.

Edición: 1^{era}

ISBN: 978-9942-787-46-0

Editorial: Mawil Publicaciones de Ecuador, 2019

Área: Educación Superior

Formato: 148 x 210 mm.

Páginas: 274

DOI: <http://dx.doi.org/10.26820/genetica-humana-generalidades>



Texto para Docentes y Estudiantes Universitarios

El proyecto didáctico *Generalidades de la Genética Humana, Conceptos y Mecanismos*, es una obra colectiva creada por sus autores y publicada por *MAWIL*; publicación revisada por el equipo profesional y editorial siguiendo los lineamientos y estructuras establecidos por el departamento de publicaciones de *MAWIL* de New Jersey.

© Reservados todos los derechos. La reproducción parcial o total queda estrictamente prohibida, sin la autorización expresa de los autores, bajo sanciones establecidas en las leyes, por cualquier medio o procedimiento.

*Director General: Mg. Vanessa Pamela Qhispe Morocho

*Dirección Central MAWIL: Office 18 Center Avenue Caldwell; New Jersey # 07006

*Gerencia Editorial MAWIL-Ecuador: Aymara Galanton.

*Editor de Arte y Diseño: Alejandro Plúa

INTRODUCCIÓN

El conocimiento de cualquier campo de la biología tiene incidencia y significado para otros campos de estudio, por ejemplo el gran intervalo de las ciencias al que nos referimos complacientemente y de forma bien atendida que es el de la Genética; en específico la genética Humana: la cual tiene implicaciones no solo en todos los aspectos de la ciencia y en el hombre, sino también en los órdenes cultural, político y social de la actividad humana, además ha influido sobre nuestras ideas acerca de la evolución orgánica; aunque existen inconvenientes para su estudio ya que su objeto de estudio es el hombre y por consiguiente se dificulta la experimentación científica.

No obstante, lo que se conoce acerca de esta valiosa ciencia ha sido de suma utilidad; por lo que la dedicación esmerada de los autores de estos temas se ha desarrollado con alto nivel de interpretación científica que va desde el estudio bien minucioso y detallado de la poderosa biomolécula de ADN, (ácido desoxirribonucleico), así como otro ácido nucleico como el ARN (ácido ribonucleico), transitando por el empleo actual de la Genética la cual permite identificar las causas y mecanismos genéticos que hasta hace poco eran desconocidos, sobre la expresión de numerosos síndromes y enfermedades, que pueden o no, presentar defectos congénitos: al hojear las páginas de este importante producto observarán un orden de secuencia que esperamos sean de su interés.

Los autores

INDICE

CAPÍTULO I	15
CAPÍTULO II	41
CAPÍTULO III	59
CAPÍTULO IV	71
CAPÍTULO V	83
CAPÍTULO VI	97
CAPÍTULO VII	109
CAPÍTULO VIII	135
CAPÍTULO IX	157
CAPÍTULO X	174
CAPÍTULO XI	185
CAPÍTULO XII	201

CAPÍTULO XIII	210
CAPÍTULO XIV	225
CAPÍTULO XV	243
CAPÍTULO XVI	263

CAPÍTULO I

Genética/ Introducción

Nada tiene sentido en biología si no es a la luz de la evolución
Theodosious Dobzhansky



www.mawil.us

La Genética, como ciencia, vio la luz en 1900, con la revelación de las leyes de Mendel basadas en sus estudios en guisantes, y avanzó vertiginosamente en la segunda mitad del siglo XX: desde Watson y Crick, con el descubrimiento de la estructura del ácido desoxirribonucleico (ADN) en 1952, transitando por Lejeune, Tjio y Levan, con sus aportes a la citogenética; hasta la secuenciación del genoma humano en los albores del siglo XXI, que prometía ser un punto de llegada, pero ha resultado punto de partida a la era “ómica”.

Es una disciplina biológica que ha adquirido gran importancia y relevancia durante las últimas décadas del siglo XX. Es así como, en nuestros días, los conocimientos que nacen de su desarrollo influyen en el desarrollo de otras disciplinas biológicas, de la medicina y del avance tecnológico general, afectando incluso la calidad de vida y aspectos éticos del quehacer humano¹⁻².

En la primera mitad del siglo XX la principal causa de morbilidad y de mortalidad fueron las enfermedades infecciosas, así con el descubrimiento de los antibióticos y la mejoría de las medidas higiénico-sanitarias la patología infecciosa ha perdiendo protagonismo en mucho de los países industrializados; como consecuencia a finales del siglo XX, tienen su aparición las enfermedades genéticas o con un claro factor componente genético como una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo occidental; sus efectos, la relevancia de la Genética, ciencia de la herencia y la variación biológica, se hace progresivamente más categórica a medida que las sociedades avanzan en su desarrollo económico; por lo las afecciones genéticas entran a constituir la nueva barrera con la que debe enfrentar a la medicina y la sociedad; dicho esto es menester detenernos a la genética humana³.

GENERALIDADES DE LA GENÉTICA HUMANA, CONCEPTOS Y MECANISMOS

1.1. Genética Humana

La Genética Humana expone el estudio de la herencia con igual ocurrencia en los seres humanos; esta abriga una variedad de campos como: la Genética Clásica, Citogenética, Genética molecular, Biología molecular, genómica, Genética de poblaciones, Genética del desarrollo, Genética médica y el Asesoramiento genético.

Su estudio es fundamental ya que podría responder preguntas concernientes de la naturaleza humana, comprendiendo el desarrollo eficaz para el tratamiento seguro de enfermedades así como la genética de la vida humana².

La genética, en general , intenta dar explicaciones cómo se heredan y se modifican o cambian las características de los organismos vivos; ejemplificamos; forma, la altura de una planta, el color de sus semillas, la forma de la flor; etc., fisiológicas, la constitución de determinada proteína que lleva a cabo una función esencial dentro del cuerpo de un animal, e incluso de comportamiento; en la forma de cortejos antes del apareamiento en ciertos grupos de aves; o la forma de aparearse de los mamíferos, etc.; igualmente, la genética estudia cómo color de los ojos; color de la piel , tipo de pelo, estatura, etc. estas disimiles características se transmiten de padres a hijos, a nietos, etc., y el por qué, varían generación tras generación, partiendo de patrones biológicos⁴.

Esta joven ciencia es una disciplina biológica que progresivamente ha adquirido gran importancia y categoría en las últimas décadas del siglo XX; siendo así como en nuestros días, los conocimientos que afloran de su desarrollo son influyente en el avance de otras disciplinas de nivel biológico; de la medicina y de la avanzada tecnología en general; aunque

en ocasiones afecta incluso la calidad de vida y aspectos éticos del quehacer humano; nombramos las tres áreas generales de la genética:

- Genética clásica.
- Genética molecular.
- Genética de poblaciones y evolución.

1.2. Principios de genética humana

La Genética es un campo tan amplio y complejo, que es de obligado requerimiento acercarse a algunos conceptos básicos para empezar a desarmar toda la estructura que abarca la misma:

Ácidos nucleicos (ADN, ARN): portadores de la información genética. En estudio acerca de la Biología Celular y la reproducción de los organismos se ha evidenciado la importancia de estos en la información genética; en la mayoría de los organismos el ADN constituye el material portador de la información genética, en algunos casos este papel lo realiza el ARN. Por lo que agregamos que:

- La cantidad de ADN de una especie determinada es notablemente constante y no se altera por circunstancias ambientales.
- La cantidad de ADN por célula está en relación por la complejidad de esta, y por tanto por la cantidad de información genética que posee.
- La composición de las partes nitrogenadas del ADN está relacionada de modo directo con la especie del que procede.
- Los ADN de especies muy relacionadas tienen una composición si-

GENERALIDADES DE LA GENÉTICA HUMANA, CONCEPTOS Y MECANISMOS

milar de bases.

El otro Ácido nucleico es el ARN, que presenta diferentes tipos ARN_m (mensajero), ARN_r (ribosomal), ARN_t (transferencia); presenta una sola cadena sencilla de nucleótidos su pentosa es la ribosa; un grupo fosfato y sus bases nitrogenadas; Adenina, Uracilo, Guanina, Citosina.

- ✓ **El GENOTIPO** : Constitución genética de un organismo heredada de sus progenitores; FENOTIPO es cualquier carácter o rasgo observable de un organismo, como su morfología, desarrollo, propiedades bioquímicas, fisiología en la primera mitad del siglo XX y comportamiento. (Clase o tipo de un organismo producido por la reacción de su genotipo con un medio ambiente determinado: Norma o amplitud de reacción)⁵.
- ✓ **El GEN unidad funcional de herencia:** Generalmente es tradicional que se considere que es un segmento de ADN que contiene la información necesaria para la producción de una proteína que llevará a cabo una función específica en la célula; aunque esto es de mayor complejidad ya que existen incalculables elementos del genoma que poseen una función concreta, y no codificando para una proteína, ejemplificamos aquellos que dan lugar a ARN funcionales, (terminales de cadenas) igualmente si es utilizada una denominación más amplia de “gen” o gene como elemento funcional, es de considerar que estos también son genes, muchos de ellos están constituidos por intrones y exones, en los mismos, la única región que es traducida a proteína, es la parte codificante del gen que, son los exones⁵.
- ✓ **El GENOMA material genético de un organismo:** En particular

exclusivo y se hereda generación en generación; siendo el EXOMA la parte del genoma que codifica para las proteínas incluyendo a los exones⁵.

- ✓ **El ADN es la biomolécula** de almacenamiento de la información genética de un organismo; es un ácido nucleico, (ácido desoxirribonucleico); constituido por una secuencia de nucleótidos, asociados a su vez por un grupo trifosfato, un pentosa, nombrado desoxirribosa, y cuatro bases nitrogenadas: Adenina, Guanina (puricas) Citosina, y Timina (pirimidicas). La estructura del ADN es una doble hélice, compuesta por dos cadenas complementarias y anti paralelas y semiconservativo⁵.
- ✓ **CROMOSOMAS:** cuerpos pequeños en forma de bastoncillos en las que se divide la cromatina del núcleo celular en la fase de mitosis, los cuales se dividen a su vez longitudinalmente, dando origen a dos asas gemelas idénticas.

Otros autores alistan que cada uno de los cuerpos en el que se resuelve el núcleo al comienzo de la mitosis y de los cuales deriva el fin de la misma. La constitución química básica de un cromosoma es de ADN, ARN y proteínas. Son denominados según su estructura de localización del centrómero en: Acrocéntricos, Submetacéntricos, Metacéntricos⁵.

- ✓ **ALELOS:** Formas alternativas de un gen que en el mismo locus de cromosomas homólogos segregados durante la meiosis donde el descendiente solo recibe uno de cada par de alelos de ambos progenitores⁵.
- ✓ **HAPLOIDES:** Número cromosómico de un gameto normal, con un solo miembro de cada par de cromosomas. En el hombre es

GENERALIDADES DE LA GENÉTICA HUMANA, CONCEPTOS Y MECANISMOS

igual a 23 (n)⁵.

- ✓ **DIPLOIDE:** Numero de cromosomas en la mayoría de las células somáticas y que es el doble del número de cromosomas de los gametos. En el hombre el número de diploide es de 46 ($2n$)⁵.
- ✓ **HETEROCIGÓTICO:** Individuo que presenta dos alelos diferentes en un determinado locus de un par de cromosomas homólogos⁵.
- ✓ **HOMOCIGÓTICO:** Individuo que posee un par de alelos idénticos en un determinado locus de un par de cromosomas homólogos (Mn o mm)⁵.
- ✓ **PORTADOR:** Individuo heterocigótico para un gen normal y para otro anormal el cual no se expresa fenotípicamente; puede detectarse por medio de algunas pruebas de laboratorio⁵⁻⁶⁻⁷.

Mendel deduce que la herencia depende de unidades discretas de la herencia, llamado genes; por lo que la herencia de los rasgos para los seres humanos tuvo como antecedentes los estudios realizados por Gregor Mendel⁵.

1.3. Tipos de herencia⁷

Los patrones de herencia que siguen los caracteres dentro de las familias están en dependencia de dos factores.

El primero es la localización del gen mutado que produce el rasgo o carácter; gen que puede estar situado en un cromosoma autosómico u ordinario y dar lugar a un patrón de herencia autosómico.

Por otra parte cuando el gen mutado se localiza en los cromosomas sexuales tendríamos un patrón de herencia ligada al sexo o herencia ligada al

cromosoma X, no obstante, como los loci localizado en el cromosoma Y, cuya segregación es conocida, son pocos es resultados aquel termino por otro de mayor precisión, es decir herencia ligada al cromosoma X.

El segundo factor para la clasificación de los patrones de herencia es que los efectos del gen se expresan cuando este se encuentran en una sola dosis, ósea el individuo heterocigótico (Mm) o, para que se presente el efecto del gen, es necesario que se encuentre en doble dosis; homocigótico (MM o mm).

- ✓ **Carácter dominante:** Se expresa tanto en el heterocigótico (Mm), como en el homocigótico (MM).
- ✓ **Carácter recesivo:** Solo se expresa en el homocigótico (mm).

1.4. Herencia autosómica dominante

Los rasgos autosómicos se asocian con un único gen en un autosoma (cromosoma no sexual) llamada “dominante” porque un solo ejemplar heredado de cualquiera de los padres es suficiente para causar la aparición de este rasgo.

A menudo, esto significa que uno de los padres también debe tener la misma característica, a menos que ésta haya aparecido debido a una nueva mutación.

Los criterios para reconocer un patrón de herencia autosómica dominante son⁷:

- ✓ Las personas afectadas posee uno de sus padres afectados, a menos que el gen con efecto anormal sea el resultado de una mutación.

GENERALIDADES DE LA GENÉTICA HUMANA, CONCEPTOS Y MECANISMOS

- ✓ El carácter es transmitido por una persona al 50 % de sus descendencias.
- ✓ Las hermanas y los varones tiene la misma probabilidad de estar afectados
- ✓ Los miembros no afectados de una familia no transmiten el carácter a sus hijos.



La asesoría genética sobre los rasgos o enfermedades autosómicas dominantes requieren de un interrogatorio fehaciente para poder hallar antecedentes familiares y una exploración íntegra de los padres del individuo afectado para la definición si se tratara de una mutación que se ha estado segregando en lo miembro de la familia.

1.5. Herencia autosómica recesiva⁷

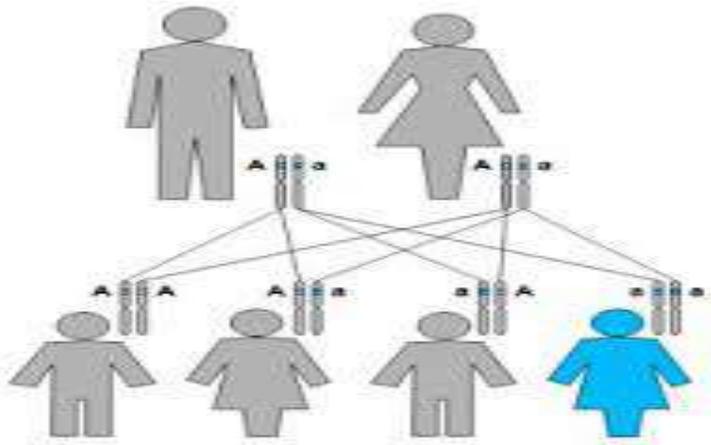
Este carácter autosómico recesivo es un patrón de herencia de un rasgo, enfermedad o trastorno que se transmite a través de las familias; para que un rasgo o enfermedad recesiva sea manifiesto; dos copias del gen (o los genes) responsable de la entidad de ese rasgo, estarán presentes en el genoma del individuo, porque debe heredarse un cromosoma con el gen por-

tador de ese rasgo de los progenitores, dando como resultado un genotipo con dos copias del gen responsable de la aparición del rasgo; es determinada herencia autosómica ya que el gen se encuentra en un cromosoma autosómico; asumiéndose la concepción de que se necesitan dos copias de un gen de dicha característica, muchos individuos son portadores de una enfermedad, aunque una enfermedad o rasgo recesivo puede mantenerse oculto durante varias generaciones antes de expresarse en el fenotipo.

Criterios a tener en cuenta para el reconocimiento de un patrón de herencia autosómica recesivo.

- ✓ Los individuos afectados en la generalidad de los casos son hijos de padres no afectados.
- ✓ Más de un hijo en la familia está afectado y por término medio una cuarta parte de los hermanos del propositus también lo están.
- ✓ Los padres del niño afectado también pueden ser consanguíneos (con parentesco familiar).
- ✓ Los varones y las hembras tiene la misma probabilidad de estar enfermo.

GENERALIDADES DE LA GENÉTICA HUMANA, CONCEPTOS Y MECANISMOS



1.6. Herencia ligada a cromosomas X⁷.

El mapa genético del ser humano está conformado por 23 pares de cromosomas, el par número 23 es el que determina el sexo, por eso se le llama cromosoma sexual y al resto se les llama cromosomas autosómicos, el par de cromosomas número 23 está representado por XY en el varón y XX en la mujer. El cromosoma Y lo aporta el varón mientras que la mujer aporta cromosomas X.

Estos genes ligados al cromosoma X se hayan en el cromosoma sexual X tal como los genes autosómicos, tienen tipos recesivos y dominantes; las alteraciones recesivos ligados a X raramente son observables en mujeres y habitualmente afectan únicamente a hombres debido a que los hombres heredan su cromosoma X así como todos los genes ligados a X de su madre progenitora, los padres prioritariamente transmiten su cromosoma Y a sus hijos varones, por lo que ningún rasgo ligado a X es pasado de padre a hijo; así las mujeres expresan desórdenes ligados a X cuando son homocigóticas (X^hX^h) y (X^HX^H) convirtiéndose en portadoras cuando son heterocigóticas ($X^H X^h$)⁷.

Ejemplificamos un desorden ligado a X la Hemofilia A; es un desorden

en el cual la sangre no coagula eficientemente conjugando a una deficiencia en el factor de coagulación VIII; cuando la herencia dominante ligada a X es manifestado el mismo fenotipo tanto en heterocigóticos como en homocigóticas, al tratarse de herencia ligada a X, es de suponer una falta de herencia hombre a hombre; lo que la hace distinguible de la herencia autosómica; otro ejemplo de un rasgo ligado a X es el Síndrome de Coffin-Lowry, causado por una mutación en un gen que codifica para una proteína ribosomal.

Esta considerada mutación presenta como resultado anomalías óseas y craneofaciales, retraso mental y baja estatura. Es muy esencial alistar que los cromosomas X en las mujeres avalan un proceso conocido como inactivación de X; que es explicado cuando uno de los dos cromosomas X en una mujer es casi totalmente desactivado, que este proceso es necesario que ocurra, ya que, de otra manera las mujeres producirían el doble de las proteínas codificadas por genes en el cromosoma X; este mecanismo ocurre durante la etapa embrionaria.

En personas con desórdenes como trisomía X, en la cual el genotipo presenta tres cromosomas X, y se desactivaran los cromosomas X hasta que sólo quede uno activo. Aportes de investigaciones realizadas expresan que la herencia ligada a Y tiene ocurrencia cuando un gen, rasgo o desorden se transfiere a través del cromosoma Y como estos sólo se encuentran en hombres; los rasgos ligados a Y sólo son transmitidos de padre a hijos por ejemplo el factor determinante de testículos, localizado en el cromosoma Y, identifica y determina la masculinidad de los individuos; además de la masculinidad heredada del cromosoma Y, no se conocen otras características ligadas a Y cromosoma⁷.

GENERALIDADES DE LA GENÉTICA HUMANA, CONCEPTOS Y MECANISMOS

1.7. Patrones no clásicos de herencia mendeliana ⁷

En la generalidad, los caracteres mono genéticos se segregan de acuerdo con los principios de herencia promulgados por Mendel; aunque, un análisis minucioso de algunos trastornos raros y el de las mutaciones a nivel molecular han aportados la presencia de excepciones que deben tenerse en consideración, infiriéndose que en la actualidad se revelan algunos mecanismos no clásicos de herencia mendeliana que provocan afección a la transmisión o la expresión de los trastornos mono genéticos; ellos son: la herencia mitocondrial, el mosaisismos, la impronta genómica y la disomia uniparental por lo que haremos ciertas precisiones al respecto:

1.8. Herencia mitocondrial:

Es un tipo de herencia del sistema genético mitocondrial, localizada en un orgánulo citoplasmático; (mitocondria) la disposición continua de los genes sin nucleótidos intermedios ni intrones y la poliplasmia y el alto número de copias en cada célula proporcionan caracteres genéticos que los diferenciados claramente de los del DNA nuclear. Cada célula contiene entre unas 1 000 y 10 000 copias de mtDNA en dependencia del tejido y, pasando por unos cuantos cientos en los espermatozoides y hasta unas 100 000 en el oocito, conteniendo cada mitocondria entre 2 y 10 moléculas; La Herencia materna.

El mtDNA es heredado por vía materna con un patrón vertical no mendeliano; la madre trasmitiendo su genoma mitocondrial a todos sus descendientes , pero solo las hijas lo llevaran a todos los miembros de la siguiente generación, de generación en generación , debido esto al elevado número de moléculas de mtDNA presentes en los óvulos que se encuen-

tran entre 100 000 y 200 000 copias; comparado con unos pocos cientos presentes en los espermatozoides; aunque las mitocondrias que entran en el óvulo fecundado se eliminan por un proceso activo⁸⁻⁹⁻⁷.

Segregación mitótica. El fenotipo de una línea celular varia durante la división celular ya que las mitocondrias son distribuidas al azar entre las células hijas, por lo que si en una célula coexisten dos poblaciones de mtDNA, una normal y otra mutada (heteroplasmia), a lo largo de las divisiones se originaran tres genotipos distintos: a) homoplásmico para el DNA mitocondrial normal, b) homoplásmico para el DNA mutado y heteroplásmico, igualmente el fenotipo de una célula con heteroplasmia depende del porcentaje de DNA mutado que posea; por lo que si el número de moléculas de mtDNA dañado es relativamente bajo es producida una complementación con las moléculas de DNA normal no manifestándose el defecto genético; ya que cuando el DNA mutado sobrepasa un umbral especifico se manifestará un fenotipo patogénico (efecto umbral), por lo que, si la producción de ATP llegara a estar por debajo de los mínimos necesarios para el funcionamiento de los tejidos, referidos a la producción defectuosa de proteínas codificadas en el mtDNA, es producido el origen de la enfermedad; es bueno acotar que el número de moléculas de DNA es diferente en cada órgano y tejido según dependiendo de la cantidad de energía requerida para su funcionamiento; por esto, preferentemente, los tejidos se afectan son la visión, el sistema nervioso central, músculo esquelético, corazón, islotes pancreáticos, riñón e hígado.

Alta velocidad de mutación. El mtDNA representa una tasa de mutación controlada 10 veces superior a la del DNA nuclear. Este proceso es causado porque en la mitocondria se producen de manera continua radica-

GENERALIDADES DE LA GENÉTICA HUMANA, CONCEPTOS Y MECANISMOS

les de oxígeno, consecuentemente de la oxidación final de los compuestos carbonados, que dañan a un DNA que no está protegido por proteínas; por ello, la variación de secuencias entre individuos de una misma especie es muy grande, llegando hasta unos 70 nucleótidos, así mismo en un individuo se estará generando, a lo largo de la vida, una imperceptible heterogeneidad en el mtDNA, ocurrido esto se ha llegado a la proposición que la disminución en la capacidad respiratoria de los tejidos que ocurre en el envejecimiento es debida a una acumulación de este daño mitocondrial.

Esta acertada teoría tiene sus primeras evidencias en un estudio del grupo de Attardi, el cual proyecta que las mitocondrias se deterioran con la edad a consecuencia de la acumulación de mutaciones. Se precisa que las variaciones de secuencia que existen entre diferentes individuos han resultado muy útiles para los estudios antropológicos, etnológicos y forenses, resultando la base de la hipótesis de que el hombre descende de una mujer que vivió en África hace unos 250 000 años (“Eva mitocondrial”)⁹⁻¹⁰⁻¹¹.

Es considerable comunicar los elementos para identificar este tipo de herencia:

- ✓ Herencia solo a través de la línea materna.
- ✓ Variabilidad en la expresión fenotípica.
- ✓ Ningún varón afectado transmite la enfermedad.
- ✓ Hembras y varones afectados, con ligero predominio masculino.

Las enfermedades mitocondriales son desordenes resultantes de la deficiencia de una o más proteínas localizadas en las Mitocondrias y asociadas en el metabolismo.

Han sido descritas unas 150 mutaciones que finalizan en enfermedades de distinto tipo; estas enfermedades son causadas por mutaciones en el ADN mitocondrial, o por mutaciones en genes nucleares que codifican para proteínas interrelacionadas en el correcto funcionamiento de la mitocondria; las enfermedades mitocondriales proporcionan un mayor daño a las células del cerebro, corazón, hígado, músculos esqueléticos, riñones y del sistema endocrino y respiratorio, debido a que los tejidos con mayor dependencia del metabolismo mitocondrial; aquellos que requieren un mayor aporte energético son los más sensibles a las mutaciones mitocondriales; sin embargo la gravedad y el universo de estas enfermedades están desproporcionados respecto a la contribución del ADN mitocondrial al genoma humano; por lo que alistas algunos tipos de herencias: neuropatía óptica hereditaria de Leber, la epilepsia mioclónica de fibras rasgadas y la encefalopatía mitocondrial. Detenidos en este escabroso aspecto es tributable que, las enfermedades mitocondriales son representativas de un fuerte reto para los médicos debido que su diagnóstico exige del reconocimiento previo de la presentación clínica ya que no existe una característica común para su identificación.

El objetivo de esta importante contribución fue la de realizar una exhaustiva revisión de la literatura mundial sobre el tema para así exponer el estado actual de los elementos del conocimiento sobre el diagnóstico, así como y el manejo de las enfermedades mitocondriales¹².

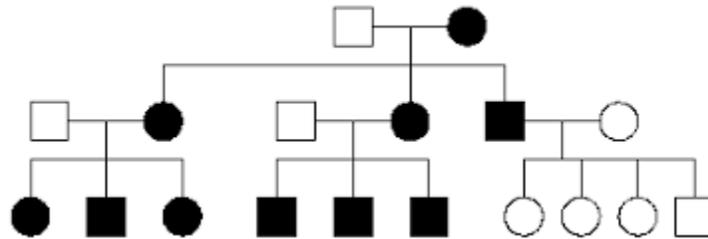


Figura N° 1: Árbol genealógico características de la herencia mitocondrial

1.9. El mosaicismos

Definidos como la presencia en un individuo o en un tejido de al menos dos líneas celulares que difieren desde el punto de vista genético pero, derivan de un mismo cigoto original.

Las mutaciones viables que ocurren en células aisladas, tanto en el ciclo prenatal como posnatal, generan clones de células genéticamente diferentes del cigoto original; por lo que una mutación que afecte la morfogénesis durante el desarrollo embrionario es manifestada como una anomalía segmentaria o desigual dependiendo de la etapa en que ocurre la mutación y el tipo de célula somática en original; igualmente si las células de la línea germinal de la célula somática están presente en las líneas somáticas y germinal, por lo que es transmisible a la descendencia en su forma global y al mismo tiempo da expresada somáticamente en forma de mosaico⁷.

En la generalidad de los casos un trastorno con patrón de herencia autosómica dominante por a una mutación nueva no resulta recurrente entre los hermanos del propositus , aunque existen situaciones en que los padres que son fenotípicamente normales tienen más de un hijo afectado; algunas

de las explicaciones posibles son; la penetrancia reducida y la expresividad variable del defecto: parece ser que el evento conocido como mosaicismo germinal actualmente es la explicación más adecuada y exacta; en este intervalo si durante el desarrollo prenatal temprano en uno de los padres ocurrió una mutación en una célula de la línea germinal o en una célula precursora, persistente en todo sus descendientes, se afectara una proporción de los gametos; ahí que la misma mutación ocurra de modo independiente más de una vez en un grupo de hermanos⁷.

1.10. La impronta genómica

Refiriéndonos a los principios mendelianos un gen autosómico tiene la misma probabilidad de ser transmitido a la descendencia con la independencia del sexo de los progenitores, igualmente una mujer puede transmitir cualquiera de sus dos cromosomas X a sus hijos, sean hembra o varones. Se conoce que considerables trastornos genéticos en la expresión del fenotipo está en dependencia de que el gen se halla heredado de ambos progenitores; por lo que los cromosomas maternos y paternos funcionan de manera diferente, dependiendo estas diferencias que de su origen pudiendo influir en su expresión, conocido como por impronta genómica⁷.

Agendamos ejemplos de impronta genómica; forma grave de la distrofia miotónica heredada de la madre; además del comienzo temprano de la corea de Huntington heredada del padre entre otras⁷.

1.11. Disomia uniparenteral

Es la presencia de una línea celular disómica que contiene los dos cromosomas de un par heredado de un mismo progenitor; explicándose que

GENERALIDADES DE LA GENÉTICA HUMANA, CONCEPTOS Y MECANISMOS

el desarrollo humano normal condiciona que un miembro del par cromosómico es heredado de un progenitor; si el mismo cromosoma está presente de manera duplicada, es descrito como isodisomia; si los dos cromosomas son los homólogos de un progenitor es denominada heterodisomia; ejemplificamos estas anomalías: el síndrome de Prader Willi tiene su origen en la presencia de dos cromosomas maternos y ninguno paterno, así como la hemofilia A transmitida por un padre a su hijo varón, quien heredó los cromosomas X y de su padre sin ningún aporte materna.

1.12. Alteraciones cromosómicas

Son numerosos los trabajos publicados acerca del papel representativo de las anomalías cromosómicas como indicadores diagnósticos de varias enfermedades de origen genético; entre ellas las anomalías cromosómicas clasificados en numéricas y estructurales; las primeras exhibe la pérdida o ganancia de alguno de los cromosomas, y en la segunda es afectada la estructura de los mismos; son perceptibles aproximadamente; 1 de cada 200 recién nacidos vivos, además como en el 5 al 10 % de las muertes perinatales, siendo responsables del 50 al 60 % de los abortos espontáneos tempranamente¹³⁻¹⁴⁻¹⁵⁻¹⁶.

Estas aberraciones cromosómicas numéricas identifican una alteración del complemento cromosómico normal pudiendo dividirse a su vez en dos grupos, según la afectación en su totalidad o solo parcialmente; en las primeras están las poliploidias, caracterizadas por la presencia de un múltiplo exacto de haploide de cromosomas superiora $2n$; observable en el ser humano ya que no son incompatibles con su ciclo de vida, aunque se han encontrado en material de abortos espontáneos y células tumorales;

las mismas representan un fallo en la maduración del óvulo o del espermatozoide, ocasionando que en un gameto no recurra la reducción cromosómica y dé lugar a un individuo triploide ($3n$) por ser fecundado por un gameto haploide normal; así como un error en la división del cigoto; lo que producirá un individuo tetraploide ($4n$)⁷.

En el segundo grupo están las aneuploidías, con un complemento diferente a la cifra del número diploide de cromosomas ($2n + 1$, $2n - 1$), siendo, un múltiplo no exacto del número haploide del cromosoma las causas principales son la no disyunción y el anafase retardado; la primera causa es un fallo en la segregación de los cromosomas homólogos, que ocurre en la primera o segunda división meiótica o en ambas a la vez; resultando una distribución desigual de un par de cromosomas homólogos entre células hijas; así una de estas tiene los dos cromosomas del par y la otra ninguno.

Determinando que al ocurrir la fecundación en el cigoto se presente un número anormal de cromosomas; igualmente cuando la no disyunción se origina en el curso de divisiones meióticas sucesivas o en ambos gametos, se forma así cigotos con un número anómalo de cromosomas solo expresado en el cromosoma X.

Esta ocurre también durante la mitosis, posterior a la formación del cigoto; donde los materiales cromosómicos que no se separan determinan dos líneas celulares; una trisómica y otra monosómica probablemente no viable, a excepción del cromosoma X; sin embargo en el anafase retardado uno de los cromosomas se tarda en ir hacia el polo celular, al terminar la telofase se pierde.

GENERALIDADES DE LA GENÉTICA HUMANA, CONCEPTOS Y MECANISMOS

Las aberraciones estructurales quedan definidas como modificaciones cambiables en la estructura normal de los cromosomas, debido a la rotura de estos, seguida de una reconstitución anormal; roturas que son poco frecuentes, pudiendo ser inducidas por gran variedad de agentes digamos; radiaciones, infecciones virales y productos químicos entre otros, son heredables siempre y cuando sucedan en los cromosomas de las células sexuales ya que originan cariotipos anormales en la siguiente generación.

Las alteraciones estructurales ocurren de manera equilibrada o desequilibrada. En esta última, hay una ganancia o pérdida del material genético, mientras que en la primera, solo existe una redistribución de este.

En los sitios de roturas y nuevas uniones de fragmentos cromosómicos, puede haber daño estructural o funcional permanente de un gen o de solo algunos de ellos. A pesar de que no hay una pérdida visible de material, la aberración puede identificarse como desequilibrada mediante un fenotipo anormal, y confirmar el defecto cromosómico por análisis molecular del ADN⁷.

Se describen diferentes tipos⁷:

- ✓ **Delección:** Pérdida de un fragmento del cromosoma y, por lo tanto, de la información genética en él contenida, por lo que deleciones de grandes porciones son incompatibles con la vida. Puede ser terminal o intersticial y el 10-15 % se deben a alteraciones balanceadas en uno de sus padres.
- ✓ **Duplicación:** Presencia de un fragmento adicional originado por entrecruzamiento desigual en la meiosis, que produce genes con delección

en un cromosoma y duplicación en el otro. Es además, un mecanismo evolutivo.

- ✓ **Inversión:** Reconstitución invertida de un segmento después de una rotura. En el individuo que la porta generalmente no hay expresión fenotípica, pero puede dar lugar a cigotos no viables por error en el apareamiento durante la división celular.
- ✓ **Translocación:** Es la transferencia o intercambio de segmentos entre cromosomas no homólogos, lo que requiere la rotura de ambos con reconstitución anormal. Casi siempre las translocaciones recíprocas no conducen a fenotipo anormal, pero pueden provocar gametos desequilibrados, por lo que implican un alto riesgo de descendencia anormal. En las translocaciones robertsonianas, las roturas ocurren en los centrómeros y por lo general entre dos cromosomas acrocéntricos, y se intercambia brazos cromosómicos enteros.
- ✓ **Inserción:** El fragmento cromosómico roto se inserta en un cromosoma no homólogo. Requiere de tres roturas y es muy rara.
- ✓ **Isocromosoma:** Se debe a un error en la división por el centrómero; se separan los dos brazos en vez de las dos cromátidas. Ocurre con mayor frecuencia en el cromosoma X.

BIBLIOGRAFÍA

1. De León Ojeda Norma Elena. La Genética Clínica, de la observación a su aplicación. Rev Cubana Pediatr . 2014 [citado 2019 Ene 19] ; 86(1): 1-4. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312014000100001&lng=es.
2. Introduccion a la Genetica. 2014 [citado 2019 Ene 6]catarina.udlap.mx/u_dl_a/tales/documentos/ledi/fernandez_v_b/capitulo0.pdf
3. Abrisqueta A J . Perspectivas actuales de la genética Humana. [citado 2019 Ene 08]. Disponible en: http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/rehabilitacion_temprana/perspectivas_actuales_de_la_genetica_humana.pdf
4. La genética: la ciencia de la herencia. [citado 2019 Ene 08] . Disponible en :http://bibliotecadigital.ilce.edu.mx/sites/ciencia/volumen3/ciencia3/125/htm/sec_3.htm
5. Conceptos básicos de Genética: La herencia. [citado 2019 Ene 08] . Disponible en <https://www.canaldeciencias.com/paleoantropolog%C3%ADa-gen%C3%A9tica/>
6. Introducción a la Genética Mendeliana. [citado 2018 diciembre 08] . Disponible en <http://www.biologia.edu.ar/genetica/genet1.htm>
7. Llamos Sierra N . Principio de la Genética Médica. Capítulo 3. En: Roca Goderich. Temas de Medicina Interna / Colectivo de autores. 5. ed. / rev. María E. Noya Chaveco y Noel Lorenzo Moya González.— La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 2017.
8. Sutovsky P, Moreno RD Schatten G. Ubiquitin tag for sperm mitochondria. Nature 1999; 402:371.
9. Solano Abelardo, Playán Ana, López-Pérez Manuel J., Montoya Julio. Enfermedades genéticas del ADN mitocondrial humano. Salud pública . 2001 Abr [citado 2019 Ene 08] ; 43(2): 151-161. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342001000200010&lng=es.
10. Wallace DC. Diseases of the mitochondrial DNA. Annu Rev Biochem 1992; 61:1175-1212.
11. Miquel J. An update of the oxygen stress-mitochondrial mutation theory of aging: Genetic and evolutionary implications. Exp Gerontol 1998; 33:113-126.

12. Pérez Hidalgo M E, Boue Avila A, Boue Avila A, Martínez Cañete M, Cruz Lage L. Actualización sobre el tema de enfermedades mitocondriales. *ccm* . 2015 [citado 2019 Ene 08] ; 19(3): 483-496. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812015000300009&lng=es.
13. Lantigua Cruz A, González Lucas N. Desarrollo de la Genética Médica en Cuba: 39 años en la formación de recursos humanos. *Rev Cubana Genet Comunit*. 2009;3(2y3)
14. Quiñones OL, Quintana J, Mendez LA, Barrios A, Suarez U, García M, Del Sol M. Frecuencias de reordenamientos cromosómicos estructurales acorde a las indicaciones para estudios citogenéticos prenatales y postnatales. *Rev Cubana Genet Comunit*. 2010; 4(3)
15. González García Raúl, Maza Blanes Miguel Ángel, Oliva López Yinet, Menéndez García Reinaldo. Programa de Diagnóstico Prenatal Citogenético mediante la amniocentesis en Minas de Matahambre. *Rev Ciencias Médicas*. 2013 Jun; 17(3): 69-79
16. Blanco Pérez I, Mitjans Torresv S. Miñoso Pérez C, Socarrás Gómez A. Alteraciones cromosómicas diagnosticadas en sangre periférica. *Rev. Ciencias Médicas*., 2013; 17(6):130-139

CAPÍTULO II

Genética poblacional o evolutiva

La problemática de la Genética de Poblaciones es la descripción y explicación de la variación genética dentro y entre poblaciones.

Theodosious Dobzhansky



www.mawil.us

Los estudio de los genes en las poblaciones identificados como genética de poblaciones, ha revelado ser la herramienta preponderante para el estudio de la evolución aunque se informa que tuvo un origen modesto en diferentes artículos y libros teóricos de muchos investigadores en Inglaterra y Estados Unidos en los años 30 del siglo pasado específicamente por R.A. Fisher, S. Wright y J.B.S. Haldane; algunos autores conceptualizan a la evolución como el estudio de los patrones y procesos que han originado el cambio de los organismos en el tiempo y espacio, siendo resultado de las fuerzas evolutivas Selección Natural y Variación Hereditaria que operan sobre la variación genética por mucho tiempo; proceso evolutivo ha provocado tanto la adaptación a el llamado ajuste de los organismos a su medio ambiente así como la gran diversidad de especies que existen y han existido en la tierra (n millones de especies!)¹.

Ampliando la definición de la Genética de Poblaciones es concebida como la rama de la genética General cuya dirección es la descripción de la variación y distribución de la frecuencia alélica para dar explicación a los fenómenos evolutivos, embrocándose así definitivamente dentro del campo de Biología Evolutiva; por ello se, define a una población como un grupo de individuos de la misma especie, que están aislados reproductivamente de otros grupos afines; grupo de organismos que comparten el mismo hábitat relacionándose entre sí en un espacio dado y se reproducen entre ellos; estas están sujetas a cambios evolutivos en los que subyacen cambios genéticos, influidos por fuerza evolutivas como la variación hereditaria y la selección natural y factores como, la deriva genética, el flujo genético, la mutación y la recombinación genética así como la especiación y la micro evolución .

GENERALIDADES DE LA GENÉTICA HUMANA, CONCEPTOS Y MECANISMOS

Evolucionistas de la generación del insigne Dr. Vicente Berovides; conceptualizan a la población, como la unidad básica de la Evolución.

Esta la existencia de la genética de poblaciones de caracteres cualitativos como la genética de poblaciones de caracteres cuantitativos que estudian el basamento genético de la variación fenotípica entre individuos de una población; la genética de poblaciones esta interrelacionada con las frecuencias de alelos y genotipos; y la genética cuantitativa está centrada en caracteres continuos a nivel morfológico estudiando las formas en que la variabilidad genotípica individual y el medio ambiente hacen contribución a las variaciones fenotipos.

Es referido que la genética de poblaciones está en dependencia de modelos matemáticos, permitiéndose hacer predicciones; por ello los genetistas elaboran modelos matemáticos abstractos incorporando los efectos de la selección, deriva genética, flujo génico y mutación teniendo en cuenta la dinámica de la frecuencia génica; partiendo de estos modelos llegan a conclusiones sobre los pertinentes patrones de la variabilidad genética en las poblaciones reales, luego sus conclusiones son testeadas empíricamente²⁻³⁻⁴.

