

CENTENARIO DE LA PUBLICACION DE LOS TRABAJOS
DE GREGORIO MENDEL SOBRE GENETICA

III

LAS LEYES DE LA HERENCIA Y LA PATOLOGIA
HUMANA*

MARIO SALAZAR MALLÉN

POR motivos didácticos se acostumbra iniciar la explicación de los mecanismos hereditarios pertenecientes a la Patología Humana, exponiendo casos de características transmitidas mendelianamente y mediante un par de genes alelomórficos dominantes o recesivos y autosómicos o ligados al sexo.

Sobre el particular y con el fin de facilitar el diagnóstico del patrón hereditario es conveniente recordar los pasos que llevan a comparar el resultado numérico teóricamente previsto como el producto de los diferentes tipos de uniones, con las cifras observadas, y en caso de encontrar diferencias, medir su magnitud con cuyo conocimiento puede concederse o negarse la bondad de la hipótesis hereditaria.

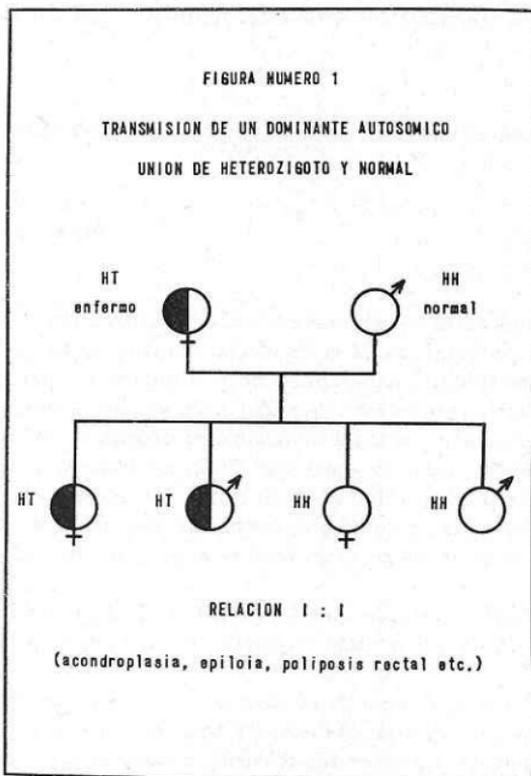
Con el objeto de ilustrar lo anterior presentaré la genealogía de algunos casos típicos, del modo como están expuestos en la magnífica obra de Clarke (1964).

En el primero y en el segundo se trata de la transmisión de un factor patógeno autosómico y dominante, es decir, sin relación con el sexo, y que se manifiesta al estar presente el gene correspondiente, aunque lo acompañe su alelo normal. Ford (1948) hace caber dentro de esta categoría y con algunas salvedades a 36 anomalías o enfermedades humanas, entre las que incluye al enanismo acondroplásico, la epiloia (expresión muy variable), la corea de Huntington, el edema angioneurótico familiar, la polidactilia, la poliposis rectal, etc.

Véase en la figura número 1 el resultado "ideal" de la unión de un enfer-

* Trabajo leído por su autor en la sesión solemne del día 28 de julio de 1965, destinada a conmemorar el Centenario de la Lectura de los Trabajos de Gregorio Mendel.

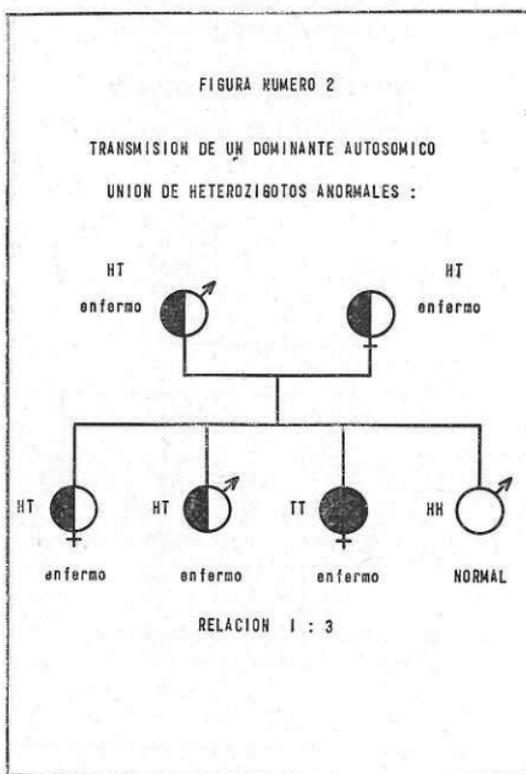
mo heterocigoto, con una mujer normal: la prole tiene el mismo número de sanos y de enfermos o anormales (proporción 1:1). En la figura número 2 se enseña la distribución para el mismo caso, de los hijos correspondientes a un matrimonio en el cual los dos padres son heterocigotos y anormales o enfermos, en este ejemplo uno sólo de los productos resultaría normal, siendo los restantes tres anormales o enfermos, uno de ellos homocigoto y los otros dos heterocigotos (proporción 1:3).



