

La nueva Genética

J. L. ARCE GARCIA

En 1978 Comins utilizó el término de «nueva genética», ante la expectativa, que entonces se producía, de los métodos tecnológicos, que fueron ampliando el conocimiento del genoma humano. Esta expectativa se ha visto ampliamente realizada en estos últimos veinte años. La revolución tecnológica que dio origen a la «nueva genética» fue esencialmente metodológica y permitió:

— Transmitir in vitro una secuencia de DNA gracias a la transcriptasa inversa (1970).

— Cortar el DNA en pequeños fragmentos, del orden de uno o varios millares de pares de bases, con la ayuda de la endonucleasa de restricción (1970).

— Integrar, gracias a la DNA ligasa, fragmentos de DNA, en los vectores (plásmidos), esto es, crear recombinantes in vitro, utilizables después de la introducción y ampliación en una bacteria, para el clonaje de genes (1972-73).

— Leer el mensaje, gracias a los métodos de secuenciación del DNA (1975-1977) (Tabla 1).

Ahora puede ya decirse, con base científica, que prácticamente no existe ninguna enfermedad, en donde la genética no desempeñe un papel básico en la etiología, patogenia, diagnóstico, y muy especialmente para llegar a prevenirlas, predecirlas y tratarlas.

El desarrollo de un individuo desde la concepción hasta la muerte depende de dos grupos de influencias:

- Factores genéticos.
- Factores ambientales

TABLA I.

DATOS IMPORTANTES EN LA HISTORIA DE LA APLICACION DE LA INGENIERIA GENETICA A LA MEDICINA

-
- | | |
|-------|--|
| 1972. | Primer DNA recombinante in vitro. |
| 1973. | Método general de clonación. |
| 1974. | Moratoria de P. Berg (y once científicos) preconizando la detención de las manipulaciones genéticas in vitro, a la espera de una reglamentación. |
| 1975. | Conferencia internacional de ASILOMAR sobre la recombinación in vitro en la que se elaboró un proyecto de reglamentación.

Método de SOUTHERN que permite la visualización directa de genes a partir de un genoma complejo. |
| 1976. | Primera versión, muy apremiante, del reglamento editado por el National Institute of Health.

Primer diagnóstico prenatal por análisis del DNA (α -thalasemia homocigoto) por hibridación líquida con una sonda no clonada.

Descubrimiento del primer proto-oncogene (c-src). |
| 1977. | Descubrimiento de intrones.

Primer clonaje de un gen humano: lactógeno placentario, β -globina.

Primera localización cromosómica de un gen humano por hibridación molecular (α -globina). |
| 1978. | Primer polimorfismo de restricción humano (RFLP).

Primer banco genómico humano. |
| 1979. | Primeros oligonucleótidos sintéticos empleados como sondas. |

* Conferencia pronunciada en el IV Memorial Profesor «Guillermo Arce».

1980. Primer RFLP humano por sonda anónima.
 Clonaje y secuenciación de los genes del interferón.
 Clonaje del genoma del virus HBV y descubrimiento de su integración en los hepatocarcinomas.
1981. Detección del virus HBV en el suero por hibridación molecular.
1982. Primera localización regional de un locus mórbido (miopatía de Duchenne en xp21) por lincaje a un RFLP.

Tomado de KAPLAN, J. C. y
 DELPECH, M. (1989).

Los factores genéticos están presentes en el momento de la concepción y permanecen inalterables durante toda la vida del individuo. Los factores ambientales están variando continuamente, o pueden variar. Aunque están siempre presentes, no son necesariamente activos en todo momento durante la vida, pudiendo llegar a entrar en acción en tejidos determinados y en tiempos apropiados.

En casi todos los procesos patológicos existe algún componente genético, variando la extensión del mismo. Existe un amplio cuadro de enfermedades totalmente determinado por la constitución genética del individuo, otro cuadro amplio por la constitución genética y contribución ambiental notable que se suma a la constitución genética, otro amplio cuadro exclusivamente determinado por factores ambientales, influido por la constitución genética, y por último un grupo estrictamente ambiental.