Es de dedicación productiva acercarnos a los siguientes términos:

2.1. La selección natural

Es la correspondencia entre la correlación entre la variación en el fenotipo y el éxito reproductivo, interpretado como, en el número de descendientes que un individuo aporta durante toda su vida a la siguiente genera-

ción; por lógica la selección que favorece a un alelo dominante producirá cambios evolutivos con mayor rapidez a que la selección que produce un alelo recesivo; por lo que la usual condición para que la selección natural suceda es la mera presencia de variación entre los individuos para un carácter en particular; así expresado, por lo que si un carácter no varía entre los individuos, no podrá correlacionarse con las diferencias en el éxito reproductivo por lo que consecuentemente, el carácter no podrá ser vinculo de selección natural; cuantificar la variación del carácter entre individuos, la variación individual es el primer paso para estudiar algún proceso de selección natural, dentro de una especie en particular²⁻³⁻⁴.

El segundo paso es identificar si esa variación individual del carácter dado es heredable; siendo esta heredabilidad (h^2) del carácter una condición para observar si el carácter sujeto a selección natural resulta en algún cambio evolutivo a largo plazo en dependencia del tiempo de ocurrencia entre una generación y la siguiente. La heredabilidad de un carácter está regulada por la interacción del número de loci; el grado de dominancia así como los efectos epistáticos y pleiotrópicos⁵⁻⁴.

Para mayor comprensión acerca de la heredabilidad es necesario dar explicación previade algunos términos.

Si la selección natural ocasiona cambios evolutivos en la población, se explica que esos cambios evolutivos ocurrieron como respuesta a la selección natural; esta es categorizada como el producto de la heredabilidad y la intensidad de la selección; por lo que la intensidad y la respuesta a la selección se estima la intensidad de la selección, se considera la diferencia entre el valor medio del carácter de todos los progenitores potenciales

GENERALIDADES DE LA GENÉTICA HUMANA, CONCEPTOS Y MECANISMOS

de la población así como y el valor medio del carácter de los padres seleccionados (por ejemplo, los que lograron reproducirse o se reprodujeron más exitosamente). La respuesta a la selección es la diferencia entre la media de las crías de los padres potenciales y la media de las crías de los padres seleccionados⁴.

2.2. Deriva genética

Manifestada como un cambio en las frecuencias alélicas de una población dada, ocurre de generación en generación concebida al azar; con exactitud, la deriva génica es un cambio provocado por un error de muestreo en la selección de los alelos para la posterior generación, partiendo del conjunto de genes de la generación actual; la misma puede ocurrir en poblaciones de todos los tamaños; sin embargo sus efectos son más fuertes en las poblaciones pequeñas; diferenciándose de la selección natural que, no toma en cuenta el beneficio o el daño que un alelo ocasiona a su portador; significando esto que un alelo ventajoso pueda desaparecer o bien que un alelo ligeramente perjudicial pueda fijarse en la población, comúnmente por azar; porque un alelo beneficioso o perjudicial está sujeto a la selección natural así como a la deriva; pero una deriva fuerte como la existente en una población muy pequeña provocando la fijación de un alelo perjudicial o la pérdida de uno beneficioso⁵⁻⁶.

Darwin C Cito (...) la diferencia entre la selección natural y la deriva génica radica en que la primera es direccional, mientras que la segunda es aleatoria; un aspecto importante de la evolución⁷.

La deriva génica posee el efecto de disminución de la variabilidad genética; pero hay un evento que lo hace de una manera más estricto que es

el efecto fundador; es saludable acotar la siguiente reseña; si un pequeño grupo de individuos sale en una oleada migratoria desde una población grande con el objeto de fomentar una nueva comunidad; muy pocos de los alelos de la población parental están representados en ese pequeño grupo humano, nuevamente similar a un error de muestreo. Coincidencias entre los genetistas agendan que el patrón global de poblamiento de los seres humanos consistió en una gama de fisiones poblacionales que produjeron efectos fundadores; posteriormente las poblaciones en aislamiento experimentaron fuerzas diferenciadoras adicionales la deriva génica y la selección natural; por último y eventualmente, muchas de esas poblaciones han vuelto a juntarse en oleadas migratorias subsecuentes originándose mezclas⁸⁻⁹.

Cuando el tamaño de una población se reduce radicalmente; por sucesos como los desastres naturales; terremotos, inundaciones, incendios pueden disminuir una población; matar a la mayoría de los individuos y dejando solo a un puñado aleatorio de sobrevivientes nos referimos al efecto de cuello de botella que explica que las frecuencias alélicas en este grupo son muy diferentes a las de la población anterior al desastre, donde algunos alelos pueden haber desaparecido totalmente; así la población más pequeña será más susceptible a los efectos de la deriva génica durante generaciones, hasta que sus números vuelvan a la normalidad, provocando potencialmente la pérdida de más alelos.

El efecto fundador citamos otro ejemplo extremo de deriva; ocurriendo cuando un pequeño grupo de individuos se separa de una población más grande para el establecimiento de una colonia, esta queda aislada de la población original, con la posibilidad de que los individuos fundadores

GENERALIDADES DE LA GENÉTICA HUMANA, CONCEPTOS Y MECANISMOS

no sea representativa de toda la diversidad genética de la población original; exhibe esto que los alelos en la población originalmente fundada tengan frecuencias diferentes de las de la población original, y algunos alelos pudieran haberse perdidos en su totalidad; este efecto fundador es semejante al efecto del cuello de botella; aunque ocurre mediante un mecanismo diferente la colonización en lugar de la catástrofe¹⁰.

2.3. El flujo genético

Cuando ocurre la transferencia de alelos de genes de una población a otra debido a diferentes factores como la movilidad, comúnmente se manifiesta entre la misma especie, formándose híbridos así; cuando el caso es contrario al proceso de flujo genético entre especies se le denomina transferencia horizontal; el mismo explica la forma de transmisión genética entre generaciones, influyendo de forma determinante en la distribución de la variación genética dentro y entre poblaciones, alrededor del tamaño efectivo poblacional y sobre el grado en el que las poblaciones se subdividen por la selección natural o a la deriva genética¹⁰⁻¹¹.

2.4. La mutación¹²

Es de obligada gestión para la correcta definición de mutación partir del conocimiento de que el material hereditario es el ADN además de la propuesta de la Doble Hélice para la explicación de la estructura del material hereditario (Watson y Crick, 1953); expresaríamos que una mutación es cualquier cambio en la secuencia de nucleótidos del ADN; es de asegurar que la mutación es la fuente primaria de variabilidad genética en

las poblaciones, M que la recombinación al crear nuevas combinaciones originados de las generadas por la mutación, es la fuente secundaria de variabilidad genética.

2.5. Mutación somática y mutación en la línea germinal

- **Mutación somática:** Son las que afecta a las células somáticas del individuo; consecuentemente provocan individuos mosaico que tienen dos líneas celulares diferentes con distinto genotipo; cuando una célula sufre una mutación todas las células derivadas de ella por divisiones mitóticas heredarán la mutación (herencia celular); por lo que un individuo mosaico generado por una mutación somática tiene un grupo de células con un genotipo diferente al resto; así cuanto antes se haya manifestado la mutación en el desarrollo del individuo es mayor la proporción de células con distinto genotipo. Supuestamente de que la mutación se hubiera dado después de la primera división del cigoto en estado de dos células, la mitad de las células del individuo adulto expresarían un genotipo y la otra mitad otro distinto; aunque las mutaciones que afectan solo a las células de la línea somática no son transmitida a la siguiente generación.
- **Mutaciones en la línea germinal:** Estas afectan a las células productoras de gametos (óvulos y espermatozoides), donde aparecen gametos con mutaciones; estas se transmiten a la siguiente generación teniendo una mayor relevancia desde el punto de vista evolutivo.

GENERALIDADES DE LA GENÉTICA HUMANA, CONCEPTOS Y MECANISMOS

- **Niveles mutacionales:** Esta es una tipología de las mutaciones basada en la cantidad del material hereditario afectado por la mutación: mutación génica, mutación cromosómica, mutación cromosómica.
- **Mutaciones génicas.** Son las que alteran las secuencias de nucleótidos de ADN correspondiente a los genes. Mutación que afecta a un solo gen. Ejemplo Enanismo acondroplásico, Sickleemia o anemia falciforme, Albinismo ocular.

Pueden llevar a la sustitución de aminoácidos en las proteínas resultantes.

- ✓ **Sustituciones de bases:** cambio o sustitución de una base por otra en el ADN.
- ✓ **Transiciones:** cambio de una purina (Pu) por otra purina, o bien cambio de una pirimidina (Pi) por otra pirimidina.
- ✓ **Transversiones:** cambio de una purina (Pu) por una pirimidina (Pi) o cambio de una pirimidina (Pi) por una purina (Pu).
- ✓ **Inserciones o adiciones y deleciones de nucleótidos:** se trata de ganancias de uno o más nucleótidos (inserciones o adiciones) y de pérdidas de uno o más nucleótidos (deleciones). Tienen como consecuencia cambios en el cuadro o pauta de lectura cuando el número de nucleótidos ganado o perdido no es múltiplos de tres.
- ✓ **Duplicaciones:** consiste en la repetición de un segmento de ADN del interior de un gen.
- ✓ **Inversiones:** un segmento de ADN del interior de un gen se invierte, para ello es necesario que se produzcan dos giros de 180°, uno para invertir la secuencia y otro para mantener la polaridad del

ADN.

- ✓ **Transposiciones:** un segmento de un gen cambia de posición para estar en otro lugar distinto del mismo gen o en otro lugar del genoma.
- ✓ **Mutación cromosómica**¹³: Son modificaciones en el número total de cromosomas, o según las fallas que se presentan en las copias de ADN. Mutación que afecta a un segmento cromosómico que incluye varios genes. Además cambios en la estructura de los cromosomas alteraciones en el ordenamiento de los genes.

Se han clasificado las mutaciones cromosómicas en estructurales y numéricas dependiendo si afectan a la estructura de los cromosomas o al número de ellos.

Estructurales:

- ✓ Variación en el número de los genes:
 - **Deleciones:** Es cuando falta un fragmento del cromosoma. Ejemplo: Síndrome de Angelman (deleción en el cromosoma 15).
 - **Duplicaciones:** Se duplica parte del cromosoma.
- ✓ Variación en la disposición de los genes
 - **Translocación:** es cuando se une una parte de un cromosoma a otro no homólogo.
 - **Inversión:** Es cuando una parte del cromosoma gira sobre sí mismo y se sitúa en otra parte de el mismo.

GENERALIDADES DE LA GENÉTICA HUMANA, CONCEPTOS Y MECANISMOS

Numéricas:

- ✓ Variación en el número de juegos cromosómicos.
 - Haploidia: Son las que provocan una disminución en el número de juegos de cromosomas.
 - Poliploidia: Consiste en el aumento del número normal de juegos de cromosomas.
- ✓ Variación en el número de cromosomas:
 - Aneuploidia: Son lo que afecta solo a un número de ejemplares de un cromosoma o más, pero sin llegar a afectar el juego completo.

Mutación genómica: Mutación que afecta a cromosomas completos (por exceso o por defecto) o a juegos cromosómicos completos. Además afectan el número de cromosomas de los organismos.

- Aneuploidia: pérdida o ganancia de uno, dos o tres cromosomas. Son lo que afectan solo a un número de ejemplares de un cromosoma o más, pero sin llegar a afectar el juego completo.
- Poliploidia: Consiste en el aumento del número normal de juegos de cromosomas. Ejemplo Trisomia del par 21 (Síndrome de Down), Síndrome de Klinefelter (síndrome 47 x-x-y).

2.6. Mutación espontánea e inducida

- ✓ **Mutación espontánea:** se produce de forma natural o normal en los

individuos.

- ✓ **Mutación inducida:** se produce como consecuencia de la exposición a agentes mutagénicos químicos o físicos.

Recombinación genética¹⁴: Formación de nuevos genotipos a partir de otros pre existentes.

El concepto de recombinación se emplea en el ámbito de la biología para referirse al fenómeno que tiene lugar cuando, en la descendencia, aparece una combinación genética que no se encontraba en los progenitores.

La recombinación implica que una hebra de ADN o de ARN se divide y se vincula a una molécula de un material genético que resulta diferente. Esto hace que los descendientes dispongan de una combinación genética que resulta distinta a la de sus padres.

Dicha particularidad, de acuerdo a la biología evolutiva, aporta ciertas ventajas a los organismos, permitiendo que eviten mutaciones que resultan dañinas.

Existen diferentes clases de recombinación. La recombinación general u homóloga ocurre en la meiosis I, más precisamente su profase, y tiene lugar en aquellas secuencias de ADN que son muy parecidas entre sí pero que no resultan iguales.

La recombinación no homóloga, en cambio, acontece entre secuencias que no cuentan con una relación de homología.

GENERALIDADES DE LA GENÉTICA HUMANA, CONCEPTOS Y MECANISMOS

En concreto, podemos determinar que este tipo de recombinación no es precisamente frecuente en lo que son las levaduras y aún menos en las procariotas. Por el contrario, hay más probabilidad de que aparezcan en lo que son las células de mamíferos.

Sobre esta misma no homóloga, merece la pena conocer otros datos de interés tales como estos:

- También recibe el nombre de unión de extremos no homólogos.
- Se identifica con las siglas NHEJ.
- Su término se considera que fue acuñado en la década de los años 90, concretamente en el año 1996, por Moore y Haber.
- Se considera que está presente y conservada en lo que son todos y cada uno de los reinos de la vida, aunque, como hemos matizado antes, en algunos es raro y poco habitual que pueda aparecer.
- Se establece que cuando la misma surge a través de una forma que no es apropiada puede dar lugar a que se hagan presentes desde sellos de células cancerosas a otras situaciones igualmente graves y que requieren especial atención.

La recombinación específica de sitio, por su parte, se produce por una rotura de sectores de homología específica de un par de secuencias de ADN diferentes o que forman parte de una misma molécula.

La noción de recombinación también aparece en otras cuestiones vinculadas a la biología. La frecuencia de recombinación, en este sentido, es

un indicador que revela la distancia existente entre dos loci (es decir, entre dos posiciones de un cromosoma).

Nódulo de recombinación, por último, es el sitio donde tiene lugar el entrecruzamiento de cromosomas de tipo homólogo. Estos nódulos están incluidos en los complejos sinaptonémicos.

De la misma manera, no podemos pasar por alto tampoco la existencia de lo que se conoce como recombinación somática o reordenación. Bajo esta denominación se encuentra un mecanismo que tiene lugar dentro de lo que es el conjunto de los linfocitos de tipo B, concretamente en lo que tiene que ver con su desarrollo. Permite que se den forma a los llamados segmentos génicos, que pueden relacionarse de un sinfín de maneras diferentes y toda esa variedad es lo que recibe el nombre de diversidad combinatorial.

BIBLIOGRAFÍA

1. Eguiarte L E., Aguirre-Liguori J A., Jardón-Barbolla L, Aguirre-Planter E, Souza V. Genómica de Poblaciones: Nada en evolución va a tener sentido si no es a la luz de la Genómica, y nada en Genómica tendrá sentido si no es a la luz de la evolución. TIP . 2013 [citado 2019 Ene 09] ; 16(1): 42-56. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1405-888X2013000100005&lng=es.
2. Falconer, D. S. Introduction to Quantitative Genetics. 1989 Longman, 3a. ed. Londres.
3. Arnold, S. J. “The Microevolution of Feeding Behavior”, en Foraging Behavior : Ecological, Ethological and Psychological Approaches. A. Kamil y T. Sargent (eds.). Garland Press, N. Y. pp. 409-453. 1981^a
4. Manjarrez Silva J. Selección natural, genética cuantitativa y evolución en culebras. Ciencia Ergo Sum 2001[citado 2019 Ene 09]; 8(1). Disponible en : <https://www.redalyc.org/pdf/104/10402007.pdf>
5. Deriva genética,. Enciclopedia Colaborativa Cubana. [citado 2019 Ene 09]. Disponible en : https://www.ecured.cu/Deriva_gen%C3%A9tica
6. Herrera-Paz E F . La genética de poblaciones y el origen de la diversidad humana. 2013 [citado 2019 Ene 09]. Disponible en : <https://www.researchgate.net/publication/260145736>
7. Darwin C. On the Origin of Species by Means of Natural Selection, or the Preservation of Favoured Races in the Struggle for Life. London: John Murray; 1859.
8. Cavalli-Sforza LL, Edwards AW. Phylogenetic analysis. Models and estimation procedures. Am J Hum Genet. 1967; 19:233–257.
9. Herrera-Paz E F . La genética de poblaciones y el origen de la diversidad humana. 2013 [citado 2019 Ene 09]. Disponible en : <https://www.researchgate.net/publication/260145736>
10. Gravel, S., S. . Population Genetics Models of Local Ancestry». Genetics 1202. 2012 (2): 4811 doi:10.1534/genetics.112.139808
11. L Herguedas. Flujo genético, demografía y variabilidad Genética en una conífera Mediterránea emblemática, el pino negral o Rodeno. 2009. [citado 2019 Ene 09]. Disponible en : <https://uvadoc.uva.es/bitstream/10324/108/1/TESIS35-091211.pdf>

12. McClintock B , Muller H J . La Mutacion . [citado 2019 Ene 09]. Disponible en: <https://www.ucm.es/data/cont/media/www/pag-56185/11-La%20mutaci%C3%B3n.pdf>
13. Mutaciones cromosómicas . [citado 2019 Ene 09]. Disponible en :<https://webs.ucm.es/info/genetica/grupod/mutacionescro/mutacionescrosomicas.htm>
14. Pérez Porto J , Merino. Publicado M . Definición de recombinación. 2014 [citado 2019 Ene 09]. Disponible en (<https://definicion.de/recombinacion/>

CAPÍTULO III

Genética cuantitativa



www.mawil.us

El desarrollo teórico de la genética cuantitativa tiene casi un siglo, y se basa en los trabajos que Fisher, Wright y Haldane desarrollaron durante el primer tercio del siglo XX. Estos autores lograron la armonización de las teorías desarrolladas por las dos escuelas que existían a comienzos del siglo XX. Por un lado la denominada escuela experimental o mendeliana liderada por Bateson y sus seguidores, que se ocupaba de los caracteres de herencia simple y naturaleza cualitativa, considerada por esta escuela como la única herencia con relevancia evolutiva. Para esta escuela, las pequeñas diferencias entre individuos no eran de naturaleza genética sino ambiental. La otra escuela, con enfrentamientos con la anterior calificados por muchos como agrios, fue la escuela estadística obiométrica liderada por Galton y sus seguidores, Weldon, quien llegó a dudar de la universalidad de las hipótesis de Mendel, y Pearson cuyo objetivo eran los caracteres de distribución continua, como el peso o la estatura, caracteres en general de herencia compleja. Para esta escuela las diferencias hereditarias eran básicamente cuantitativas y continuas, negando la necesidad de la existencia de los genes como entidades discretas¹.

La genética cuantitativa se dedica al estudio de rasgos continuos (ejemplificando, la altura o el peso y sus mecanismos subyacentes); considerada una extensión de la herencia mendeliana simple en la que el efecto combinado de los muchos genes subyacentes resultantes de en una distribución continua de valores fenotípicos; esta no se limita a los rasgos continuos, sino a todos los rasgos que son conjugados por muchos genes.

Esto incluye:

- Rasgos continuos que son cuantitativos; con un rasgo fenotípico continuo; frecuentemente son poli génicos, además se ven influen-

GENERALIDADES DE LA GENÉTICA HUMANA, CONCEPTOS Y MECANISMOS

ciados significativamente por los efectos ambientales.

- Rasgos merísticos u otros números ordinales que se expresan en números enteros, como el número de hijos, o el número de cerdas en una mosca de la fruta. Estas características pueden ser tratadas como rasgos aproximadamente continuos como rasgos umbral.
- Algunos rasgos cualitativos son tratados como si tuvieran una base cuantitativa subyacente, expresados como un rasgo umbral (o múltiples umbrales). Algunas enfermedades humanas (por ejemplo, la esquizofrenia) han sido estudiadas de esta manera².

Se puede mencionar aspectos de la genética cuantitativa que lo diferencia de la cualitativa:

- Caracteres determinados por muchos genes pequeños o poli genes, c/u /efecto pequeño y aditivos.
- Variación Continua: clases fenotípicas que forman un espectro métrico continuo.
- Gran influencia ambiental.
- Se analizan las poblaciones y el paso de una generación a otra como consecuencia de los cruzamientos realizados en toda la combinaciones posibles.
- El análisis genético se realiza mediante estimaciones estadísticas de los parámetros de la población como la Media y la varianza.

Aunque la genética cuantitativa se sustenta en los mismos principios

que la genética de poblaciones la imposibilidad de identificar individualmente a los genes hace inaplicables los métodos utilizados en la genética mendeliana. Por esta razón, los individuos resultan poco informativos, y es necesario analizar grupos más numerosos de ellos¹.

En la genética de poblaciones se estudiaron las propiedades genéticas de una población analizando las frecuencias génicas y genotípicas. Lo que se pretende en genética cuantitativa es conectar estas propiedades, expresadas en términos de frecuencias, con diferencias cuantitativas observables entre individuos para caracteres métricos. Para ello será necesario expresar la medida del carácter cuantitativo en unidades métricas (gramos, litros, centímetros, etc.), esta medida es el valor, y este valor observado cuando se mide el carácter en un individuo es el valor fenotípico de dicho individuo para ese carácter¹.

Así, como hemos comentado anteriormente, lo que nos vamos a encontrar habitualmente es con variables que se ajustan a una distribución normal, los parámetros que definen dicha distribución son la media, y la desviación típica o su cuadrado, la varianza. La estimación de medias, varianzas o covarianzas estarán basadas en las medidas de estos valores fenotípicos¹.

3.1. Principios de la genética cuantitativa¹.

Existen características que no se pueden clasificar fácilmente en clases fenotípicas concretas, sino que forman un espectro o gama de fenotipos los cuales se combinan imperceptiblemente entre sí, uno con otro (variabilidad continua). Ejemplos de caracteres cuantitativos

GENERALIDADES DE LA GENÉTICA HUMANA, CONCEPTOS Y MECANISMOS

podemos citar tanto en el área productiva (animal y vegetal) como en la médica; los caracteres económicamente importantes como son la altura de las plantas, la producción de granos por hectárea, el tiempo de maduración, producción de litros de leche, peso, estatura, entre muchos más; son caracteres cuantitativos que presentan una variabilidad continua; dependiendo su análisis más de la medición que de la enumeración.

Cuando se analizan caracteres cuantitativos, se ve un aumento del número de clases fenotípicas y una pérdida de la relación univoca entre genotipo y fenotipo, dada en una herencia codominante dada por un solo gen con dos alelos. A mayor número de loci cuantitativos implicadas, aparecerá un número mayor de clases fenotípicas en la generación F2 en proporciones más complejas. Para ello existen relaciones entre la proporción de individuos que se encuentran en las clases extremas.

El cálculo de las clases fenotípicas, viene calculado por $2n + 1$, donde n es también el número de genes implicados.

Proporción de la F1 tan extrema como cada padre, según el número de genes que determinan un carácter cuantitativo.

Número de pares de genes que intervienen	Proporción de la F2 tan extrema como los padres
1	1-4
2	1-16
3	1-64
5	1 de 1.024
6	1 de 4.096

7	1 de 16.384
8	1 de 65.536
9	1 de 262.144
10	1 de 1.048.576

La principal diferencia que existe entre los caracteres cualitativos y los cuantitativos, se basa en el número de genes que contribuyen a la variabilidad fenotípica y el grado de modificación del fenotipo por factores ambientales (entiéndase por ello todo lo que no es genético). Los caracteres cuantitativos son codificados por muchos genes (quizá de 10 a 100 o más) lo que denominaremos herencia poli génica. Cada gen, a través de sus alelos contribuye al fenotipo con tan pequeña cantidad, que sus efectos individuales no pueden ser detectados por los métodos mendelianos reconocidos.

Por otra parte, existe una influencia ambiental en la expresión de estos caracteres a lo que se menciona como herencia multifactorial, debido a que su expresión depende tanto de factores genéticos como ambientales.

La distribución de las observaciones fenotípicas tiene un comportamiento que se asemeja a la curva normal (campana de Gauss). El análisis de los caracteres cuantitativos se lleva a cabo por métodos estadísticos, a través de medidas de tendencia central y medidas de dispersión, como las ejemplificadas en la tabla siguiente:

GENERALIDADES DE LA GENÉTICA HUMANA, CONCEPTOS Y MECANISMOS

Medida de tendencia central	<ul style="list-style-type: none">• Media
Medida de dispersión	<ul style="list-style-type: none">• Varianza,• Desvio Estándar,• Coeficiente de variación.

Las mediciones que se realizan en una población sobre un determinado carácter sirven para el cálculo de la varianza fenotípica (V_f) o sea la variación observable y medible es la variación fenotípica. La V_f consta de dos componentes, la variación en los gen que determinan la característica (Varianza genética - V_g) y la variación dada por el ambiente (Varianza fenotípica - V_f).

$$V_f = V_g + V_a$$

A su vez la varianza genética tiene distintos componentes en relación a la interacción tanto intraalelica (alelos del mismo gen) como interalelica (alelos de distinto gen).

La varianza genotípica se divide en varianza aditiva (V_a), varianza dominante (V_d) y varianza de interacción (V_i). La varianza aditiva de valores reproductivos es la componente más importante de la varianza genotípica por cuanto es la causa principal del parecido entre parientes, la principal determinante de las propiedades genéticas de la población y de la respuesta de ésta a la selección. Asimismo el único componente que puede ser estimado directamente a partir de observaciones realizadas en la población.

Por eso en la práctica, la partición importante es V_a sobre el resto de los componentes de la varianza genética, se expresa mucho más convenientemente como el cociente V_a/V_f llamado heredabilidad en sentido estricto, parámetro que se analizara en el siguiente apartado.

3.2. Heredabilidad

Es una propiedad de las poblaciones y no de los individuos, y se estima como un parámetro estadístico, es la proporción de la varianza fenotípica que es originada por varianza genética aditiva. En otros términos es la cantidad de variación fenotípica que se atribuye a la variación genética y no a la variación ambiental³⁻⁴⁻⁵.

Se define como la proporción de variancia total que es atribuible a los efectos medios de los genes y esto es lo que determina el grado de parecido genético entre parientes. Se expresa por la fórmula:

$$H^2: V_g / V_f$$

Que se define como heredabilidad en sentido amplio.

Teniendo en cuenta lo expresado anteriormente, si se considera solamente la variancia aditiva:

$$h^2: V_a / V_f$$

Tenemos la heredabilidad en sentido estricto.

El valor de heredabilidad varía entre 0 y 1, denotando el valor 0 una alta incidencia ambiental, mientras que una heredabilidad cercana a 1 indica

GENERALIDADES DE LA GENÉTICA HUMANA, CONCEPTOS Y MECANISMOS

gran componente genético en la determinación de la característica analizada. La siguiente tabla muestra las consideraciones según los valores de heredabilidad.

VALOR	CONSIDERACION
0 -0,25	Baja
0,25 -0,50	Media
0,50 -1	Alta

BIBLIOGRAFÍA

1. Cañón J .Introducción a la genética cuantitativa [citado 2019 Ene 09]. Disponible en http://webs.ucm.es/info/genetvet/Tema_1.pdf
2. Genética cuantitativa[citado 2019 Ene 09]. Disponible en : https://www.fenotipo.com/genetica_cuantitativa
3. Manjarrez Silva J . Selección natural, genética cuantitativa y evolución en culebras. CIENCIA ERGO SUM. 2000. 8 (1) ,
4. Falconer, D. S. Introduction to Quantitative Genetics. Longman, 3a. ed.Londres. (1989).
5. Genética cuantitativa 2015 [citado 2019 Ene 15]. Disponible en: <https://genetica-bioterio.wordpress.com/genetica-cuantitativa/>

CAPÍTULO IV

Epidemiología genética



www.mawil.us

Se acepta que, en la definición habitual y clásica, la Epidemiología se refiere al “estudio de la distribución, los determinantes y el control de los estados y de los eventos poblacionales relacionados con la salud”¹⁻⁹.

Cuando se desarrolló el proyecto del “genoma humano”, a este concepto se le embrico la palabra genética, comenzándose a hablar de “epidemiología genética”, siendo su pretensión el estudio de la arquitectura genética de las enfermedades complejas. Con los avances en la tecnológica y el conocimiento biológico que subyace en la acción de los genes, podríamos decir que epidemiología genética es la labor que hacen aquellos que investigan las consecuencias sobre la salud de las variantes genéticas que se mantienen y continúan desarrollándose¹.

En el marco de las observaciones anteriores, la Epidemiología Genética es una disciplina relativamente reciente que estudia la interacción entre los factores genéticos y ambientales que dan origen a las enfermedades del ser humano. Valiéndose de marcadores genéticos desarrollados a través de la Biología Molecular, de complejos algoritmos almacenados en computadoras y de amplias bases de datos, la epidemiología genética se ha desarrollado notablemente durante los últimos 10 años².

Basada históricamente sobre presupuestos teóricos, metodologías y objetivos diferentes, genética y epidemiología, son coincidente en la actualidad en el estudio de la distribución de la enfermedad en la población y la formulación de estrategias de intervención para su modificación; esta convergencia de Epidemiología y Genética se produce, de forma prioritaria, en el estudio de las enfermedades crónicas y ante este hecho se ha recordado la confluencia del higienismo y la bacteriología del siglo XIX en el estudio de las enfermedades infecciosas, por lo que es de necesidad

GENERALIDADES DE LA GENÉTICA HUMANA, CONCEPTOS Y MECANISMOS

referirnos a³:

4.1. Los métodos de la epidemiología genética

Las estrategias de investigación en epidemiología genética son de dos tipos: descriptivas y analíticas: las descriptivas, tanto en el nivel poblacional como familiar, se basan en el estudio del tiempo, el lugar y la persona. Algunas respuestas que ejemplifican estas estrategia son: la prevalencia al nacimiento de acondroplasia en la población y la tasa de mutación para esta enfermedad; la frecuencia de los grupos sanguíneos y de los antígenos de histocompatibilidad en distintas poblaciones; la existencia de diferencias geográficas en la prevalencia de un factor genético determinado. Los estudios analíticos, por el contrario, tienen como objetivo identificar la función de factores genéticos en la historia natural de las enfermedades, tanto en poblaciones como en familias. Para que respondan a los estudios analíticos son: el por qué y el cómo se presentan las mejores ofertas metodológicas en el descubrimiento inicial de la relación gen-enfermedad y en enfermedades de baja frecuencia, además de que requieren menores períodos de tiempo y son menos costosos. Los estudios de cohorte, por su lado, son más efectivos para confirmar estas relaciones causales, mientras que los basados en familias permiten ampliar el conocimiento de la herencia en la transmisión de enfermedades de rasgos complejos⁴⁻².

4.2. Estudios de recurrencia familiar⁵⁻².

Un aspecto importante de la epidemiología genética es el estudio de la

agregación (o recurrencia) de ciertas enfermedades en determinadas familias se tienen en cuenta tres preguntas, que sus repuestas permitirían identificar los logros de los estudios sobre recurrencia familiar:

1. ¿Hay enfermedades que afectan a varios miembros de una misma familia?
2. ¿Se relaciona dicha agregación familiar con una exposición ambiental común, con una susceptibilidad heredada, o con una herencia cultural de factores de riesgo?
3. De existir, ¿cómo se hereda la susceptibilidad genética?

La observación de la prevalencia de ciertas enfermedades en familiares de los casos índice (caso índice es el individuo afectado por medio del cual se incorpora su familia al estudio) y de los controles (individuos no afectados) permite determinar la existencia de una agregación familiar. Dicha agregación existe cuando los familiares de los individuos afectados corren un mayor riesgo de padecer la enfermedad que los familiares de individuos no afectados. Este método es eficiente y además poco costoso, pero una de sus limitaciones es que la información sobre las características de los familiares de los casos y controles puede dar lugar a sesgos; otros métodos, como los análisis de cohortes, las regresiones y las ecuaciones de estimación generalizables, permiten ampliar los cálculos para referirlos a situaciones más complejas. Es importante revelar que una elevada agregación familiar no es prueba de la existencia de un mecanismo genético en la génesis de la enfermedad, así como una baja recurrencia tampoco excluye la posibilidad de que dicho mecanismo exista. En tanto que la comparación de los familiares de los casos y controles es considerable como

GENERALIDADES DE LA GENÉTICA HUMANA, CONCEPTOS Y MECANISMOS

una técnica «epidemiológica», es factible también identificar la presencia de agregación familiar a través de métodos de «genética estadística». En este caso, el grado de agregación de una enfermedad en una familia se expresa como IR, definido como el cociente entre el riesgo de padecer la enfermedad entre los parientes de los casos y la prevalencia de dicha enfermedad en la población en general. Esta técnica requiere el cálculo de I para cada uno de los grados de parentesco².

Observándose la importancia destacada de este tema dentro del campo de la Genética Humana alistamos otros casos de enfermedades en el uso de las técnicas dentro de la Epidemiología Genética²:

4.3. Estudios en gemelos

Clásicamente, el método de estudio en gemelos se ha utilizado para determinar si los factores genéticos desempeñan un papel en el origen de cierta enfermedad. Consiste en comparar la diferencia de concordancia entre gemelos idénticos o monocigóticos (MC) y gemelos fraternales o dicigóticos (DC). Los gemelos MC comparten 100% de su material genético, mientras que los DC comparten, en promedio, 50% de sus genes. Si se estudia una serie de gemelos y se encuentra que los MC son concordantes con mayor frecuencia (por ejemplo, ambos tienen la enfermedad) que los DC, puede concluirse que los factores genéticos están por lo menos parcialmente involucrados en el origen de dicha enfermedad. Es importante concebir que puede haber diferencias genéticas entre gemelos MC, estos pueden, diferir en su repertorio de anticuerpos y receptores de células T, en el número de moléculas de

ácido desoxirribonucleico (ADN) mitocondrial, en mutaciones somáticas en general, y en el patrón de inactivación del cromosoma X en el caso de pares femeninos reconocido además que los gemelos MC pueden diferenciarse de los DC como consecuencia de factores ambientales⁶⁻⁷⁻².

En estudios de gemelos usualmente se efectúa con uno de los dos cálculos de acuerdo al mecanismo de selección de los gemelos: 1) tasa de concordancia por pares, que describe la proporción de pares de gemelos en los cuales ambos miembros están afectados, y 2) tasa de concordancia del caso índice, determinada por la proporción de individuos afectados entre los cogemelos de los que fueron seleccionados como caso índice. Si bien la tasa de concordancia por pares es el método más sencillo para determinar si los genes ejercen un efecto en determinado fenotipo, ella no mide la magnitud de tal efecto. Para ello es preferible el uso de tasa de concordancia del caso índice. Gemelos MC, pares de sexo femenino y participantes concordantes para el fenotipo en estudio. Dichas diferencias pueden sesgar el cálculo de la tasa de concordancia, motivo por el cual varios países, entre los que se destaca Suecia, han instituido registros de gemelos a nivel poblacional. Otra limitación, especialmente en el estudio de aspectos de la conducta, es que los gemelos MC tienden a compartir factores ambientales con más frecuencia que los DC².

4.5. Estudios sobre la interacción entre el gen y el medio ambiente

La común existencia de interacciones entre los factores genéticos y los

GENERALIDADES DE LA GENÉTICA HUMANA, CONCEPTOS Y MECANISMOS

factores ambientales ha sido descrita ampliamente en la última mitad del siglo. La fenilcetonuria es un ejemplo clásico².

Como consecuencia de los avances del Proyecto del Genoma Humano, el método de casos y controles se está desarrollando frecuentemente para describir las posibles interacciones entre los factores genéticos y los ambientales. La mera existencia de una interacción entre el gen y el medioambiente es considerada una asociación estadística, y esta no es necesariamente causal. Aunque es importante recalcar que estos métodos constituyen herramientas útiles en el análisis de interacciones genético-ambientales, ya que identifican factores que podrían resultar importantes para la prevención del trastorno en estudio².

Por lo que ejemplificamos:

La Diabetes Mellitus (DM) como trastorno multifactorial, se origina de la interacción de factores genéticos y ambientales, resultando difícil su estudio dado la complejidad de su etiopatogenia. Investigación realizada por Hernández Castillo Y et al⁸; al analizar la interacción del genoma y el ambiente se pudo observar que los factores ambientales incrementaron el riesgo genético de padecer Diabetes Mellitus Tipo 2 aproximadamente 2 veces. Los resultados fueron un punto de partida para establecer a nivel de atención primaria, una estrategia de prevención de la enfermedad en el marco del asesoramiento genético dirigido a las familias afectadas.

4.6. Estudios de asociaciones alélicas

El esencial objetivo de los estudios de asociación alélica es la compa-

ración entre la frecuencia de diferentes factores de riesgo en un grupo de individuos afectados por la enfermedad de interés y en un grupo control de los factores de riesgo puede incluir exposiciones ambientales o características genéticas. Estas últimas pueden ser tanto productos genéticos, como proteínas o enzimas, o marcadores genéticos basados en secuencias de ADN, denominados fragmentos de restricción de longitud variable (RFLP, por el inglés restriction fragment length polymorphisms), se obtienen usando enzimas de restricción, que cortan el ADN según secuencias específicas desarrollándose en los últimos años otro tipo de marcador genético, los llamados microsatélites, que son, en la mayor parte de los casos, más informativos genéticamente que los RFLP tradicionales⁹⁻².

El análisis estadístico en un estudio de asociación es sencillo y puede resumirse en una tabla de 2 x 2. El aspecto más difícil, como en la mayor parte de los estudios de casos y controles, consiste en la selección de los controles¹⁰⁻².

Las asociaciones alélicas han contribuido a comprender y a diagnosticar mejor forma y de manera precoz ciertas enfermedades auto inmunitarias. Los alelo HLA- B27, ocurre en 90% de los pacientes con espondilitis anquilosante, pero solo en 9% de la población en general; se han descrito otras asociaciones con alelos HLA para diabetes tipo I, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedad celíaca y lupus eritematoso sistémico¹⁰⁻².

4.7. La Epidemiología Genética en el mundo actual

En países de América Latina aún no se ha creado un medio común para

GENERALIDADES DE LA GENÉTICA HUMANA, CONCEPTOS Y MECANISMOS

el desarrollo de la epidemiología genética. Las iniciativas en este sentido suelen ser individuales y esporádicas. Si bien muchos países latinoamericanos experimentan profundas transformaciones sociales y políticas, es fundamental que sus instituciones académicas y científicas se involucren y apoyen a nuevas disciplinas, tal como la Epidemiología Genética, sin descuidar las ya existentes. Solo de esa manera los países de América Latina podrán integrarse al consenso de las naciones científicamente avanzadas².

BIBLIOGRAFÍA

1. HC Doval Epidemiología genética: asociaciones con enfermedades complejas e implicancia para la salud pública.. REVISTA ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA 2005 [citado 2019 Ene 09]; 73 (6) . Disponible en : <http://www.scielo.org.ar/pdf/rac/v73n6/v73n6a18.pdf>
2. Diego F. Wyszynski. La epidemiología genética: disciplina científica en expansión. 1998 [citado 2019 Ene 09].Diusponible en : <http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/9009/3n1a5.pdf;sequence=1>
3. Moya F . Genética y epidemiología: posibilidad de un programa común desde la perspectiva de la historia de la biología. Gac Sanit 1998 [citado 2019 Ene 09];12:182-18. Disponible en : https://ac.els-cdn.com/S0213911198764696/1-s2.0S0213911198764696-main.pdf?_tid=e85c6923-05ae-4385-82bc4ae-31392faed&acdnat=1548191911_ca48787d1b1ba7bd7fb1f1135ae3f9a5
4. Flores-Alfaro E , Burguete-García A, Salazar-Martínez E. Diseños de investigación en epidemiología genética. Rev Panam Salud Pública 2012[citado 2019 Ene 09]; 31(1).Disponible en : https://www.scielosp.org/article/ssm/content/raw/?resource_ssm_path=/media/assets/rpsp/v31n1/13.pdf
5. King MC, Lee GM, Spinner NB, Thomson G, Wrensch MR. Genetic epidemiology. Am Rev Public Health 1984;5:152.
6. Susser M. Separating heredity and environment. Am J Prev Med 1985;1:5–23
7. Ollier WER, MacGregor A. Genetic epidemiology of rheumatoid disease. Br Med Bull 1995;51:267–285
8. Yamilit Hernández Castillo, Roberto Lardoeyt Ferrer, Ileana Rosado Ruiz-Apodaca, Alicia Martínez de Santelices. Interacción del genoma y el ambiente en la aparición de la Diabetes Mellitus Tipo 2 en una población del municipio Jaruco, 2008-2009. Rev C u b a n a G e n e t C o m u n i t 2012[citado 2019 Ene 09] ; 6(1):31-39.Disponibel en : <http://bvs.sld.cu/revistas/rcgc/v6n1/050112.pdf>
9. Mutation and instability of human DNA. En: Strachan T, Read AP. Human molecular genetics . New York: Wiley-Liss; 1996:259–261.
10. Braun WE. HLA and disease . Boca Raton: Chemical Rubber Company Press; 1979. Ryder LP, Andersen E, Svejgaard A. HLA and disease registry: third report . Copenhagen: Munksgaard; 1979.