En la figura número 3 se muestra la transmisión de un carácter autosómico y recesivo, es decir, sin relación con el sexo y que sólo puede verificarse al estar presentes y ser iguales los dos alelos de los hijos. Ford (1948) clasifica como pertenecientes a este ejemplo 19 casos, entre los que incluye al albinismo, el labio leporino, el paladar hendido, la retinitis pigmentosa, etc.

En la figura de la que hablamos (la número 3) los dos padres son porta-

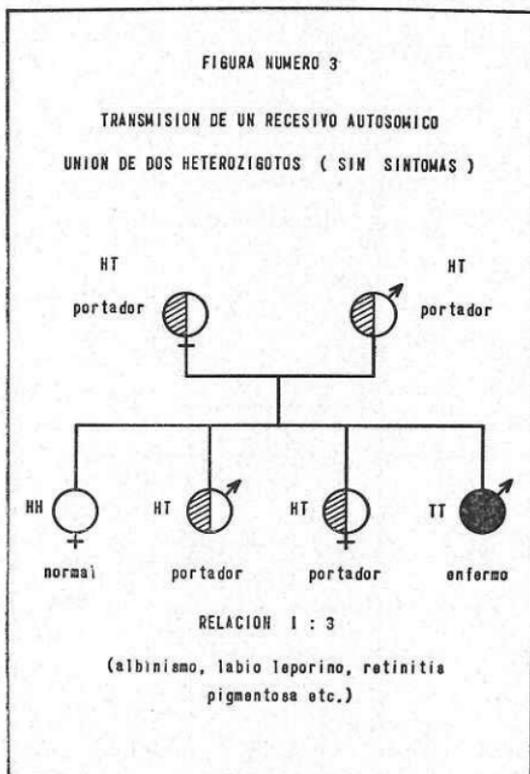
dores y en apariencia normales, pero la anomalía aparecería en uno de sus cuatro hijos (homocigoto anormal o enfermo), siendo otros dos productos en apariencia normales y portadores y transmisores, y disfrutando el último de una composición genética normal. La proporción es de 3:1 y se le obtendrá siempre que se estudie un número suficiente de familias y se tenga el cuidado de no contar el propósito y de inscribir como una familia a todas las que se descubran, aunque se trate de hermanos (Clarke, 1964).



En la figura número 4 se ejemplifica el caso de una unión de homocigoto recesivo albino, con un heterocigoto portador (y que no es por lo tanto albino), y de la cual resultan mitad y mitad de sujetos normales y albinos (1:1), pero los que por su apariencia son normales y genéticamente son portadores. Aunque muy raras, se conocen uniones de albinos, y todas, salvo una excepción, produjeron una prole uniformemente albina (Fraser Roberts, 1963).

Tratándose de factores ligados al sexo y en la especie humana, importa sobre todo el comportamiento de los que existen en el cromosoma "X", ya que en el "Y" sólo se han encontrado factores importantes para la diferenciación de los caracteres sexuales.

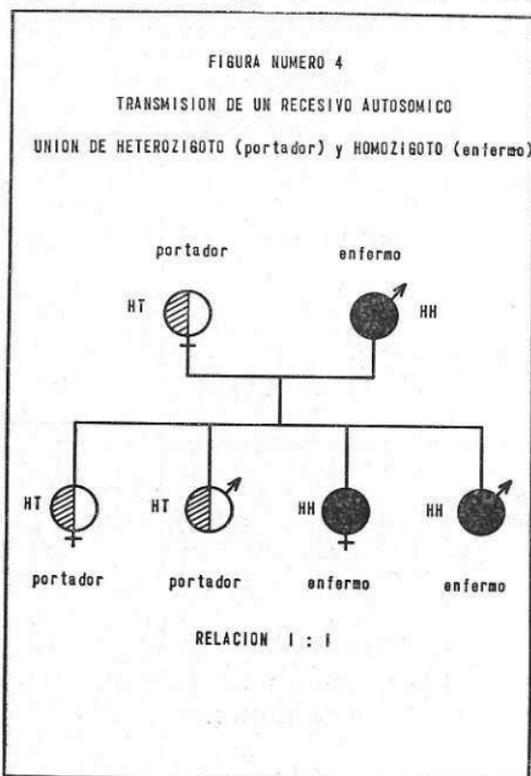
Un ejemplo de carácter dominante y en el cromosoma "X" es el de la deficiencia de la enzima 6 glucosa fosfato deshidrogenasa (6 G F D), cuya transmi-



