

## I. INTRODUCCION

DR. ROBERTO LLAMAS

GARROD, EN 1908 y con el nombre de "inborn errors of metabolism" estableció el concepto de las enfermedades metabólicas de origen genético. Las características de estos padecimientos son, según Garrod, el de aparecer en épocas muy tempranas, frecuentemente durante las primeras semanas de la vida, el de presentarse en diversos miembros de la misma familia y el de ser de marcha habitualmente benigna.

El albinismo, la alcaptonuria, la cistinuria y la pentosuria, fueron cuatro padecimientos, que por tener todos ellos las características anteriores, fueron considerados, por Garrod, como enfermedades metabólicas de origen genético. En la actualidad se acepta la existencia de un número mucho mayor, tal vez 80 ó 100, de estas enfermedades.

Según la teoría genética de la herencia, los caracteres hereditarios, morfológicos o fisiológicos, tienen como representación material, a los genes, partículas submicroscópicas que integran los cromosomas nucleares y que están formados por ácido desoxi-ribonucleico. Este ácido es el único portador de los caracteres genéticos y la partícula submicroscópica de esta substancia se encuentra rodeada de partículas de proteína. En los genes, además, la llamada clave genética es la disposición peculiar en que se encuentran las bases púricas y pirimídicas.

Si consideramos que el conjunto de caracteres representativos de un individuo recibe el nombre de fenotipo, al conjunto de representaciones materiales, o sea al de genes, se le denomina genotipo. Existe por lo tanto, estrecha relación y correspondencia entre el fenotipo y el genotipo.

Debe recordarse, además, que por lo general cada carácter está representado por un par de genes llamado alelomórfico, uno de ellos procede del espermato-

tozoide o sea que representa la vía paterna y el otro del óvulo o sea la materna. Por causas aún imperfectamente conocidas, entre las cuales pueden mencionarse modificaciones ambientales, intoxicaciones, radiaciones, etc., los genes pueden perder su normalidad y convertirse en mutantes, y modificar el carácter correspondiente que representan en sentido patológico. Aparecen así los padecimientos genéticos que serán transmitidos hereditariamente de acuerdo con las leyes mendelianas, bien sea como caracteres dominantes o como recesivos. Cuando los dos genes de un par son semejantes (ambos recesivos o ambos dominantes) el par es homocigótico. Cuando uno de ellos es dominante y el otro es recesivo, el par es heterocigótico. Además, si los genes anormales forman parte, no de los autosomas sino de los heterocromosomas o cromosomas sexuales, la herencia del cuadro patológico se ligará al sexo como en el caso de la hemofilia, por ejemplo.

Un factor muy importante de mutaciones está constituido por las radiaciones. La radiación "espontánea", es decir, la no provocada artificial o intencionadamente por el hombre, deriva fundamentalmente de los rayos cósmicos y de la radiación producida por los minerales: rocas, materiales de construcción, etcétera, que nos rodean. La radiación cósmica es capaz de acumular a lo largo de 30 años, hasta 5 r desde el momento en que el individuo es concebido hasta el momento en que, a su vez, concibe, o sea durante el lapso genéticamente importante de probable daño gonadal. A esto habría que agregar la radiación producida por el medio externo, propiamente terrestre y la radiación agregada, 3 a 4 r por el uso de los rayos X como promedio por persona en los Estados Unidos de Norteamérica y la radiación provocada por los experimentos nucleares, que de seguir en la escala actual acumularían no más de 0.5 r en el lapso anteriormente señalado.

Como medidas de seguridad y en términos generales, la Academia Nacional de Ciencias de los Estados Unidos de Norteamérica, recomienda que el organismo no reciba más de 10 r como radiación adicional sobre la considerada como "espontánea".