CAPÍTULO V

Expresión genética

No podemos comprender ni imaginar la belleza ilimitada que nos revelará el futuro gracias a la Ciencia

Isaac Asimov



www.mawil.us

Es el proceso mediante el cual todos los organismos procariontes y eucariontes transforman la información codificada en los ácidos nucleicos en las proteínas necesarias para su desarrollo y funcionamiento; en general en todos los organismos, incluyendo los eucariotas el contenido de composición del ADN de todas sus células es idéntico; explicando esto que poseen toda la información esencial para la síntesis de todas las proteínas, sin embargo no todos los genes son expresados al mismo tiempo ni en todas las células; existe un sólo grupo de genes que se expresan en la totalidad de las células del organismo, codificando proteínas esenciales para el funcionamiento general de las células, son conocidos como “housekeeping genes”; los otros genes se expresan o no en los distintos tipos de células en dependencia de la función de la célula en un tejido en particular; ejemplificamos genes que codifican proteínas responsables del transporte axonal son expresados en neuronas; no así en linfocitos en donde se expresan genes responsables de la respuesta inmune; esta la presencia de la especificidad temporal, interpretando esto que los diferentes genes en una célula se encienden o se apagan en diferentes intervalos de la vida de un organismo; la regulación de los genes varía dependiendo las funciones de éstos¹⁻².

Conjugando ideas la expresión genética es la precisión de la información codificada en los genes para la síntesis de proteínas; ésta posee una regulación genética consistente en el control de la cantidad de proteínas presentes en un espacio determinado en la célula; lo cual regulan su síntesis y su degradación. Relacionado la función biológica este proceso es realizado con el propósito de que el organismo sintetice las proteínas específicas que la célula va a necesitar en un momento determinado y no aquellas innecesarias; acorde a la economía energética, existente ya

GENERALIDADES DE LA GENÉTICA HUMANA, CONCEPTOS Y MECANISMOS

que el proceso de síntesis proteica requiere de mucha energía; finalmente lo que resulta es un considerable ahorro de la misma³.

5.1. Epigenética

La epigenética es un sistema de regulación que controla la expresión de los genes sin afectar a la composición de los genes en sí mismos. La regulación de la transcripción genética ha surgido como determinante biológico clave de la producción de proteínas y la diferenciación celular, y desempeña un papel patogénico importante en cierto número de enfermedades humanas¹⁻²⁻³.

Esta regulación es mediada por modificaciones selectivas y reversibles del ADN y de las proteínas, especialmente las histonas, que controlan la transición conformacional entre estados transcripcionalmente activos e inactivos de la cromatina. Estas modificaciones covalentes son realizadas por enzimas, muchas de las cuales tienen alteraciones genéticas específicas que causan enfermedades humanas. La inhibición reversible de la actividad de las enzimas modificadoras de la cromatina, asociadas a enfermedades, ofrece un claro mecanismo para medicamentos basados en moléculas pequeñas como terapia personalizada en enfermedades como el cáncer, enfermedades inflamatorias, enfermedades metabólicas y enfermedades neurodegenerativas¹⁻²⁻³.

5.2. Regulación de la expresión génica: cómo operan los mecanismos epigenéticos

En la generalidad biológica, todas las células somáticas del organismo

poseen la misma carga genética; por lo que, los diferentes tipos celulares expresan proteínas distintas teniendo diferentes fenotipos; siendo evidente que el fenotipo celular no está en dependencia solamente de la secuencia del ácido desoxirribonucleico (ADN) presente en su genoma; es que está determinado por los diferentes grados de expresión de estos genes dentro de cada una de las células. Por lo que de forma expresa un mismo ADN es utilizado de diferentes formas en distintos tipos celulares (expresión selectiva de genes); hay en existencia variados niveles de regulación de la expresión génica; siendo el más común el que se manifiesta a nivel de la síntesis del ácido ribonucleico (ARN) originado del ADN (transcripción), también existe otra regulación a nivel post-transcripcional (corte y empalme); traduccional (síntesis de proteínas a partir de un ARN mensajero) y post-traduccional (modificaciones post-traduccionales); sin lugar a dudas la forma de regular la expresión génica que ha revolucionado el modo de interpretar la relación de los genes con el medio ambiente, está a cargo de los distintos mecanismos epigenéticos; hay diferentes formas de definir a la epigenética, las más actuales lo consideran el estudio de los cambios heredables en la expresión de los genes que no se atribuyen a atribuidos cambios en la secuencia del ADN; recientemente se ha comunicado que se han identificado más de veinte mecanismos epigenéticos; los mismos desempeñan un rol primordial en la regulación de la transcripción y, por lo tanto, en la expresión génica; estos incluyen la metilación del ADN, las modificaciones post-traduccionales de las histonas, el silenciamiento génico mediado por ARN no codificantes, los complejos de remodelado de cromatina basados en adenosín trifosfato (ATP) así como los complejos proteicos Polycomb y Trithorax, etc, pero aún estamos lejos de entender todas las implicancias de esta regulación, por lo que certeramente si bien hay mecanismos epigenéticos más estudiados que otros; la

GENERALIDADES DE LA GENÉTICA HUMANA, CONCEPTOS Y MECANISMOS

realidad es que se desconoce si ellos son los más relevantes, incluso es difícil muy la inferencia de cuántos mecanismos epigenéticos aún quedan por descubrir; pero es muy fundamental la información de que un punto en sentido estricto de la regulación epigenética es la modulación estructural de la cromatina porque, los mecanismos epigenéticos impactan de forma directa en su organización y mantenimiento. Por lo que es imprescindible comprender cómo se estructura la cromatina; reconocido es que la cromatina nuclear integral complejos formados por ADN y unas proteínas denominadas histonas (H1, H2A, H2B, H3 y H4), aproximadamente 146 pares de bases se enrollan sobre un octámero de histonas (dos H2A, dos H2B, dos H3 y dos H4) formando el centro de un nucléosoma. Los nucléosomas están separados, como si fueran las cuentas de un collar, por la histona H1 y se van plegando para formar finalmente la cromatina. A su vez, otras proteínas no histónicas aportan una mayor condensación para formar un cromosoma. Con técnicas especiales de tinción, la cromatina puede verse al microscopio óptico como heterocromatina (intensamente teñida y compacta) o como eucromatina (menos teñida y laxa)⁴⁻⁵⁻⁶⁻⁷.

Al comienzo de la transcripción la ARN polimerasa es reclutada hasta la región promotora del gen por diferentes proteínas específicas denominadas factores de transcripción; para que este proceso que la transcripción ocurra es necesario que las mencionadas proteínas tengan acceso al promotor del gen a expresar, por lo que su relación con la estructura de la cromatina juega un rol preponderante. La heterocromatina se corresponde con ADN transcripcionalmente inactivo, ya que, al ser tan compacta, ni la ARN polimerasa ni los factores de transcripción tienen un fácil acceso al promotor; sin embargo la eucromatina, sí es accesible a estas proteínas, por lo que es transcripcionalmente activa; observables directamente es que

el estado de la cromatina activa o inactiva es el que regula en parte la accesibilidad de los factores esenciales para una adecuada transcripción y por consiguiente la expresión génica, por lo que una cromatina compacta no permisiva, provocara al silenciamiento génico y una cromatina relajada y permisiva (con promotores accesibles a la maquinaria de transcripción) conllevara a la expresión del gen; entre la presencia de los mecanismos epigenéticos más comunes para modificar el estado de la cromatina y finalmente regular la expresión génica son⁸:

5.3. Metilación del ADN

Es un proceso epigenético participante en la regulación de la expresión-génica de dos maneras; directamente impidiendo la unión de factores de transcripción, e indirectamente propiciando la estructura “cerrada” de la cromatina. El ADN presenta regiones de 1000-1500 pb ricas en di nucleótidos CpG (“islas CpG”), que son reconocidas por las enzimas ADN-metiltransferasas que cuales, durante la replicación del ADN metilan el carbono 5 de las citosinas de la cadena recién sintetizada, manteniéndose así la memoria del estado metilado en la molécula hija de ADN. En general se considera que la metilación es un proceso unidireccional, de esta manera, cuando una secuencia CpG adquiere metilación de *ново*, esta modificación se hace estable y es heredada como un patrón de metilación clonal. Por otra parte, la pérdida de metilación genómica (hipometilación), como evento primario, se asocia frecuentemente con el evento neoplásico y es proporcional a la severidad de la enfermedad ⁹.

En líneas de inferencias general, se puede considerar que la metilación

GENERALIDADES DE LA GENÉTICA HUMANA, CONCEPTOS Y MECANISMOS

del ADN representa un rol represor sobre regiones promotoras con islas CpG, bloqueando la expresión génica, por el momento es desconocido con certeza los mecanismos por los cuales la metilación tiene la capacidad de la modulación de la expresión de un gen; existen datos que aportan que la presencia de grupos metilo dificulta la unión de los factores de transcripción a sus secuencias diana, lo cual dificulta el inicio de la transcripción, de otra forma y manera esta la presencia de estos grupos metilo es capaz de promover cambios en la constitución de la cromatina, logrando que determinadas regiones críticas para el comienzo de la transcripción sean menos accesibles; comentario relevante es que la metilación no solamente representa un papel fundamental como reguladora de la expresión génica, ya que, la mayor parte de los CpGs aparecen metilados, independientemente de si su localización es exónica, intrónica o intergénica, también se alude que la metilación de estas zonas hace contribución de una manera importante a la estabilidad del genoma¹⁰⁻¹¹.

5.4. Modificación post-traducciona l de las histonas

Igualmente otras proteínas, las histonas que constituyen parte del nucleosomasufren modificaciones post-traduccionales, (acetilación, fosforilación, metilación, glucosilación, ADP-ribosilación) estas a su vez, se pueden combinar de manera diferente para determinar el acceso de la maquinaria de transcripción al ADN involucrado, estas señales actúan como un código que indicaría si la cromatina está activa exhibiendo

nucléosoma relajado y gen con capacidad de expresarse o inactiva exhibiendo nucléosoma condensado y gen silenciado; código que no sólo contempla la secuencia nucleotídica del ADN (código genético), así además las modificaciones de su entorno (código de histonas), por lo que al ser varias estas modificaciones post-traduccionales, son diversas las enzimas conjugadas en este proceso, siendo las más reconocidas las acetiltransferasas las que hiperacetilan las histonas, relajan al nucleosoma y activan la expresión del gen, así las desacetilasas de histonas que desacetilan las lisinas de las histonas, condensan el nucléosoma y silencian el gen; Ejemplificamos la hiperacetilación y la hipometilación de la lisina 20 de la histona 4, se asocian a regiones transcripcionalmente activas del genoma. En líneas generales, la eucromatina tiene sus histonas con lisinas hiperacetiladas, mientras que la heterocromatina tiene sus histonas hipoaacetiladas; , la metilación de histonas envía señales más complejas, ya que pueden tanto favorecer la expresión génica como reprimirla, en función de cuáles sean los residuos proteicos metilados: Así como lo señalado para la metilación del ADN, las modificaciones en las histonas no solo están presentes en procesos fisiológicos (diferenciación celular, regulación de la transcripción, etc.), sino que también se han asociado al silenciamiento génico hallado en algunos tumores sólidos y linfomas¹²⁻¹³.

Estas variadas modificaciones post-traduccionales de las histonas son detectadas a través de la inmunoprecipitación de la cromatina con anticuerpos esenciales anti-histonas modificadas¹⁴.

En el desarrollo terapéutico, están presente estudios con tendencias a la modificación de este mecanismo epigenético para el beneficio de la salud humana; ejemplificando, se estudian inhibidores de la enzima histona

GENERALIDADES DE LA GENÉTICA HUMANA, CONCEPTOS Y MECANISMOS

desacetilasa para el tratamiento de la esclerosis múltiple. Ha oídos de buenas escuelas experimentada se revela esencialmente que la modificación post-traducciona de las histonas se desarrolla de forma coordinada con la metilación del ADN, por la existencia de proteínas de unión a metil-CpG que acarrean a las desacetilasas de histonas hacia regiones de ADN metilado, por ello varios mecanismos epigenéticos parecen actuar en conjunto, ya que los dos mecanismos presentes se asocian con un tercer mecanismo epigenético que es el silenciamiento génico mediado por ARN no codificante¹⁵⁻¹⁶.

5.5. Silenciamiento génico mediado por ARN no codificante

Los pequeños ARN (18-25 nucleótidos) endógenos, no codificadores de proteínas los microARN; impiden la expresión de un determinado gen, logrando esto cuando bloquean la traducción (mecanismo antisentido) o también mediando la degradación de ARN mensajeros específicos (aquellos que presentan una secuencia complementaria al microARN); Estos microARN ejecutan varias funciones; teniendo en cuenta desde el punto de vista epigenético no solo son capaces de regular la expresión génica por diferentes mecanismos, sino que además remodelan la cromatina al modificar el patrón de metilación de una secuencia específica, observándose particularmente involucrados en la formación de heterocromatina, además implicarse en la corrección selectiva de errores en la metilación del ADN, protegiendo así al organismo contra una eventual pérdida transgeneracional del patrón de metilación¹⁷⁻¹⁸⁻⁴.

Con la patología, los microARN actúan como supresores de tumores

o como oncogenes, como por ejemplo, se ha hallado una familia de microARN que actúan como supresora de la oncogénesis y de las metástasis en el cáncer de mama. Se conoce de múltiples aplicaciones terapéuticas para los microARN; la más conocida es el uso de ARN de interferencia contra patología oncológica¹⁹⁻²⁰⁻²¹⁻²²⁻⁴.

5.6. Remodelado de cromatina dependiente de ATP

Recordamos que, para expresar un gen se necesita que la maquinaria transcripcional tenga acceso al ADN diana y se una a él, ya que en la célula están presentes complejos peptídicos con capacidades de desplazar los nucléosomas para dicha accesibilidad; actividad que requiere de la energía que proviene de la hidrólisis de ATP que debilita el contacto nucléosoma-ADN, estos nucléosomas solo se reposicionan deslizándose sobre el ADN a través de un giro o por un cambio conformacional transitorio sin disociarse; Resumiendo se trata de complejos proteicos ATP dependientes que exponen secuencias de ADN escondida por la estructura de la cromatina; también se pueden ocultar a través de estos mismos mecanismos regiones previamente expuestas silenciando al gen; igualmente complejos proteicos dependientes de ATP tienen la capacidad de regular la expresión de los genes de manera positiva como negativa; Mecanismo epigenético que modifica la estructura de la cromatina y que además actúa en conjunto con la acetilación de histonas; El remodelado de cromatina dependiente de ATP actúa en procesos fisiológicos y su desregulación es asociada también al inicio y progresión del cáncer al igual que los otros mecanismos⁴.

5.7. A tipo de resumen

La expresión, conservación y reordenamiento de la información genética, son procesos indispensables para el mantenimiento de la vida. La información genética se convierte en algo inerte, si no se expresa en el momento y en el lugar adecuado. La formación de proteínas que desarrollan numerosas e importantes funciones en el organismo, es la forma fundamental de expresión de los genes. Pero tanto la actividad propia del material genético, como la acción de agentes externos, provocan daños en el ADN. Las células han adquirido diversos mecanismos que permiten la reparación de los daños. De no ser así se producen mutaciones que en muchos casos pueden ser la causa de enfermedades. La recombinación permite, el reordenamiento e intercambio de información genética entre cromosomas y es la base fundamental de la biodiversidad²³.

Los mecanismos de comunicación intercelular en los organismos pluricelulares, garantizan generar flujos de información que coordinan las acciones de células o grupos de células, en la realización de funciones específicas. Alteraciones de estos mecanismos son causa de enfermedades frecuentes²³.

BIBLIOGRAFÍA

1. Expresión genética. 2010 [citado 2019 Ene 20]. Disponible en : <https://www.uaz.edu.mx/histo/Biologia/Wiki/ExpresionGenica.pdf>
2. Merino Pérez J, Noriega Borge M J. Regulación de la expresión Genética. [citado 2019 Ene 09]. Disponible en : <https://ocw.unican.es/pluginfile.php/879/course/section/967/Tema%25208-Bloque%2520I-Regulacion%2520Genetica.pdf>
3. Regulación de la expresión genética. 2014. [citado 2019 Ene 09]. Disponible en: <https://ecobiouvm.files.wordpress.com/2014/08/regulacion-de-expresion-genetica.pdf>
4. M. Cavagnari B. Regulación de la expresión génica: cómo operan los mecanismos epigenéticos. Arch Argent Pediatr 2012 [citado 2019 Ene 09]. Disponible en : <http://www.scielo.org.ar/pdf/aap/v110n2/v110n2a09.pdf>
5. Chow J, Heard E. X inactivation and the complexities of silencing a sex chromosome. Curr Opin Cell Biol 2009;21(3):359-66.
6. Bell JT, Spector TD. A twin approach to unraveling epigenetics Trends Genet 2011;27(3):116-25
7. Sinclair J. ADN, ARN y proteínas. En: Cox T, Sinclair J. Biología molecular en medicina. Madrid: Ed. Médica Panamericana; 1998. Págs.25-41.
8. Berger SL. The complex language of chromatin regulation during transcription. Nature 2007;447(7143):407-12
9. Mesa Cornejo V M, Barros N Patricio, Medina Lozano C. Metilación del ADN. 2012. [citado 2019 Ene 09]. Disponible en : http://www.imbiomed.com/1/1/articulos.php?method=showDetail&id_revista=48&id_seccion=220&id_ejemplar=3610&id_articulo=35050
10. Delgado-Calle J, Riancho JA. Papel de la metilación del ADN en la regulación de la osteoclastogénesis Rev Osteoporos Metab Miner 2012 [citado 2019 Ene 09]; 4;2:77-81 . Disponible en : <https://www.redalyc.org/pdf/3609/360933655005.pdf>
11. Weber M, Schubeler D. Genomic patterns of DNA methylation: targets and

GENERALIDADES DE LA GENÉTICA HUMANA, CONCEPTOS Y MECANISMOS

- function of an epigenetic mark. *Curr Opin Cell Biol* 2007;19:273-80.
12. Heyse KS, Weber SE, Lipps HJ. Histone modifications are specifically relocated during gene activation and nuclear differentiation. *BMC Genomics* 2009;10:554
 13. Fraga MF, Ballestar E, Villar-Garea A, Boix-Chornet M, et al. Loss of acetylation at Lys16 and trimethylation at Lys20 of histone H4 is a common hallmark of human cancer. *Nat Genet* 2005;37(4):391-400.
 14. Downs JA, Nussenzweig MC, Nussenzweig A. Chromatin dynamics and the preservation of genetic information. *Nature* 2007;447(7147):951-8.
 15. Gray SG, Dangond F. Rationale for the use of histone deacetylase inhibitors as a dual therapeutic modality in multiple sclerosis. *Epigenetics* 2006;1(2):67-75.
 16. Guil S, Esteller M. DNA methylomes, histone codes and miRNAs: tying it all together. *Int J Biochem Cell Biol* 2009;41(1):87-95.
 17. Lau NC, Lim LP, Weinstein EG, Bartel DP, et al. An abundant class of tiny RNAs with probable regulatory roles in *Caenorhabditis elegans* *Science* 2001;294(5543):858-62.
 18. Fabbri M, Croce CM, Calin GA. MicroRNAs. *Cancer J* 2008;14(1):16
 19. Verghese ET, Hanby AM, Speirs V, Hughes TA. Small is beautiful: microRNAs and breast cancer-where are we now? *J Pathol* 2008;215(3):214-21
 20. Boyerinas B, Park SM, Hau A, Murmann AE, et al. The role of let-7 in cell differentiation and cancer. *Endocr Relat Cancer* 2010;17(1):F19-36
 21. Tomar RS, Matta H, Chaudhary PM. Use of adeno-associated viral vector for delivery of small interfering RNA. *Oncogene* 2003;22(36):5712-5.
 22. Tonkinson JL, Stein CA. Antisense oligodeoxynucleotides as clinical therapeutic agents. *Cancer Invest* 1996;14(1):54-65.
 23. Hernández Fernández R . Expresión y conservación de la información Genética Capitulo 3 . En : *Introducción a la genética médica*; 2ª. ed. / Araceli Lantigua Cruz et al. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 2011. 399.

CAPÍTULO VI

Genética Clínica Aplicada a las Enfermedades Mono Genética, Cromosómicas, Multifactorial

Mientras que los médicos sigamos viendo enfermedades y olvidemos al enfermo como unidad psicológica y social seremos simples zapateros remendones de la personalidad humana.

Dr. Ramón Carrillo



www.mawil.us

Es definida la genética clínica como la ciencia y la práctica del diagnóstico, prevención y manejo de las enfermedades genéticas; estas enfermedades genéticas son las que tienen su intervención en alguna medida en alteraciones de la constitución genética del organismo; siendo en ciertos casos la constitución genética el determinante de una circunstancia clínica, en otros solo es determinante la susceptibilidad que en incidencias con otros factores predisponen al desarrollo de enfermedades¹.

En el amplio campo de la Genética Clínica el Análisis Clínico de las enfermedades atendiendo al patrón familiar permite establecer distintos patrones de la herencia; sin embargo múltiples enfermedades mantienen los principios mendelianos de patrón dominante, recesivo y ligado al sexo, otras exhiben un tipo de herencia sugestivo de patrón poli génico o multifactorial, continuamente se reconocen muchas formas de herencia materna, explicables por herencia a través del ADN mitocondrial, no así del nuclear².

Es saludable destacar la máxima importancia de la Genética Clásica que posibilita el consejo a las familias, teniendo como basamento la probabilidad estadística de heredar una enfermedad determinada; Recientemente el progresivo desarrollo de las técnicas de la Genética Molecular refuerza continuamente este análisis al poder arrojar el diagnóstico con precisión de las enfermedades, mediante la identificación de los genes anormales².

En la actualidad son probables el diagnóstico prenatal y la predicción fiable referida a la herencia fetal de genes anormales de sus progenitores, hasta la identificación de todos los genes interrelacionados con las enfermedades, por lo que la Genética Clásica y el Consejo Genético basado en

GENERALIDADES DE LA GENÉTICA HUMANA, CONCEPTOS Y MECANISMOS

el riesgo estadístico son parte importante en la práctica clínica².

Las causales genéticas no son concebidas sin la interacción con los factores ambientales, que tienden a cambiar la expresión genómica temporal o permanentemente que ciertamente es el objeto de estudio de la Epigenética, cambios que son no directos a las secuencias codificantes que aportan una visión dinámica del ADN en interacción, modificación y adaptación constantes al medio ambiente, que los mismos dejan huellas, inclusive desde la etapa preconcepcional y prenatal.

Se hace mención de temáticas en estudio y aplicación como son la metagenómica (interacciones del microbioma o microbiota con el genoma humano) y la nutrigenómica (interacciones de los nutrientes con el genoma humano), eventos que dotan de equilibrio al sistema inmune y/o se insertan en la patogenia, mejoría o cura de la enfermedad; Además existen técnicas de desarrollo para el amplio estudio e intervención del genoma generando un enfoque a lo causal y al determinismo genético con la promisoriosa personalización del tratamiento; que aunque se tenga en cuenta la secuenciación génica, los perfiles personalizados del ADN y la terapia génica, obligatoriamente es necesaria la interacción con la clínica para el logro de la aplicación de estos resultados al fenotipo del individuo.

Así, la Genética Clínica se interrelaciona con todas las especialidades médicas con enfoque transdisciplinar, solamente con la aplicación del método clínico, siendo el pilar fundamental en la búsqueda de respuestas a la etiología de enfermedades genéticas, aun no estando dispuestas las tecnologías de avanzada para constatar la sospecha clínica, igualmente la personalización de la atención médica y no de los perfiles de ADN lo que

da la significación a la relación médico-paciente a través de una perspectiva bioética y práctica a esta especialidad³.

Los avances en genética ocurren a un ritmo acelerado el cual los genetistas clínicos deben abrigarlo para su aplicación en la práctica médica de manera adecuada; por lo que es de necesidad imperiosa y obligada la colaboración estrecha con los laboratorios de citogenética, genética molecular y bioquímica, así como las conexiones precisas con otras especialidades médicas, porque las enfermedades genéticas son multisistémicas y pueden hacer su aparición a cualquier edad⁴.

Alistamos a continuación algunas enfermedades genéticas más frecuentes (cromosómicas, mono génicas o multifactoriales)⁵.

6.1. Las enfermedades genéticas mono génicas⁵:

Estas son producidas por alteraciones (mutaciones) en la secuencia de un gen único conocido o no portado por cualquiera de los 22 pares de cromosomas homólogos autosómicos y un par heterólogo (XX o XY) presentes en el Homo sapiens, estos eventos cromosómicos a nivel del genotipo de la persona son traducidos categóricamente como una manifestación defectuosa de una o más funciones o rasgos observables del organismo, con alteraciones fenotípicas en el individuo afectado; estas patologías es imputable exclusivamente a las diferencias en un único gen de los aproximadamente 30 mil que conforman el genoma humano; referido a esta concepción se asocian los estudios de la forma de transmisión (dominante, recesiva, o ligada al cromosoma X), que son gestionados a través de encuestas familiares; acotamos que la búsqueda de las mutaciones responsables, se hace con la ayuda de técnicas de

GENERALIDADES DE LA GENÉTICA HUMANA, CONCEPTOS Y MECANISMOS

estudio como el clonaje y la secuenciación de genes y de “distintivos variados marcadores moleculares de diversas regiones del genoma humano: Ya identificados los miembros de una familia, con padecimientos de la enfermedad en estudio, se procede a la comparación del patrimonio genético de los afectados, así de los sanos denominados “estudios de vínculos”. Aunque se efectuó la utilización de estas y otras eficientes metodologías, la cadena de fenómenos y mecanismos que va de la mutación génica al fenotipo defectuoso, solamente han sido identificados parcialmente; Ejemplos muy conocidos revelan la corea de Huntington (CH), enfermedad neurológica que se presenta con movimientos involuntarios similares a los de la enfermedad de Parkinson) así como la mucoviscidosis (fibrosis quística FQ), patología pulmonar con obstrucción de las vías respiratorias e hiperviscosidad del mucus que sus células epiteliales producen .

6.2. Enfermedades cromosómicas

Estas se hacen referencias a aquellas enfermedades o patologías provocadas por las alteraciones en la estructura de los cromosomas existentes en las células del organismo; es de importante conocimiento de estudio que , son portadores normalmente de un total de 46 cromosomas 23 de la madre y 23 del padre, son estructuras que se localizan en el centro o núcleo de las células que transportando fragmentos extensos de ADN; así al ocurrir esa división de estos cromosomas alguna anomalía; sea en el número o estructura de los cromosomas, se originan graves problemas, que se derivan en enfermedades cromosómicas. Siendo la más frecuente conocidas:

- **Síndrome de Down:** esta enfermedad afecta al número de cromosomas en el organismo, las personas que padecen de esta enfermedad cuentan con un cromosoma más que el resto, ($46 + 1 = 47$) lo que produce alteraciones corporales y daños mentales; el grado de gravedad varía en función de la persona (par de cromosoma 21+ 1).
- **Síndrome de Turner:** Otra de las enfermedades más comunes, en este caso la alteración genética es debido a la ausencia total o parcial de uno de los cromosomas X, produciendo la esterilidad de por vida, es de destacar que esta dicha enfermedad únicamente afecta a las mujeres.
- **Síndrome de Klinefelter:** La enfermedad solamente afecta al sexo masculino, produciéndose cuando existen dos cromosomas X y uno Y. Esta anomalía produce hipogonadismo (la ausencia o disminución de la función de los testículos masculinos) y puede conllevar malformaciones y otros problemas en el organismo (XXY); se trata de un error aleatorio en la división celular que ocurre cuando se están formando las células reproductivas de los progenitores

6.3. Las enfermedades multifactoriales⁶.

También llamadas poli génicas producidas por la combinación de múltiples factores ambientales y mutacionales en varios genes, generalmente a nivel de diferentes cromosomas, son las más frecuentes y responsables de las malformaciones comunes en el recién nacido y de la mayoría de las enfermedades únicas del adulto.

Los causales de estas alteraciones son la interacción de factores del

GENERALIDADES DE LA GENÉTICA HUMANA, CONCEPTOS Y MECANISMOS

medio ambiente y el material genético que constituyen en los humanos la principal etiología de los defectos que están localizados de la morfogénesis, esta se caracteriza por la presentación en algunas familias de problemas típicos de este grupo más que en la población normal.

También es conocida como herencia multifactorial llamada poligénica, este mismo defecto ocurre en la descendencia bastante frecuente, que en la población normal.

Otras de las características de estas es que afectan de manera distinta a los dos sexos, siendo el riesgo de recidiva estando en relación a la severidad de la malformación que entre más severa más posibilidad que se repita.

Otras ejemplificaciones de situaciones con herencia multifactorial son FL c/s PF, algunos defectos cardíacos, estenosis pilórica, dislocación de la cadera, defectos del tubo neural, y escoliosis, igualmente algunas enfermedades comunes del adulto tales como diabetes, gota, esquizofrenia, y alergias⁶⁻⁷.

Los datos que ofrece la epidemiología de las enfermedades genéticas y defectos congénitos, se caracterizan por su estabilidad en el tiempo en regiones específicas, sus variaciones obedecen, fundamentalmente, a la edad del grupo poblacional que se estudie, ya que muchos defectos genéticos se ponen de manifiesto a diferentes edades o causan mortalidad en diferentes periodos de la vida, pero la tendencia, una vez realizados los estudios y conocida su epidemiología, es permanecer con prevalencias similares durante años. Las frecuencias, solo varían si se producen factores ambientales que cambien la tasa de nuevas mutaciones o por la ocurrencia

de otros factores, de ahí la importancia de los registros de enfermedades genéticas y de defectos genéticos ya recomendados por científicos desde el siglo XIX⁷.

Los defectos congénitos por sí mismos pueden manifestar variaciones en las frecuencias al nacimiento porque sus causas no siempre son de causa genética. Muchas veces, son el resultado del efecto de un agente ambiental. Es por eso que los registros de defectos congénitos ofrecen la posibilidad de tener el papel de vigilancia epidemiológica, ya que permiten identificar con rapidez, si existe algún agente físico, químico o biológico que se encuentre actuando como teratógeno⁷.

Las enfermedades genéticas obedecen a una serie de afectaciones del ADN las cuales se puede clasificar en 3 grandes grupos, atendiendo al tipo de defecto:

- ✓ Simples mutaciones que, generalmente, son hereditarias.
- ✓ Anormalidades de los cromosomas que pueden ser diagnosticadas por el examen clínico y comprobadas al microscopio aplicando técnicas citogenéticas.
- ✓ Anormalidades de grupos de genes y el resultado de la interacción ambiental entre estos⁷.

GENERALIDADES DE LA GENÉTICA HUMANA, CONCEPTOS Y MECANISMOS

6.4. Características generales de las enfermedades genéticas⁸

Tipo	Prevalencia	Riesgo en familiares	Modelo de herencia
Cromosómicas	Baja	Bajo	Incierto
Monogénica (Mendeliana)	Individual; Baja Agregado; Media	Alto	Bien definido
Multifactorial	Alta	Bajo o Medio	Incierto

6.5. Impacto de las enfermedades genéticas⁸:

- Enfermedades raras , pero con alta frecuencia agregada.
- Alta contribución a la morbimortalidad infantil.
- Presentación compleja o sistémica y diagnóstico difícil.
- Estrés psicológico por el origen intrínseco.
- Alta carga en familias (impacto + n° afectados).
- Disponibilidad creciente de pruebas predictivas.
- Posibilidad de recurrencia : Decisiones sobre opciones y procedimientos reproductivo.

6.6. Evaluación Genética⁸.

1. Historia familiar.
2. Valoración Fenotípica.
3. Pruebas Genéticas.

4. Revisión de la Historia Clínica Familiar.

6.7. Utilidad de la Genética Clínica.

- Incorporación de los avances biológicos y genéticos a la práctica clínica asistencial.
- Reconocimiento de los patrones hereditarios complejos.
- Experiencia clínica acumulada para la identificación de síndromes poco prevalentes y/o dismorfológicos.
- Selección e indicación de pruebas moleculares en situaciones de heterogeneidad genética e interpretación de sus resultados.
- Proporcionar un asesoramiento genético adecuado y preciso a los pacientes y sus familias.
- Participación en equipos multidisciplinares para el seguimiento y tratamientos disponibles de las enfermedades genéticas.
- Colaborar en la formación continuada de otros especialistas y en la investigación clínica de su área⁸.

BIBLIOGRAFÍA

1. Barreiro C . Genética clínica en pediatría: enfoque de su abordaje a nivel de la atención primaria de la salud. 2011. [citado 2019 Ene 09]. Disponible en : https://www.sap.org.ar/docs/congresos/2011/centenario_sh/barreiro_genetica.pdf
2. Factores genéticos de la enfermedad. [citado 2019 Ene 09]. Disponible en : http://www10.uniovi.es/anatopatodon/modulo8/tema01_factores/02clinica.htm
3. de León Ojeda Norma Elena. La Genética Clínica, de la observación a su aplicación. Rev Cubana Pediatr . 2014 [citado 2019 Ene 12]; 86(1): 1-4. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312014000100001&Ing=es
4. E.. Guillén-Navarro, M.J.. Ballesta-Martínez, V.. López-González . Genética y enfermedad. Concepto de genética médica.2011. [citado 2019 Ene 09]. Disponible en : <http://www.revistanefrologia.com/es-genetica-enfermedad-concepto-genetica-medica-articulo-X2013757511002585>
5. Cruz Cubas A . Enfermedades hereditarias monogénicas y mul tifactoriales. 2007 [citado 2019 Ene 09]. Disponible en: <https://repositorio.ins.gob.pe/bitstream/handle/INS/572/BOLETIN-2007-ene-feb-20-23.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
6. Enfermedades genéticas multifactoriales [citado 2019 Ene 09]. Disponible en: <https://patologiahumanablog.wordpress.com/enfermedades-geneticas-multifactoriales/>
7. Lantigua Cruz A. Historia de la Genética en la Medicina Humana. Capítulo 1. En: Introducción a la genética médica; 2ª. ed. / Araceli Lantigua Cruz et al. — La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 2011. 399 p.: il
8. Dios García Díaz J . Utilidad de la Genética Clínica para el médico internista. 2011 [citado 2019 Ene 09]. Disponible en : <https://www.fesemi.org/sites/default/files/documentos/ponencias/xxxii-congreso-semi/43-%20Garcia%20Diaz.pdf>

CAPÍTULO VII

Genética clínica aplicada a la práctica



www.mawil.us

Ha constituido para la humanidad un logro trascendental el notable desarrollo de las técnicas de DNA recombinante para facilitar la investigación básica sobre la organización génica y la regulación de la expresión de los genes así como de los métodos de transferencia génica los cuales son la base de la industria biotecnológica¹.

Resulta evidentemente sorprendente como desde principios del siglo XXI, podemos mirar hacia atrás y preguntarnos cuándo comenzó a afectar nuestras vidas la interacción entre la tecnología genética y la sociedad pues son trascendentales los cambios introducidos en la tecnología del DNA recombinante para producir insulina, alimentos y el uso de la terapia génica utilizada por primera vez para tratar una enfermedad genética.¹

Aunque cada uno de estos es un paso importante en la utilización del conocimiento genético que afecta a la sociedad la genética tiene un impacto significativo en la sociedad y proporciona una idea de las implicaciones futuras cuando se hayan desarrollado más avances y aplicaciones.²

Es así como en la actualidad el uso de la genética aplicándose a las diferentes esferas de la vida del hombre en el orden social, de la agricultura, y la medicina en sus más diversas esferas es importante para producir una amplia gama de productos, incluyendo hormonas, factores de coagulación, entre otros aspectos de la ciencia médica y no médica como lo constituyen los siguientes:

- Las plantas y los animales genéticamente modificados pueden ser utilizados para producir proteínas humanas usadas para tratar enfermedades.

GENERALIDADES DE LA GENÉTICA HUMANA, CONCEPTOS Y MECANISMOS

- La tecnología del DNA recombinante es usada para diagnosticar enfermedades genéticas, detectar heterocigotos y rastrear el genoma humano así como para detectar enfermedades que pueden estar décadas sin manifestarse.
- La terapia génica por transferencia de copias clonadas de alelos funcionales a tejidos diana se usa para tratar enfermedades genéticas y sus resultados son variados.
- Los principales descubrimientos en la cartografía de genes humanos y en la identificación de productos y funciones génicos proceden de la utilización de las técnicas de DNA recombinante.
- La huella molecular del DNA permite identificar personas concretas dentro de una gran población y se usa ampliamente en la medicina forense.²

Es así como desde el año 1982, la *Food and Drug Administration* (Secretaría de Estado para Alimentación y Medicamentos de los EEUU) aprobó la comercialización de insulina humana producida por células bacterianas genéticamente modificadas.^{2,3}

La producción de insulina mediante tecnología del DNA recombinante asegura el suministro regular de un producto génico purificado para tratar esta enfermedad y representó un hito en el desarrollo de la industria biotecnológica. La difusión del DNA recombinante más allá de la investigación de laboratorio, ejemplificada por la producción de este polipéptido, marcó el inicio de cambios importantes en nuestra vida diaria. Más de 20 años

después de la aparición de la insulina recombinante, estamos rodeados de productos de la biotecnología que resultan eficaces en la terapia a corto y largo plazo de múltiples enfermedades.³

De igual manera la biotecnología se usa para diagnosticar enfermedades y producir productos químicos industriales e incluso leche y otras sustancias que se encuentran en los supermercados por lo que su influencia en la agricultura es muy frecuente.³

7.1. La biotecnología y su impacto en la agricultura

Producto de los daños producidos por las malas hierbas en el mundo se destruyen el 10 por ciento de los cultivos. Para combatir este problema, los agricultores usan más de 100 herbicidas diferentes, lo que supone un coste anual de más de 10.000 millones de dólares. Pero a su vez estos herbicidas también eliminan los cultivos, mientras que otros permanecen en el medio ambiente o son transportados por las corrientes de agua y contaminan el suministro local de este líquido. La generación de plantas resistentes a herbicidas es una de las maneras de mejorar el rendimiento de los cultivos, reduciendo al mismo tiempo el impacto medioambiental de los mismos. Para lograr lo anterior, se han transferido vectores que transportan genes de resistencia a herbicidas a plantas de cultivo.⁴

Es así como la biotecnología propicia el logro de las plantas resistentes a herbicidas, enzimas para la producción de alimentos y vacunas, por lo que durante la última década, ha constituido un logro de la industria gracias a la aplicación de los genes lograr resultados multimillonarios de la

economía.⁴

7.2. Cultivos transgénicos y resistencia a herbicidas

Durante los últimos 50-100 años, la mejora genética de las plantas de cultivo mediante los métodos tradicionales de selección artificial y de cruzamientos genéticos ha resultado en un aumento de la productividad y en un incremento de las capacidades nutritivas, por ejemplo, el rendimiento del maíz se ha multiplicado por cuatro durante los últimos 60 años, y más de la mitad de este incremento es debido a la mejora genética mediante selección artificial.

El brócoli contiene glucosinatos, unos compuestos que se cree que desempeñan una función protectora contra el cáncer por la activación de la enzima anticancerígena quinolona reductasa. Nuevas variedades híbridas producidas mediante cruces convencionales han incrementado cien veces la capacidad de inducir los niveles de esta enzima en células de ratón.^{4,5}

La transferencia génica mediante técnicas de DNA recombinante ofrece una nueva manera para incrementar al valor nutritivo de las plantas. Muchos cultivos son deficientes en algunos de los nutrientes requeridos en la dieta humana, y se está usando la biotecnología para producir cultivos que cumplan estos requisitos dietéticos.⁵ Un ejemplo importante de esto es la producción de «arroz dorado» con niveles incrementados de caroteno, un precursor de la vitamina A.⁵

En este caso, se introdujeron tres genes que codifican enzimas de la ruta biosintética que conduce a la síntesis de carotenoides en el genoma de arroz usando métodos de la tecnología del DNA recombinante.⁶

Este proceder suplió la deficiencia en vitamina A que se da en muchas áreas de Asia y de África, y que cada año más de 500.000 niños adquieren ceguera permanente debido a esta deficiencia.⁶

7.3. Producción de productos farmacéuticos a través de organismos genéticamente alterados

El primer producto génico humano manufacturado utilizando DNA recombinante y con licencia para usos terapéuticos fue la insulina humana, disponible desde 1982. La insulina es una hormona proteica que regula el metabolismo de la glucosa.