Grupo primero: enfermedades determinadas por la constitución genética.

- Feniceltonuria.
- Corea de Hughtinton.
- ...etc...

Grupo segundo: constitución genética y factores ambientales.

- Estenosis de píloro.
- Luxación congénita de caderas.
- Labio leporino.
- Pie equino varo.
- Diabetes
- ...etc...

Grupo tercero: enfermedades determinadas por factores ambientales.

- Cólera.
- Tifoidea.
- Sarampión.
- ...etc...

Grupo cuarto: de origen exclusivamente ambiental.

- Accidentes.
- Maltrato infantil.
- ...etc...

Las enfermedades del grupo tercero han disminuido por la lucha contra las mismas. Las del grupo cuarto se tratan de prevenir. Las de los otros dos grupos parecen permanecer inalterables.

Recapitemos sobre la «antigua genética»: En herencia se entiende por Monogenia, cuando un gen produce un efecto; se entiende por pleiotropía o poligenia, cuando un gen influye o dirige la formación de diferentes características, en etapas distintas del desarrollo, de tal forma que una modificación de su estructura puede traducirse por varios caracteres, en apariencia independientes unos de otros. Se entiende por poligenia, cuando varios genes intervienen en la formación de un factor, junto con influencias ambientales (2-3).

La herencia monogénica es la originada por la relación que entre sí, tienen dos genes, heredado uno del padre, de la madre otro, que se sitúan en el mismo locus, en el cromosoma corres-

pondiente, por lo que se les denomina genes alelos.

La herencia monogénica puede ser:

- Autosómica dominante.
- Autosómica recesiva.
- Gonosómica ligada al cromosoma X, dominante.
- Gonosómica ligada al cromosoma X, recesiva.
- Gonosómica ligada al cromosoma Y.

Se habla de herencia autosómica, cuando los genes están en los autosomas.

Se habla de herencia gonosómica, cuando los genes están en los gonosomas.

Los genes dominantes son aquellos capaces de manifestarse en el estado heterocigótico.

Los genes recesivos, son aquellos capaces de manifestarse solamente en el estado homocigótico.

Los aspectos médicos de la «nueva genética», han afectado de base a los conceptos abstractos de la «antigua genética»: los conceptos de recesivo y dominante, traducción que un defecto genético se expresaba en herocigotos, y en homocigotos respectivamente, recordando que Mendel solamente definía rasgos, ya que no conocía los genes. Ahora parece que estas dos categorías se corresponden con dos tipos fundamentales de proteínas: enzimáticas y estructurales. En las enzimáticas se puede detectar en los heterocigotos, en muchos de estos procesos un nivel anómalo de la enzima (4).

Con las proteínas estructurales, incluso un único gen anómalo puede producir problemas. Los genes dominantes tienen unas características, por esto mismo de afectar a proteínas estructurales, muy definidas. Un gen dominante se transmitirá según las leyes de la probabilidad

considerando que si perjudica la reproducción del portador o la viabilidad del nuevo ser, va a tender a desaparecer. Existen rasgos genotípicos que no suponen ventaja o desventaja alguna en la vida; serán transmitidos según la ley de la probabilidad del 50 % y así se mantendrá el equilibrio, siguiendo la ley de HARDY-WEIMBERG («en una población panmítica, cuyos miembros se aparean al azar, la cantidad y la calidad de los genes se mantiene constante»).

Las enfermedades originadas por los genes dominantes son especialmente graves:

- Cuadros malformativos graves.
- Acondroplasia.
- Acrocefalosindactilia.
- Facomatosis.

Aparecen aisladas en los árboles genealógicos, por lo tanto aparecen de «novo», debido a mutaciones.

Afecciones dominantes inocuas, aparecen profusamente en el árbol genealógico:

- Convulsiones neonatales benignas.
- Edema angianeurático familiar.
- Exostosis múltiple familiar.