Aunque es de aceptarse que, muy probablemente, la radiactividad es necesaria para la vida, puede afirmarse que toda radiación sobre los límites inferiores, que en realidad desconocemos cuáles pudieran ser, es genéticamente indeseable y que las mutaciones espontáneas que la humanidad ha venido experimentando durante siglos, se conocen solamente en su aspecto patológico y su importancia va seguramente en aumento. Se acepta que en la actualidad el 2% de todos los nacidos vivos en los Estados Unidos de Norteamérica tienen algún defecto de origen genético que aparece antes de la época de la madurez sexual. Se ha llegado a la conclusión de que el daño genético es proporcional a la dosis total de radiación, lo cual indica que una dosis de radiación de 2 X deberá ser, pro-

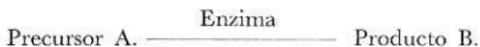
bablemente, dos veces más perjudicial que una X. Si el género humano estuviese expuesto a una dosis doble de radiación, cuya cantidad no se puede conocer en forma estricta, las perturbaciones genéticas teóricamente aumentarían al doble, y teóricamente también, como se menciona en la publicación titulada "Los efectos biológicos de la radiación atómica", en el futuro próximo podría duplicarse el 2% actual de individuos con defectos de tipo genético que aparecen antes de la madurez sexual.

Las anomalías genéticas pueden ser de tal naturaleza, que el nuevo organismo perezca durante la vida intrauterina y el embrión se reabsorba en las primeras etapas de su desarrollo, o bien que se originen abortos con productos muertos. Si la anomalía genética es de grado menor, el individuo sobrevive y el padecimiento, compatible con la existencia, se manifiesta frecuentemente desde el nacimiento o desde los primeros meses o años de la vida.

La síntesis de las proteínas es función del ácido desoxi-ribonucleico o sea de los genes. El proceso se lleva a cabo en el núcleo pero también fuera de él. Caspersson, propuso su teoría acerca de la biosíntesis de las proteínas, la cual fué modificada posteriormente en algunos aspectos por Wilkins, quien sugirió que las protaminas y las nucleohistonas envuelven la doble espiral del ácido desoxi-ribonucleico. La doble espiral actúa como un molde capaz de imprimir a la molécula de proteína, así formada, las más finas peculiaridades estructurales. La modificación anormal de la partícula submicroscópica de ácido desoxi-ribonucleico o sea del gene, que actúa como molde o "template", producirá una proteína también anormal.

Como las enzimas son proteínas, su producción está determinada por los genes. Si uno de éstos se transforma en mutante o sea en gene anormal, la producción de la enzima correspondiente se perturba y da origen a las alteraciones metabólicas que explican los diversos cuadros de enfermedades de este tipo. Este bloqueo metabólico puede tener graves consecuencias si se produce en algún lugar clave y el organismo no puede impedir, en alguna forma, la alteración a que conduce; o puede no tener consecuencias importantes y ser perfectamente compatible con la vida, si la etapa metabólica alterada es de importancia secundaria o si bien el organismo es capaz de utilizar vías colaterales que puedan neutralizar la anomalía enzimática.

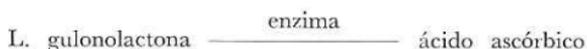
Estas "enfermedades moleculares", como también se les ha llamado, pueden revestir, por lo tanto, características diversas y de acuerdo con lo esquematizado por Stetten, la reacción:



se modifica anormalmente cuando la capacidad genética para producir la enzima se traduce por la aparición de enfermedad, bien sea porque el precursor

A sea de naturaleza tóxica o bien porque el producto B sea necesario para alguna reacción bioquímica importante. Un ejemplo demostrativo es lo que acontece en la galactosemia: en este padecimiento el precursor A está representado por la galactosa-1-fosfato, sobre el que va a actuar la enzima fosfogalactosa-uridil-transferasa; el producto B es la uridina-difosfato-galactosa. En este ejemplo, la uridina difosfato galactosa, puede seguir otras vías metabólicas, pero el aumento de galactosa-1-fosfato, o sea del precursor A, por la ausencia de la enzima que la transforma, hace que aparezcan consecuencias patológicas por la acumulación de esta substancia en el cerebro, en el hígado y en el cristalino.

En el aspecto opuesto, la reacción



produce perturbaciones cuando se altera, no por acumulación de la gulonolactona o sea del precursor A, sino por la falta del producto B, o sea del ácido ascórbico. Esta reacción se produce en los mamíferos con excepción del hombre, de otros primates y del cuy.