Las personas que no pueden producir insulina tienen diabetes, una enfermedad que en su forma más grave (tipo I) afecta a más de 2 millones de personas en los Estados Unidos.⁷

Unos grupos de células pancreáticas sintetizan un péptido precursor conocido como preproinsulina. Cuando la célula secreta este polipéptido, se cortan aminoácidos del extremo y del medio de la cadena. Esto produce la molécula de insulina madura, que contiene dos cadenas polipeptídicas (las cadenas *A* y *B*) unidas por puentes disulfuro. La insulina circulante en el torrente sanguíneo regula la incorporación de glucosa. Los diabéticos no pueden producir suficiente insulina y deben tomar insulina como medicación.⁷

Aunque actualmente la insulina sintética humana se produce de otra manera, el método original es instructivo y muestra las posibilidades y las dificultades de la tecnología del DNA recombinante.^{7,8}

GENERALIDADES DE LA GENÉTICA HUMANA, CONCEPTOS Y MECANISMOS

Una molécula funcional de insulina contiene dos cadenas polipeptídicas, la *A* y la *B*.

Cuando se transferían a un huésped bacteriano, el gen *lacZ* y el oligonucleótido sintético adyacente se transcribían y se traducían como una unidad. Este producto, un **polipéptido de fusión**, contenía la secuencia aminoacídica de la galactosidasa unida a la secuencia aminoacídica de una de las subunidades de la insulina.⁸

Se han producido diversas proteínas manipuladas genéticamente para usos terapéuticos por métodos parecidos. En muchos casos, estas proteínas humanas se producen clonando el gen humano en un vector plasmídico e insertando la construcción en un huésped bacteriano. Después de asegurarse de que el gen transferido se expresa, se producen grandes cantidades de la bacteria transformada, y la proteína humana se recupera y se purifica.^{8,9}

El logro de la nueva molécula de insulina ha permitido la mejoría de múltiples pacientes así como el ahorro de sumas millonarias en las secuelas de esta enfermedad crónica no trasmisible.

7.4. Productos farmacéuticos en huéspedes animales transgénicos

Los huéspedes bacterianos se utilizaron para producir la primera generación de proteínas terapéuticas, aunque hay algunos inconvenientes en utilizar huéspedes procarióticos para sintetizar proteínas eucarióticas. Uno de los problemas es que las células bacterianas no pueden procesar correctamente ni modificar muchas de las proteínas eucarióticas. En con-

secuencia, no pueden añadir los azúcares ni los grupos fosfato que las proteínas necesitan para que su actividad biológica sea completa. Además, a menudo las proteínas eucarióticas producidas en células procarióticas no se pliegan en la configuración tridimensional adecuada y, en consecuencia, son inactivas.⁹

Para superar estas dificultades y para incrementar el rendimiento, la segunda generación de métodos usa huéspedes eucarióticos. En vez de ser producidas en células huésped en cultivo, algunas proteínas humanas como la 1-antitripsina se producen en la leche del ganado.

La deficiencia de la enzima 1-antitripsina se asocia con la forma hereditaria del enfisema, una enfermedad respiratoria progresiva y mortal común entre los originarios de Europa. Para producir 1-antitripsina para ser usada en el tratamiento de esta enfermedad, se clonó el gen humano en un vector en un sitio adyacente a una secuencia promotora de DNA de oveja que activa la transcripción en las células productoras de leche. Los genes localizados a continuación de este promotor sólo se expresan en glándulas mamarias.⁹

Las proteínas humanas producidas en animales transgénicos se someten a pruebas clínicas como el primer paso de su uso terapéutico. Actualmente se está ensayando clínicamente una enzima humana recombinante, la glucosidasa, producida en leche de conejo, para tratar niños con el **síndrome de Pompe**. Esta enfermedad metabólica progresiva y mortal es debida a la falta de esta enzima, y se hereda de forma autosómica recesiva. En la enfermedad de Pompe de aparición temprana los niños tienen poco tono muscular y puede que nunca puedan sentarse ni estar de pie.

GENERALIDADES DE LA GENÉTICA HUMANA, CONCEPTOS Y MECANISMOS

La mayoría mueren antes de los 2 años de complicaciones respiratorias o cardíacas. En uno de los primeros ensayos, se suministró esta enzima a niños afectados de manera semanal, sin que se produjesen efectos colaterales significativos. Todos los niños mostraron una actividad enzimática normal en los tejidos analizados y una mejoría de los síntomas.^{9,10}

Si los ensayos a gran escala tienen éxito, la glucosidasa recombinante obtenida en animales transgénicos se convertirá en el método preferido para tratar esta enfermedad.

Pero este no es el único producto transgénico logrado por la medicina para mejorar la calidad de vida de los pacientes a continuación se enumeran otros derivados y la enfermedad para la cual son usados.

7.5. Producto génico Enfermedad que trata

- Factor regulador. Paro cardíaco.
- Dee sodio atrial. Hipertensión.
- Factor de crecimiento quemaduras,epidérmico transplantes de piel
- Eritropoyetina. Anemia.
- Factor VIII. Hemofilia.
- Interferón gamma. Cáncer.
- Factor estimulador de colonias. Cáncer de granulocitos.

- Vacuna de la hepatitis B. Hepatitis.
- Hormona del crecimiento humano. Enanismo.
- Insulina. Diabetes.
- Interleuquina-2 . Cáncer.
- Superóxido dismutasa. Trasplantes
- Activador de plasminógeno tisular. Ataque de corazón.¹⁰

7.6. Plantas transgénicas y vacunas comestibles.

Una de las aplicaciones potencialmente más valiosas de la tecnología del DNA recombinante es la producción de vacunas. Las vacunas estimulan al sistema inmunitario para que produzca anticuerpos contra los organismos causantes de enfermedades, lo que confiere inmunidad contra estas enfermedades. Generalmente se utilizan dos tipos de vacunas:

- Vacunas inactivadas, preparadas de muestras de virus o bacterias infecciosas muertas.
- Vacunas atenuadas, que son virus o bacterias vivos que no pueden reproducirse pero que pueden provocar una forma no grave de la enfermedad.¹⁰

GENERALIDADES DE LA GENÉTICA HUMANA, CONCEPTOS Y MECANISMOS

Utilizando la tecnología del DNA recombinante se está produciendo un nuevo tipo de vacunas denominadas vacunas de subunidad, que consisten en una o más proteínas de superficie de virus o de bacterias. Esta proteína de superficie actúa como antígeno para estimular el sistema inmunitario para que haga anticuerpos contra el virus o la bacteria. Una de las primeras vacunas de subunidad se hizo contra la hepatitis B, un virus que provoca daños en el hígado y cáncer. El gen que codifica la proteína de superficie del virus de la hepatitis B se clonó en un vector de expresión de levadura y se produjo en células huésped de levadura. Esta proteína se extrae y se purifica de las células huésped, y se envasa para su utilización como vacuna.¹⁰

Las vacunas de subunidad producidas mediante biotecnología proporcionan una fuente para fabricar vacunas puras bajo condiciones controladas, y se usa de manera extensa. Sin embargo, los programas de vacunación en los países en vías de desarrollo se enfrentan a problemas graves de producción, transporte y almacenamiento. La mayoría de las vacunas necesitan refrigeración y deben ser inyectadas en condiciones estériles.¹⁰

En las áreas rurales de muchos países no se dispone de medios de refrigeración ni para la esterilización de instrumentos. Para solucionar estos problemas, la biotecnología está desarrollando vacunas baratas sintetizadas en plantas comestibles, lo que permitiría el acceso de mayor número de personas a esta terapia.¹⁰

Como sistema modelo, el gen que codifica la subunidad antigénica de la vacuna de la hepatitis B se ha transferido a una planta de tabaco y se ha expresado en sus hojas.

Para que pueda ser usado como una fuente de vacuna, el gen debería insertarse en una planta comestible como una gramínea o una verdura. Otras vacunas comestibles se encuentran en la fase de ensayos clínicos, entre ellas una vacuna contra la bacteria que causa diarrea en patatas genéticamente modificadas y se ha usado para vacunar con éxito voluntarios humanos que comieron pequeñas cantidades de estas plantas.¹⁰

En ensayos con otras vacunas, un grupo de voluntarios comió espinacas transgénicas que expresaban antígenos víricos de la rabia. Ocho de los 14 voluntarios mostraron un incremento significativo en anticuerpos específicos contra la rabia.

En la actualidad se están realizando ensayos con bananas que producen vacunas. Estos ensayos iniciales establecen que las vacunas comestibles son factibles. El éxito de estas pruebas significa que pronto habrá plantas comestibles con amplio acceso para los más vulnerables.^{10,11}

7.7. Diagnóstico y detección temprana de enfermedades genéticas.

Muchas enfermedades genéticas se pueden diagnosticar en estadios prenatales usando la biotecnología.

Los métodos más ampliamente utilizados de detección prenatal de enfermedades genéticas son la amniocentesis y la extracción de vellosidades coriónicas (CVS, del inglés *chorionic villus sampling*). En la amniocentesis, se utiliza una aguja para extraer fluido amniótico (y el fluido y las células que éste contiene se analizan para detectar enfermedades cromosómicas y genéticas como el síndrome de Down.¹¹

GENERALIDADES DE LA GENÉTICA HUMANA, CONCEPTOS Y MECANISMOS

En la CVS, se inserta un catéter en el útero y se utiliza para retirar una pequeña muestra de tejido del corion fetal. Entonces se utiliza este tejido para realizar análisis citogenéticos, bioquímicos y basados en DNA recombinante.¹¹

Cuando se combinan estos métodos de obtención de muestras, la biotecnología es una herramienta muy sensible y fiable para la detección prenatal de enfermedades genéticas. En las pruebas prenatales se pueden examinar directamente el genotipo fetal, en vez de usar los pocos análisis disponibles para productos génicos normales y mutantes. Esta capacidad es especialmente importante porque con frecuencia los productos génicos no pueden ser detectados antes del nacimiento, incluso cuando hay métodos de análisis disponibles. Por ejemplo, los defectos en la proteína la globina adulta no se pueden detectar en estadios prenatales porque el gen de la globina no se expresa hasta unos días después del nacimiento.¹²

7.8. Diagnóstico prenatal de la anemia falciforme

La anemia falciforme es una enfermedad autosómica recesiva común en personas que tienen su origen familiar en áreas de África Occidental, la cuenca del Mediterráneo y algunas partes de la India. La anemia falciforme se debe a una sustitución de un solo aminoácido en el gen de la globina. Este cambio se debe a la sustitución de un solo nucleótido, que elimina un sitio de corte para las enzimas de restricción *MstII* y *CvnI*. En consecuencia, esta mutación altera el patrón de fragmentos de restricción obtenido mediante la transferencia de Southern.¹²

Estas diferencias en los sitios de corte de restricción se usan para el

diagnóstico prenatal de la anemia falciforme, y para establecer el genotipo de los padres y de otros miembros de la familia que pueden ser heterocigotos portadores de esta condición. Para el diagnóstico prenatal, se obtienen células fetales por amniocentesis o por CVS (extracción de las vellosidades coriónica) ; para el análisis de los familiares, se recoge una muestra de sangre. Se extrae el DNA de las muestras y se digiere con *MstII*. Esta enzima produce tres cortes en el gen de la -globina normal, produciendo dos fragmentos pequeños de DNA. En el alelo mutante, el segundo sitio para *MstII* queda alterado por la mutación, produciéndose un solo fragmento de restricción más largo tras la digestión con esta enzima.¹²

7.9. Desarrollo de medicamentos

Muchas formas de cáncer muestran un patrón distintivo de expresión génica que difiere del de las células normales y del de otros tipos de cáncer. En un análisis por microordenación típico, se aísla mRNA de células cancerosas y normales procedentes de un mismo tipo celular. Las poblaciones de mRNA representan todos los genes que se expresan en estas células. Usando la retrotranscriptasa, el mRNA de cada uno de los tipos celulares se convierte en cDNA, y se marca con un colorante fluorescente.¹³

Los colores distintos al rojo y al verde representan cantidades intermedias de unión de los cDNAs de los dos tipos celulares, e indican diferentes niveles de expresión génica en la célula normal y la cancerosa.¹³

Los genes que se expresan solo en las células cancerosas representan dianas para el desarrollo de medicamentos que interfieran con la acción de

GENERALIDADES DE LA GENÉTICA HUMANA, CONCEPTOS Y MECANISMOS

las proteínas que codifican, y también para el desarrollo de medicamentos que inhiban la transcripción de los genes cancerosos específicos de estas células. Puesto que a menudo formas diferentes de un mismo cáncer tienen patrones semejantes.¹³

7.10. Diagnóstico de enfermedades

Usando una microordenación que contenía 18.000 sondas que representaban los genes expresados durante el desarrollo de glóbulos blancos normales y cancerosos, Ash Allzadeh y sus colaboradores utilizaron cDNA para analizar la expresión génica de un tipo de **linfoma no Hodgkin** (un cáncer que afecta los glóbulos blancos). Aproximadamente un 40 por ciento de los pacientes tienen una forma agresiva de esta cáncer denominada **B grandes linfoma de células difusas (DLBCL**, del inglés *diffuse large B-cell lymphoma*).

Aproximadamente el 40 por ciento de los pacientes en DLBCL (**B grandes linfoma de células difusas**) responden bien a la quimioterapia y presentan periodos largos de supervivencia. El otro 60 por ciento no responde a la quimioterapia y muere al poco tiempo. Basándose en casi 1,8 millones de medidas de patrones de expresión génica de los 18.000 genes de células normales y cancerosas, Allzadeh y su equipo descubrieron que hay dos tipos celulares diferentes en el DLBLC, con patrones de expresión casi opuestos.¹³

Uno de estos tipos celulares, denominado células GC de tipo B, tiene un patrón de expresión similar al de las células B en desarrollo que se en-

cuentran en las glándulas linfoides. El segundo tipo celular, denominado células activadas de tipo B, tienen un patrón de expresión parecido al de las células B maduras que ya han dejado las glándulas linfoides y se han trasladado al sistema circulatorio lo que permite un desarrollo adecuado de la enfermedad en estos pacientes.¹³

7.11. Rastreo genómico

También se han desarrollado microordenaciones de DNA que contienen todos los genes del genoma humano. La utilización de estas microordenaciones, que se denominada **rastreo genómico**, permite analizar el DNA de una persona en busca de docenas o de centenares de alelos de enfermedades, incluyendo los que predisponen a los ataques de corazón, la diabetes, la enfermedad de Alzheimer y a otros subtipos de enfermedades genéticamente definidas. El rastreo genómico identifica el genoma de una persona y permite definir el riesgo a padecer una enfermedad específica en años o décadas antes de que ésta se manifieste. Aunque el rastreo genómico es caro, se espera que los costes se rebajen rápidamente, y se prevé que en pocos años se encuentre disponible de manera generalizada y que ayude a cambiar los diagnósticos médicos. Quizás durante las décadas venideras se rastrearán todos los recién nacidos para determinar los riesgos para enfermedades genéticas.¹⁴

7.12. Tratamiento mediante terapias génicas de enfermedades genéticas.

GENERALIDADES DE LA GENÉTICA HUMANA, CONCEPTOS Y MECANISMOS

En la actualidad se están utilizando métodos para transferir *genes* a células de mamífero, desarrollados originalmente como herramientas de investigación, para tratar enfermedades genéticas, a este proceso se le ha denominado terapia génica. En teoría, la terapia génica transfiere un alelo normal a una célula somática que lleva uno o más alelos mutantes. La expresión del alelo normal resulta en un producto génico funcional cuya acción produce un fenotipo normal.¹⁴

En teoría, la terapia génica transfiere un alelo normal a una célula somática que lleva uno o más alelos mutantes. La expresión del alelo normal resulta en un producto génico funcional cuya acción produce un fenotipo normal.¹⁴

Se han desarrollado métodos de aislamiento y clonación de genes específicos desarrollados originalmente como una herramienta de investigación. Actualmente se están utilizando para tratar enfermedades genéticas de diversas etiologías.¹⁴

La terapia génica lleva este proceso un paso más adelante, y persigue modificar el genoma de las células somáticas transfiriendo copias normales de genes para que produzcan cantidades adecuadas del producto génico normal, cuya acción corregiría la enfermedad genética. La expedición de estos genes estructurales y de sus secuencias reguladoras se consigue utilizando vectores o sistemas de transferencia de genes.^{14,15}

En la primera generación de ensayos de terapia génica, el método de transferencia génica más usado utilizaba retrovirus modificados como vectores. Estos vectores se basaban en un virus de ratón denominado virus de la leucemia murina de Maloney.

Este vector se generó eliminando un grupo de tres genes del virus, e insertando un gen humano clonado. Tras empaquetarlo en cubiertas proteicas víricas, el vector recombinante se usaba para infectar las células. Una vez dentro, el virus no se podía replicar a causa de los genes que le faltaban. En la célula, el virus recombinante con el gen humano insertado se transportaba al núcleo y se integraba en un sitio del cromosoma, convirtiéndose en parte del genoma.¹⁵

Si el gen se expresaba, producía un producto génico normal que corregía la mutación presente en el individuo afectado. En los intentos iniciales de terapia génica se trataron diversas enfermedades hereditarias, incluidas la inmunodeficiencia combinada grave (SCID, del inglés *severe combined immunodeficiency*), la hipercolesterolemia familiar y la fibrosis quística.¹⁵

7.13. Terapia génica para la inmunodeficiencia combinada grave (SCID).

La terapia génica empezó en 1990 con el tratamiento de una niña llamada Ashanti De Silva que padecía una enfermedad hereditaria denominada inmunodeficiencia combinada grave (SCID). Las personas afectadas no tienen un sistema inmunitario funcional y normalmente mueren de infecciones leves. Ashanti tenía una forma autosómica de SCID se debe a un defecto en el gen que codifica la enzima **adenosina desaminasa (ADA)**. Su terapia génica empezó con el aislamiento de un tipo glóbulos blancos, denominados células T.¹⁵

Estas células, que forman parte del sistema inmunitario, se mezclaron con el vector retrovítico que llevaba una copia del gen *ADA* normal insertada.

GENERALIDADES DE LA GENÉTICA HUMANA, CONCEPTOS Y MECANISMOS

El virus infectó muchas de las células T, y una copia normal del gen ADA se insertó en el genoma de algunas de ellas.¹⁵



Ashanti De Silva, la primera persona que fue tratada con terapia génica

La utilización de RFLPs para cartografiar genes es una innovación de métodos anteriores de cartografía, que trabajaban del producto génico identificado al locus del gen. La búsqueda del locus cromosómico del gen que causa la neurofibromatosis de tipo 1 (NF1) fue uno de los primeros que usó el análisis de RFLP en cartografía génica. La NF1 es una condición autosómica dominante que afecta a 1 de cada 3000 individuos, y está asociada a defectos del sistema nervioso, incluyendo tumores benignos y un aumento de la incidencia de enfermedades de aprendizaje.¹⁵

El gen NF1 se cartografió en 1987 mediante análisis de RFLP en varios pasos. Primero, diversos laboratorios de investigación compararon la herencia de NF1 con la de docenas de marcadores RFLP en familias con NF1. Cada marcador RFLP se había asignado a un cromosoma humano específico o a una región cromosómica. Esta primera ronda de análisis no

identificó el cromosoma que llevaba el gen *NF1*, pero produjo un mapa de exclusión que indicaba en qué cromosomas o en qué regiones cromosómicas *no* estaba localizado el locus *NF1*. Esta investigación también proporcionó pruebas de que podría haber ligamiento entre el gen *NF1* y los cromosomas 5, 10 y 17.¹⁵

El segundo paso usó RFLPS de estos cromosomas para estudiar la herencia de *NF1* en las familias, lo que produjo pruebas concluyentes de que la enfermedad está estrechamente ligada a un RFLP cercano al centrómero del cromosoma 17.¹⁵

En un tercer paso se utilizaron más de 30 marcadores RFLP de esta región del cromosoma 17 para analizar 13.000 individuos de familias NF1, y el gen se cartografió en la región 17q11.2.

Finalmente se confirmó la identidad del gen cuando se encontraron versiones mutantes de éste en personas con NF1.

Una vez identificado el gen, se reconstruyó la secuencia aminoacídica del producto génico a partir de la secuencia de DNA. Para identificar proteínas similares en otros organismos se rastrearon bases de datos con información de secuencias proteicas. Los investigadores determinaron que producto génico NF1 es similar a proteínas de transducción de señales. Análisis de la proteína NF1, la neurofibromina, confirmaron que está implicada en la transducción de señales intracelulares y en la regulación negativa de un gen que controla el crecimiento celular.¹⁵

La mutación en el gen NF1 conduce a la pérdida del control del crecimiento celular, lo que provoca la producción de los pequeños tumores

GENERALIDADES DE LA GENÉTICA HUMANA, CONCEPTOS Y MECANISMOS

característicos de esta enfermedad.

7.14. Identificación de personas mediante las técnicas del ADN

Los estudios del genoma humano han permitido su uso como marcador genético. Se han identificado varios marcadores. Existe un marcador genético, descubierto a mediados de la década de 1980, que se basa en la variación de la longitud de los grupos de secuencias repetitivas de DNA. Estos polimorfismos del DNA humano sirven de base para la huella molecular del DNA. La huella molecular del DNA se usa para una amplia gama de aplicaciones, desde identificar la paternidad hasta la medicina forense y la biología de la conservación.¹⁶

7.16. Aplicaciones forenses

Las pruebas de DNA se usaron por primera vez en un caso criminal en Inglaterra en 1986. En los EEUU se usaron por primera vez en un caso de violación acaecido en Florida en 1987.¹⁶

En un caso criminal, si el perfil de DNA de un sospechoso no concuerda con la prueba se puede excluir a este sospechoso de ser el criminal (las exclusiones ocurren en el 30 por ciento de los casos). Cuando el DNA obtenido en el escenario del crimen y el DNA de un sospechoso *concuerdan*, se pueden hacer dos interpretaciones:

1. La huella molecular del DNA proviene del sospechoso.
2. Es de otra persona con el mismo patrón de bandas.

Así, la prueba de la huella molecular de DNA no prueba por sí misma la culpabilidad del sospechoso; es solo una prueba más a ser considerada junto con los otros hechos del caso.¹⁶

Miles de casos criminales han utilizado perfiles de DNA para la identificación del o los homicidas. En 1998, el FBI inició una base de datos nacional con la catalogación de los perfiles de DNA de los criminales convictos y muestras de DNA recuperadas de los escenarios de los crímenes. Actualmente esta base de datos contiene más de 1,7 millones de perfiles genéticos que se usan para comparar pruebas con posibles sospechosos.¹⁷

Algunos de los estados de los EEUU también han establecido bancos de datos de perfiles de DNA. Uno de los mayores es el de Virginia, que contiene más de 200.000 muestras. Al ir creciendo la base de datos, se ha convertido en una herramienta importante para resolver casos criminales en los que no ha habido ningún arresto ni sospechoso. Al confrontar DNA de los escenarios de crímenes con los perfiles de DNA de las bases de datos, entre los años 2000 y 2003 se han resuelto más de 1600 crímenes usando sólo pruebas de DNA.¹⁸

BIBLIOGRAFÍA

1. Human Genetics Knowledge – OMIM. Online Mendelian Inheritance in Man [Internet]. Baltimore: OMIM; c1966-2018 [citado 2017 Jul 14]. . Disponible en: <https://www.omim.org/>
2. World Health Organization. Genes and human disease [Internet]. Geneva: WHO; c2018 [citado 2017 Jul 14]. Disponible en: <http://www.who.int/genomics/public/geneticdiseases/en/index2.html>
3. Cortés F. Las enfermedades raras. *Rev Med Clin Condes*. 2015; 26(4):425-31.
4. Pray, C.E., Huang, J., and Rozelle, S. 2002. Five years of Bt cotton in China: the benefits continue. *The Plant J*. 31:423-30
5. Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products [Internet]. Brussels: European Commission: 2000 [citado 2017 Marz 14]. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2000_141_cons-2009-07/reg_2000_141_cons-2009-07_en.pdf
6. Walmsley, A.M., and Artzen, C.J. 2003. Plant cell factories and mucosal vaccines. *Curr. Opin. Biotechnol*. 14:145-50.
7. “Ciencias ómicas ‘, ¿cómo ayudan a las ciencias de la salud?”. Maria E. Frigolet Ruth Gutiérrez Aguilar Vol. 18, Núm. 7, septiembre-octubre 2017 *Revista Digital Universitaria*
8. Kashyap PC, Chia N, Nelson H, Segal E, Elinav E. Microbiome at the Frontier of Personalized Medicine. *Mayo Clin Proc*. 2017;92(12):1855-64.
9. Naccache SN, Federman S, Veeraraghavan N, et al. A cloud-compatible bioinformatics pipeline for ultrarapid pathogen identification from next-generation sequencing of clinical samples. *Genome Res*. 2014;24(7):1180-92.
10. O’Ryan ML, Lucero Y, Rabello M, et al. Persistent and transient *Helicobacter pylori* infections in early childhood. *Clin Infect Dis*. 2015;61(2):211-8.
11. Cruz AT, Mahajan P, Bonsu BK, et al. Accuracy of Complete Blood Cell Counts to Identify Febrile Infants 60 Days or Younger With Invasive Bacterial Infections.

- JAMA Pediatr. 2017;171(11):e172927.
12. Van Belkum A, Welker M, Pincus D, Charrier JP, Girard V. Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time-of Flight Mass Spectrometry in Clinical Microbiology: What Are the Current Issues?. *Ann LabMed.* 2017;37(6):475-83.
 13. Israr MZ, Heaney LM, Suzuki T. Proteomic Biomarkers of Heart Failure. *HeartFail-Clin.* 2018;14(1):93-107.
 14. Moris D, Ntanasis-Stathopoulos I, Tsilimigras DI, Adam MA, Yang C-FJ, Harpole D, Theocharis S. Insights into Novel Prognostic and Possible Predictive Biomarkers of Lung Neuroendocrine Tumors. *Cancer Genomics Proteomics.* 2018;15(2):153-163
 15. Rimoin DL, Pyeritz RE, Korf B. Emery and Rimoin's principles and practice of medical genetics. 6th ed. San Diego, California: Academic Press; 2013.
 16. Ley que declara de interés nacional y preferente atención el tratamiento de personas que padecen enfermedades raras huérfanas. *El Peruano.* 2011, Ley N° 29698 p. 443816 [citado 2011 May 26]. Disponible en: http://www.minsa.gob.pe/erh/documentos/Ley_29698.pdf
 17. O'Ryan ML, Lucero Y, Rabello M, et al. Persistent and transient *Helicobacter pylori* infections in early childhood. *Clin Infect Dis.* 2015;61(2):211-8.
 18. Kashyap PC, Chia N, Nelson H, Segal E, Elinav E. Microbiome at the Frontier of Personalized Medicine. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(12):1855-64.

CAPÍTULO VIII

Genética del cáncer: Desde la célula normal hasta la célula cancerígena



www.mawil.us

El cáncer es una enfermedad muy frecuente en la nueva era de la medicina aún cuando su existencia se remota a los tiempos más antiguos por lo que, no es sorprendente que muchas familias tengan al menos algunos miembros que lo hayan tenido.¹

En no pocas ocasiones, ciertos tipos de cánceres parecen repetirse en algunas familias. Esto puede deberse a que los miembros de ellas están expuestos a los mismos factores o tienen hábitos similares que aumentan el riesgo de padecer cáncer, tales como el hábito de fumar. Otros factores de riesgo como la obesidad suelen ser comunes a varios miembros de una misma familia y también pueden alterar el riesgo de padecer cáncer.¹

Los cánceres que se presentan con mayor frecuencia en algunas familias pueden ser causados por un gen anormal que se transmite de generación en generación. Por lo que la denominación del como cáncer hereditario, no es totalmente correcta, pues lo que se hereda es el gen anormal que puede dar lugar al mismo. Se cree que solo alrededor del 5 al 10 por ciento de todos los casos de cáncer se originan directamente a partir de defectos genéticos (llamados mutaciones) heredados de uno de los padres.¹

No obstante, esta amenaza es causada en algunos casos por un gen anormal que se trasmite de una generación a otra.

8.1. Genes, mutaciones y cáncer

El cáncer es una enfermedad en la que las células crecen de manera descontrolada, debido a que ocurren cambios en algunos de los genes de las

GENERALIDADES DE LA GENÉTICA HUMANA, CONCEPTOS Y MECANISMOS

células, esto últimos son un componente del ADN que controlan cómo se producen las proteínas que el cuerpo necesita para funcionar, y cómo las células se mantienen en equilibrio. Los genes influyen tanto en aspectos como el color del cabello, el color de los ojos y la estatura, así como en la probabilidad de que se presenten ciertas enfermedades, como el cáncer.²

Muchos síndromes de cáncer en las familias son causados por mutaciones hereditarias en genes supresores de tumores. Estos genes controlan el crecimiento de las células, pues disminuyen la frecuencia de la división celular (la formación de nuevas células), reparan los errores del ADN e indican a las células cuándo deben morir.²

Cada persona tiene dos copias de la mayoría de los genes (una de cada uno de sus padres). Cuando una persona hereda una copia anormal de un gen, sus células contienen una mutación desde el inicio. A menudo esto no causa problemas, ya que la otra copia del gen todavía está funcionando. Pero si la otra copia del gen deja de funcionar (debido a una mutación adquirida, por ejemplo), la función del gen puede ser perdida por completo) y si a lo anterior le sumamos que el gen que deja de funcionar es un gen supresor de tumores, las células pueden crecer fuera de control y aparecer una neoplasia.^{2, 3}

Una persona que nace con una mutación hereditaria en una copia de un gen supresor de tumores sólo tendría que adquirir una mutación en la otra copia de ese gen para que no funcione. Es más probable que esto ocurra a que se adquieran mutaciones en las dos copias del gen. Por lo tanto, este individuo tendría un riesgo mayor de padecer cáncer que una persona que no tiene la mutación genética de nacimiento.³

Casi todas las células del organismo tienen todos los genes con los que un individuo nace y a pesar de que todas las células contienen los mismos genes, los diferentes tipos de células pueden usar genes diferentes. Por ejemplo, las células de los músculos usan diferentes genes que las células de la piel. Los genes que la célula no necesita son desactivados y no se usan.³

Toda célula en el organismo contiene genes, estos contienen los planos (el código genético) del cuerpo. Por ejemplo, los genes contienen la información que decide el color de sus ojos. También afectan otras funciones de su cuerpo, tales como el momento en que las células crecen, se dividen y mueren.^{3,4}

A los cambios en el código genético se les llama mutaciones. Las mutaciones son raras. Algunas veces se pasan de padres a hijos (se heredan). Sin embargo, la mayoría ocurre durante la vida de la persona. No sabemos cuál es su causa; muchas de ellas no tienen efecto en la salud o muy poco. Otras, pueden aumentar el riesgo de presentar ciertas enfermedades, como el cáncer de colon y el cáncer de mama, entre otras enfermedades.⁴

Es entonces como los avances dados por la secuenciación del genoma humano han permitido conocer las mutaciones que tienen lugar desde una célula de la mucosa intestinal normal hasta su transformación cancerígena.⁴

Actualmentese discute esta teoría, sugiriéndose un origen policlonal. Muchos autores han realizado estudios en cuanto a la temática algunos investigadores usando ratones quimeras para cáncer humano de colon, encontraron mutaciones en el gen APC y observaron que un 79% de los ade-

GENERALIDADES DE LA GENÉTICA HUMANA, CONCEPTOS Y MECANISMOS

nomas tiene un origen policlonal.^{4,5}

En el proceso de conversión neoplásica de una célula se han identificado mutaciones en oncogenes y genes supresores de tumores. Los oncogenes son genes provenientes de los protooncogenes, que se encuentran normalmente en la célula, pero han sufrido mutaciones, las cuales pueden ser cambios puntuales en una base o alternativamente amplificaciones o rearrreglos que conducen a un aumento de la actividad de la proteína o evitan su inactivación, lo que conlleva por distintos mecanismos a una ventaja comparativa con su entorno.⁵

Dentro de los mecanismos que presenta la célula en su transformación hacia la neoplasia, la amplificación génica, con el aumento del número de copias de un determinado gen, juega un rol importante tanto en la proliferación tumoral, como en la generación de resistencia a quimioterápicos.

Uno de los alelos al mutar condiciona un cambio en la actividad de la proteína. Entonces los genes supresores de tumores cumplen, entre otras, funciones de controladores de la proliferación y de apoptosis y se requiere la mutación de ambas copias del gen para que se vea alterada su acción, lo que se conoce como teoría de Knudson, en la cual la mutación constitucional de un alelo determina que se requiera menos eventos para que se alcance la condición de homocigoto que favorece la transformación neoplásica. Este fenómeno puede ser visto, por ejemplo, en el retinoblastoma, donde se hereda un alelo mutado para la proteína Rb y posteriormente muta a nivel somático el segundo alelo, gatillando el proceso de proliferación.^{2,3}

Es importante tener en cuenta que el cáncer es común. De hecho, alrededor de 1 de cada 3 personas en los Estados Unidos padecerá esta enfe-

remedad durante su vida, por lo que no es infrecuente que se den muchos tipos de cáncer en una familia.

Cuando se presentan muchos casos de cáncer en una familia, casi siempre se debe a una probabilidad o al hecho de que los miembros de la familia han estado expuestos a un factor de riesgo común, como en el caso del tabaquismo.³

En otras ocasiones puede ser una interacción entre ciertos genes y las exposiciones. Por ejemplo, algunas personas heredan cambios genéticos que hacen más difícil que sus cuerpos se deshagan de las toxinas que se encuentran en el humo del tabaco. Estas personas si fuman, pueden ser más propensas a padecer cáncer que alguien que no tiene esos cambios genéticos.^{3,4}

Con menos frecuencia, los cánceres en una familia están fuertemente vinculados a una mutación genética hereditaria que es parte de un síndrome de cáncer familiar. La probabilidad de cáncer familiar está dada por ciertas características; tales como:

- La presencia del mismo tipo de cáncer en varios miembros (especialmente si es un tipo de cáncer poco común o raro).
- Aparición de cánceres a edades más tempranas de lo habitual (como cáncer de colon en una persona de 20 años de edad).
- Aparición de más de un tipo de cáncer en una misma persona (como una mujer con cáncer de mama y cáncer de ovario).

GENERALIDADES DE LA GENÉTICA HUMANA, CONCEPTOS Y MECANISMOS

- Presencia de cánceres en ambos lados del cuerpo cuando los órganos son pares (por ejemplo, en ambos ojos, ambos riñones, ambos senos).
- Presencia de un cáncer infantil en hermanos (como sarcoma en un hermano y una hermana).
- Cáncer que ocurre en el género que usualmente no es afectado (como cáncer de seno en un hombre).
- Cáncer que ocurre en muchas generaciones (como en un abuelo, padre e hijo).⁵

8.2. Para intentar determinar si existe un síndrome de cáncer familiar en su familia, primero se debe recopilar cierta información. Para cada caso de cáncer se hace necesario examinar:⁵

- ¿Quién tiene el cáncer? ¿Cuál es el parentesco? ¿De qué lado de la familia es (de la madre o del padre)?.
- ¿Cuál es el tipo de cáncer? ¿Se trata de un cáncer poco común?.
- ¿Qué edad tenía este familiar cuando le diagnosticaron cáncer?.
- ¿Tuvo esta persona más de un tipo de cáncer?.
- ¿Tenía algún factor de riesgo conocido para su tipo de cáncer (como tabaquismo para el cáncer de pulmón)?.

Resulta más riesgoso si el cáncer lo padeció un familiar cercano (como uno de los padres o hermanos) que un familiar lejano, incluso cuando el cáncer haya sido causado por una mutación genética, la probabilidad de que sus familiares lejanos le transmitan esa mutación es menor.^{5, 6}

No obstante se hace necesario examinar cada lado de la familia por separado, pues es más preocupante si dos familiares con cáncer provienen del mismo lado de la familia. Por ejemplo, causa más preocupación si ambos familiares son los hermanos de su madre que si uno era el hermano de su padre y el otro era el hermano de su madre.

Otro aspecto a analizar es el tipo de cáncer. Sin embargo, en algunos síndromes de cáncer familiares puede haber una pequeña variedad de tipos de cáncer asociados. Por ejemplo, el cáncer de mama y el cáncer de ovario se presentan conjuntamente en familias con síndrome de cáncer hereditario de mama y de ovario (HBOC, siglas en inglés). El cáncer de colon y el cáncer de endometrio tienden a relacionarse con el síndrome de Lynch (también conocido como cáncer colorrectal hereditario sin poliposis o HNPCC, por sus siglas en inglés).⁶

Del mismo modo, la presencia de más de un caso de un cáncer raro es más preocupante que la presencia de varios casos de un tipo de cáncer más común. En algunos cánceres poco comunes, el riesgo de padecer de un síndrome de cáncer familiar es relativamente alto incluso con un solo caso.⁶

También es importante la edad de la persona al momento del diagnóstico. Por ejemplo, el cáncer de colon generalmente es poco común en personas menores de 30 años de edad.

GENERALIDADES DE LA GENÉTICA HUMANA, CONCEPTOS Y MECANISMOS

El tener familiares cercanos menores de 30 años con cáncer de colon podría ser señal de un síndrome de cáncer hereditario, sin embargo por otro lado, el cáncer de próstata es muy común en los hombres mayores, de modo que si tanto a un padre como a un hermano les diagnostican cáncer de próstata cuando tengan 80 años, es menos probable que se deba a un cambio genético heredado.^{6,7}

En ocasiones, ciertas clases de tumores benignos (no cancerosos) y condiciones médicas también son parte de un síndrome de cáncer en las familias. Por ejemplo, las personas con neoplasia endocrina múltiple, síndrome tipo II (MEN II), tienen un alto riesgo de cierta clase de cáncer de tiroides. A menudo, estas personas también pueden desarrollar tumores benignos de las glándulas paratiroides y también pueden desarrollar tumores en las glándulas suprarrenales llamadas feocromocitomas, los cuales son usualmente benignos.⁷

Veamos como se manifiesta en toda su expresión el cáncer de colon debido a mutaciones genéticas.

8.2. Mutaciones en formas esporádicas de cáncer de colon

En el año 1990, en que Fearon and Vogelstein propusieron el modelo de tumorigénesis como un proceso secuencial, llamado secuencia adenoma carcinoma, que propone que la acumulación de mutaciones germinales y somáticas condiciona las características del tumor. En su mayor porcentaje los cánceres de colon provienen de adenomas, en los cuales la mutación más característica es la del gen APC (*adenomatous polyposis coli*)

(MIM:611731), asociado a inestabilidad cromosómica.⁸

Este tipo de gen APC actúa como *gatekeeper*, es decir, como controlador de proliferación, logrando mantener un equilibrio entre la población celular en división y apoptosis.⁸

El mecanismo de acción de APC en la proliferación, es participando en la vía WNT con una directa relación con la acumulación de β -catenina en el núcleo, favoreciendo su unión con factores de transcripción (TCF, LEF). Sin embargo, Smith notable estudioso del cáncer de colon publicó que sólo el 15% de las neoplasias de colon presentaban una función de APC conservada.^{8,9}

En países como Chile el comportamiento de esta patología relacionada de manera genética esta relacionada con, la sobreexpresión de las ciclo oxigenasas COX1 (gen PTGS1 prostaglandin-endoperoxidesintetasa¹) y COX2 (gen PTGS2 prostaglandin-endoperoxidesintetasa²). La COX2 se ha relacionado con una disminución de e-caderina, lo que produce un aumento de la proliferación celular. Lo anterior permite establecer como principio terapéutico que el uso de los de AINES produce un efecto positivo en la disminución del tamaño y número de pólipos, proponiéndose el uso de inhibidores de COX-2 como quimio prevención.

No obstante las mutaciones en el gen HRAS se encuentran en el 50% de Cáncer de Colon esporádicos y en el 50% de adenomas de colon mayores a un centímetro, lo que disminuiría la posibilidad de padecer de cáncer de colon.⁹

Existen otros genes que se han asociados a las neoplasias de co-

GENERALIDADES DE LA GENÉTICA HUMANA, CONCEPTOS Y MECANISMOS

lon. En el año 1989 se denominó al gen DCC (*deleted in coloncancer*) (MIM 120470) ubicado en el cromosoma 18q21, siendo un receptor de transmembrana, miembro de la super-familia de moléculas de adhesión celular de las inmunoglobulinas. Otro gen asociado es SMAD4 (*SMAD family member 4*) (MIM 600993)(25), ubicado en 18q21.1, perteneciente a la familia de proteínas SMAD, que al ser fosforiladas actúan en la vía de señalización del factor de transcripción TGF- β con efecto supresor de crecimiento.^{9,10}

Se ha descrito que mutaciones o deleciones de la región que contienen a estos dos genes, predisponen tanto para cáncer de colon detectado en el 15% de los casos, como para cáncer de páncreas (confiriendo peor pronóstico) síndrome de poliposis juvenil y síndrome de telangiectasias hemorrágicas hereditaria.¹⁰

8.3. Mutaciones en formas hereditarias de cáncer de colon

Del total de pacientes diagnosticados con este tipo de neoplasia, un 30% presentan historia familiar de cáncer de colon, pero sólo un 10%(28) presentan mutaciones que condicionan mayor riesgo de presentar cáncer de colon, las cuales son denominadas formas hereditarias.¹¹

Existen otras entidades como el síndrome de Lynch o cáncer de colon hereditario no polipósico (con su sigla en inglés HNPCC) riesgo de cánceres (endometrio, ovario, estómago, intestino delgado, vías biliares, tracto urinario superior, cerebro y piel) incluyendo cáncer de colon, pudiendo presentarse éstas de forma sincrónica (dos neoplasias de origen distinto en

el mismo momento) o metacrónicas (dos neoplasias de origen distinto en diferentes momentos).¹¹

8.4. Los síndromes asociados a mutaciones de APC incluyen:

La existencia de enfermedades como la poliposis adenomatosa familiar (en inglés FAP), que es un síndrome donde se desarrollan de cientos a miles de pólipos preneoplásicos con predisposición a cáncer de colon que está presente en un 93% de los pacientes a los 50 años; existe un FAP atenuado, donde el número de pólipos es menor o la presentación es a edades más tardías.^{11,12}

El síndrome de Gardner que además de los pólipos, presenta osteomas y tumores de tejidos blandos y el síndrome de Turcot, que asocia al cáncer de colon, tumores del sistema nervioso central, generalmente meduloblastoma.