En lo que se denomina dominancia parcial o incompleta, un gen se manifiesta de diferente forma según aparezca en estado homocigoto o heterocigoto, como en la braquidactilia, «la nueva genética» no tiene aún una explicación clara:

Braquidactilia:

- gen normal + gen normal = normalidad.
- gen Br + gen normal = branquidactilia.
- gen Br + gen Br = aplasia completa de los dedos.

Los genes recesivos, esto es los que se manifiestan en el estado homocigótico, van a afectar a las proteínas enzimáticas, prácticamente todas las enferme-

dades congénitas por alteraciones del metabolismo. Dentro de la forma de herencia recesiva, citaremos la herencia por alelos múltiples.

Se denominan alelos los dos genes individuales que ocupan un locus en un cromosoma. Cuando en un locus hay más de dos alelos, se habla de alelos múltiples o de alelos polimórficos.

El número de cromosomas define las especies, y en los cromosomas, los genes que regulan los que se denominan «polimorfismos humanos», es lo que marca al individuo, la comunidad y a los grupos humanos, determinando su variación individual. Esta forma de herencia se llama «codominancia» o expresión igual, existiendo en un mismo locus para un gen, alelos múltiples que determinan genotipos característicos.

Las condiciones requeridas para admitir este tipo de herencia y ser incluidas dentro de los polimorfismos humanos o genéticos son:

- Patrones hereditarios bien definidos.
- Posibilidad fácil de estudio de los genotipos.
- Los genotipos detectados al nacimiento, no varían con la edad.
- En el locus debe haber muchos alelos polimórficos.
- Los genotipos deben variar ampliamente en frecuencia de raza con raza e incluso de población a población.

En este grupo o tipo de herencia se incluyen los siguientes grupos o sistemas:

- Grupos sanguíneos
 - Sistema sanguíneo ABO
 - Sistema LEWIS
 - Factor Q
 - Sistema Rh
 - ...etc...
- Sistema de histocompatibilidad HL-A (Human leucocyte antigen)
- Grupos séricos
 - Sistema sérico Gm

- Sistema sérico Inv
- Sistema sérico del complemento
- Sistema sérico Pi
- ...etc...

— Polimorfismos enzimáticos.

Otra importante cuestión en que la «nueva genética» ha aportado una base para explicar los fenómenos clínicos es la frecuencia de las diferentes enfermedades genéticas, en las que algunas son más frecuentes que otras. La explicación es que algunos genes son de mayor tamaño que otro, y cuanto mayor es el gen, mayor será la frecuencia en que se pueda presentar la enfermedad (Tabla II) (4).

Todo lo que hasta aquí hemos expuesto, es válido, tanto para la herencia debida a los genes autosómicos, como la herencia debida a los genes gonosómicos, con las pequeñas variaciones conocidas de éstos.

La «nueva genética» no ha explicado aún nada sobre la expresividad variable, penetrancia incompleta, la herencia multifactorial. En estos puntos nos encontramos en el mismo punto que hace 25 años.

Las perspectivas de la terapia génica, son esperanzadoras. En un futuro próximo será posible en muchas enfermedades.

Los genes localizados en los diferentes cromosomas son numerosos, hasta 964 en 1988 (tablas 3 a 13) (5-6), en el día de hoy serán más, pero aún faltan muchos genes por localizar. Las enfermedades genéticas en las cuales el diagnóstico prenatal genotípico ha sido ya efectuado se expresan en el tabla III (7). En Pediatría todas las enfermedades con genes identificados y situados tienen interés, pero especialmente quiero mencionar por su frecuencia la Fibrosis Quística (7 q 31-32) (8.9) déficit de alfa-1 antitripsina (14 q 32.1) y miopatía de Duchenner y miopatía de Becker (x p. 21.2).