En la oligofrenia fenil pirúvica se perturba la transformación de la fenil alanina a tirosina; esta hidroxilación normalmente la lleva al cabo la fenilalanina hidroxilasa, ausente en este padecimiento. La fenilalanina en exceso se transforma en ácido fenil-pirúvico y éste en fenil-láctico, fenil-acético y fenil-acetilglutamina, que se eliminan por la vía renal. En esta condición el precursor A, o sea la fenil-alanina, provoca serios daños al sistema nervioso central, pero al propio tiempo la falta de producción normal de tirosina, producto B, puede intervenir en el cuadro patológico, ya que, entre otras características, en este padecimiento disminuye la producción de adrenalina y de melanina por la falta de tirosina.

El efecto primario de los genes se ejerce sobre moléculas específicas del organismo: en la anemia de células en forma de hoz "sickle cell", por ejemplo: cuando el gene anormal que origina el padecimiento está presente, la hemoglobina se encuentra total o parcialmente transformada en la forma S, anormal, en lugar de la forma A, normal. La consecuencia es la aparición de las alteraciones morfológicas del eritrocito; la diferencia entre ambas hemoglobinas radica en modificaciones estructurales de la globina o sea de la proteína de este pigmento, consistente en cambios en el arreglo o disposición de los amino-ácidos de su cadena peptídica, suficientes para modificar el punto isoeléctrico y la solubilidad de la hemoglobina normal.

No es posible, evidentemente, con los medios de que actualmente dispone la ciencia médica, transformar un mutante en gene normal ni mucho menos hacer desaparecer las manifestaciones externas producidas por dicho mutante; sin embargo, el conocimiento de las perturbaciones enzimáticas, la demostración de la presencia de substancias nocivas o la falta de producción de otras indis-

pensables o de ambos factores combinados, como resultantes de las fallas enzimáticas en estos padecimientos, es el único camino que permite el conocimiento exacto de su etiopatogenia y es el único que a su vez, puede conducir al tratamiento mediante la supresión, si no de las anomalías bioquímicas, sí de sus consecuencias desfavorables, al suministrar al organismo aquellas sustancias que no se sintetizan, y cuya falta frecuentemente explica la aparición de metabolitos anormales o producidos en cantidad exagerada, como son, por ejemplo, las hormonas androgénicas de procedencia cortical en el síndrome adreno-genital.

En las personas con padecimientos de tipo genético existe, por lo general, tendencia a vivir poco y a tener menor número de descendientes o a no tenerlos. Con mucha frecuencia los genes anormales o mutantes, como los originados por las radiaciones y como los que determinan las diversas modalidades del síndrome adreno-genital por hiperplasia congénita de las suprarrenales, por ejemplo, son de carácter recesivo; como resultado de lo anterior, estos genes anormales tienden a ser eliminados rápidamente si la alteración que causan es grave o lentamente si es leve.

Dentro de las múltiples expresiones de estos padecimientos de origen genético, hemos escogido, para integrar el presente symposium, los que nos han parecido más representativos e interesantes.

#### REFERENCIAS

- Garrod, A. E.: *Inborn errors of metabolism*. London: Henry Frowde. Cit. por Yi-Yung Hsia., 1909.
- Yi-Yung Hsia, D.: *Inborn errors of metabolism*. The Year Book Publishers Inc. Chicago, 1959.
- Los efectos biológicos de la radiación atómica. Universidad Nacional Autónoma de México, 1958.
- Caspersson, F.: *Cell growth and cell function*. Norton, N. Y., 1950.
- Wilkins, M. H. F.: *Cold Spring Harbor Symposia Quant. Biol.* Vol. 21, pág. 75. Cit. por Anfinsen, 1956.
- Anfinsen, Ch.: *The molecular basis of evolution*. John Wiley and Sons., 1959.
- Stetten, D., Jr.: *A current view of metabolic errors*. *Am. J. of Med.* Vol. 26, pág. 659, 1959.