8.5. Factores de riesgo sugerentes de cáncer de colon hereditario

- Diagnóstico de cáncer colorrectal antes de los 50 años.
- Pariente de primer grado afectado con un cáncer de colon antes de los 50 años.
- Cáncer de colon en dos o más familiares de primer y segundo grado a cualquier edad.
- Dos o más generaciones consecutivas afectadas.
- 100 o más pólipos adenomatosos observados en una colonoscopia.

GENERALIDADES DE LA GENÉTICA HUMANA, CONCEPTOS Y MECANISMOS

- Presencia de cáncer sincrónico o metacrónico de colon u otra neoplasia del grupo (endometrio, ovario, estómago, intestino delgado, vías biliares, tracto urinario superior, cerebro y piel), independiente de la edad.
- Cáncer de colon con alto patrón MSI (inestabilidad de microsatélites), antes de los 60 años. El conocimiento de las mutaciones puntuales que condicionan un mayor riesgo de cáncer de colon, como también la aparición secuencial en la progresión desde lesiones benignas a malignas, tiene un rol emergente en el manejo de esta patología.
- La anamnesis detallada, incluyendo el tipo de cáncer del paciente, la edad de presentación y el grado de parentesco de los afectados, permite evaluar con mayor certeza el riesgo de presentar cáncer de colon, tanto en una forma familiar como en un caso aparentemente aislado.¹²

El uso de protocolos de estudio y seguimiento en pacientes con mutaciones detectadas permite enfocar la necesidad de exámenes y controles, en relación a su riesgo individual, liberando a los familiares que no porten esta mutación, de la ansiedad de exámenes innecesarios.¹³

El desafío es crear mejores técnicas de tamizaje para un diagnóstico precoz y nuevos quimioterápicos que tengan como blancos los productos o la vía en la que actúa la mutación con el fin de seleccionar como blanco a la población alterada, para prevenir estas afecciones y mejorar definitivamente la calidad de vida de los pacientes en general.¹⁴

Los médicos al estar al tanto de los avances en esta área contribuirán a promover en la comunidad una pesquisa oportuna y un asesoramiento adecuado a familias en riesgo.

8.6. Cáncer de mama

Otro tipo de cáncer con marcados elementos hereditarios lo constituye el cáncer de mama o de ovario. En algunas familias, muchas mujeres padecen de estas dos neoplasias. A menudo estos cánceres se detectan en mujeres a edades menores a las que generalmente se descubren estos tipos de cáncer, y algunas mujeres pueden tener más de un cáncer (tal como cáncer de mama en ambos senos, o tanto cáncer de mama como cáncer de ovario. A esto se le conoce como síndrome hereditario de cáncer de mama y ovario (HBOC)).¹⁵

Con más frecuencia el HBOC es causado por una mutación hereditaria ya sea en el gen *BRCA1* o el *BRCA2*. (Algunas familias tienen HBOC en base a la historia clínica familiar, aunque no tengan mutaciones en ninguno de estos genes. Los científicos creen que también podría haber otros genes causantes de HBOC)).¹⁶

El riesgo de cáncer de mama y cáncer de ovario es muy alto en las mujeres con mutaciones en el gen *BRCA1* o el *BRCA2*, aunque tiende a ser mayor con las mutaciones *BRCA1*. Junto a estas entidades suele aparecer un síndrome que puede también conducir a cáncer de trompa de Falopio, cáncer peritoneal primario, cáncer de seno en hombres, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, así como a algunos otros tipos de cáncer. El

GENERALIDADES DE LA GENÉTICA HUMANA, CONCEPTOS Y MECANISMOS

cáncer de seno en hombres, el cáncer de páncreas y el cáncer de próstata se pueden ver con mutaciones en cualquiera de los genes, aunque es más común en personas con mutaciones *BRCA2*. En países como los Estados Unidos, las mutaciones en los genes *BRCA* son más comunes en personas de ascendencia judía asquenazí que en la población general.¹⁷

Las mujeres con marcados antecedentes familiares de cáncer de mama, cáncer de ovario, o ambos, deben recibir asesoría genética para ayudar a calcular su riesgo de tener una mutación en uno de los genes *BRCA*. Un médico genetista puede estimar el riesgo basándose en los antecedentes de cáncer de la paciente y el historial de cáncer en su familia. Si la paciente tiene un alto riesgo, debe entonces optar por hacerse las pruebas genéticas. Si hay una mutación, la mujer tiene un alto riesgo de padecer cualquiera de las dos entidades y entonces tomar medidas para detectar el cáncer temprano e incluso reducir su riesgo de padecer cáncer.¹⁸

Debido a que el cáncer de mama es poco común en los hombres, a los hombres con este cáncer a menudo se les ofrece asesoría y pruebas genéticas para mutaciones *BRCA*. Aunque tener una mutación es menos probable que afecte a la salud futura de un hombre que a una mujer con una mutación, esto puede afectar su riesgo de algunos tipos de cáncer, como cáncer de próstata y cáncer de páncreas. También puede ser útil para los familiares de un hombre saber que él tiene una mutación y que ellos podrían estar en riesgo.¹⁹

Si alguien tiene una mutación *BRCA*, esto significa que sus familiares cercanos (padres, hermanos, hermanas, hijos e hijas) también tienen un 50% de probabilidad de tener una mutación.^{19,20}

Los hombres también pueden portar mutaciones *BRCA* y pueden transmitírselas a sus hijos. Los hombres con una mutación *BRCA2* tienen un mayor riesgo de tener cáncer de mama. También pueden tener mayor riesgo de tener cáncer de próstata.²¹

Un 30 % de la población en general puede presentar una mutación *BRCA1* o *BRCA2*. Sin embargo, entre hombres y mujeres de descendencia judía Ashkenazi, aproximadamente una persona entre 40 presenta dichas mutaciones.²¹

En los Estados Unidos, aproximadamente el 10% de mujeres de descendencia judía Ashkenazi diagnosticadas con cáncer de seno presentan una mutación *BRCA1* o *BRCA2*. Veremos los aspectos más relevantes que elevan la probabilidad de poseer una mutación predisponente la cáncer de mama u ovario.²²

8.7. La posibilidad de que usted tenga una mutación genética *BRCA1* o *BRCA2* es mayor si:

- a. Tuvo cáncer de seno a edad temprana;
- b. Su mamá, hermana o hija tuvieron cáncer de seno a edad temprana o cáncer de ovario a cualquier edad;
- c. Una mujer en su familia ha tenido cáncer de seno y cáncer de ovario;
- d. Una mujer en su familia ha tenido cáncer en ambos senos;
- e. Un hombre en su familia ha tenido cáncer de seno; o bien,

- f. Su familia es de descendencia judía Ashkenazi

8.9. Síndrome de Li-Fraumeni

El síndrome de Li-Fraumeni es un síndrome hereditario y poco común que puede derivar en el desarrollo de varios cánceres, incluyendo sarcoma (tal como osteosarcoma, sarcomas de tejidos blandos, leucemia, cánceres encefálicos (sistema nervioso central), cáncer de corteza suprarrenal y cáncer de seno). Estos tipos de cánceres a menudo ocurren cuando las personas son relativamente jóvenes.²³

El hecho de poseer un síndrome de Li-Fraumeni hace que las personas puedan padecer más de un cáncer en el transcurso de sus vidas. También parecen tener un mayor riesgo de padecer cáncer debido a radioterapia. Por lo tanto, es posible que los médicos de estos pacientes traten de evitar usar radiación tanto como sea posible.²⁴

Este síndrome es causado por mutaciones hereditarias en el gen TP53, un gen supresor de tumores. Un gen normal TP53 produce una proteína que ayuda a detener el crecimiento de las células anormales, aunque también puede ser producido por mutaciones en un gene supresor de tumores llamado CHEK2, el cual normalmente también ayuda a detener el crecimiento de las células con daño en el ADN.²⁵

Si una persona tiene el síndrome de Li-Fraumeni, sus familiares cercanos (especialmente los hijos o hijas) también tienen una mayor probabilidad de tener una mutación. Puede que deseen hacerse las pruebas ge-

**GENÉTICA DEL CÁNCER: DESDE LA CÉLULA NORMAL
HASTA LA CÉLULA CANCERÍGENA**

néticas, o incluso sin hacerse las pruebas puede que deseen comenzar las pruebas de detección temprana para ciertos cánceres o tomar otras precauciones para ayudar a reducir su riesgo de cáncer.²⁶

BIBLIOGRAFÍA

1. Cáncer mundial. Statistical information system. International Agency for Research on Cancer. [citado 2005 Jun 10].
2. Hawk ET, Umar A, Viner JL. Colorectal cancer chemo prevention - an overview of the science. *Gastroenterology* 2014;126:1423-47.
3. Souglakos J. Genetic Alterations in Sporadic and Hereditary Colorectal Cancer: Implementations for Screening and Follow-Up. *Dig Dis* 2007;25:9-19.
4. Wirtzfeld DA, Petrelli NJ, Rodriguez-Bigas MA. Hamartoma to polyposis syndromes: molecular genetics, neoplastic risk, and surveillance recommendations. *Ann Surg Oncol* 2001;3:19-27.
5. Ríos Hernández, María, Hernández Menéndez, Maité. Los genes supresores de tumores y el cáncer. *Rev. Cubana Oncol* 2001; 17(1):65-71.
6. Harrison Principios de Medicina Interna 18a edición. Dan L. Longo, Dennis L. Kasper, J. Larry Jameson, Anthony S. Fauci, Stephen L. Hauser, Joseph Loscalzo, Eds.
7. Carlos Sonnenschein and Ana M. Soto. Carcinogenesis and Metastasis Now in the Third Dimension—What's in It for Pathologists? *Am J Pathol.* Feb 2016; 168(2): 363–366.
8. Naldini L. Gene therapy returns to centre stage. *Nature.* 14 de octubre de 2015;526(7573):351–60.
9. Ma H, Marti-Gutierrez N, Park S-W, Wu J, Lee Y, Suzuki K, et al. Correction of a pathogenic gene mutation in human embryos. *Nature.* 2 de agosto de 2017;548(7668):413–9.
10. Jinek M, Jiang F, Taylor DW, Sternberg SH, Kaya E, Ma E, et al. Structures of Cas9 Endonucleases Reveal RNA-Mediated Conformational Activation. *Science.* 14 de marzo de 2014;343(6176):1247997–1247997.
11. Chen DS, Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature.* 18 de enero de 2017;541(7637):321–30.
12. Chen Y, Gao D-Y, Huang L. In vivo delivery of miRNAs for cancer therapy: Challenges and strategies. *Adv Drug Deliv Rev.* enero de 2015;81:128–41.
13. Annan AC, Fisher PB, Dent P, Siegal GP, Curiel DT. Gene Therapy in the Treatment of Human Cancer. En: Coleman WB, Tsongalis GJ, editores. *The Molecular Basis of Human Cancer* [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2017 [citado

**GENÉTICA DEL CÁNCER: DESDE LA CÉLULA NORMAL
HASTA LA CÉLULA CANCERÍGENA**

2017 Nov de 16]. p. 811–41. Disponible en:http://link.springer.com/10.1007/978-1-59745-458-2_42

14. Maus MV, Fraietta JA, Levine BL, Kalos M, Zhao Y, June CH. Adoptive Immuno the rapy for Canceror Viruses. *Annu Rev Immunol.* 21 de marzo de2014;32(1):189–225.
15. Kochenderfer JN, Dudley ME, Kassim SH, Somerville RPT, Carpenter RO, Stetler-Stevenson M, et al. Chemotherapy-Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Indolent B-Cell Malignancies Can Be Effectively Treated With Autologous T Cells Expressing an Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor. *J Clin Oncol.* 20 de febrero de2015;33(6):540–9.
16. Portnow J, Synold TW, Badie B, Tirughana R, Lacey SF, D'Apuzzo M, et al. Neural Stem Cell–Based Anticancer Gene Therapy: A First-in-Human Study in Recurrent High-Grade Glioma Patients. *Clin Cancer Res.* 15 de junio de2017;23(12):2951–60.
17. Almasbak H, Aarvak T, Vemuri MC. CAR T Cell Therapy: A Game Changer In Cancer Treatment. *J Immunol Res.* 2016;2016:1–10.
18. Johnson DB, Puzanov I, Kelley MC. Talimogene laherparepvec (T-VEC) for the treatment of advanced melanoma. *Immunotherapy.* julio de 2015;7(6):611–9.
19. Peng Z. Current Status of Gendicine in China: Recombinant Human Ad-p53 Agent for Treatment of Cancers. *Hum Gene Ther.* septiembre de2005;16(9):1016–27.
20. Sakhawat A, Liu Y, Ma L, Muhammad T, Wang S, Zhang L, et al. Upregulation of Coxsackie Adenovirus Receptor Sensitizes Cisplatin-Resistant Lung Cancer Cells to CRAd-Induced Inhibition. *J Cancer.* 2017;8(8):1425–32.
21. Lu C, El-Deiry WS. Targeting p53 for enhanced radio- and chemo-sensitivity. *Apoptosis.* abril de 2009;14(4):597–606.
22. Wirth T, Samaranayake H, Pikkarainen J, Määttä A-M, Ylä-Herttuala S. Clinical trials for glioblastoma multiforme using adenoviral vectors. *Curr Opin Mol Ther.* octubre de 2009;11(5):485–92.
23. *Rev CI E Med UCR* www.revistaclinicahsjd.16.ucr.ac.cr enero 2018. *Revista Clínica de la Escuela de Medicina UCR – HSJD Año 2018 Vol 8 No I*
24. Konieczny P, Sułkowski M, Badyra B, Kijowski J, Majka M. Suicide gene therapy for rhabdomyosarcoma. *Int J Oncol.* febrero de 2017;50(2):597–60

CAPÍTULO IX

Modelamiento Genético: Enfermedades genéticas postnatales, factores de riesgo asociados

Este es un auténtico periodo histórico, un nuevo punto de partida.

Craig Venter



www.mawil.us

Las enfermedades o síndromes de etiología genética se encuentran, en su mayoría, clasificados y descritos en la base de datos OMIM (*Online Mendelian Inheritance in Man*) y en el Orphanet. Se estima que existen alrededor de 10 000 entidades que, según la Organización Mundial de la Salud, afectan al 7% de la población mundial. Estas entidades se pueden clasificar según el tipo de herencia, el tipo de variante genética (por ejemplo, cromosómica o génica) u otros.¹

Estas alteraciones se manifiestan con gran variabilidad clínica fenotípica, y pueden expresarse como hipotonía, retraso del desarrollo psicomotor, discapacidad intelectual, epilepsia, neuroregresión, anomalías congénitas, talla corta, microcefalia, inmunodeficiencias primarias, esquizofrenia, trastornos del espectro autista, trastornos de conducta, atención e hiperactividad, demencia, movimientos anormales, cáncer; incluso, hay entidades, como la parálisis cerebral infantil, en las que anteriormente no se describía un componente genético y ahora se considera que hasta un 20% de los casos tiene una causa genética.²

9.1. Múltiples son las enfermedades genéticas conocidas entre las que se encuentran.

- Malformaciones cardíacas.
- Malformaciones del sistema nervioso central.
- Malformaciones del tracto digestivo.
- Displasias esqueléticas.
- Síndrome de Edwards.
- Hernia diafragmática.

GENERALIDADES DE LA GENÉTICA HUMANA, CONCEPTOS Y MECANISMOS

- Secuencia de Potter.
- Artrogriposis congénita múltiple.
- Mucopolisacaridosis tipo IV.
- Secuencia de Pierre Robin.
- Síndrome de Patau.
- Pentalogía de Cantrell.
- Hipoplasia pulmonar.
- Epidermólisis bullosa ²

9.2. Factores de riesgo asociados

Independientemente del componente genético de cada una de las entidades anteriormente señaladas existen factores de riesgo que pueden contribuir a desencadenar u acelerar la expresión de cualquier anomalía genética. Entre ellos se encuentran. ^{2,3}

9.3. Antecedentes familiares

Los antecedentes familiares, pueden seguir un patrón dominante o recesivo. En las enfermedades con patrón dominante (sean autosómicas o ligadas al cromosoma X) pueden o no existir antecedentes en los ascendientes. En las entidades recesivas autosómicas es importante buscar el antecedente de hermanos afectados y en las recesivas ligadas al cromosoma X se puede observar ascendientes varones afectados. ³

Las alteraciones cromosómicas desbalanceadas pueden ser heredadas

de padres portadores sanos (con rearrreglos balanceados)

Enfermedades o síndromes con base genética relacionados a una mayor edad paterna. Se reportan diferentes entidades y las edades mínimas donde aparecen los riesgos.³

Estas patologías se presentan en diferentes esferas en la mayoría de los casos relacionadas con la edad materna así tenemos que:

Neurocognitivo

- Autismo presente en gestantes de entre 45 y 50 años de edad.
- Desorden bipolar: En gestantes mayores de 45 años.
- Esquizofrenia: En gestantes mayores de 32 años.

En el aparato osteomioarticular

- Acondroplasia. En gestantes mayores de 30 y 50 años.
- Neurofibromatosis. En gestantes entre 40 y 50 años.
- Osteogénesis imperfecta: En gestantes mayores de 35 años.

En el sistema nervioso central

- Retinoblastoma: En gestantes mayores de 45 años de edad.
- Anencefalia: En gestantes mayores de 45 años de edad.

9.4. Malformaciones congénitas y otras

Transposición de grandes vasos: En gestantes mayores de 40 años de edad.

Defectos del septo ventricular (CIV) Fémiasentre los 30 y 34 años de edad.^{3,4}

Existen otros factores como la Consanguinidad.

En la actualidad, más de 1,2 billones de personas de la población global tienen un matrimonio consanguíneo, y se estima que el 10,4% de la población mundial está unido con un pariente biológico o es la progenie de una unión consanguínea. A lo anterior se le denomina el coeficiente de endogamia (F) esto representa la probabilidad de que los dos alelos de un gen en un locus específico sean idénticos y heredados de un ancestro en común. La consanguinidad representa la unión entre dos personas descendientes de antecesores comunes, hasta el grado de parentesco de primos de segundo grado o más cercano.⁴

La incidencia de matrimonios consanguíneos varía según religión, etnicidad, demografía, residencia (urbana o rural), flujo migratorio, educación, creencias sobre la consanguinidad, entre otros. Existen países donde comunidades enteras presentan una mayor prevalencia de enfermedades recesivas autosómicas, como la lipodistrofia congénita. Lo anterior hace que a pesar de que el parentesco ancestral es desconocido incluso por los progenitores del paciente, existan estudios genéticos como el análisis cromosómico por micromatrices (CMA del inglés *Chromosome Microarray Analysis*) o el secuenciamiento masivo paralelo que permita el diagnóstico de dichas entidades.⁴

La consanguinidad incrementa el riesgo de autocigocidad (mismos alelos en un locus genético), pudiendo provocar una enfermedad recesiva autosómica con manifestaciones clínicas al nacer, en la infancia o adultez; así como riesgos de abortos recurrentes y enfermedades multifactoriales.⁴

De esta manera, la consanguinidad incrementa las probabilidades de que dos progenitores portadores de un alelo alterado tengan un descendiente con una enfermedad genética recesiva autosómica. Esto resalta debido a que en la población general cada persona podría portar 2,8 alelos recesivos autosómicos para enfermedades genéticas pediátricas graves y entre 50 a 100 variantes asociadas a algún trastorno genético.⁵

9.5. Edad de los padres

A nivel global, la proporción de personas que alcanzan la paternidad a una edad avanzada se ha incrementado. Una investigación mostró que el porcentaje de mujeres que son madres a una edad mayor de 35 años se incrementó de 14,9% en el año 2000 a 19,7% en el 2011 [20]. La edad materna avanzada es considerada un factor de riesgo para la presentación de alteraciones cromosómicas numéricas (aneuploidías), en especial trisomías como el síndrome Down, síndrome Patau o síndrome Edwards.^{5,6}

9.6. Síndrome de Noonan

Existe una relación similar entre edad materna con la fertilidad y número de abortos debido a fallas en la segregación cromosómica durante la meiosis, mecanismos que están directamente relacionados con la edad ma-

GENERALIDADES DE LA GENÉTICA HUMANA, CONCEPTOS Y MECANISMOS

terna, conllevando a una pérdida prematura de la cohesión centromérica y disfunción proteica en la homeostasis de la agregación cromosómica meiótica.⁶

En el caso de los varones, el envejecimiento afecta a procesos relacionados con daño al ADN, acortamiento telomérico, senescencia o apoptosis; lo que conlleva a la acumulación de mutaciones *de novo* para enfermedades genéticas (por ejemplo: síndrome de Noonan, síndrome de Marfan, acondroplasia, etc.), malformaciones congénitas, autismo, cáncer, esquizofrenia, entre otros; donde dependiendo de la edad del padre, existe cierto riesgo para la presentación de dichas entidades, el cual se encuentra por encima de los 30 años de edad.⁶

9.7. Acondroplasia

Síndrome de Marfan

De otro lado, el envejecimiento es factor de riesgo para la aparición de aneuploidías; un estudio desarrollado en padres de entre 45 y 49 años demostró que había un riesgo 3 veces mayor de tener hijos con trisomía 21 comparado con padres jóvenes.⁷

Agentes Teratógenos

Los teratógenos son insultos ambientales (por ejemplo: agente, mecánico, hipoxia, deficiencia de nutrientes, infecciones intrauterinas, etc.) que durante la gestación provocan alteraciones permanentes (estructurales o funcionales) en el desarrollo.^{7,8}

Por ejemplo, el misoprostol, un análogo semisintético de prostaglandi-

na E1 utilizado para la prevención y tratamiento de las úlceras gástricas y duodenales, es un medicamento teratogénico y abortivo. Se ha reportado su uso en el Perú, con una venta indiscriminada sin prescripción médica.⁸

Aun cuando luego de su uso se concluya en aborto, existe el riesgo de interrupción en el desarrollo embrionario, como el síndrome Moebius, defectos en el desarrollo de las extremidades, malformaciones cerebrales, gastrosquisis, artrogriposis e hidrocefalia.⁸

Otros factores asociados

La obesidad, el consumo de una dieta de baja calidad y gestaciones múltiples están asociados a defectos del tubo neural, fisuras orofaciales, hipoplasia cardíaca izquierda, estenosis pulmonar, tetralogía de Fallot, hernia diafragmática, sirenomelia, holoprosencefalia, atresia intestinal, aplasia cutis, defectos transversos de extremidades, entre otras malformaciones.⁹

El consumo de cocaína puede provocar defectos epigenéticos en el ADN espermático, con posibles efectos deletéreos del comportamiento y aprendizaje en la descendencia.¹⁰

Los padres que consumen alcohol de manera sostenida y en cantidades nocivas tendrían mayor probabilidad de tener hijos con trastornos psicosociales, discapacidad intelectual, cambios en la personalidad, desorden de hiperactividad y déficit de atención, entre otros trastornos psiquiátricos además de riesgo elevado de cáncer pediátrico.¹¹

GENERALIDADES DE LA GENÉTICA HUMANA, CONCEPTOS Y MECANISMOS

Alcohol

Retraso del desarrollo psicomotor, problemas de atención, comportamiento, problemas intelectuales, facies gestáltica.

- **Estimulantes:** Cocaína, metanfetaminas Retraso del crecimiento intrauterino, bajo peso al nacer, natimuecos, malformaciones cardíacas, gastrosquisis, atresia intestinal, fisura labio-palatina.¹²

9.8. Fisura labiopalatina

Atresia duodenal

- Marihuana. Anencefalia, Tabaco Fisura labiopalatina, gastrosquisis, atresia anal, defectos transversales de miembros, malformaciones cardíacas, hipoplasia/aplasia renal.¹³

9.9. Anencefalia

Hiperglicemia (diabetes mellitus materna)

- Malformaciones cardíacas, síndrome de regresión caudal, defectos del sistema nervioso central, atresia anorrectal y duodenal, hipoplasia de colon izquierdo, agenesia renal, riñones quísticos, hidronefrosis.¹⁴
- Hiperfenilalaninemia (fenilcetonuria) Microcefalia, malformaciones cardíacas, discapacidad intelectual.

9.10. Fenilcetonuria

Ácido retinoico/Vitamina A

- Hidrocefalia, hipoplasia cerebelar, ausencia de vermis, malformaciones estructurales de la corteza cerebral, fisura palatina, microtia.

9.11. Microtia

La incidencia de las enfermedades o síndromes genéticos evaluada aisladamente no generaría aparentemente un impacto en la salud pública; sin embargo, si la analizamos en su totalidad constituye una carga importante para los sistemas sanitarios, más en los países que están en vías de desarrollo.¹⁵

En la Unión Europea, se estimó que 6 a 8% de la población tendría alguna enfermedad rara y que el 80% de este porcentaje sería de etiología genética; además, la mitad de estas enfermedades genéticas se presentaría como síndromes en la etapa pediátrica (por ejemplo: eurofibromatosis, acondroplasia, retraso del desarrollo o discapacidad intelectual, entre otros), mientras que la otra mitad se manifestaría en la etapa adulta (por ejemplo: enfermedad Huntington, Crohn, esclerosis lateral amiotrófica, cáncer de tiroides, entre otras).¹⁶

9.12. Convulsiones postnatales

Las convulsiones neonatales (CN) representan un síntoma de afectación neurológica cuyo aspecto más importante reside en su identificación semiológica, su adecuada clasificación etiopatogénica y una orientación

GENERALIDADES DE LA GENÉTICA HUMANA, CONCEPTOS Y MECANISMOS

terapéutica a veces controvertida. Pueden ser ocasionales o reiterar de manera crónica configurando una epilepsia.¹⁷

Las convulsiones de carácter ocasional son debidas a una disfunción neurológica aguda como consecuencia de una agresión cerebral; de ellas, el 10-30% constituirán epilepsias residuales.¹⁷

Las epilepsias del recién nacido forman un límite mal definido en este periodo de la vida, denominándose como tales aquellas que se inician y limitan a este periodo, y aquellas que evolucionan persistiendo en edades posteriores.

La crisis convulsiva es un síntoma de primer orden de muchos trastornos neurológicos neonatales, siendo su incidencia en esta época de la vida mayor que en cualquier otra edad. Su frecuencia no es bien conocida pero las cifras oscilan entre el 0,5% para el recién nacido a término y hasta 20% para el pretérmino.¹⁷

9.13. Clínicamente podemos distinguir en el periodo neonatal los siguientes tipos de crisis:

1. Clonías focales o multifocales.
2. Crisis tónicas focales o generalizadas.
3. Mioclonías focales, multifocales o generalizadas.
4. Crisis sutiles.

Si consideramos la proporción estimada en la Unión Europea (6,4% tendría enfermedades de etiología genética), cerca de 2 millones de perua-

nos presentaría una enfermedad genética, de los cuales la mayoría no ha tenido una evaluación y diagnóstico precisos.¹⁸

La identificación sistemática, dentro de un sistema de salud, de los factores de riesgo de estas condiciones de salud representaría una alternativa de prevención; por ejemplo, identificando oportunamente enfermedades genéticas recesivas como la atrofia muscular espinal o la distrofia muscular de Duchenne, lo cual abriría la posibilidad de ofrecer un asesoramiento genético exacto, así como una terapia personalizada (por ejemplo: oligonucleótidos sintéticos).¹⁹

Por lo tanto, existe la necesidad de crear e implementar servicios de Genética Médica y Medicina Genómica, a los que se tenga acceso a una medicina de precisión, llámese a aquella que utiliza la información sobre los genes o proteínas de una persona con el fin de determinar el diagnóstico y por consiguiente una terapéutica específica.²⁰

El trabajo multidisciplinario fortalecerá la detección, manejo y prevención de estas condiciones, por lo que es necesario impulsar la organización y facilitar el desenvolvimiento de estos equipos.²⁰

La educación de los pacientes y actores sociales; la interacción con asociaciones de pacientes, el diálogo dinámico, recíproco y vinculante entre profesionales de salud, administradores, gestores y decisores en políticas públicas, son estrategias para el manejo de equipos multi e interdisciplinarios.²⁰

GENERALIDADES DE LA GENÉTICA HUMANA, CONCEPTOS Y MECANISMOS

La identificación de factores de riesgo representa una estrategia preventiva de enfermedades genéticas. Por ejemplo, el reconocimiento masivo que la edad parental avanzada o la consanguinidad son factores de riesgo en la aparición de enfermedades genéticas provocarían que la población tome decisiones informadas respecto a su paternidad.²¹

Es necesario implementar un sistema multi e interdisciplinario para el diagnóstico precoz y oportuno pre y posconcepcional; así como al acceso de tratamientos tempranos y específicos, en concordancia a los estándares aplicados en otros países.²¹

Es importante educar y capacitar en Genética a los profesionales de salud y población general, con el fin de empoderar a los actores sociales y políticos, de acuerdo al conocimiento científico y la implementación biotecnológica en este campo; lo que reivindicaría a este grupo de pacientes que se encuentran relegados actualmente por el sistema de salud.²²

BIBLIOGRAFÍA

1. Human Genetics Knowledge – OMIM. Online Mendelian Inheritance in Man [Internet]. Baltimore: OMIM; c1966-2018 [citado 14 de julio de 2017]. Disponible en: <https://www.omim.org/>
2. World Health Organization. Genes and human disease [Internet]. Geneva: WHO; c2018 [citado 14 de julio de 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/genomics/public/geneticdiseases/en/index2.html>
3. Cortés F. Las enfermedades raras. *Rev Med Clin Condes*. 2015; 26(4):425-31.
4. Fahey MC, MacLennan AH, Kretzschmar D, Gecz J, Kruer MC. The genetic basis of cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2017; 59(5):462-9.
5. Kingsmore S. Comprehensive carrier screening and molecular diagnostic testing for excessive childhood diseases. *PLoS Curr*. 2012:e4f9877ab8ffa9. doi: 10.1371/4f9877ab8ffa9.
6. Walker CE, Mahede T, Davis G, Miller LJ, Girschik J, Brameld K, et al. The collective impact of rare diseases in Western Australia: an estimate using a population-based cohort. *Genet Med*. 2017; 19(5):546-52.
7. McCandless SE, Brunger JW, Cassidy SB. The Burden of Genetic Disease on Inpatient Care in a Children's Hospital. *Am J Hum Genet*. 2004; 74(1):121-7.
8. Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products [Internet]. Brussels: European Commission; 2000 [citado 10 de marzo de 2017]. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2000_141_cons-2009-07/reg_2000_141_cons-2009-07_en.pdf
9. Ley que declara de interés nacional y preferente atención el tratamiento de personas que padecen enfermedades raras o huérfanas. *El Peruano*. 2011, Ley N° 29698 p. 443816 (26 de mayo de 2011). Disponible en: http://www.minsa.gob.pe/erh/documentos/Ley_29698.pdf
10. Ministerio de Salud. Pre-publicación del proyecto de Plan nacional de Prevención, Diagnóstico, Atención Integral, tratamiento, Rehabilitación, y Monitoreo de las En-

GENERALIDADES DE LA GENÉTICA HUMANA, CONCEPTOS Y MECANISMOS

- fermedades Raras oHuérfanas. 2014. RM N° 198-2014/MINSA. [Internet]. Lima: Minsa; 2014 [citado 18 de julio de 2017]. Disponible en: http://www.minsa.gob.pe/erh/documentos/RM198_2014_MINSA.pdf
11. Rimoin DL, Pyeritz RE, Korf B. Emery and Rimoin's principles and practice of medical genetics. 6th ed. San Diego, California: Academic Press; 2013.
 12. Fareed M, Afzal M. Genetics of consanguinity and inbreeding in health and disease. *Ann Hum Biol.* 2017; 44(2):99-107.
 13. Bittles AH, Black ML. Evolution in health and medicine Sackler colloquium: Consanguinity, human evolution, and complex diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010; 107 Suppl 1:1779-86.
 14. Liascovich R, Rittler M, Castilla EE. Consanguinity in South America: Demographic Aspects. *Hum Hered.* 2000; 51(1-2):27-34.
 15. Carr IM, Bhaskar S, O' Sullivan J, Aldahmesh MA, Shamseldin HE, Markham AF, et al. Autozygosity Mapping with Exome Sequence Data. *Hum Mutat.* 2013; 34(1):50-6.
 16. Purizaca-Rosillo N, Mori T, Benites-Cóndor Y, Hisama FM, Martín GM, Oshima J. High incidence of BSCL2 intragenic recombination and mutation in Peruvian type 2 Berardinelli-Seip syndrome. *Am J Med Genet A.* 2017; 173(2):471-478.
 17. Zaghlool RY, Haghghi A, Alkhayyat MM, Theyab OF, Owaydah AM, Massad MM, et al. Consanguinity and the Risk of Hashimoto's Thyroiditis. *Thyroid off J Am Thyroid Assoc.* 2017; 27(3):390-5.
 18. Bell CJ, Dinwiddie DL, Miller NA, Hateley SL, Ganusova EE, Mudge J, et al. Carrier Testing for Severe Childhood Recessive Diseases by Next-Generation Sequencing. *Sci Transl Med.* 2011; 3(65):65ra4. Jacobs M, Cooper S-A, McGowan R, Nelson SM, Pell JP. Pregnancy outcome following prenatal diagnosis of chromosomal anomaly: a record linkage study of 26,261 pregnancies. *PLoS ONE.* 2016; 11(12):e0166909.
 19. Sharma R, Agarwal A, Rohra VK, Assidi M, Abu-Elmagd M, Turki RF. Effects of increased paternal age on sperm quality, reproductive outcome and associated epigenetic risks to offspring. *Reprod Biol Endocrinol RBE.* 2015; 13:15.
 20. Sacristán JA. Medicina basada en la evidencia y medicina centrada en el paciente:

**MODELAMIENTO GENÉTICO:
ENFERMEDADES GENÉTICAS POSTNATALES, FACTORES DE
RIESGO ASOCIADOS**

algunas reflexiones sobre su integración. RevClin Esp. 2013; 213(9):460-4.

21. Greenhalgh T, Howick J, Maskrey N. Evidence based medicine: a movement in crisis?BMJ. 2014; 348:g3725.
22. Fernández R, D'Apremont I, Domínguez A, et al. Supervivencia y morbilidad en recién nacido de muy bajo peso al nacer en una Red Neonatal sudamericana. Arch Argent Pediatr 2014;112(5):405-12.

CAPÍTULO X

Estudios de Laboratorio para la determinación de alteraciones genéticas

No podemos comprender ni imaginar la belleza ilimitada que nos revelará el futuro gracias a la Ciencia

Isaac Asimov



www.mawil.us

Para la pareja que se enfrenta a la nueva premisa de concebir su hijo, la posibilidad de que el mismo pueda al nacer ser portador de alteración genética no solo constituye una preocupación sino además una incertidumbre dentro del período de la concepción.¹

Las pruebas genéticas de laboratorio, como el cariotipo, el análisis bioquímico o el análisis del ADN, en algunos casos permitirán a las parejas con antecedentes familiares de un trastorno genético estar seguras de que no se encuentran en riesgo incrementado de tener un hijo con una enfermedad genética determinada. En otros casos, estas pruebas indicarán la necesidad de tomar medidas preventivas.²

Por lo que en el mundo moderno se han establecido y diseñado estudios que permiten identificar a tiempo cualquier alteración genética y en consecuencia la posibilidad de una actuación oportuna y eficaz.²

Dentro de estos estudios se encuentran:

10.1. Test genético para el estudio de portadores. Secuenciación masiva de nuevas generaciones. (NGS)

Consiste en un estudio exhaustivo de los genes del panel, con una elevada tasa de detección para cada patología, lo que permite identificar un mayor número de parejas con riesgo preconcepcional. De ahí su importancia pues permite la evaluación inicial de más de 650 genes para determinar el grado de afectación que pudiese tener la enfermedad para la descendencia futura, el 2, 3 % de las parejas que se lo han realizado han sido identificadas como parejas de alto riesgo preconcepcional. Este test en relación con otros, detecta delecciones a lo largo de los genes analizados así

GENERALIDADES DE LA GENÉTICA HUMANA, CONCEPTOS Y MECANISMOS

como duplicaciones en genes responsables de enfermedades prevalentes seleccionadas, muchas enfermedades son diagnosticadas por este método diagnóstico entre ellas (síndrome de X frágil, atrofia muscular espinal, hiperplasia suprarrenal congénita, alfa talasemia, enfermedad de Gaucher).³

10.2. El informe de resultados:

Variantes patogénicas: Variantes relacionadas con patología.

- Variantes probablemente patogénicas: Variantes probablemente relacionadas con patología.
- Las variantes han sido clasificadas siguiendo las recomendaciones de las guías internacionales de referencia.³

El objetivo del panel es facilitar información relevante al especialista y a la pareja para poder tomar decisiones acerca de las opciones reproductivas, realizando una evaluación específica diferencial que incrementa la tasa de detección. Los miembros de la pareja pueden ser identificados como portador o no portador de las enfermedades analizadas. Ser portador es algo relativamente habitual, las personas portadoras generalmente no presentan ningún síntoma.⁴

- **PreconGEN** permite un estudio exhaustivo de los genes del panel, con una elevada tasa de detección para cada patología, lo que permite identificar un mayor número de parejas con riesgo preconcepcional.⁴

Dentro de dichos Test anteriormente señalados se encuentran:

- **Análisis de deleciones:** El análisis se realiza en todos los genes seleccionados.
- **Cribado de portadores:** Test genético de cribado que permite conocer si los progenitores son portadores de enfermedades monogénicas recesivas que puedan transmitir a su descendencia.⁵

10.3. Genotipado:

Sólo detecta mutaciones conocidas en ciertas regiones de los exones. BAJO VPN más del 70% de las parejas pueden no ser detectadas con una tasa de detección 30%.⁵

- **Secuenciación de exón completo:** Analiza el exón completo del gen, identificando la práctica totalidad de las mutaciones relacionadas con cada una de las patologías supuestamente presentes. Tasa de detección mayor al 99%, presenta un alto VPN y tiene una mínima probabilidad de no detectar parejas en riesgo.⁶

Cada uno de los anteriores estudios determina en las parejas en estado de portador y no portador.

En el caso en que ambos progenitores son portadores de la misma enfermedad genética, es de un 25% de riesgo de transmitirla a su descendencia. Por lo que en estos casos se recomienda el asesoramiento genético para la pareja, en el que se presentarán diferentes opciones, tales como:⁷

- Pruebas de diagnóstico prenatal durante el embarazo.

GENERALIDADES DE LA GENÉTICA HUMANA, CONCEPTOS Y MECANISMOS

- Diagnóstico Genético Preimplantacional (DGP).
- Donación de óvulos o esperma.

A demás de lo antes mencionado aparecen para el diagnóstico otras posibilidades entre las que se encuentran:

1. Test de portadores que diagnostica enfermedades hereditarias.
2. Las ecografías muestra las alteraciones morfológicas.
3. El Cribado combinado que detecta las alteraciones cromosómicas.
4. El test de cribado prenatal no invasivo que detecta alteraciones cromosómicas.⁷

10.4. Algunos tests disponibles basados en el análisis de ADN

Los tests con un solo se han probado como factor de riesgo en el desarrollo de la enfermedad.

- Deficiencia de Alpha-1-antitripsina (AAT; enfisema y enfermedades hepáticas).
- Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA; ALS; Enfermedad de Lou Gehrig; Pérdida progresiva de la función motora que conduce a parálisis y muerte).
- Enfermedad de Alzheimer (APOE; variedad de Demencia senil).
- Ataxia telangiectasia (AT; Desorden progresivo cerebral con pérdi-

da de control muscular).

- Enfermedad de Gaucher (GD; aumento del hígado y bazo, degeneración ósea).
- Herencia/predisposición a carcinoma de mama y ovario'* (BRCA 1 y 2; tumores de mama y ovario en edad juvenil).
- Cáncer de colon hereditario no-poliposis (CA; tumores de colon y otros órganos)⁷.
- Charcot-Marie-Tooth (CMT;).
- Hiperplasia adrenal congénita (CAH; deficiencia hormonal; genitalidad ambigua y pseudohermafroditismo masculino).
- Fibrosis quística (CF; enfermedad pulmón y páncreas).
- Distrofia muscular de Duchenne (DMD; leve-severa debilidad muscular, deterioro progresivo).
- Distrofia (DYT; rigidez muscular).
- Anemia de Fanconi, grupo C' (FA; anemia, leucemia, deformidades esqueléticas)⁸
- Factor V-Leiden (FVL; émbolos sanguíneos).
- Síndrome de cromosoma X frágil (FRAX; una de las causas principales de retraso mental hereditario).