TABLA II.
TAMAÑO DE ALGUNOS GENES HUMANOS

Gen	Tamaño del gen (en miles de nucleótidos)	Tamaño del MRNA (en miles de nucleótidos)	Número de Intrones
Pequeños			
Alfa-globina	0,8	0,5	2
Beta-globina	1,5	0,6	2
Insulina	1,7	0,4	2
Apolipoproteína R	3,6	1,2	3
Hormona paratiroidea	4,2	1,0	2
Proteín-quinasa C	11,0	1,4	7
Tamaño medio			
Colágeno I			
Proalfa-1 (I)	18	5	50
Proalfa-2 (I)	38	5	50
Albúmina	25	2,1	14
CoA reductasa de alta movilidad			
Adenosinadeaminasa	32	1,5	11
Factor IX	34	2,8	7
Catalasa	34	1,6	12
Receptor de la lipoproteína de baja densidad	45	5,5	17
Tamaño grande			
Fenilalaninahidroxilasa	90	2,4	12
Factor VIII	186	9	25
Tiroglobulina	300	8,7	36
Tamaño muy grande			
Distrofia muscular de Duchenne	>2.000	~ 17	~50

Tomado de Mc Kusick

TABLA III.

ENFERMEDADES GENÉTICAS EN LAS QUE EL DIAGNOSTICO PRENATAL GENOTÍPICO YA SE HA REALIZADO

Enfermedad	Localización cromosómica	Enfermedad	Localización cromosómica
Corea de Huntington	4p16.1	Poliquistosis renal dominante	16p13
Hiperplasia congénita de suprarrenales	6p21.3	Distrofia miotónica de Steinert	19cen-q12
Mucoviscidosis	7q22.3.q23.1	Ictiosis ligada al sexo	Xp22.32
Esclerosis tuberculosa de Bourneville	9q11.q22	Miopatía de Duchenne y miopatía de Becker	Xp21.2
Beta-hemoglobinopatías	11p15.5	Granulomatosis crónica	Xp21.1
Fenilcetonuria	12q24.1	Ornitina transcarbamilasa	Xp21.1
Déficit de alfa-1-antitripsina	14q32.1	Mal de Norrie	Xp11.3
Alfa-hemoglobinopatías	16p13	Síndrome de Lesch-Nyhan	Xq26-q27.2
		Hemofilia B	Xq27.1-q27.2
		Síndrome X-frágil	Xq27.3
		Hemofilia A	Xq28
		Adrenoleuco-distrofia	Xq28

BIBLIOGRAFIA

1. BALDELLOU, A.: *El papel del pediatra en el asesoramiento genético*. An. Esp. Pediatría. 1990; 33: 505-510.
2. Diccionarios Rioduero: Biología. Edic. Rioduero, Madrid 1977.
3. PH. L'HERITIER: *Dictionnaire de Genetique*. Masson, Paris 1979.
4. MC KUSICK, V. A.: *La nueva genética y la medicina clínica: una recapitulación*. Hospital Practice (Ed. Español) 1989; 4: 35-43.
5. MC KUSICK, V. A.: *Mendelian inheritance in Man*, 9ª edición. 1990.
6. MC KUSICK, V. A.: *The morbid anatomy of the human genome: A review of gene mapping in clinical medicine*. Medicine 1986; 65: 1/1987; 66: 237/ 1988; 67:1.
7. KAPLAN, J.C.; DELPECH, M.: *Biologie moleculaire et medicine*. Edit. Flammarion. Paris 1989.
8. CASALS, T. Y COLS.: *Diagnóstico prenatal de fibrosis quística en familias españolas utilizando marcadores del DNA: nuestra experiencia entre 1987-1989*. Am. Esp. Pediat. 1990; 32: 287-292.
9. JAUME ROIG, B. Y COLS.: *Nuevos enfoques en el diagnóstico prenatal y postnatal de la fibrosis quística de páncreas tras la identificación del gen FQ*. Progresos en el diagnóstico prenatal. 1990; 2: 199-203.
10. CABALLÉ, C.L.: *Las bases intelectuales de la biología molecular*. Medicina e Historia 1990; n.º 35.
11. SIGGERS, D.C.: *La nueva ingeniería genética en medicina clínica*. Sandorama 1986/1.