GENERALIDADES DE LA GENÉTICA HUMANA, CONCEPTOS Y MECANISMOS

- Hemofilia A y B (HEMA y HEMB; desórdenes sanguíneos).
- Hemocromatosis hereditaria (HFE; desorden de excesiva acumulación de hierro).
- Enfermedad de Huntington (HD; usualmente de comienzo en la mitad de la vida; progresiva, letal, enfermedad neurológica degenerativa).⁹
- Distrofia miotónica (MD; debilidad muscular progresiva; la forma más común de distrofia muscular en adultos).
- Neurofibromatosis tipo 1 (NF1; múltiples tumores benignos del sistema nervioso que pueden ser desfigurantes).
- Fenilcetonuria (PKU; retardo mental progresivo debido a falta enzimática: corregible por dieta).
- Enfermedad renal poliquística del adulto (APKD; fallo renal y fallo hepático).
- Síndrome de Prader-Willi (PWS, cromosoma 15, hipotonía neonatal, irregularidades hormonales, talla baja, metabolismo lento, deficiencia hormonal HC, Retraso mental, Obesidad, problemas de integración social, obsesión por la comida).⁹
- Síndrome de Angelman.
- Ataxia espinocerebelar.

- Atrofia muscular espinal.
- Talassemias (THAL; anemias - niveles reducidos de glóbulos rojos)⁹.

Las metodologías de estudio elegidas inicialmente en los casos de investigación de las deficiencias de PC, PS y AT son las técnicas funcionales, que evalúan la actividad de cada una de estas proteínas en el plasma. Es así como se han desarrollado ensayos por coagulación y ensayos por sustratos cromogénicos, aunque por varias razones metodológicas suelen ser más convenientes éstos últimos; esto aplica para los casos de la AT y PC.¹⁰

Para la evaluación de la PS también se cuenta con técnicas funcionales por coagulación y técnicas antigénicas que frecuentemente evalúan los niveles de PS libre. En la actualidad el ensayo más difundido es el inmuno-turbidimétrico.¹¹

La evaluación de la resistencia a la proteína C activada (RPCA) se utiliza como ensayo funcional de la expresión fenotípica de la mutación genética FVL, tanto en su forma modificada con el agregado de plasma deficiente en factor V, como sin el agregado del mismo.¹¹

La confirmación de la presencia de la mutación se realiza a través de una PCR.

Todos estos exámenes de laboratorio permiten realizar un diagnóstico oportuno y eficaz que permita tomar conductas médicas adecuadas para la madre y el niño, antes, durante y después del alumbramiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Byron SA, Van Keuren-Jensen KR, Engelthaler DM, Carpten JD, Craig DW. Translating RNA sequencing into clinical diagnostics: opportunities and challenges. *Nat Rev Genet.* 2016; 17(5):257-71.
2. MacCallum P, Bowles L, Keelin D. Diagnosis and management of heritable thrombophilias. *BJM.* 2014; 349: g4387.
3. Connors JM. Thrombophilia Testing and Venous Thrombosis. *N Engl J Med.* 2017; 377: 1177-87.
4. Franchini M. The utility of thrombophilia testing. *Clin Chem Lab Med.* 2014; 52 (4): 495-497.
5. Pintao MC, Ribeiro DD, Bezemer ID, García AA, de Visser MC, Doggen CJ. Protein S levels and the risk of venous thrombosis: results from the MEGA case-control study. *Blood.* 2013; 122:3210-9.
6. Louis-Jacques AF, Maggio L, Romero S. Prenatal Screening for Thrombophilias. Indications and Controversies, an Update. *Clin Lab Med.* 2016; 36: 421-434.
7. Shen YM, Tsai J, Taiwo E y col. Analysis of Thrombophilia Test Ordering Practices at an Academic Center: A proposal for Appropriate Testing to Reduce Harm and Cost. *Plos One.* 2016 11(5); DOI: 10.1371.
8. Favaloro EJ. The utility of thrombophilia testing. *Clin Chem Lab Med.* 2014; 52(4): 499-503.
9. Liatsikos SA, Tsikouras P, Manav B y col. Inherited thrombophilia and reproductive disorders. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2016; 17: 45-50.
10. Walker CE, Mahede T, Davis G, Miller LJ, Girschik J, Brameld K, et al. The collective impact of rare diseases in Western Australia: an estimate using a population-based cohort. *Genet Med.* 2017; 19(5):546-52

CAPÍTULO XI

Tecnologías Ómicas



www.mawil.us

La genómica, definida por el estudio del genoma de un individuo ha sido la tecnología “ómica” de mayor desarrollo. El acceso a técnicas de secuenciación masiva de alto rendimiento y bajo costo ha tenido un gran impacto en el diagnóstico de patologías, especialmente el cáncer. Hoy en día numerosos centros y compañías ofrecen servicios de secuenciación de ADN como herramienta diagnóstica o de seguimiento de neoplasias como cáncer de mama, próstata, leucemias, por nombrar algunos. Estos servicios van acompañados de información para el clínico sobre los hallazgos encontrados de forma de guiar el manejo de la neoplasia. Si bien el desarrollo de técnicas de diagnóstico molecular como la reacción de polimerasa en cadena en tiempo real (RPC-TR) permiten la detección de mutaciones genéticas asociadas a algunas neoplasias, la genómica ofrece una cobertura amplia, incluyendo todas las mutaciones posibles incluidas las más comunes, lo que abre un horizonte para neoplasias que son diagnosticadas.¹

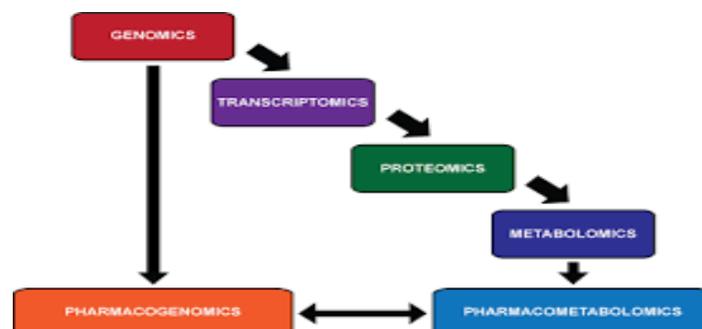
Aunque ya se preveía que 2017 podía ser un año prometedor para las terapias génicas, nadie esperaba los avances que se presentarían en esta esfera. Este tipo de tratamientos han conseguido curar algunos tipos de cáncer y devolver la vista a algunos pacientes, y todavía queda mucho más.^{1,2}

Este mismo año fue especial para la terapia génica. Los primeros tratamientos de este tipo llegaron al mercado en Estados Unidos después de obtener la aprobación de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) es en este momento donde se realizó el anuncio de más curas milagrosas de pacientes con enfermedades raras y potencialmente mortales que fueron tratados con terapias experimentales.²

GENERALIDADES DE LA GENÉTICA HUMANA, CONCEPTOS Y MECANISMOS

Es así como la terapia génica al modificar el ADN de una persona para tratar la enfermedad que padece, logra un cambio importante en la medicina que en lugar de simplemente tratar los síntomas, como la gran mayoría de los fármacos en el mercado, a nivel de genes corrige como objetivo fundamental la causa genética de una enfermedad. Por todo lo anterior la terapia génica constituye una novedad médica de significativa relevancia en múltiples enfermedades.^{2,3}

Estas terapias son denominadas las nuevas metodologías ómicas (genómica, proteómica, lipidómica, farmacogenómica, transcriptómica, epigenómica, metabolómica, interactómica, citómica) son una nueva revolución el mundo de la Farmacología y Terapéutica pues permiten desarrollar estrategias multidisciplinarias para el desarrollo de mejores fármacos, en una visión más global de las enfermedades genéticas y su tratamiento, lo cual permite identificar oportunamente a los pacientes con la predisposición genética a una determinada patología, lográndose una buena respuesta teniendo seguridad argumentada en cómo reducir significativamente todos los costos de procesos experimentales preclínicos y clínicos.³



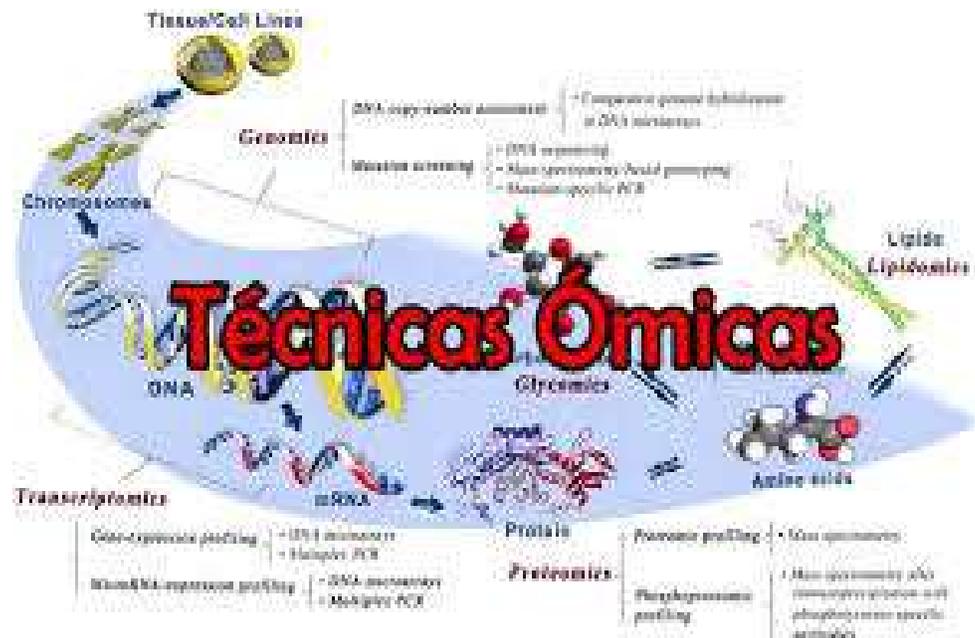
Con el desarrollo de las tecnologías«ómicas», se han realizado avances extraordinarios en los campos de la salud,la biotecnología, la ecología y los alimentos.^{3,4}

Algunas de ellas incluso asumen el estudio de microorganismos y el entornoecológico en el que se desarrollan lo que ha permitido lograr:

- Describirlos genomas de una gran variedad de organismos;
- Identificar distintos pan genomas y definir biomarcadores moleculares.
- Estudiar la expresión diferencial de genes por efectos del entorno celular.
- Describir nuevas funciones de genes no codificantes,como son los ARN no codificantes pequeños o largos.
- Caracterizar mordicaciones postranscripcionales.
- Estudiar los efectos de diversos compuestos químicos en la síntesis de proteínas.
- Identificar modificaciones postraduccionales.
- Estudiar la gran variedad de rutas metabólicasasí como identificar nuevas vías.
- Caracterizar las interacciones ADN-proteínas y ARN-proteínas, y analizar además de los efectos de las interacciones entre huéspedes y patógenos,entre otras.⁵

Pero veamos en qué consisten algunas de las tecnologías ómicas.

GENERALIDADES DE LA GENÉTICA HUMANA, CONCEPTOS Y MECANISMOS



11.1. Transcriptómica

La transcriptómica se define como la detección y/o cuantificación de los ARN en una célula u organismo, que refleja los genes que activamente se están expresados en un momento determinado. El uso de técnicas de PCR-TR, microarreglos y secuenciación de ARN (RNA-seq) son las técnicas más utilizadas, hoy en día en la práctica clínica, principalmente para el diagnóstico y monitorización de cáncer, así como para el diagnóstico de infecciones virales y bacterianas en niños. En Chile, se han comunicado estudios transcripcionales en este grupo etario con infección persistente por *Helicobacter pylori*, permitiendo el estudio de potenciales genes asociados a mayor severidad de la infección y su posible asociación con el desarrollo de cáncer en años posteriores.⁶

Otra de las aplicaciones de la transcriptómica se encuentra en la detección de virus ARN. Debido a la alta tasa de mutaciones de estos microorganismos (virus influenza) o su elevada mortalidad (virus ébola), la

transcriptómica ofrece una alternativa donde los test diagnósticos moleculares clásicos no son lo suficientemente específicos o aún no han sido desarrollados.^{6,7}

11.2. Proteómica

El proteoma por definición es un set de proteínas presentes en una célula, tejido y organismo. La proteómica tiene como objetivo caracterizar las proteínas presentes como origen o consecuencia de una patología. Si bien existen numerosos marcadores proteicos asociados al desarrollo y progresión de enfermedades, la proteómica ofrece la posibilidad de analizar una mayor cantidad de proteínas e identificar nuevos biomarcadores. Las técnicas de espectrometría de masas, en sus diferentes versiones, han sido relevantes en la identificación de nuevos biomarcadores para el diagnóstico y predicción de riesgo en cáncer y enfermedades cardíacas y neurodegenerativas.^{7,8}

Esta tecnología ómica constituye, una de las técnicas de mayor impacto en clínica es la aplicación de MALDI-TOF en el diagnóstico microbiológico. La capacidad de identificar un microorganismo en una colonia en un par de minutos ha optimizado el diagnóstico microbiológico clásico, llevándolo a una nueva era.⁸

11.3. Metabolómica

A diferencia de las otras tecnologías “ómicas”, la naturaleza de las moléculas que se analizan en los estudios de metabolómica es más complejas,

GENERALIDADES DE LA GENÉTICA HUMANA, CONCEPTOS Y MECANISMOS

encontrándose lípidos, carbohidratos, proteínas, glicoproteínas, entre otras. Debido a que el metaboloma es la consecuencia de los cambios expresión de genes y actividad de las proteínas que codifican, los cambios en el metaboloma dan información relevante sobre los procesos bioquímicos que ocurren en una patología determinada. Nuevamente, es en el cáncer donde el uso de la metabolómica ha entregado resultados sobre metabolitos con el potencial de ser utilizados como biomarcadores para el diagnóstico, monitorización y respuesta al tratamiento, un ejemplo de esto es la búsqueda de metabolitos que permitan discriminar pacientes con cáncer de mama, en esta rama también los análisis de metabolómica en saliva permitieron detectar que la razón de polia-minas presentes permite discriminar entre pacientes con cáncer e individuos sanos. Ejemplos como éste, permiten proyectar el uso de la misma como una herramienta con alto potencial en la práctica clínica.^{8,9}

11.4. Epigenómica

Anteriormente, se pensaba que el ADN era una estructura simple y lineal. Sin embargo, en las últimas décadas se ha demostrado que el ADN puede plegarse formando estructuras tridimensionales que pueden regular regiones muy lejanas.

La secuencia de nucleótidos, entonces, no es lo único que regula la expresión génica, sino el enrollamiento del ADN y su posicionamiento durante la formación de estructuras complejas que construyen a los cromosomas. La epigenética se refiere al conjunto de procesos por medio de los cuales se regula la transcripción de los genes sin afectar la secuencia del

ADN. Los mecanismos principales por los que se llevan a cabo estas regulaciones del genoma son la adición de grupos metilo (metilación) de los nucleótidos del ADN y la metilación o adición de grupos acetilo (acetilación) de las histonas (proteínas sobre las cuales se enrolla el ADN durante la formación de los cromosomas).

Las tecnologías “ómicas” han mostrado ser tremendamente útiles en la generación de nuevo conocimiento en medicina, permitiendo el desarrollo aún incipiente de una medicina cada vez más personalizada, sin embargo, su aplicación en la práctica clínica aún es limitada. La mayoría de estas técnicas requieren de una infraestructura y equipamiento de alto nivel. Sin embargo, el aumento de aplicaciones y el impacto en el diagnóstico y manejo de patologías, ha hecho que estas tecnologías sean más accesibles. Uno de los puntos claves en su implementación como herramienta diagnóstica es el desarrollo de unidades de bioinformática en los centros de salud, apoyando directamente al clínico en la interpretación de los resultados. Considerando la importancia de las técnicas “ómicas” en medicina, es importante conocer este tipo de técnicas y sus aplicaciones, ya que su implementación en la práctica clínica, como parte de la medicina de precisión, ya es una realidad y posiblemente tendrá un desarrollo exponencial en los próximos años.^{9,10}

En los últimos años se han incorporado nuevas tecnologías a la oferta del mercado, tales como Oxford, Nanopore y 10X Genomics, llama la atención no solo por sus costos accesibles, sino porque elimina el problema de la portabilidad. Reduce los tiempos de análisis y no requiere de un gran procesamiento de datos.¹⁰

11.5. Las tecnologías «ómicas»: situación actual y desafíos futuros.

Luego de años de desarrollo, la terapia génica, que modifica el ADN de una persona para tratar la enfermedad que padece, supone un cambio importante en la medicina. En lugar de simplemente tratar los síntomas, como la gran mayoría de los fármacos en el mercado, este tratamiento tiene como objetivo corregir la causa genética de una enfermedad. Los médicos y científicos esperan, además, que estos tratamientos tengan que ser aplicados una única vez.¹¹

11.6. Curación de la célula falciforme

Esta patología, causada por una sola mutación genética, es un trastorno hereditario de la sangre que afecta a 100.000 personas en Estados Unidos y a millones en todo el mundo.

Los científicos obtuvieron células madre de la médula ósea de un niño y las modificaron en el laboratorio para introducir copias de un gen que evitará que sus glóbulos rojos se convirtieran en “falciformes”. Cuando las células tratadas se introdujeron en su cuerpo, comenzaron a producir células de sangre normales. Más de dos años después del tratamiento, el paciente tiene suficientes glóbulos rojos normales para evitar los efectos secundarios del trastorno.¹²

11.7. Asesinas del cáncer

En 2017 la FDA aprobó dos tratamientos pioneros, Kymriah y Yescarta,

que usan las propias células inmunes de un paciente para combatir algunos tipos raros de cáncer. Se denominan terapias CAR-T y se obtienen de las células T de los pacientes, que son modificadas para atacar y destruir las células cancerosas. Luego son introducidas nuevamente en el cuerpo. Estos tratamientos se están probando solo con un grupo reducido de cánceres letales como último recurso, cuando los tratamientos más tradicionales, como la quimioterapia, no funcionan. Kymriah trata un cáncer de médula ósea que afecta a niños y adultos jóvenes, y Yescarta, un tipo de linfoma. Algunos pacientes han tenido recuperaciones notables y permanecen en remisión meses o años después.¹³

11.7. Para el tratamiento de las lesiones de piel

La terapia génica ha sido también utilizada en el tratamiento de patologías como el trastorno devastador del tejido conectivo, llamado epidermólisis bullosa. Para lograrlo, los científicos extrajeron células de una parte del cuerpo que no tenía ampollas, aislaron las células madre y agregaron copias de una versión saludable del gen que causaba su enfermedad. Dejaron que estas células se convirtieran en pequeñas capas de piel y las trasplantaron al cuerpo del paciente en tres cirugías en un hospital de Alemania, siendo efectivamente exitosa la intervención médica.¹³

11.8. Tratamiento de las alteraciones visuales

La FDA aprobó la primera terapia génica para una enfermedad heredi-

GENERALIDADES DE LA GENÉTICA HUMANA, CONCEPTOS Y MECANISMOS

taria. El tratamiento, llamado Luxturna, tiene como objetivo corregir una mutación responsable de una variedad de enfermedades retinianas que hacen que una persona vaya perdiendo la visión gradualmente. En pruebas humanas, el tratamiento ha restaurado la visión a más de veinte de pacientes. No es una cura definitiva, porque no hace que los pacientes recuperen totalmente la visión, en todos los elementos complejos que forman dicho proceso pero si mejora gradualmente sobre todo la agudeza visual.^{13,14}

11.9. Terapia para la hemofilia

Actualmente muchas compañías trabajan en una terapia génica que reemplaza el gen defectuoso involucrado en el tipo más común de hemofilia, lo que supone la cura permanente del trastorno. Dichas entidades publicaron los primeros resultados de sus ensayos clínicos, demostrando que nueve pacientes que recibieron su terapia tuvieron aumentos sustanciales en las proteínas de coagulación de la sangre, ausentes en pacientes con hemofilia. Un año y medio después del tratamiento, estos pacientes han tenido menos problemas de sangrado y han podido reducir las inyecciones de factor de coagulación. Igualmente, un grupo de pacientes con hemofilia B, una forma más rara de la enfermedad, está experimentando curas asombrosas después de un solo tratamiento.¹⁴

En conclusión en las últimas décadas, el avance tecnológico ha permitido el estudio a gran escala de muchos genes, proteínas y metabolitos, permitiendo la creación de la genómica, proteómica, metabolómica, entre otras. Cada una de estas áreas ha ayudado a un mejor entendimiento de la causa de ciertas enfermedades. Además, la aplicación del conocimiento

sobre las tecnologías “ómicas” a la clínica podrá utilizarse para hacer un diagnóstico más temprano o para prevenir el desarrollo de una enfermedad. Así, la medicina se podrá convertir en medicina personalizada, donde cada individuo llevará un tratamiento para una determinada enfermedad acorde a su información genética y a su medio ambiente

Ciertamente el futuro es prometedor en el uso de las tecnologías ómicas y constituye un reto para la comunidad científica internacional y para los pacientes una nueva y eficaz posibilidad de resolver sus apremiantes problemas de salud que hasta el momento no habían tenido cura. ¹⁴

BIBLIOGRAFÍA

1. Ciencias 'ómicas ' , ¿cómo ayudan a las ciencias de la salud?". Maria E. Frigolet Ruth Gutiérrez Aguilar Vol. 18, Núm. 7, septiembre-octubre 2017 Revista Digital Universitaria.
2. Nakagawa H, Fujita M. Whole genome sequencing analysis for cancer genomics and precision medicine. *CancerSci*. 2018;109(3):513-22. [Links]
3. Kashyap PC, Chia N, Nelson H, Segal E, Elinav E. Microbiome at the Frontier of Personalized Medicine. *Mayo ClinProc*. 2017;92(12):1855-64. [Links]
4. Gallardo P, Izquierdo M, Vidal RM, et al. Distinctive Gut Microbiota Is Associated with Diarrheagenic *Escherichia coli* Infections in Chilean Children. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017;7:424. [Links]
5. Naccache SN, Federman S, Veeraraghavan N, et al. A cloud-compatible bioinformatics pipeline for ultrarapid pathogen identification from next-generation sequencing of clinical samples. *Genome Res*. 2014;24(7):1180-92. [Links]
6. Byron SA, Van Keuren-Jensen KR, Engelthaler DM, Carpten JD, Craig DW. Translating RNA sequencing into clinical diagnostics: opportunities and challenges. *Nat Rev Genet*. 2016;17(5):257-71. [Links]
7. Cruz AT, Mahajan P, Bonsu BK, et al. Accuracy of Complete Blood Cell Counts to Identify Febrile Infants 60 Days or Younger With Invasive Bacterial Infections. *JAMA Pediatr*. 2017;171(11):e172927. [Links]
8. O'Ryan ML, Lucero Y, Rabello M, et al. Persistent and transient *Helicobacter pylori* infections in early childhood. *Clin Infect Dis*. 2015;61(2):211-8. [Links]
9. Gire SK, Goba A, Andersen KG, et al. Genomic surveillance elucidates Ebola virus origin and transmission during the 2014 outbreak. *Science*. 2014;345(6202):1369-72. [Links]
10. Moris D, Ntanasis-Stathopoulos I, Tsilimigras DI, Adam MA, Yang C-FJ, Harpole D, Theoharis S. Insights into Novel Prognostic and Possible Predictive Biomarkers of Lung Neuroendocrine Tumors. *Cancer Genomics Proteomics*. 2018;15(2):153-163 [Links]
11. Israr MZ, Heaney LM, Suzuki T. Proteomic Biomarkers of Heart Failure. *Heart Fail Clin*. 2018;14(1):93-107. [Links]
12. Cagnone M, Bardoni A, Iadarola P, Viglio S. Could Proteomics Become a Future Useful Tool to Shed Light on the Mechanisms of Rare Neurodegenerative Disorders?. *High Throughput*. 2018;7(1). pii: E2. [Links]

13. Van Belkum A, Welker M, Pincus D, Charrier JP, Girard V. Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time-of Flight Mass Spectrometry in Clinical Microbiology: What Are the Current Issues?. *Ann LabMed*. 2017;37(6):475-83. [Links]
14. Takayama T, Tsutsui H, Shimizu I, et al. Diagnostic approach to breast cancer patients based on target metabolomics in saliva by liquid chromatography with tandem mass spectrometry. *Clin Chim Acta*. 2016;452:18-26. [Link]

CAPÍTULO XII

Citogenética Molecular



www.mawil.us

La genética ha unido sus esfuerzos con los de la citología, la ciencia que trata de los órganos celulares y de su función. Esta unión de la genética con la citología ha llegado a ser tan íntima que en muchos estudios es imposible delimitar los conceptos y teorías de una ciencia de los de la otra; para estos a estudios el nombre híbrido de citogenética.

El paralelismo entre el comportamiento de los genes y el de los cromosomas puede resumirse como sigue:

- Tanto los cromosomas como los genes se comportan en la herencia como si fueran unidades individuales. La individualidad de los cromosomas puede observarse directamente mediante el microscopio. En un material favorable, puede verse que cada pareja de cromosomas es distinta de las demás parejas. Igualmente, cada gene tiene una individualidad que se infiere del hecho de que se mantenga intacto e inalterable después de su cruzamiento.
- Los hechos de la herencia solo pueden explicarse admitiendo que los genes, que integran el genotipo de cada individuo, se hallan por parejas y que un miembro de cada pareja procede de uno de los progenitores de dicho individuo y el otro progenitor. Esto precisamente lo observado en los cromosomas, que también están asociados definitivamente por parejas, constituidos por miembros que proceden uno de cada progenitor.¹
- Conjugando lo anterior, la Citogenética molecular esta se marca en la década de los años setentas; el comienzo de la era de los avances progresivo en este campo son sorprendentes; pudiéndose con este tipo de estudio lograr la identificación de defectos submicroscópicos del ADN (ácido dextrirribonucleico) y la disminución de la bre-

GENERALIDADES DE LA GENÉTICA HUMANA, CONCEPTOS Y MECANISMOS

cha que existe entre la detección de una simple inserción o deleción de un nucleótido o de varios de estos y su observación a nivel de la citogenética convencional².

- Por lo que haremos referencias bien acertadas de algunas de las técnicas para el estudio de la Citogenética para así evidenciar la imbricación de la Genética y la Citología Médica

12.1. Técnicas de hibridación *in situ*

La tecnología de “hibridación *in situ*” (HIS), combina las técnicas citogenéticas convencionales con las moleculares; fue relatada inicialmente por Pardue y Gall; John y colaboradores, en 1969 utilizando isótopos radiactivos para marcar las sondas, las cuales, combinadas con técnicas de autorradiografía, posibilitaron la detección de las secuencias hibridadas, basada en la detección de secuencias específicas de ácidos nucleicos, en cromosomas aislados o células en interfase³⁻²

12.2. Métodos de hibridación *in situ* fluorescente

La técnica de hibridación *in situ* fluorescente FISH (del inglés, fluorescent *in situ* hybridization), o hibridación **no isotópica en la década de los setentas** Rudkin y Stollar describieron un método inmunocitoquímico basado en la utilización de anticuerpos anti-ADN o anti-ARN marcados con sustancias fluorescentes las cuales se detectaron bajo observación utilizando el microscopio. En la actualidad existen dos métodos de FISH, llamados directos e indirectos.

Método directo: permiten realizar la visualización microscópica de la se-

ñal de forma inmediata, después de realizada la técnica. El marcaje directo emplea nucleótidos marcados con sustancias fluorescentes.

Los métodos indirectos se basan en la utilización de sondas unidas a moléculas, tales como la biotina o digoxigenina, marcadas con una sustancia fluorescente que permite su visualización al microscopio con luz ultravioleta. Estos métodos se pueden combinar con técnicas inmunocitoquímicas basadas en reacciones antígeno-anticuerpo para aumentar la intensidad de las señales fluorescentes. Para construir la sonda se emplea la biotina (o la digoxigenina) con una marca fluorescente unida covalentemente al dUTP (desoxiuridinotri-fosfato) formando un nucleótido modificado que puede ser incorporado al ADN en vez del dTTP (desoxitimidintrifostato).

La biotina (vitamina H) tiene la ventaja de poseer una gran afinidad por las proteínas avidina y estreptoavidina, dando lugar a uniones casi irreversibles. La digoxigenina es un derivado de la digitoxina procedente de la *Digitalis purpúrea* y *Digitalis lanata*, que resulta altamente eficiente en reacciones antígeno-anticuerpo en las células.

12.3. Principios y protocolos de laboratorio

EL procedimiento general utilizado para la FISH sobre ADN, descrita por Pinkel y colaboradores, en 1986, se basa en los principios siguientes:

- Preparación de láminas y extensiones. se recomienda la limpieza de láminas portaobjetos con alcohol éter (1:1) y realizar fijación de las extensiones
- Pre tratamiento del material extendido: se utiliza la ARNasa (ri-

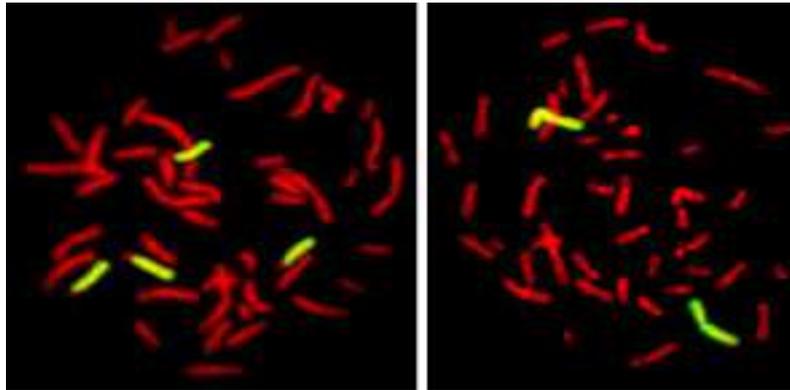
GENERALIDADES DE LA GENÉTICA HUMANA, CONCEPTOS Y MECANISMOS

bonucleasa), para eliminar el ARN endógeno ya que provocan la digestión de la cubierta proteínica del ADN. El ácido clorhídrico (HCl) permite la extracción de proteínas e hidrólisis parcial del ADN. Ambos procedimientos, mejoran la accesibilidad e hibridación de la sonda a la región del ADN cromosómico que se pretende marcar y que recibe el nombre de ADN-blanco o diana.

- **Desnaturalización del ADN:** se utilizan sondas de doble hélices necesario realizar la desnaturalización del ADN-sonda y el ADN-blanco. La desnaturalización se realiza mediante pH muy alcalino o por calor.
- **Hibridación:** múltiples factores influyen sobre la hibridación. La velocidad de hibridación aumenta proporcionalmente con la concentración del ADN. Además, la cantidad de híbridos obtenidos, es mayor cuanto más largo es el tiempo de hibridación. Por otra parte, el sulfato de dextrana (dextran sulfato) es importante también porque al hidratarse facilita obtener una mayor concentración relativa de la sonda.
- **Lavados pos hibridación:** los lavados astringentes permiten eliminar el llamado “ruido de fondo” (HISI hibridación *in situ* inespecífica o no específica), mediante la utilización de disoluciones salinas poco concentradas a altas temperaturas.
- **Marca de la sonda:** se pueden realizar diferentes tipos de marcas o señales fluorescentes para la identificación de la hibridación en el ADN-blanco, por medio de sistemas que utilizan, principalmente, la biotina o digoxigenina. Las sondas de ADN marcadas con biotina, se pueden detectar por la vía de la avidina, la cual es una glicoproteína unida a la fluoresceína- isotiocianato (FITC) que es la sustancia fluorescente. La avidina tiene 4 sitios de unión con la

biotina, lo que produce un complejo muy estable. Para aumentar la señal fluorescente se puede realizar la amplificación con un anticuerpo antiavidina (obtenido de cabras), el que con posterioridad se pone en contacto nuevamente con avidina marcada con FITC.

- Observación al microscopio: demanda de una fuente de luz ultravioleta y de un sistema de filtros adecuados de acuerdo con longitudes de onda de las señales fluorescentes. Además, se utilizan programas automatizados, los cuales permiten realizar el análisis utilizando diferentes colores simultáneamente (FISH multicolor), así como también mediante análisis de la intensidad de las señales fluorescentes⁴⁻².



Hibridación in situ fluorescente FISH

Otros procedimientos, como el cariotipo espectral (SKY, *spectral karyotyping*), la microdissección y pintado reverso de *hybridization*), se desarrollan en la actualidad, principalmente, en el campo de las investigaciones cromosomas, la hibridación genómica comparativa (CGH, del inglés, *comparative genome*).

Las técnicas de citogenética molecular se han aplicado a los estudios de

cartografía genética y de expresión génica.

12.4. Resumiendo²

El fundamento biológico que caracteriza a las técnicas citogenéticas de hibridación *in situ*, es la complementariedad de bases del ADN. La separación de las hebras de la molécula de ADN atrapada en los núcleos de las células en interfase o las presentes en los cromosomas en las metafases, luego de cultivo *in vitro*, son fijadas en láminas portaobjetos y tratadas con la finalidad de lograr la desnaturalización del ADN contenido, tanto en los núcleos, como en los cromosomas de las metafases que se van a estudiar. El ADN complementario contenido en una sonda marcada, hibrida con la hebra del segmento desnaturalizado que le corresponde, y emite una señal fluorescente que es captada al microscopio con luz ultravioleta.

La sonda utilizada contiene el ADN complementario, de regiones cromosómicas específicas y permite identificar al microscopio, desde, localizaciones teloméricas y centroméricas de cada uno de las 24 moléculas humanas de ADN, hasta segmentos propios de genes cuya estructura molecular se conoce.

La citogenética molecular ofrece tal espectro de posibilidades de identificación de defectos y rearrreglos moleculares probables en cada una de las 24 moléculas de ADN, que su empleo actual ha permitido identificar las causas y mecanismos genéticos hasta hace poco tiempo no conocidos, sobre la expresión de numerosos síndromes y enfermedades genéticas, que pueden o no, presentar defectos congénitos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sinnot Dunn Dobzhandky. Principio de genética. Edición revolucionaria. 1970
2. Quintana Aguilar J . Citogenética molecular. Capítulo 7 En: Introducción a la genética médica; 2ª. ed. / Lantigua Cruz A et al. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 2011. 399 p.: il.
3. Pardue, M.L., J.G. Gall : Molecular hibridization of radioactive DNA of cytological preparations. 1969. Proc Natl Acad Sci USA., 64:600-4
4. Pinkel, D., Straume, T., J.W.Gray : Cytogenetics analysis using quantitative, high sensivity, fluorescence hybridization. Proc Natl Acad Sci USA .1986; 83:2934-8.

CAPÍTULO XIII

Prevención de las enfermedades genéticas

El diagnóstico y la intervención temprana son esenciales. Cuanto antes sepamos lo que ocurre, antes podremos actuar y ayudar a la persona.



www.mawil.us

Las Anomalías Congénitas (AC) y Enfermedades Hereditarias (EH), en los últimos años ha aumentado la importancia de como causa de muerte en el primer año de vida, debido a que el desarrollo alcanzado por las ciencias médicas en las últimas décadas ha logrado disminuir la Mortalidad Infantil (MI) por sepsis y enfermedades nutricionales; por esta razón, se demandan cada vez más acciones de Salud consignadas a disminuir los fallecimientos por estas causas, destacándose en este sentido el programa de Diagnóstico y Prevención de Enfermedades Genéticas¹⁻².

En la actualidad una de las principales acciones con que cuenta el personal de genética para resolver este problema es el diagnóstico prenatal (DPN) que es una opción para aquellas familias en riesgo de tener hijos con una enfermedad genética o malformación congénita³⁻⁴.

El diagnóstico prenatal permite a la pareja tomar una decisión en torno a la evolución de un embarazo y puede, o no, estar seguido del aborto del afectado. En otras palabras, el objetivo del diagnóstico prenatal no es la interrupción del embarazo en aquellos casos en que su resultado sea el de la identificación de una enfermedad, sino el de proveer información sobre el estado de salud del feto con relación a una enfermedad para la cual presenta un riesgo incrementado³⁻⁴.

Los especialistas que atienden los servicios de genética médica son genetistas clínicos que están altamente capacitados para realizar el diagnóstico, seguir el curso de la enfermedad conocido su pronóstico, evaluar tratamientos que logren modificar la expresión de la mutación genética e identificar acciones que permitan la prevención de enfermedades genéticas y defectos congénitos.

GENERALIDADES DE LA GENÉTICA HUMANA, CONCEPTOS Y MECANISMOS

Estos especialistas en armonioso trabajo con asesores genéticos diseñan las estrategias que correspondan, para lograr la prevención del individuo, la familia, o ambos involucrando a la sociedad⁵.

Los servicios de genética, atendiendo al origen de la solicitud, pueden ser de dos tipos⁵:

- ✓ Servicios asistenciales-preventivos de base individual-familiar.
- ✓ Programas de prevención con base poblacional.

Los servicios asistenciales-preventivos de base individual-familiar están dirigidos a los individuos que presentan enfermedades genéticas de comienzo en cualquier momento de la vida y que se proponen las siguientes tareas⁵:

- Atender los problemas médicos, psicológicos y sociales que presentan los pacientes y sus familiares.
- Facilitar su acceso a otros servicios clínicos o a medios diagnósticos especializados.
- Ayudar a los individuos afectados y a los familiares que los amparan, a vivir de la mejor manera posible.
- Maximizar la probabilidad de poner a su alcance las herramientas teóricas y prácticas, que le permitan optar por una conducta reproductiva responsable para lograr descendencia no afectada (respetando su autonomía reproductiva).

- Prevenir la aparición de la enfermedad en personas sanas con predisposición genética.
- Proporcionar la atención de equipos multidisciplinarios que permitan aplicar tratamientos específicos que puedan chequear el curso de la enfermedad.

Es saludable plantear que estos servicios están dirigidos a:

1) Personas con signos o síntomas sugerentes de una enfermedad genética o defecto congénito, conocido, como:

- ✓ Defectos congénitos
- ✓ Trastornos del neurodesarrollo
- ✓ Trastornos de la diferenciación sexual
- ✓ Trastornos del crecimiento y desarrollo
- ✓ Defectos esqueléticos o displasias esqueléticas
- ✓ Trastornos neurológicos
- ✓ Discapacidades motoras, auditivas, visuales, mentales y cognitivas.

2) Personas o parejas con riesgo aumentado de tener descendencia afectada por:

- ✓ Edad materna (o paterna) avanzada

GENERALIDADES DE LA GENÉTICA HUMANA, CONCEPTOS Y MECANISMOS

- ✓ Hijos anteriores con enfermedades genéticas
- ✓ Portadores de mutaciones que expresan enfermedades recesivas mendelianas
- ✓ Afectados con enfermedad de simples mutaciones, de transmisión mendeliana dominante
- ✓ Valores alterados de marcadores bioquímicos
- ✓ Alteraciones ecográficas
- ✓ Abortos espontáneos a repetición, muertes fetales o neonatales,
- ✓ Pertenencia a un grupo étnico o geográfico específico que se caracteriza por incremento poblacional de enfermedades genéticas Consanguinidad
- ✓ Historia familiar de alguna de las condiciones antes mencionadas.

3) Personas sanas con riesgo de desarrollar una enfermedad genética por pertenecerá familias con historia de enfermedad genética y tener:

- ✓ Probabilidad de haber heredado una mutación específica de expresión tardía; ejemplificamos: ataxia SCA2⁵.

En ese mismo sentido los programas de prevención con base poblacional presentan cobertura poblacional y tareas preventivas:

- Programas preventivos poblacionales.

- Pesquisas genéticas.

Los programas preventivos de prevención poblacional se emplean en los tres niveles de prevención de las enfermedades genéticas:

- Prevención primaria: preconcepcional o basada en opciones reproductivas posconcepcionales.
- Prevención secundaria: preclínica⁵.
- Prevención terciaria: de las manifestaciones clínicas.

En relación la prevención primaria preconcepcional. Consiste en evitar la ocurrencia del trastorno en cuestión, y se puede lograr por medio de:

- La protección a personas en edad reproductiva de la exposición a agentes potencialmente mutagénicos o teratogénicos, es decir, capaces de dañar el material genético, el embrión o el feto, como por ejemplo: las radiaciones, el alcohol, las drogas y los contaminantes ambientales.
- Estimular la reproducción en edades óptimas, sobre todo en la mujer de 20 a 35 años, para disminuir el riesgo de enfermedades cromosómicas.
- Identificación de parejas con riesgo para enfermedades genéticas monogénicas y brindarles opciones reproductivas como: la abstención reproductiva, inseminación artificial con donante de gametos, adopción o influir en la selección de parejas.
- Administración de ácido fólico en el periodo preconcepcional, ya

GENERALIDADES DE LA GENÉTICA HUMANA, CONCEPTOS Y MECANISMOS

que ciertas malformaciones son susceptibles de prevención primaria, asegurando la administración preconcepcional de esta sustancia⁵.

Podemos señalar que la mayoría de estas gestiones resulta poco eficaces sobre todo en familias con las enfermedades hereditarias para estos caso otra forma de prevención es: prevención primaria basada en opciones reproductivas posconcepcionales, es decir, conocida la magnitud del riesgo y severidad de la condición, evitar el nacimiento del niño afectado, ya que la prevención primaria implica el conocimiento del riesgo por parte de la pareja y la elección informada de la opción preventiva que mejor se adapte a sus valores personales y expectativas con respecto a su futuro hijo⁵.

La detección sistemática de factores de riesgo en las parejas es el primer paso es que se puede lograr por medio de:

- La investigación continúa de la historia familiar en la atención primaria de salud.
- Detección sistemática de portadores de enfermedades recesivas con alta frecuencia en la población específica.
- Seguimiento del embarazo en la edad materna avanzada.
- Seguimiento de embarazadas con estudios de marcadores bioquímicos en suero materno.
- Ultrasonografía fetal⁵.

Se plantea en estudios realizados en diferentes países que el 40 % de todas las malformaciones letales tenían opciones potenciales de prevención. La identificación del riesgo en el nivel primario es, por tanto, un elemento central en las políticas sanitarias relacionadas con la atención materno-infantil; por lo que la misión más importante para la genética comunitaria es la identificación del riesgo genético individual/familiar con fines preventivos, propiciando que el desarrollo embrionario y fetal no se altere y que el niño nazca sano. No se deberían escatimar esfuerzos, porque éste es el único que evita la patología y, por tanto, el sufrimiento. Además de ser el más costo-efectivo de los que se pueden abordar en las actividades de salud pública⁶⁻⁷⁻⁸⁻⁹⁻⁵.

Prevención secundaria. Emplear medidas en estadios iniciales de la enfermedad, para minimizar las manifestaciones clínicas en los pacientes afectados o con riesgo de enfermar en el futuro, es decir, la detección subclínica precoz de enfermedades o predisposiciones, seguida de intervenciones preventivas, terapéuticas o ambas. Resumiendo este nivel se basa en el diagnóstico precoz y correcto de la enfermedad, y en instaurar inmediatamente el tratamiento adecuado y las medidas correctoras o paliativas¹⁰⁻⁵.

Prevención terciaria. Consiste en minimizar el impacto médico, psicológico y social de aquellos individuos que manifiestan enfermedades genéticas, fundamentalmente en aquellos que presentan enfermedades genéticas sin que haya signos previos ni factores de riesgo conocidos en la familia. Una vez realizado el Diagnóstico e identificado el tratamiento que corresponda con el fenotipo clínico, se propone y evalúa la rehabilitación, incorporación y adaptación a la sociedad⁵.

13.1. Pesquisa genética

Son programas destinados a identificar enfermedades genéticas o portadores de mutaciones génicas específicas, en estudios de grandes grupos poblacionales (poblaciones enteras o grandes subgrupos como embarazadas, recién nacidos, etc.), aunque también pueden estar dirigidos a grupos étnicos⁵.

Entre las principales naturaleza de pesquisas podemos mencionar: Prenatales, recién nacidos o neonatales, adultos o presintomáticos, portadores de enfermedades mendelianas conocidas⁵.

13.2. Las pesquisas en recién nacidos tienen como objetivos⁵:

- Identificar niños con trastornos genéticos.
- Prevenir estos trastornos o disminuir sus consecuencias mediante el tratamiento.

Los principios que deben cumplir las pesquisas en recién nacidos son:

- Que la enfermedad esté definida con claridad, sea tratable y su incidencia poblacional sea razonablemente alta.
- Que la prueba a realizar sea rápida, poco costosa, se pueda implementar a gran escala, tenga pocos falsos positivos y, si es posible, ningún falso negativo.

- Que se pueda hacer un diagnóstico precoz y definitivo, inicio rápido del tratamiento y disponibilidad de asesoramiento genético⁵.

13.3. Ejemplificamos: fenilcetonuria, galactosemia, hipotiroidismo congénito.

Las pesquisas de portadores tienen como principios⁵:

- Alta frecuencia de heterocigóticos en la población.
- Prueba adecuada para el estudio masivo.
- Disponibilidad de asesoramiento genético.
- Disponibilidad de diagnóstico prenatal.
- Enfermedad autosómica recesiva con alta incidencia en la población o grupo étnico, o enfermedad recesiva ligada al X relativamente frecuente, o enfermedad autosómica dominante de comienzo tardío.

EL manejo de los riesgos genéticos preconcepcional y prenatal y una adecuada pesquisa, clasificación conduce a una mejor planificación familiar, a la vez que reduce la aparición de malformaciones congénitas, una de las principales causas de mortalidad infantil en el mundo¹¹.

Los programas de prevención de enfermedades genéticas se elaboran aprovechando las oportunidades que ofrecen los conocimientos acumula-

GENERALIDADES DE LA GENÉTICA HUMANA, CONCEPTOS Y MECANISMOS

dos desde el redescubrimiento de las leyes de Mendel hasta el momento actual. Cada nuevo descubrimiento que aporta el Proyecto Genoma Humano incrementa las posibilidades de su aplicación en el campo de la salud humana y contribuyen a la consolidación de la medicina genómica del siglo XXI, por ofrecer tratamientos preventivos y personalizados¹².

En todos los niveles de prevención mencionados, está presente el asesoramiento genético como proceso central y esencial que guía el curso de acción, ante un problema de causa genética total o parcial y que es ofrecido en los servicios de Genética Médica⁵.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ramírez Sosa Pedro Antonio, Otaño Plasencia Carlos, Martínez Fernández Yusi-mí, Prieto Hernández Yarelis. Diagnóstico y prevención de enfermedades genéticas. Análisis de seis años del municipio Sandino. *Rev Ciencias Médicas* . 2008 [citado 2019 Ene 19] ; 12(1): 130-141. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942008000100010&lng=es.
2. Martínez de Santelices Cuervo A , Llamas Paneque. A . Diagnóstico y prevención de enfermedades genéticas. Resultados de diez años del municipio Marianao. *Rev. Cub. Gen* 2004; 5(1).
3. Álvarez Ponce Vivian, Muñiz Rizo Milagros, Álvarez Sánchez Aleida Z., Martínez Camilo Rodolfo Valentín. Análisis de la mortalidad infantil en el Hospital Gineco-obstétrico Docente de Guanabacoa: Estudio de 3 años. *Rev Cubana Pediatr* . 2002 [citado 2018 noviembre 17] ; 74(2): 122-126. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312002000200004&lng=es.
4. Morales Peralta E. La genética y la comunidad de sordos. *Revista Elementos, Ciencia y Cultura* . 2004[citado 2019 Ene 19] ; 53 (11): 19. Disponible en: <http://www.elementos.buap.mx/num53/htm/19.htm>
5. Rojas Betancourt I . Prevención de las enfermedades genéticas. Y asesoramiento genético. Cap 18 . En : *Introducción a la genética médica*; 2ª. ed. / Araceli Lantigua Cruz et al. — La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 2011. 399 p.: il.
6. Swardekar KP. Genetic analysis of lethal congenital malformations causing perinatal mortality at Nisswa Hospital, Oman. *Clin Genet*. 2004;66(3):239-43.
7. Montoya D, Gómez G, Isaac LM, Juez LM, Torres V. Evaluación del sistema de vigilancia de anomalías congénitas en el municipio II Frente, primer trimestre del 2001. *MEDISAN*. 2002[citado 2019 Ene 19] ; ; 6(3):72-77. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol6_3_02/san15302.htm
8. Marcheco Teruel B . Genética comunitaria: la principal prioridad para la genética médica en Cuba. [citado 2019 Ene 19] . Disponible en : <http://www.bvs.sld.cu/revistas/rcgc/v2n3/rcgc010308.htm>
9. M.L. Martínez-Frías La prevención de defectos congénitos en Atención Primaria

GENERALIDADES DE LA GENÉTICA HUMANA, CONCEPTOS Y MECANISMOS

Semergen, 36. 2010, pp. 119-120

10. Martínez-Frías M L , Rodríguez-Pinillab E , Bermejoc E . Pautas de prevención de defectos congénitos con especial referencia a los niveles primario y secundario. Guías de actuación preventiva desde la atención primaria. 2011 [citado 2019 Ene 19] . Disponible en : <http://www.elsevier.es/es-revista-medicina-familia-semergen-40-articulo-pautas-prevencion-defectos-congenitos-con-S1138359311002243>
11. Varona de la Peña Florinda, Hechavarría Rodríguez Nerys, Orive Rodríguez Nora M.. Screening of the pre-conception and prenatal risks. Rev Cubana Obstet Ginecol. 2010 [citado 2019 Ene 19]; 36(4): 565-572. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2010000400010&lng=es.
12. Lantigua Cruz A, Martínez de Santelices Cuervo A . Programas de prevención de enfermedades Genéticas. Capítulo 19 En: Introducción a la genética médica; 2ª. ed. / Araceli Lantigua Cruz et al.La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 2011. 399 p.: il.

CAPÍTULO XIII

Asesoramiento genético



www.mawil.us

En 1866 cuando Mendel publicó su obra más importante relacionada con la genética hubiera sido imposible imaginar el alcance y la diversificación que en un futuro alcanzaría su obra y que mantendrían su vigencia en la genética actual, los términos introducidos por él: dominante y recesivo. Sin embargo, la significación y popularidad de sus estudios alcanzó su relevancia en la segunda y tercera década del siglo XX, donde se logró asociar a la teoría evolucionista de Charles Darwin.

Hoy, es imposible hablar del desarrollo humano al margen de la genética y del asesoramiento que con gran amplitud nos puede brindar esta ciencia, aun cuando queda un largo camino por recorrer, donde con frecuencia aparecen nuevos hallazgos que dan cuenta de las asociaciones que determinados genes tienen con algunas características o enfermedades de las personas.

El asesoramiento genético se está convirtiendo en nuestros días una garantía de salud para la descendencia y una tranquilidad para los progenitores, la familia y la sociedad en general porque permite detectar a tiempo malformaciones que se originen producto de la concepción y poder interrumpir un embarazo que de lo contrario podría generar grandes problemas que afectaría la dinámica familiar y que en no pocas oportunidades podría conducir a su desintegración, cuando uno de los progenitores no está preparado para enfrentar una situación de ese tipo.

No obstante a lo planteado con anterioridad pueden existir afectaciones que se producen a nivel genético de las cuales no se tienen todas las evidencias científicas para realizar un diagnóstico estandarizado y se requiere de investigaciones más profundas, en las que en oportunidades tienen que

GENERALIDADES DE LA GENÉTICA HUMANA, CONCEPTOS Y MECANISMOS

colaborar varios especialistas e implicar más de una institución dedicada a la investigación genética.

Otro aspecto importante del asesoramiento genético está relacionado con posible riesgo de padecer de alguna enfermedad que tiene una incidencia a nivel familiar y por lo tanto es necesario tomar un mayor conocimiento acerca de la misma, para que en caso de que la misma se presente poder atenuar sus efectos y aprender a convivir con ella conociendo aquellos agentes que pueden ser agravantes o atenuantes desde el punto de vista alimentario o relacionado con determinados estilos de vida.

Por las razones antes planteadas es que pretendemos profundizar en este tema, tomando en cuenta los aspectos científicos y aquellos que tienen una repercusión bioética. Generalmente se considera el asesoramiento genético aquel que se ofrece a aquellas personas que tienen o pueden tener riesgo genético¹, y como se puede comprender el mismo consiste en brindar información necesaria y de interés para que puedan tomar las decisiones que estimen convenientes.

La personalidad tiene un carácter biopsicosocial y por esa condición es que toda aquella persona especializada en asesoramiento genético debe avizorar el hecho de estar preparada para enfrentar situaciones que van a trascender al aspecto específicamente orgánico, biológico y que pueden tener serias implicaciones en el orden social y psicológico.

Cuando en 1947 Sheldon Reed² propuso el término de asesoramiento genético tuvo en cuenta no sólo los aspectos relacionados con el factor puramente biológico, el cual tiene una objetividad categórica, sino que también mencionó otros aspectos desde el punto de vista psicosocial y que

tienen una implicación mucho más profunda para la vida de las personas en cualquier proceso de asesoramiento que puedan recibir.

Sheldon Reed planteó tres requisitos básicos que por su importancia y relación debían de ser considerados por cualquier especialista en el momento de brindar el asesoramiento al paciente o familia:

- a) Conocimiento de genética humana.
- b) Respeto a las sensibilidades, actitudes y reacciones de los clientes.
- c) Enseñar y proporcionar información genética en toda su extensión².

El conocimiento de la genética humana debe integrar no solo lo conocido sino lo desconocido porque si bien es cierto que muchos problemas de salud ya tienen una respuesta desde la ciencia y el conocimiento del genoma humano, existen aquellos para los cuales aún no se cuenta con una respuesta, existen muchas imprecisiones o es necesario la realización de estudios mucho más complejos para aproximarse o determinar la realidad que está siendo vivenciada o sentida por el cliente. Esto implica una elevada profesionalidad y sentido de la responsabilidad.

No puede faltar el respeto a las sensibilidades, actitudes y reacciones de los clientes, sobre todo en aquellos casos con pronósticos negativos o desfavorables, donde es normal que afloren emociones y sentimientos que reflejen el malestar psicológico de las personas y que se pongan de manifiesto actitudes y reacciones con las que se requiera trabajar para lograr una modificación que puedan facilitar mecanismos de ajuste o de comprensión.

GENERALIDADES DE LA GENÉTICA HUMANA, CONCEPTOS Y MECANISMOS

La decisión que tome el cliente, la cual debe responder desde la bioética al principio de la autonomía, siempre deberá estar acompañada de enseñanzas que le permitan manejar la situación mediante el conocimiento y la mejor manera de regular su conducta.

Todos estos planteamientos son los que configuran al asesor genético, el cual además de poseer un dominio de su ciencia en particular tiene que desarrollar habilidades empáticas y comunicativas, conocimiento de métodos educativos y capacidad para brindar psicoterapias breves de apoyo y racional, tan necesarias en el momento en que se recibe una noticia que resulta muy perturbadora.

El asesoramiento genético ha tomado un camino progresivo que responde a las demandas de las personas que toman conciencia de su necesidad y se acerca a los servicios genéticos. Esto condicionó que en 1975 la Sociedad de Genética Humana publicara por primera vez una definición de lo que significaba el asesoramiento genético, en el cual concedía una particular importancia a la necesaria comunicación con fines de facilitar todos los conocimientos requeridos a los pacientes para ponerlos en condición de adoptar conductas conscientes y lograr la colaboración necesaria².

A comienzos del Siglo XXI, la Sociedad Nacional Americana de Consejeros Genéticos (NSGC), precisó de redefinir el asesoramiento genético a tenor de los avances de la genética y la creación de una medicina genómica que amplió sustancialmente la prestación de servicios a los pacientes.

Son muchos los laboratorios genéticos que han surgido y la tendencia actual es que esa cifra se incremente en la misma medida en que las condiciones tecnológicas lo permitan en las diferentes regiones del planeta.

Este desarrollo es guiado por los países europeos y de Norteamérica, en particular los Estados Unidos y Canadá.

Uno de los laboratorios que se proclama como líder en ofrecer servicios de diagnóstico médico en Europa es el SYNLAB, que ofrece la posibilidad de realización de un gran número de pruebas que se realizan a los progenitores para determinar aquellas alteraciones genéticas que pueden afectar a las nuevas generaciones. Dentro de las informaciones significativas señalan que más que el 80% de los niños con enfermedades genéticas (8 de cada 10) nacen de padres sin antecedentes familiares conocidos; la existencia de enfermedades asociadas a ciertas etnias y poblaciones, lo cual es una premisa para un estudio relacionado con enfermedades mono génicas recesivas que pueden estar ligadas a uno o a ambos padres³.

Exámenes como los antes planteados son de gran utilidad para los especialistas y parejas en el momento de tomar decisiones con relación a sus posibilidades reproductivas y tener su descendencia, que no sólo constituye un acto puramente natural sino de un amplio contenido social y una fuerte implicación psicológica.

En los casos en que ambos padres sean portadores recesivos de la misma enfermedad en las consultas de asesoramiento genético se pueden brindar diferentes opciones como son:

- ❖ Pruebas de diagnóstico prenatal durante el embarazo.
- ❖ Diagnóstico Genético Preimplantacional (DGP).
- ❖ Donación de óvulos o esperma.³

GENERALIDADES DE LA GENÉTICA HUMANA, CONCEPTOS Y MECANISMOS

Resulta evidente que estas opciones contienen en sí no solamente un elevado nivel de estrés sino un nivel de madurez conceptual y valorativa, sobre todo en la última opción se necesita de asesoramiento genético y psicológico que permita una estabilidad emocional antes y durante el embarazo, así como la aceptación de los resultados luego del nacimiento.

Con estas pruebas genéticas los padres pueden ser asesorados en cuanto a los tipos de riesgo que deberán enfrentar como resultado de:

- Enfermedades con pronóstico mejorable con la aplicación de un tratamiento precoz.
- Enfermedades con riesgo de una discapacidad intelectual, que no depende de tratamiento alguno.
- Enfermedades asociadas a una disminución de la esperanza de vida.
- Enfermedades con tratamiento limitado o sin tratamiento³.

Otros estudios genéticos están dirigidos a personas con antecedentes patológicos familiares y por tanto tienen el riesgo de padecer enfermedades que pueden ser crónicas o de mal pronóstico, las cuales teniendo un estudio y asesoramiento genético pueden tomar medidas que sirvan para eliminar la aparición de la enfermedad o atenuarla. En los laboratorios se realizan pruebas especializadas para la detección de diferentes tipos de cáncer, de manera muy particular existen los relacionados con el cáncer de seno por ser una enfermedad que tiene una elevada afectación en la población femenina.

Múltiples laboratorios genéticos especializados existen en diferentes países, los que pueden ser muy objetivos en sus resultados, sin embargo esto no disminuye en nada la necesidad de consultas de asesoramiento genético porque son ellas las que brindan el acompañamiento imprescindible para la toma de una buena decisión por parte de los clientes, tan es así que su importancia es ampliamente comprendida, defendida e impulsada en el ámbito de los profesionales de la Genética⁴.

Este tema de la genética y su asesoramiento ha alcanzado una trascendencia a nivel internacional, basta mencionar que en el año 2005 la Organización Mundial de la Salud (OMS) se refirió al control de las enfermedades genéticas, su tratamiento y prevención, los servicios genéticos en la atención primaria, así como aspectos éticos, jurídicos y sociales asociados a su control. Evidentemente en este tipo de informes se trazan determinadas políticas sanitarias y pautas a seguir para los distintos continentes y países, las mismas están basadas en los avances de la ciencia y la tecnología⁵.

El establecimiento de una diferenciación entre enfermedades genéticas y malformaciones congénitas es un elemento fundamental en el asesoramiento genético porque ambas son atendidas en los servicios de genética. Esto tiene una gran importancia porque como se sabe las enfermedades genéticas se clasifican en dos tipos de trastornos: monogénicos y cromosómicos, el primero asociado a enfermedades como hemoglobinopatías, fibrosis quística y hemofilia y el segundo al síndrome de Down. En el caso de las malformaciones congénitas - los defectos del tubo neural, labio leporino, etc y las enfermedades con una predisposición genética – asma bronquial y otras enfermedades crónicas- que se incluyen dentro de los

GENERALIDADES DE LA GENÉTICA HUMANA, CONCEPTOS Y MECANISMOS

trastornos multifactoriales porque son resultado de la interacción de los genes y distintos factores ambientales a los que son expuestas las personas y que no han estado clasificadas como enfermedades genéticas⁵.

Un estudio que reafirma lo señalado respecto a las malformaciones congénitas es la trombofilia, que es un desorden de la hemostasia que predispone al desarrollo de trombosis, y de acuerdo con sus autoretales anormalidades trombofílicas pueden ser hereditarias o adquiridas, a pesar de que en ambos casos, existen factores ambientales que pueden influenciar en el desarrollo de eventos trombóticos⁶.

Lo antes planteado resulta esperanzador para el asesoramiento genético porque su influencia puede ser determinante a la no aparición de enfermedades al momento del nacimiento o que sean desarrolladas en el transcurso de la vida. Existen trabajos concluyentes con relación a factores de riesgo como puede ser la edad parental o la consanguinidad⁷.

De igual manera se conoce los efectos de determinados agentes teratógenos, de los que mencionaremos a modo de ejemplo solo algunos de ellos, el alcohol está asociado al retraso del desarrollo psicomotor, problemas de atención, intelectuales y del comportamiento; las metanfetaminas, al bajo peso al nacer, malformaciones cardíacas; la marihuana a la anencefalia; el tabaquismo, a la fisura labiopalatina, defectos transversales de miembros, malformaciones cardíacas⁷.

La ciencia constituida registra un elevado número de agentes teratógenos que no deben faltar en una consulta de asesoría genética porque aun procediendo de esa forma hay casos en los que los padres por diversas razones no le dan la connotación real y subvaloran la información recibida.

En la estrategia que ha sido concebida por la OMS para el tratamiento y prevención de las enfermedades genéticas, que garantizaría su mayor control, además de las actividades de educación de la comunidad, el cribado de la población (prueba de diagnóstico genético a toda la población o un grupo determinado) y la disponibilidad de medios de diagnóstico precoz está presente asesoramiento genético.

Para la Organización Mundial de la Salud (OMS), el asesoramiento genético básico debe estar integrado a la atención primaria de salud en todos los países como algo necesario y factible, además plantea a tener en cuenta para el asesoramiento los siguientes aspectos esenciales:

- ❖ La protección de la autonomía del individuo y la pareja.
- ❖ Derecho a disponer de la información completa sobre el trastorno y las soluciones existentes.
- ❖ Respeto a los valores culturales, religiosos y éticos del individuo o la pareja.
- ❖ Carácter educativo, voluntario y no prescriptivo.
- ❖ Capacitar a los individuos con riesgos genéticos para tomar sus propias decisiones.
- ❖ Fomentar la autonomía decisional, siendo sensible a los roles de los hombres y las mujeres en la comunidad.
- ❖ Velar porque todo el personal médico, desde las enfermeras hasta los facultativos, esté capacitado para interpretar la información ge-

GENERALIDADES DE LA GENÉTICA HUMANA, CONCEPTOS Y MECANISMOS

nética pertinente en relación con un amplio espectro de enfermedades⁵.

Es indiscutible que aún no están creadas todas las condiciones objetivas y subjetivas para que la genética, sus estudios y asesorías se entronquen en todas las sociedades y se alcancen los propósitos que se derivan de su aplicación, lo cual debe ser una aspiración que no puede ser perdida de vista en función del progreso científico y social.

La buena relación entre asesores genéticos y familia resulta clave en cuanto a la mejor comprensión y la toma de decisiones, para ello es muy necesaria la persuasión, la reflexión y el trabajo en equipo.

La correcta explicación acerca de las pruebas genéticas y sus beneficios, que definitivamente tiene como propósito proporcionar información sobre la salud de un paciente o una familia a largo y corto plazo irá aproximando cada vez más a las personas a sus bondades y cualquier prejuicio poco a poco irá cediendo espacio a las conquistas de la ciencia.

La solicitud del asesoramiento genético debe partir de una premisa fundamental: la necesidad que tiene la persona de conocer acerca del funcionamiento de su organismo, de los riesgos a contraer, desarrollar o transmitir a su descendencia determinadas enfermedades. Hay que tomar en cuenta que esa necesidad de conocimiento la mayor parte de las veces está condicionada por la existencia de antecedentes patológicos familiares que en muchas oportunidades no quieren ser socializados por lo que se demanda en la labor del asesor o consejero genético una total discreción.

No obstante a lo anterior la asesoría debe servir al cliente para fortale-

cerse en el enfrentamiento a una determinada problemática de salud y a tomar una posición honesta hacia la pareja en los casos en que se trate de la constitución de una familia.

Dentro de las situaciones más frecuentes que impulsan a las personas a la búsqueda del asesoramiento genético está:

- Historia familiar de alguna enfermedad genética conocida o alguna condición patológica recurrente, donde las personas tienen una percepción de riesgo.
- Malformaciones que se detecten en el nacimiento sean únicas o múltiples.
- Retraso mental o retraso en el desarrollo.
- Talla baja y/o si hay alteraciones del crecimiento.
- Genitales ambiguos o desarrollo sexual anormal.
- Infertilidad, esterilidad o pérdida fetal.
- Embarazo a los 35 años o más.
- En caso de consanguinidad, por ser uniones entre parientes directos.
- Enfermedades genéticas degenerativas de inicio en la edad adulta, como la Corea de Huntington o el Alzheimer.

GENERALIDADES DE LA GENÉTICA HUMANA, CONCEPTOS Y MECANISMOS

- Problemas de conducta de origen genético, como la esquizofrenia.
- Algunos cánceres y cardiopatías.
- Por haber estado expuesto a agentes potencialmente mutagénicos, capaces de provocar cambios en el ADN.
- Efecto de agentes teratógenos, que pueden causar malformaciones al feto. Se agrupan en físicos como radiaciones y la temperatura elevada; biológicos, como los virus, bacterias y parásitos; químicos, algunos medicamentos así como dependencias como el tabaquismo y el alcoholismo^{8,9,10}.

No es posible olvidar que el acceso a las consultas de genética como al asesoramiento vinculado a las mismas poseen un costo que se encarece en la misma medida en que se eleva la variedad y complejidad de las pruebas, y su prolongación en el tiempo, esto puede ser un motivo que frene la masividad en el momento de acudir a esos servicios, aun cuando los mismos constituyan una necesidad objetiva de salud. Para tener una idea de lo anterior un examen de genética puede tener un costo por debajo de los cien dólares, pero puede alcanzar hasta dos mil.

Esto coloca en un dilema a aquellas personas y sociedades en general que comprenden la importancia de erradicar enfermedades y dolencias por las que son afectados. Ante esta situación, la información y la educación a la población a través de todas las vías posibles se erigen como una alternativa del asesoramiento genético porque es indiscutible que muchos problemas de malformaciones genéticas podrían ser eliminados si las personas cambiaran sus estilos de vida, modificando aquellas conductas que

son portadoras de mutaciones genéticas y pusieran en práctica consejos genéticos que reciben en consultas obstétricas y pediátricas.

Como se ha visto existe una gran variedad de agentes teratógenos a los cuales se les resta importancia hasta el momento en que comienzan a verse sus efectos nocivos a la salud. No caben dudas que queda mucho por hacer para lograr un cambio en la percepción del riesgo genético de las personas y en las posibilidades de acceso masivo a esos exámenes. Es hacia esas direcciones donde debe avanzar el asesoramiento genético.

BIBLIOGRAFÍA

1. Medlineplus.Asesoramiento genético.Instituto Nacional de Investigación del Genoma Humano. 2018. [Citado 2019 Ene 17]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/geneticcounseling.html>.
2. Margarit, S. ¿Qué es el asesoramiento genético y cómo realizarlo en oncología? Centro de Genética y Genómica. Facultad de Medicina Clínica Alemana, Universidad del Desarrollo. Santiago, Chile.Revista Médica Clínica Las Condes 2015;26:425-31.
3. Izquierdo, L. Test genético para el estudio de portadores por NGS. SYNLAB. 2018. [Citado 2019 Ene 15].Disponible en:<http://www.samem.es/wp-content/uploads/2018/02/15-Luis-Izquierdo-screening.pdf>
4. Márquez. L. Clara Serra: Aunque no se pueda ofrecer un diagnóstico, el asesoramiento genético aporta tranquilidad e información a los pacientes. Genética Médica News. Volumen 5. Número 94. 23 de Enero 2018. [Citado 2019 Ene 14]. Disponible en: <https://revistageneticamedica.com/genetica-medica-genomica/gmg2-25-abril-2018/>
5. OMS. Control de las enfermedades genéticas. Organización Mundial de la Salud. CONSEJO EJECUTIVO EB116/3. 116ª reunión 21 de abril de 2005. [Citado 2019 Ene 14]Disponible en :http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB116-REC1/B116_2005_REC1-sp.pdf
6. Cerrato, G. Desde el laboratorio: la trombofilia hereditaria. Revista HEMATOLOGÍA.Volumen 22 • Número Extraordinario XIII Congreso del Grupo CAHT: 153-158. 2018. [Citado 2019 Ene 14]. Disponible en:http://www.sah.org.ar/Revista/numeros/vol22/sup/29_Desde_el_laboratorio-la_trombofilia_hereditaria_en_2018.pdf
7. Abarca, H., Chávez, M., Trunykova, M. Factores de riesgo en las enfermedades genéticas. Acta Med Peru. 2018;35(1):43-50. [Citado 2019 Ene 18].Disponible en:https://www.google.com/search?client=firefox-b&ei=ZKJHXOqjLoy0swWB-tYWACw&q=Factores+de+riesgo+en+las+enfermedades+gen%C3%A9ticas+Risk+factors+in+genetic+diseases&oq=Factores+de+riesgo+en+las+enfermedades+gen%C3%A9ticas+Risk+factors+in+genetic+diseases&gs_l=psyab.12...43263.469

36..48594...0.0..0.140.140.0j1.....0....1j2..gswswiz.....0..0i71.yserc2JRUG4.

8. Balmaña J. Consejo genético: implicaciones del estudio genético y del consentimiento informado [Citado 2019 Ene 14]. Disponible en:[http:// www.acclc.es/invitroveritas/vol2/art1_1.html](http://www.acclc.es/invitroveritas/vol2/art1_1.html)
9. Benavides A. Consejo genético [Citado 2019 Ene 14]. Disponible en:http://paidos.rediris.es/genysi/actividades/info_ot/prevencion/22_1.htm
10. García Delgado C. ¿Qué es el consejo genético? [Citado 2019 Ene 14]. Disponible en: [http://www.mipediatra.com.mx/ infantil/genetico.htm](http://www.mipediatra.com.mx/infantil/genetico.htm).

CAPÍTULO XV

Importancia del ADN Mitocondrial



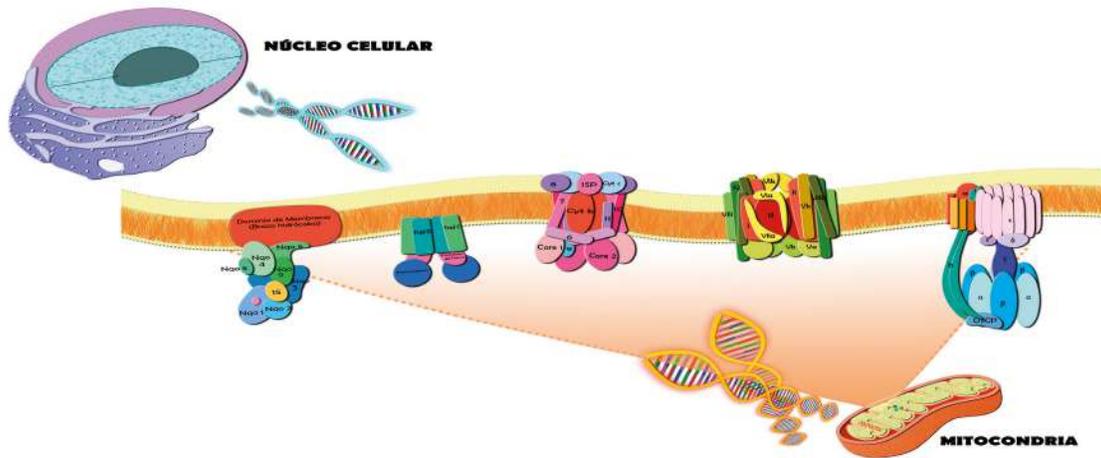
www.mawil.us

Las mitocondrias de nuestras células son organelos subcelulares que cuentan con una maquinaria molecular admirable, que funciona con tal coordinación y sincronía que nos permite al mismo tiempo hacer uso del oxígeno molecular que respiramos y producir la energía que nos mantiene vivos. La comprensión de la bioenergética mitocondrial ha abierto una ventana grande al conocimiento en las últimas décadas en disciplinas como: la medicina, la biotecnología y la ingeniería genética.¹

Existen múltiples factores en la naturaleza que pueden afectar a las mitocondrias, induciendo la producción de especies reactivas de oxígeno (EROS) que dañan células y tejidos u órganos afectando la actividad de la maquinaria mitocondrial; así, el mal funcionamiento mitocondrial tiene consecuencias letales para nuestro organismo. La mala alimentación, las enfermedades y la exposición a químicos tóxicos, entre otros factores, pueden dañar la función mitocondrial de cualquier organismo eucarionte.¹

Se conoce además, que existen organismos, cuyas mitocondrias se han adaptado a vivir en condiciones de estrés como la baja disponibilidad de oxígeno en el ambiente, desarrollando estrategias tan complejas como fascinantes que podrían resultar aplicables a otras especies para mantener sus funciones mitocondriales aún en condiciones cambiantes de oxígeno. Es así como en el futuro próximo, el continuo esfuerzo de la ciencia nos ayudará a entender mejor las habilidades de la mitocondria, dándonos la oportunidad de encarar grandes retos médicos y lidiar con las enfermedades que afectan a humanos y animales, puesto que la compleja maquinaria mitocondrial se va adaptando gradualmente a las presiones ambientales y necesidades energéticas, dándonos la oportunidad de sobrevivir.¹

GENERALIDADES DE LA GENÉTICA HUMANA, CONCEPTOS Y MECANISMOS



En recientes estudios se ha determinado como viable la posibilidad de trasplantar mitocondrias sanas y en funcionamiento del mismo sujeto, a órganos que padecen daño provocado por isquemia/reperfusión a causa de alguna enfermedad cardiaca. Este procedimiento realizado por el Dr. McCully y colaboradores (2017), abre la oportunidad de utilizar las mitocondrias como un blanco terapéutico para mejorar o hasta curar algunas enfermedades ocasionadas por la muerte de la fábrica de energía celular.²

La característica más notable del ADN mitocondrial es que se hereda exclusivamente por vía materna. Es decir, todo el ADN mitocondrial de un individuo procede de su madre. Esto ocurre porque en la fecundación es el ovulo el que aporta todas las mitocondrias al cigoto (el espermatozoide es prácticamente un núcleo celular con cola, sin apenas citoplasma).²

Lo anterior resulta muy útil en el rastreo de una línea genética, ya que el ADN mitocondrial de madre e hijos será idéntico. De hecho, sería posible rastrear el ADN de la mitocondria hasta llegar a un antepasado común de todos los humanos, la llamada Eva mitocondrial.²

En la actualidad el ADN mitocondrial es usado se usa de forma habitual en los laboratorios genéticos. Las pruebas de ADN mitocondrial son uno de los servicios que ofrecemos, y nos ayudan a establecer relaciones de maternidad o hermandad.²

Se ha descubierto además que la mitocondria juega un papel tan importante en proporcionar energía a la célula que el funcionamiento ineficaz del ADN mitocondrial puede conducir al mal funcionamiento de la célula o a la muerte celular. Las áreas que se ven afectadas principalmente por las enfermedades de mitocondriales incluyen el cerebro, el corazón, el hígado, los músculos esqueléticos, los riñones y los sistemas endocrino y respiratorio. Alrededor del 15% de las enfermedades mitocondriales se deben a un defecto en el ADN mitocondrial. El resto es culpa de defectos en el ADN nuclear que controla la síntesis de proteínas mitocondriales.²

Cuando se trata de identificar personas que han muerto hace mucho tiempo, cuyos restos se encuentran en mal estado o no se cuenta con información de los padres se recurre al ADN mitocondrial.²

En el citoplasma de todas nuestras células, excepto en los glóbulos rojos maduros, se encuentran las mitocondrias. Éstas se parecen a microscópicos maníes en los cuales se produce energía y en los que hay un cromosoma circular de un tamaño ocho mil veces menor que un cromosoma nuclear promedio. El ADN mitocondrial se pasa exclusivamente de madre a hijos y por eso se dice que tiene herencia materna.^{2,3}

El ADN mitocondrial proviene únicamente de la madre porque en el momento de la fecundación sólo el núcleo del espermatozoide logra penetrar en el óvulo, mientras que éste aporta al cigoto su núcleo y citoplasma,

GENERALIDADES DE LA GENÉTICA HUMANA, CONCEPTOS Y MECANISMOS

el cual lleva mitocondrias con su respectivo material genético. Ese cigoto sufrirá sucesivas mitosis para crecer y desarrollarse, es decir que cada célula dará dos células hijas idénticas a ella. Como la célula original lleva las mitocondrias de la madre, una copia de éstas pasarán a todas las células nuevas y así el ADN mitocondrial pasará de generación en generación a través de las mujeres de la familia aunque lo recibirán todos sus hijos, tanto mujeres como varones.³

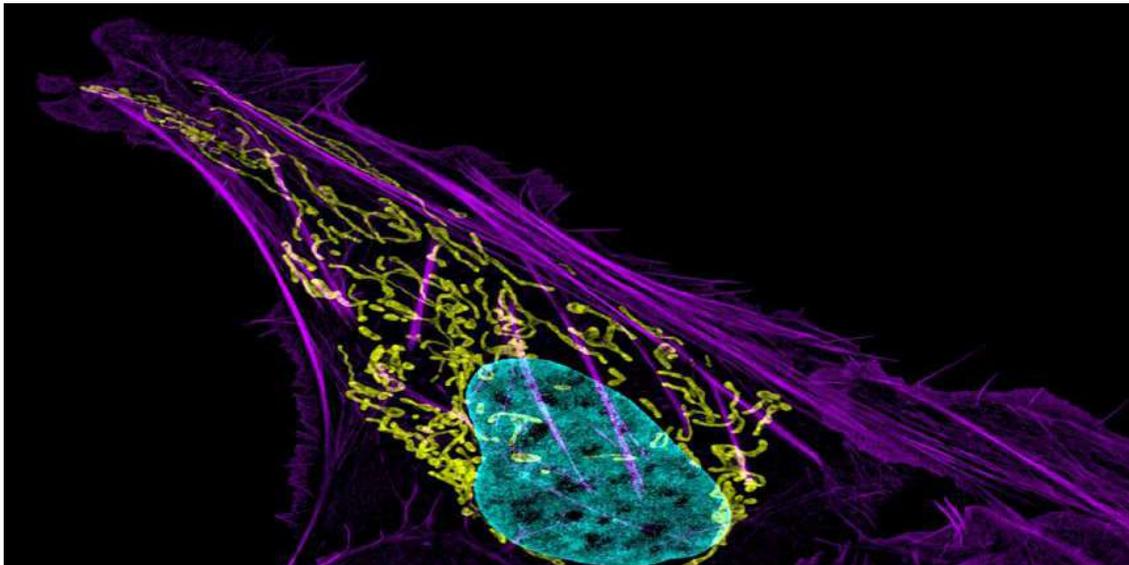


Es importante señalar que el estudio del ADN mitocondrial puede vincular a un nieto/a con su abuela materna, sin contar con información de su madre o analizar pequeñas muestras de dientes, cabellos o huesos aunque éstos sean muy viejos. Lo anterior es la razón por la que se usa frecuentemente para determinar relaciones familiares como hermandad y abuelidad o para identificar restos humanos antiguos, como los restos de Cristóbal Colón y este método de identificación también fue usado por identificar víctimas del franquismo en España y de la dictadura militar en Argentina.³

El ADN nuclear es de copia única (hay un solo núcleo por célula), por lo cual está más expuesto al deterioro por causas ambientales, mientras que por cada célula existen miles de mitocondrias y cada una de ellas puede tener hasta cinco copias de su ADN. Por eso es más factible conseguir ADN en buen estado para realizar estudios de parentesco.³

El análisis se realiza en dos regiones del ADN mitocondrial que no codifican para ninguna proteína y que se caracterizan por tener un gran polimorfismo, es decir que varían mucho entre individuos no emparentados y de linajes maternos diferentes. A las muestras de dos individuos se les determina el orden exacto de nucleótidos de esas dos regiones (secuenciación); si éstas no difieren entre sí, los individuos provienen del mismo linaje materno.³

Impacto de las enfermedades mitocondriales en el mundo. Casos e investigaciones más recientes



Las mitocondrias desempeñan diferentes funciones, una de las funda-

GENERALIDADES DE LA GENÉTICA HUMANA, CONCEPTOS Y MECANISMOS

mentales es la respiración celular, por medio de ella, la célula obtiene energía metabólicamente. Se conoce una serie de enfermedades metabólicas relacionadas con las enzimas mitocondriales denominadas enfermedades mitocondriales. Los estudios epidemiológicos muestran que estas enfermedades no son infrecuentes y se conoce una prevalencia de 16,3/100 000 en población adulta cuando se estudian pacientes con historia familiar y criterios clínicos bien definidos.⁴

Las mitocondrias poseen un sistema genético propio, capaz de replicar, transcribir y traducir la información genética que contiene. El ADN mitocondrial (ADNmt) tiene información para 37 genes: 2 ácidos ribonucleicos ribosómicos (ARNr), componentes de los ribosomas específicos mitocondriales, 22 de transferencia (ARNt), que son capaces de leer todo el código genético y 13 polipéptidos que forman parte de 4 de los 5 complejos multienzimáticos de la cadena respiratoria: siete genes del complejo I: MTND1, MTND2, MTND3, MTND4L, MTND4, MTND5, MTND6; un gen del complejo III: MTCYB; tres genes del complejo IV: MTCO1, MTCO2, MTCO3; y dos genes del complejo V: MTATP6, MTATP8).⁴

Los estudios bioquímicos de la cadena respiratoria muestran anomalías, sobre todo en los complejos I y en ocasiones en el complejo IV de la cadena respiratoria. El resto de los polipéptidos componentes de estos complejos, así como el complejo II completo, están codificados en el ADN nuclear.⁵

La tasa de mutaciones en el ADNmt es de 5 a 10 veces mayor que en el ADN nuclear debido a la generación de radicales de oxígeno por la cadena respiratoria, a que no posee histonas que lo protejan y a que presenta muy

pocos sistemas de reparación⁵.

Por todo lo anterior las enfermedades mitocondriales representan un reto para los médicos porque su diagnóstico requiere del reconocimiento previo de la presentación clínica al no existir una característica única para su identificación.⁶

Los trastornos mitocondriales representan a un grupo diverso de enfermedades por lo general progresivas, que a menudo causan discapacidad y muerte prematura, comprometen los tejidos que dependen del metabolismo oxidativo como el sistema nervioso central, los nervios periféricos, el ojo, el músculo esquelético, cardíaco y los órganos endocrinos, su diagnóstico se apoya fundamentalmente en la biopsia del músculo y los estudios moleculares para tratar de identificar mutaciones en el ADNmt. Hasta el momento, no dispone de tratamiento curativo, la conducta médica debe enfocarse en mejorar la calidad de vida de los pacientes.⁶

Es necesario señalar que la herencia mitocondrial se transmite por vía materna, pero no todos los hijos de una madre con una mutación del ADNmt presentan afecciones clínicas. Las manifestaciones clínicas de las enfermedades mitocondriales son muy heterogéneas, pueden presentarse como enfermedades fatales en el recién nacido, en los primeros años de vida, durante la adolescencia y la adultez o como enfermedades degenerativas. Presentan múltiples síntomas y signos por afectación de diversos tejidos y órganos no relacionados desde los puntos de vista fisiológico y embriológico, fundamentalmente: corazón, cerebro, músculo esquelético y en particular la musculatura ocular a causa de su alta demanda de energía oxidativa.⁷

GENERALIDADES DE LA GENÉTICA HUMANA, CONCEPTOS Y MECANISMOS

Entre los factores que explican la variabilidad en la expresión fenotípica de la herencia mitocondrial, se encuentran.⁸

- Heteroplasmia: que se relaciona con la abundancia relativa del gen mutado en el ADNmt, como en cada célula existen cientos o miles de mitocondrias que tienen aproximadamente cinco genomas de ADNmt, algunos genomas en una misma mitocondria y en una misma célula presentan la mutación y otros no.
- Distribución tisular: algunos tejidos tienen una mayor carga de ADNmt mutado en un mismo individuo enfermo y, por tanto, los sistemas orgánicos afectados y disfuncionales pueden variar.
- Efecto umbral: los tejidos que tienen un metabolismo muy activo son más susceptibles a sufrir el impedimento del metabolismo oxidativo.



ENFERMEDADES MITOCONDRIALES.

Clasificación genética de las enfermedades mitocondriales.

Alteraciones del ADNmt

- Deleciones únicas (habitualmente esporádicas)
- Duplicaciones o duplicaciones/deleciones (herencia materna)
- Mutaciones puntuales (herencia materna)

Alteraciones del ADN

Alteraciones de los genes que codifican proteínas mitocondriales

- Mutaciones en genes para subunidades de la CRM (complejos I y II) (AR)
- Mutaciones en proteínas ancilares (complejos III, IV y V) (AR)

Alteraciones en la importación de proteínas mitocondriales (AR)

Alteraciones en la comunicación intergenómica

- Deleciones múltiples del ADNmt (AD, AR).
- Depleción del ADNmt (AR).
- Defectos en la traducción del ADNmt (AR)

Alteraciones en el medio lipídico

- Síndrome de Barth (XR).

GENERALIDADES DE LA GENÉTICA HUMANA, CONCEPTOS Y MECANISMOS

Enfermedades mitocondriales:

- Enfermedad de Leigh: encefalomielopatía necrosante subaguda.
- S. MILS: Síndrome de Leigh con herencia materna.
- Enfermedad de Alpers: Poliodistrofia con crisis convulsivas recalcitrantes.
- S. MERRF: Encefalopatía mioclónica con RRF.
- S. MELAS: Encefalomielopatía mitocondrial con acidosis láctica y accidentes vasculares cerebrales.
- Enfermedad de Kearns-Sayre: Oftalmoplejía externa progresiva, retinitis pigmentaria y al menos 1 de: síndrome cerebelos, hiperproteíorraquia o bloqueo cardíaco, con inicio antes de los 20 años.
- S. NARP: Neuropatía sensitivo-motora, ataxia y retinitis pigmentaria.
- S. MNGIE: Neuropatía gastrointestinal mitocondrial con encefalopatía.
- S. CPEO: Oftalmoplejía externa progresiva, con o sin ptosis palpebral.
- Enfermedad de Pearson: Anemia sideroblástica, neutropenia, trombopenia e insuficiencia pancreática exocrina.
- Atrofia óptica hereditaria de Leber.⁹

Las mutaciones en el ADN mitocondrial producen las llamadas enfermedades mitocondriales. Las mitocondrias son orgánulos celulares (presentes en todas las células salvo en los glóbulos rojos) encargados de producir energía.⁹

Existen muchas enfermedades mitocondriales, que pueden afectar a cualquier órgano del cuerpo y aparecer en cualquier edad. Muchas enfermedades mitocondriales son tan nuevas que aún no se han mencionado en los libros de medicina o en la literatura médica. Entre las más conocidas están las siguientes:

Neuropatía óptica hereditaria de Leber.

Es una enfermedad poco frecuente que puede causar la pérdida repentina profunda, e indolora de la visión central. Si bien los síntomas pueden comenzar a cualquier edad y tanto en hombres como en mujeres, es más común entre los hombres de en torno a los 20 años.¹⁰

Los síntomas generalmente comienzan con visión borrosa, sin dolor, en un ojo, que progresa rápidamente hacia la pérdida severa de la visión central, seguida normalmente dentro de unos meses por síntomas similares en el segundo ojo.¹⁰

Enfermedad de Leigh.

La enfermedad de Leigh es un trastorno neurometabólico progresivo que se inicia generalmente en la infancia o en la niñez, a menudo después de una infección viral. La enfermedad se caracteriza por lesiones en el cerebro, particularmente en el cerebro medio y el tronco cerebral. El niño a menudo parece normal al nacer, pero por lo general comienza a mostrar síntomas a los pocos meses.¹¹

Los síntomas iniciales pueden incluir la pérdida de habilidades básicas, tales como succión, control de la cabeza, caminar y hablar. Estos pueden ir acompañados de otros problemas tales como irritabilidad, pérdida de apetito, vómitos y convulsiones. Puede haber períodos de fuerte descenso o la restauración provisional de algunas funciones. Con el tiempo, el niño también puede tener problemas de corazón, riñón, visión y complicaciones respiratorias.¹²

Deficiencia del Complejo Piruvato Deshidrogenasa.

Esta alteración trae consigo que determinados niños que nacen con este trastorno no pueden convertir algunos de los alimentos que consumen en energía. Sin energía, las células no funcionan correctamente y los niños pueden experimentar falta de tonicidad muscular, daño neurológico (lesión de las células cerebrales, retrasos cognitivos y convulsiones), y otros problemas como la falta de apetito o el letargo.¹³

Atrofia Óptica Autosómica Dominante.

Resulta una afección de los nervios ópticos, causando disminución de la agudeza visual desde la infancia. De no tratarse puede conducir a la ceguera. La enfermedad aparece por un fallo en las mitocondrias que produce la muerte de las fibras del nervio óptico. Es decir, solo heredamos el ADN mitocondrial materno.¹⁴

Las enfermedades mitocondriales se transmiten de madres a hijos, puesto que durante la fecundación es el ovulo el que aporta todas las mitocondrias al futuro cigoto. Por tanto, en Cefegen, mediante las pruebas de ADN mitocondrial podemos diagnosticar posibles enfermedades mitocondriales y también realizar pruebas de maternidad y de hermandad por vía materna. 15

GENERALIDADES DE LA GENÉTICA HUMANA, CONCEPTOS Y MECANISMOS

Síndrome MERRF.

Es una enfermedad mitocondrial donde se presenta epilepsia mioclónica progresiva, degeneración neuronal con atrofia cerebral y cerebelar y fibras rojas rasgadas en la biopsia del músculo. Es un síndrome causado por mutaciones en el ADNmt (mutación A8344G) que genera proteínas anómalas en los complejos de la cadena respiratoria, su tratamiento es fundamentalmente sintomático, se han realizado terapias con Coenzima Q10 y L-Carnitina.¹⁶

Síndrome MELAS .

El síndrome MELAS (encefalomiopatía mitocondrial, con acidosis láctica y accidentes cerebro vasculares) se relaciona con la mutación A3243G en aproximadamente el 80 % de los casos reportados.

Los síntomas iniciales se manifiestan entre los dos y diez años de edad, se caracteriza por ataques recurrentes abruptos de cefalea, vómito, convulsiones focales y generalizadas, síntomas neurológicos focales que duran horas o días, en la mitad de los pacientes aparecen alteraciones visuales. La intolerancia al ejercicio y la debilidad en las extremidades proximales pueden ser las primeras manifestaciones. Las convulsiones deterioran gradualmente las habilidades motoras, mentales y la visión, también es común la pérdida auditiva neurosensorial.¹⁷

Síndrome de Kearns-Sayre (KSS)

Es un trastorno neuromuscular causado por defectos genéticos en el ADNmt donde las deleciones de tamaño variable es la alteración más común. Es un trastorno pleiotrópico, descrito por primera vez en 1958, el diagnóstico se basa en la edad de presentación, antes de los 20 años, oftalmoplejía externa crónica progresiva y retinosis pigmentaria, puede presentarse asociado con debilidad muscular, neuropatía periférica, diabetes mellitus, síndrome de baja talla, sordera neuro-sensorial y alteraciones del sistema nervioso central, como ataxia, retraso mental y coma. No existe cura para el síndrome de Kearns-Sayre, pero se dispone de tratamiento paliativo, la utilización de antioxidantes, inmunizadores y complementos vitamínicos contribuyen a mejorar la calidad de vida del paciente al reducir los síntomas.^{18,19}

Paraplejía espástica hereditaria.

Consiste en una parálisis causada por mutaciones en las proteínas mitocondriales que provocan un descenso en la producción de ATP, con la formación de radicales libres y alteraciones en la homeostasis del calcio en la célula, en esta enfermedad se encuentra mutada la paraplegina, una metaloproteasa mitocondrial que origina defectos en la fosforilación oxidativa.²⁰

Diabetes mellitus.

En relación a esta enfermedad tan frecuente en el mundo moderno diversos estudios sugieren que mutaciones del ADNmt y disfunciones de la cadena respiratoria pueden estar implicadas en la patogénesis de la diabetes mellitus. Se sabe de la existencia de mutaciones del ADNmt asociadas con encefalopatías mitocondriales en pacientes con esta enfermedad; en segundo lugar, es más frecuente heredar la diabetes mellitus de la madre que de un padre con la enfermedad, y esto sugiere una herencia materna de los factores predisponentes.²¹

Estudios in vitro demuestran la necesidad del ADNmt y la cadena respiratoria intacta para la liberación de insulina mediada por la glucosa. Este hecho sugiere que mutaciones del ADNmt u otras causas que alteren la función de la fosforilación oxidativa de las células beta de los islotes pancreáticos, pueden originar una reducción de la secreción de insulina y, por tanto, desarrollar la diabetes mellitus. La mutación del ADNmt se ha encontrado en 1,4 % de pacientes diabéticos, heredada vía materna.²²

Enfermedad de Huntington (HD)

Se produce por la expansión excesiva de tripletes CAG (citosina-adenina-guanina) en sus respectivas proteínas (enfermedades poliglutamínicas o poliQ). Aunque se ha estudiado ampliamente el mecanismo de muerte de las neuronas, este se desconoce. El descubrimiento del gen HD y el desarrollo de los modelos transgénicos aportan una serie de nuevos conocimientos acerca de la patogénesis causada por la huntingtina mutante, la cual forma agregados nucleares. Se considera la muerte neuronal como resultado de sobreactividad de la neurotransmisión del glutamato, llamado excitotoxicidad. La huntingtina puede alterar el aparato posináptico, reducir el anclaje de la PSD-95 y promover la sensibilización de receptores glutamatérgicos NMDA47.²³

Ataxias recesivas (enfermedad de Friedrich)

Es la causa más frecuente de ataxia en la población blanca. El comienzo es anterior a los 20 años con lento progreso, que se acompaña de arreflexia osteotendinosa, lesión del cordón posterior, neuropatía sensitiva y miocardiopatía. La herencia es recesiva y la mutación se localiza en el gen X25 en la región 9q13 que codifica la proteína fraxina, alterada por la presencia de poliGAA en el primer intrón. Esta proteína se localiza en las mitocondrias y su mutación afecta la función mitocondrial, ello convierte a la mitocondria en vulnerable al ataque de radicales ácidos, que ocasionan disfunción energética y lleva a la degeneración.²⁴

Enfermedad de Wilson.

La enfermedad de Wilson se produce como resultado de mutaciones en el gen ATP7B que codifica a la ATPasa transportadora de cobre, esto genera acumulación y toxicidad por

GENERALIDADES DE LA GENÉTICA HUMANA, CONCEPTOS Y MECANISMOS

cobre en riñón, hígado y cerebro. La acumulación de cobre origina radicales libres de oxígeno, que a su vez, parecen inhibir a la piruvato deshidrogenasa y la alfacetoglutarato deshidrogenasa.²⁴

Enfermedad de Alzheimer.

Enfermedad neurodegenerativa que se manifiesta con deterioro cognitivo y trastornos conductuales. Se caracteriza por una pérdida de la memoria y de otras capacidades mentales, a medida que las células nerviosas mueren y diferentes zonas del cerebro se atrofian. Las investigaciones acerca de la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer se centran en mecanismos que producen disfunción mitocondrial y estrés oxidativo. Las mutaciones en el precursor de la proteína Beta-amiloide ($A\beta$), así como los agregados β amiloides (40-42 aminoácidos) se asocian con neurodegeneración a través de estrés oxidativo y alteración en la homeóstasis de calcio.²⁴

Enfermedad de Parkinson

Consiste un trastorno neurodegenerativo crónico que conduce a una incapacidad progresiva, como resultado de la destrucción de las neuronas pigmentadas de la sustancia negra. La disfunción mitocondrial se relaciona con la enfermedad. Se observa que las mutaciones en los genes PARKIN (ubiquitin ligasa E3), PINK1 (del inglés, PTEN-induced kinase 1) y DJ-1 interfieren en la función mitocondrial y el estrés oxidativo.²⁴

Enfermedad de McArdle

La enfermedad de McArdle o enfermedad de almacenamiento de glucógeno tipo V es una miopatía pura causada por un déficit hereditario de miofosforilasa, la isoenzima del músculo esquelético de la enzima glucógeno fosforilasa. Los pacientes afectados por esta enfermedad presentan un déficit de energía por las dificultades para movilizar el glucógeno.²⁴

Es así como durante la fase aerobia, se utilizan como sustratos energéticos los ácidos grasos y los glúcidos, aunque se afecta la obtención de energía en el ciclo de Krebs y la fosforilación oxidativa por alteraciones de ATP sintasa mitocondrial. Los ensayos clínicos no prueban la eficacia de ningún medicamento, esquema de alimentación o programa de ejercicios físicos para su tratamiento.²⁴

Las mitocondrias no solo intervienen en la producción de energía metabólicamente utilizable por la célula, poseen su propio ADN y al producirse un daño en este, se producen afecciones causadas por defectos en el sistema de fosforilación oxidativa, las enfermedades mitocondriales, relacionadas con la génesis del Alzheimer, el Parkinson y la diabetes mellitus, entre otras. Es indispensable poseer un conocimiento actual sobre estas enfermedades para un mejor diagnóstico y manejo de estos pacientes.²⁵

Podemos concluir que los avances en el campo de la genética permiten identificar un número mayor de mutaciones en el ADN mitocondrial, que unido al conocimiento de las características clínicas de las distintas enfermedades posibilita identificar las familias afectadas y actuar sobre los factores de riesgo.²⁶

BIBLIOGRAFÍA

1. Luo S, et al. Biparental Inheritance of Mitochondrial DNA in Humans. *Proc Natl Acad Sci*. 2018. Doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1810946115>.
2. Chimeo, C., A.V. Fernández-Gimenez, M. Campanella, O. Mendez-Romero y A. Muhlia-Almazán. 2015. The shrimp mitochondrial FoF1-ATPase inhibitory factor 1 (IF1). *Journal of Bioenergetics and Biomembranes* 47(5): 383-393.
3. Chimeo, C., A. Cabrera-Orefice, S. Uribe-Carvajal, R. Sotelo-Mundo, A.M. Calderón de la Barca, A. Sánchez-Paz, F.Mendoza-Cano, M. Campanella, A. Muhlia-Almazán. 2017. The shrimp mitochondrial IF1 inhibitor regulates ATP hydrolysis during hypoxia-reoxygenation cycling. *Journal of Experimental Biology*. Sometido.
4. Chinnery, P.F. 2014. Mitochondrial disorders overview. En: RA Pagon, MP Adam, HH Ardinger, et al., Eds. *GeneReviews*. University of Washington, Seattle. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1224/>
5. International Biosciences. 2017. Mitochondrial DNA test. En: <https://www.ibdna.com/tests/mitochondrial-dna-test/>. (consultado 01/08/2017).
6. Jiménez-Gutiérrez, L.R., S. Uribe-Carvajal, A. Sánchez-Paz, C. Chimeo y A. Muhlia-Almazán. 2014. The cytochrome oxidase and its mitochondrial function in the whiteleg shrimp *Litopenaeus vannamei* during hypoxia. *Journal of Bioenergetics and Biomembranes* 46(3): 189–196.
7. Martínez-Cruz, O., A. Arvizu-Flores, R.R. Sotelo-Mundo, A. Muhlia-Almazán. 2015. The nuclear encoded subunits gamma, delta and epsilon from the shrimp mitochondrial F1-ATP synthase, and their transcriptional response during hypoxia. *Journal of Bioenergetics and Biomembranes* 47(3): 223–234.
8. McCully, J.D., D.B. Cowan, S.M. Emani, P.J. del Nido. 2017. Mitochondrial transplantation: from animal models to clinical use in humans. *Mitochondrion*. 34: 127-134.
9. Sophimania. 2015. Lynn Margulis, la controversial primera esposa de Carl Sagan. (<https://sophimania.pe/sociedad-y-cultura/filosofia-y-humanidades/lynn-margulis-la-controversial-primera-esposa-de-carl-sagan/>). (Consultado 08/07/2017).

GENERALIDADES DE LA GENÉTICA HUMANA, CONCEPTOS Y MECANISMOS

10. Méndez Romero O. A., y A. Muhlia Almazán. 2018. Mitocondrias – El “ying-yang” de la vida. Recursos Naturales y Sociedad, 2018. Vol. 4 (1): 12-21. <https://doi.org/10.18846/renaysoc.2018.04.04.01.0001>
11. Gammage PA, et al. Genome editing in mitochondria corrects a pathogenic mtDNA mutation in vivo. Nat Med. 2018. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0165-9>
12. Bacman SR, et al. MitoTALEN reduces mutant mtDNA load and restores tRNA^{Ala} levels in a mouse model of heteroplasmic mtDNA mutation. Nat Med. 2018. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0166-8>.
13. Mitochondrial diseases could be treated with gene therapy, study suggests. <https://www.cam.ac.uk/research/news/mitochondrial-diseases-could-be-treated-with-gene-therapy-study-suggests>.
14. Advances in Gene Editing and Delivery Offer Promise for People Living with Mitochondrial Diseases. <http://med.miami.edu/news/advances-in-gene-editing-and-delivery-offer-promise-for-people-living-with>.
15. McManus MJ, et al. Mitochondrial DNA Variation Dictates Expressivity and Progression of Nuclear DNA Mutations Causing Cardiomyopathy. Cell Met. 2018. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.08.002>.
16. Changes in mitochondrial DNA control how nuclear DNA mutations are expressed in cardiomyopathy. https://www.eurekalert.org/pub_releases/2018-09/chop-cim091118.php.
17. Chimeo, C., A.V. Fernández-Gimenez, M. Campanella, O. Mendez-Romero y A. Muhlia-Almazán. 2015. The shrimp mitochondrial FoF1-ATPase inhibitory factor 1 (IF1). Journal of Bioenergetics and Biomembranes 47(5): 383-393.
18. Mendoza-Cano, M. Campanella, A. Muhlia-Almazán. 2017. The shrimp mitochondrial IF1 inhibitor regulates ATP hydrolysis during hypoxia-reoxygenation cycling. Journal of Experimental Biology.
19. Chinnery, P.F. 2014. Mitochondrial disorders overview. En: RA Pagon, MP Adam, HH Ardinger, et al., Eds. Gene Reviews. University of Washington, Seattle. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1224/>
20. Revista Colombiana de Entomología 37(2): 273-278. International Biosciences.

2017. Mitochondrial DNA test. En: <https://www.ibdna.com/tests/mitochondrial-dna-test/>. (consultado 01/08/2017).
21. Jiménez-Gutiérrez, L.R., S. Uribe-Carvajal, A. Sánchez-Paz, C. Chimeo y A. Muhlia-Almazán. 2014. The cytochrome oxidase and its mitochondrial function in the whiteleg shrimp *Litopenaeus vannamei* during hypoxia. *Journal of Bioenergetics and Biomembranes* 46(3): 189–196.
 22. Martínez-Cruz, O., A. Arvizu-Flores, R.R. Sotelo-Mundo, A. Muhlia-Almazán. 2015. The nuclear encoded subunits gamma, delta and epsilon from the shrimp mitochondrial F1-ATP synthase, and their transcriptional response during hypoxia. *Journal of Bioenergetics and Biomembranes* 47(3): 223–234.
 23. McCully, J.D., D.B. Cowan, S.M. Emani, P.J. del Nido. 2017. Mitochondrial transplantation: from animal models to clinical use in humans. *Mitochondrion*. 34: 127-134.
 24. Chimeo, C., A.V. Fernández-Gimenez, M. Campanella, O. Mendez-Romero y A. Muhlia-Almazán. 2015. The shrimp mitochondrial FoF1-ATPase inhibitory factor 1 (IF1). *Journal of Bioenergetics and Biomembranes* 47(5):383-393.
 25. Chinnery, P.F. 2014. Mitochondrial disorders overview. En: RA Pagon, MP Adam, HH Ardinger, et al., Eds. *Gene Reviews*. University of Washington, Seattle. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1224/>
 26. Jiménez-Gutiérrez, L.R., S. Uribe-Carvajal, A. Sánchez-Paz, C. Chimeo y A. Muhlia-Almazán. 2014. The cytochrome oxidase and its mitochondrial function in the whiteleg shrimp *Litopenaeus vannamei* during hypoxia. *Journal of Bioenergetics and Biomembranes* 46(3): 189–196.

CAPÍTULO XVI

Perfil epidemiológico de enfermedades genéticas a nivel de Latinoamérica y Ecuador



www.mawil.us

Para los estudios epidemiológicos y para plantear políticas de salud que contribuyan a prevenir las alteraciones cromosómicas y otras, es indispensable tener datos sobre los tipos más frecuentes en una población determinada. La Genética de poblaciones estudia la distribución y variación, su frecuencia, su evolución, entre otros factores¹.

La necesidad de integrar y analizar la información a disposición sobre cargas de enfermedades y factores de riesgos es reconocida a nivel mundial por su impacto sobre las políticas y acciones en materia de salud¹.

En la década de los años noventa, la Organización Mundial de la Salud (OMS) presentó su primer estudio de Carga Global con el objetivo de analizar, detallando los patrones de morbilidad y mortalidad por medio de un profundo análisis, lo más inclusivo posible de la situación de salud mundial. Desde entonces el esfuerzo de la OMS en aportar datos útiles constantemente con informaciones precisas para poder definir prioridades y planificar acciones¹.

La creciente complejidad de la salud en Latinoamérica está caracterizada por la persistencia de problemas tradicionales, dados por modificaciones de los mismos y por la aparición de nuevos problemas de salud. En Latinoamérica, las enfermedades transmisibles mantienen su importancia, en tanto que las no transmisibles, las lesiones y las toxicomanías han cobrado mayor relevancia como causas de morbilidad y mortalidad. Estas transformaciones son particularmente complejas en los países no industrializados, en los que el modelo de desarrollo económico ha producido una profunda desigualdad social. Este nuevo perfil epidemiológico evidencia la vulnerabilidad a los cambios naturales, sociales y biológicos

GENERALIDADES DE LA GENÉTICA HUMANA, CONCEPTOS Y MECANISMOS

y demanda el fortalecimiento de las redes nacionales e internacionales de vigilancia en salud pública².

Las enfermedades genéticas, aun las que se consideran frecuentes, se clasifican en el contexto general como enfermedades raras en algunos casos salvajes, en las diferentes regiones que incluyen las diferentes poblaciones. La estimación de la prevalencia afectan menos de cinco personas por 10 000 habitantes, tienen un alto nivel de complejidad clínica que obstaculiza su diagnóstico y reconocimiento, por estar presentes a nivel de comunidades. Por otra parte, son invisibles en los sistemas de información sanitaria por falta de sistemas apropiados de codificación y clasificación³⁻⁴.

Entre los trastornos causales total o parcialmente por factores genéticos se reconocen tres tipos principales: **MONOGÉNICOS**, **CROMOSÓMICOS** y **MULTIFACTORIALES**: Los primeros son provocados por mutaciones en un solo gen, que puede estar presente en uno o en ambos cromosomas homólogos; los segundos se originan por déficit o exceso de fragmentos cromosómicos o de cromosomas enteros; y los terceros se deben a la combinación de factores genéticos y ambientales que generan trastornos del desarrollo, causantes de malformaciones congénitas y enfermedades frecuentes de la edad adulta.⁵

En los países industrializados, el avance de los conocimientos y el desarrollo de nuevas tecnologías se aplican a los servicios de diagnóstico, tratamiento y prevención de las enfermedades genéticas. Esos adelantos ofrecen nuevos métodos de diagnóstico basados en la genética molecular además de la citogenética. Sin embargo, los países en desarrollo todavía no se han beneficiado plenamente de esos avances por motivos relaciona-

dos con el subdesarrollo sociopolítico y económico⁶⁻⁷⁻⁸.

En regiones de América Latina persisten barreras para acceder a servicios especializados que contribuyan al diagnóstico de las enfermedades genéticas. Asimismo, es escaso el entrenamiento y procedimientos técnicos en la Genética Clínica, en la comunidad médica para reconocer y orientar sobre la etiología genética de estas enfermedades son escasos o casi nulos. Los estudios que abordan la epidemiología de las enfermedades genéticas son específicas a nivel poblacional⁶⁻⁷⁻⁸. Estas complejas dificultades pueden resolverse mediante la creación de infraestructuras integrales, eficientes y certeramente coordinadas de atención a la salud. Ello solo puede lograrse cuando se cuenta con decisiones políticas informadas y de alto nivel. Las enfermedades genéticas constituyen una prioridad y el derecho de las personas a la salud que debe incluir, además el derecho a disponer de servicios accesibles de prevención y rehabilitación de estos tipos de enfermedades⁹.

Los tests o censos genéticos son los instrumentos que permiten determinar la posibilidad de riesgos a ciertas enfermedades genéticas generalmente hereditarias, por lo que por estas mismas razones cumplen un rol especial e imprescindible en la prevención. En el caso de la detección de portadores, permite indicar cómo evitar ciertos factores de riesgo, y en el caso del asesoramiento reproductivo, sondea el riesgo de tener descendencia afectada. Penchaszadeh expresa que el público desconoce los riesgos genéticos y las posibilidades de prevención, y prácticamente los únicos programas conocidos son los de diagnóstico precoz de hipotiroidismo y fenilcetonuria: demostrando en su investigación que la prevalencia de defectos congénitos y enfermedades genéticas en América Latina es se-

GENERALIDADES DE LA GENÉTICA HUMANA, CONCEPTOS Y MECANISMOS

mejante al de otras regiones del mundo. Este dato ha sido confirmado por diversos estudios realizados durante las últimas dos décadas. En la mayoría de los países de la Región las malformaciones congénitas ocupan entre el segundo y quinto lugar como causa de muerte en menores de un año, y contribuyen de 2 a 27% de la mortalidad infantil⁹

Los programas de búsqueda masiva de enfermedades en la región se encuentran enfrentados a la necesidad de una evaluación que permita conocer su efectividad en la prevención de los efectos deletéreos de enfermedades asintomáticas al nacer, y que producen severas consecuencias si no son detectadas oportunamente como son la fenilcetonuria y el hipotiroidismo, además evaluar la incorporación de tests de detección de otras enfermedades genéticas basadas en un adecuado estudio de la relación costo - beneficio. Asociado a estos programas es necesario la creación de sistemas de información, comunicación, promoción y educación para los profesionales, para el personal del sistema de salud y para la población en general, incluyendo un análisis real sobre la posibilidad de tratamiento, con su efectividad y accesibilidad, así como de los protocolos de seguimiento⁹.

La aplicación clínica de los avances en genética supone un reto para el conjunto de la sociedad por sus repercusiones médicas, éticas, sociopolíticas y jurídicas. En este sentido, son numerosos los criterios y las recomendaciones que se vienen produciendo desde diversas organizaciones internacionales, entre las que cabe destacar la Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos, (aprobada por la UNESCO el 11 de noviembre de 1997)⁹.

La extraordinaria sensibilidad de la información genética y sus implicaciones en el campo de la investigación, señalan la conveniencia de establecer un marco normativo y realmente adecuado, que permita las garantías apropiadas en este ámbito, por lo que debe desarrollarse una legislación específica.

La Constitución de la República del Ecuador, incluye la demanda de varios mandatos respecto al material genético declarándose de interés público la preservación del ambiente, la conservación de los ecosistemas, la biodiversidad y la integridad del patrimonio genético del país¹⁰.

La Genética humana en Ecuador se ha desarrollado de mejor manera en los últimos cinco años, en este tiempo se han acumulado datos muy importantes sobre enfermedades tumorales, y genéticas y en especial las cromosómicas; Aporte muy importante es la obtención de la incidencia de alteraciones cromosómicas en la ciudad de Quito, sobre un total de 12.112 nacidos, se obtuvo la cifra de un 0.25%¹¹.

En Ecuador, unas 300.000 personas —20,3 por mil habitantes— tienen algún tipo de discapacidad, y 30 por ciento es de origen genético. Las discapacidades más comunes son la físico-motora y la intelectual, y en esta última las alteraciones y mutaciones en el ADN, pudiendo ser heredadas o causadas por agentes ambientales. Respecto a los factores ambientales asociados al riesgo a desarrollar enfermedades genéticas son la exposición a altas dosis de radiación ionizante, nutrición con alimentos tratados con altas dosis de pesticidas como el glifosato, la exposición a hidrocarburos, la altitud y la consanguinidad, entre otros¹¹.

Ejemplificando en la Amazonía la existencia de sus tradiciones de

GENERALIDADES DE LA GENÉTICA HUMANA, CONCEPTOS Y MECANISMOS

algunas etnias de la de casarse entre primos hermanos, la consanguinidad es mayor y hay más susceptibilidad de desarrollar enfermedades genéticas y problemas en el sistema inmunológico¹¹.

Según especialistas *la población ecuatoriana está dentro de las diez regiones con mayor daño genético en el mundo. Por lo que acotamos las enfermedades con más prevalencia en Ecuador*¹²

- **Agenesia bilateral de conductos deferentes:** Es una anomalía congénita que se caracteriza por la ausencia congénita de los deferentes y vesículas seminales. Los testículos funcionan bien, pero los espermatozoides no pueden salir al semen porque no existen los conductos. Un 85% de los pacientes son portadores de una mutación del gen de la fibrosis quística (gen CFTR). A diferencia de los enfermos de fibrosis quística, que tienen dos copias mutadas del gen CFTR, los portadores son sanos porque tienen una copia mutada y otra normal.
- **Espina bífida aislada:** Es el cierre incompleto de las vértebras dorsales, asociado a diferentes grados de defectos de la columna vertebral. Se puede formar una bolsa de piel que contiene meninges o médula espinal con meninges.
- **Hendidura palatina:** Es un defecto de nacimiento en los que los tejidos de la boca o el labio no se forman correctamente durante el desarrollo fetal. Las hendiduras se dan con más frecuencia en niños de ascendencia asiática, latina o aborígenes americanos. La buena noticia es que se puede tratar con una cirugía reconstructiva.
- **Lupus eritematoso cutáneo:** Es una enfermedad autoinmune ca-

racterizada por la producción de numerosos anticuerpos contra diversos antígenos propios del individuo.

- **Obesidad debida a deficiencia del receptor de melanocortina-4:** Está caracterizada por: obesidad grave, con incremento en la masa corporal magra y la densidad mineral ósea, aumento en el crecimiento lineal en la primera infancia, hiperfagia a partir del primer año de vida e hiperinsulinemia grave, con conservación de la función reproductora.
- **Persistencia del conducto arterioso:** Es cuando el conducto arterioso no se cierra, en la cual la sangre rica en oxígeno proveniente de la aorta se mezcla con la sangre deficiente en oxígeno en la arteria pulmonar. Como consecuencia de esto, fluye demasiada sangre hacia los pulmones, lo cual fuerza al corazón y aumenta la presión sanguínea en las arterias pulmonares.
- **Síndrome de Noonan:** Es una enfermedad hereditaria y que causa desarrollo anormal en muchas partes del cuerpo. Esta enfermedad está ligada a defectos en varios genes. En general, ciertas proteínas involucradas en el crecimiento y desarrollo se vuelvan hiperactivas como resultado de estos cambios genéticos.
- **Síndrome de poliposis hiperplástico:** Es una enfermedad poco frecuente caracterizada por la presencia de pólipos hiperplásicos (PH) ocasionalmente asociados a adenomas serrados (AS) o pólipos mixtos (PM), y definido por criterios clínicos (OMS/Cleveland). El SPH es heterogéneo con respecto al número, tamaño de los pólipos, asociación a cáncer colorrectal (CCR) e historia familiar.

GENERALIDADES DE LA GENÉTICA HUMANA, CONCEPTOS Y MECANISMOS

- **Toxoplasmosis congénita:** Es un grupo de síntomas que se presentan cuando un bebé no nato está infectado con el parásito toxoplasma gondii.
- **Displasia fibrosa del hueso:** Esta enfermedad se caracteriza porque el hueso normal se reemplaza con una mezcla de tejido fibroso inmaduro. La lesión suele ocurrir en el esqueleto en crecimiento con deformidades angulares que pueden ser el resultado de la mineralización defectuosa de la porción displásica en el interior de los huesos inmaduros. El hueso afectado se ensancha y el hueso cortical adyacente se adelgaza.

Es saludable mencionar que en la política de salud ecuatoriana, se deben generar pruebas genéticas prenatales más eficientes y que abarquen más regiones del genoma para frenar la incidencia de malformaciones y enfermedades en el país; todos los factores ambientales, perinatales y postnatales, en su gran mayoría son prevenibles, por lo que, si se reducirían a cero, las cifras de discapacidad intelectual podrían llegar a ser inferiores .

BIBLIOGRAFÍA

1. Di Cesare M . El perfil epidemiológico de América Latina y el Caribe: desafíos, límites y acciones. 2011. [citado 2019 Feb 27]. Disponible en : <https://repositorio.cepal.org/bitstream/handle/11362/3852/S2011938.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
2. OMS. Módulos de principios de epidemiología para el control de enfermedades (MOPECE). 2002.[citado 2019 Feb 27]. Disponible en : https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=informacao-e-analise-saude-096&alias=1270-modulos-principios-epidemiologia-para-control-enfermedades-mopece-unidad-2-salud-enfermedad-poblacion-0&Itemid=965
3. Vega Conejo V , Gonzalez Carmona Y , Blanco Diaz T, Delgado Varela L , Castro F H , Minaberriete A D . Las enfermedades genéticas en el contexto latinoamericano desde la óptica de los estudiantes de la Escuela Latinoamericana de Medicina. *Panorama Cuba y Salud* 2017; 12(3): 10-17
4. Carcasés Carcasés E, Orive Rodríguez NM, Romero Portelles Ld, Silva González GK. Enfermedades genéticas más frecuentes en pacientes atendidos en consulta de genética clínica. *Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta [revista en Internet]*. 2015 [citado 2019 Feb 27];40(3):[aprox. 0 p.]. Disponible en: <http://rev-zoilomarinaldo.sld.cu/index.php/zmv/article/view/84>
5. Thompson JS, Thompson MW. *Genética Médica*. 7ma ed. Barcelona: Salvat; 2008.
6. Jaquez M, Gatón F, Oguist Ch, Fiallo R, Flores E. Frecuencia de hospitalizados de causa genética y congénita en el hospital infantil Robert Reid Cabral. *Archivos Dominicanos de Pediatría*. 1991[citado 2019 Feb 27]; 7 (3): 71-75. Disponible en: <https://www.bvs.org.do/revistas/adp/1992/28/01/ADP-1992-28-01-19-23.pdf.PDF>
7. Páez P, Suárez-Obando F, Zarante I. Enfermedades de origen genético en pacientes pediátricos hospitalizados en la provincia de Ubaté, Colombia. [Internet] *Revista de Salud Pública*. 2008[citado 2019 Feb 27]; 10 (3):414-22. . Disponible en: <http://www.scielosp.org/pdf/rsap/v10n3/v10n3a06>
8. Moya A, Hernández M, Mellado C. Impacto de la enfermedad genética en los ingresos hospitalarios en un Servicio de Pediatría. *Rev. Méd. Chile*. 2016 [citado 2019 Feb 27]; 144 (2). Disponible en: www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872016000200007
9. E. Sommer, Susana, Estado actual de los test genéticos en países en desarrollo: el caso de América Latina y en especial Argentina. *Química Viva* 2008, [citado 2019 Feb 27]. Disponible en:<<http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=86307303>>ISSN
10. Reglamento para uso del material genético humano en Ecuador. 2013[citado

GENERALIDADES DE LA GENÉTICA HUMANA, CONCEPTOS Y MECANISMOS

2019 Feb 27]. Disponible en: https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/downloads/2013/09/reglamento_sobre_el_material_gen%C3%A9tico_septiembre_2013.pdf

11. Científicos resumen genoma de patologías en Ecuador. 2014.[citado 2019 Feb 27]. Disponible en: <https://www.scidev.net/america-latina/enfermedades/noticias/cientificos-resumen-genoma-de-patolog-as-en-ecuador.html>
12. Prevalencia de las enfermedades Genéticas en Ecuador. 2017[citado 2019 Feb 27]. Disponible en: <https://biologiacelulargracielaorja.wordpress.com/2017/01/29/prevalencia-de-las-enfermedades-geneticas-en-ecuador/>

GENERALIDADES DE LA GENÉTICA HUMANA, CONCEPTOS Y MECANISMOS



Publicado en Ecuador
Marzo del 2019

Edición realizada desde el mes de agosto del año 2018 hasta octubre del año 2018, en los talleres Editoriales de MAWIL publicaciones impresas y digitales de la ciudad de Quito.

Quito – Ecuador

Tiraje 200, Ejemplares, A5, 4 colores



DOI: <http://dx.doi.org/10.26820/genetica-humana-generalidades>

GENERALIDADES DE LA GENÉTICA HUMANA, CONCEPTOS Y MECANISMOS

Aspiazu Miranda Elvia Piedad

*Especialista en Biotecnología (Opción Biología
Molecular e Ingeniería Genética); Magister en
Biotecnología; Bióloga*
elvia.aspiazum@ug.edu.ec

Araujo Silva José Andrés

Médico Cirujano
jaraujo_311@hotmail.com

Basurto Macías Gema Gabriela

Médico Cirujano
gemy_19_06_gb@hotmail.com

Cárdenas Santos Viviana Alexandra

Médico Cirujano
levivi_22@hotmail.com

Carvajal Zambrano Biuthy Lisseth

Médico Cirujano
biuthycarvajal@gmail.com

Chung Lazo Euyin Kimiro

Médico
euyinchung@gmail.com

Delgado Zambrano Héctor Enrique

Médico Cirujano
hectorzam23@hotmail.com

Falcones Centeno Mariana Rosalía

Médico
dra.marianitafc.86@gmail.com

Giler Zambrano Ruth María

Médico Cirujano
ruthgilerzambrano@gmail.com

Villavicencio Romero María Elena

Médico Cirujano
mevr91@hotmail.com

ISBN: 978-9942-787-46-0