sión por parte de un padre con la anomalía se hace a todas las hijas, pero no a los hijos (figura N° 5), y por parte de la madre unida a un hombre normal a la mitad de la prole e independientemente del sexo. Recordaremos, sin embargo, que en éste como en muchos otros casos, la penetración del gene no es completa y que la alteración puede consistir en una simple diferencia cuantitativa de contenido enzimático.

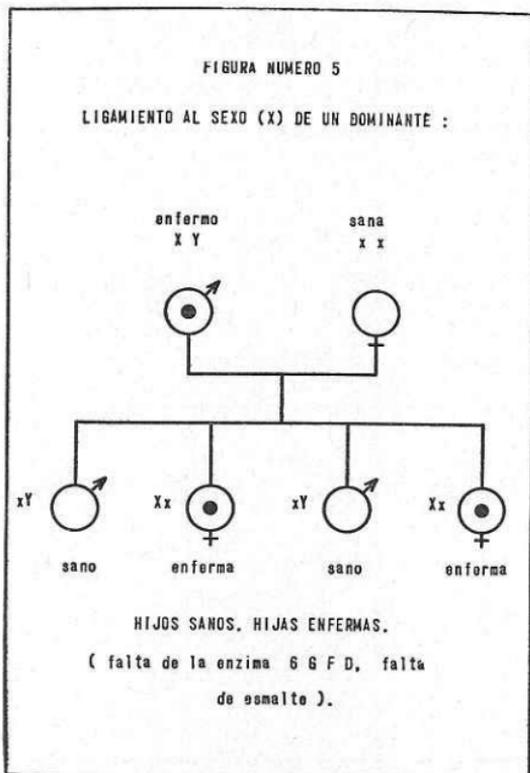
Mucho más conocidos en la literatura son los casos recesivos ejemplificados

por la hemofilia "A" y por la ceguera rojo-verde, ambos determinados por factores ligados al cromosoma "X" y en los cuales las mujeres pueden ser portadoras y sanas, transmitiendo el carácter y la enfermedad a la mitad de sus hijos varones y dando a la mitad de sus hijas el gene recesivo. La distribución, ilustrada en la figura número 6 es de 1:3 pero desde el punto de vista genético se producen en realidad los cuatro casos posibles: hijos enfermos, hijos sanos y no portadores, hijas portadoras heterocigotas y otras tantas homocigotas y sanas.



Quedaría por plantearse el caso de la posibilidad de productos femeninos homocigotos (doble recesivos) para el carácter hemofílico, como resultado de la unión de un hombre con hemofilia y de una mujer portadora del gene patógeno. Este suceso teóricamente previsto no se comprobó sino hasta 1951 y cumplió con todos los requisitos que se esperaban. Ahora sabemos por qué fue por tanto tiempo sostenida su inexistencia, ya que la frecuencia de mujeres hemofílicas se calcula de una por cada 100 millones.

Dicho lo anterior, y sin introducir en esta ocasión consideraciones sobre los casos del alelismo múltiple (ejemplificado en el sistema ABO de grupo sanguíneo), pleiotropía, poligenia, sobrecruzamiento y ligamientos génicos, fenómenos todos inteligibles a la luz de los principios mendelianos, pasaremos a revisar las consecuencias de la aplicación de la primera ley de Mendel a las poblaciones. Para hacer que el planteamiento sea más sencillo, partiremos de las siguientes suposiciones:

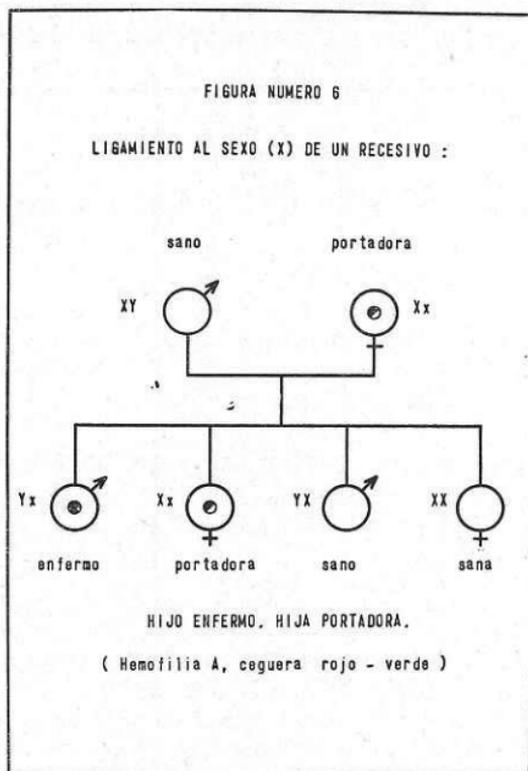


1. Que se trata de una población relativamente grande y en la cual los caracteres en estudio están repartidos al azar.
2. Que se trata de caracteres que no afectan a sus portadores desde el punto de vista de la selección; y
3. Que los matrimonios ocurren al azar.

Por comodidad conviene analizar el caso de un par de aleles y para aproxi-

marse más a la situación real en el hombre, concederse que el ejemplo ideal sería el de los genes "m" y "n" determinantes de los antígenos de grupos sanguíneos "M" y "N" respectivamente.

Dado que no existe otra alternativa (es forzosa la presencia en cada individuo de "M" o de "N" o de los dos), tendrá que aceptarse que la suma de "m" + "n" = 1.



Por ser el azar la unión de un gameto (portador del carácter "m" o "n") con el correspondiente y genéticamente igual del otro sexo, el suceso ocurrirá con una probabilidad igual a la frecuencia de "m" (o de "n") elevada al cuadrado (ley de la multiplicación), pudiendo entonces despejarse fácilmente los valores de todas las incógnitas, ya que mediante exámenes de laboratorio puede diagnosticarse la frecuencia de homocigotos "MM" (los que aglutinan con el suero anti-M, no haciéndolo con el anti-N) y calcularse así el comportamiento genotípico y fenotípico de toda la población.

Llámase fórmula de Hardy-Weinberg a la igualdad $p^2 + 2pq + q^2$ y su aplicación en los estudios de genética al introducir el rigor cuantitativo, hace posible la verificación matemática de las hipótesis hereditarias en grandes grupos, el análisis estadístico de las diferencias observadas o sea la consistencia interna de los valores experimentales y la comparación de éstos con los teóricamente previstos.

Por otra parte, y como por inspección puede concluirse, el término con el binomio hace ver que siempre que se suponga la neutralidad de los aleles y que

FIGURA NUMERO 7

DERIVACION DE LA FORMULA "HARDY WEINBERG"

FRECUENCIA DEL GENE	" m "	=	MM	...	" p "
FRECUENCIA DEL GENE	" n "	=	1 - m	...	" q "
FRECUENCIA DEL GENOTIPO	" mn "	=	2 mn	...	" 2 p q "
DISTRIBUCION DE LOS FENOTIPOS DEL GRUPO SANGUINEO " MN "					
= $M^2 + 2 MN + N^2 = p^2 + 2 p q + q^2 = 1$					

se excluya del cálculo la intervención de mutantes, las poblaciones tenderán a conservar idéntica composición génica a lo largo de las generaciones y, en fin, como asunto muy importante desde el punto de vista de la eugenesia, que tratándose de enfermedades o defectos transmitidos mendelianamente y mediante pares de aleles o de aleles múltiples, la rareza del fenotipo anormal contrastará con la mucha mayor frecuencia de los portadores heterocigotos a veces fenotípicamente normales.

En relación todavía con el problema del comportamiento de los factores hereditarios en las poblaciones y una vez que mediante la aplicación de la fórmula de Hardy-Weinberg se plantearon y resolvieron con tanta precisión los problemas relacionados con la genética de los grupos sanguíneos, surgió la cuestión de saber si tratándose de caracteres relativamente raros (por ejemplo de una magnitud superior al 0.1%, Reed, 1962) podría intervenir para explicar su persistencia,

un elemento dinámico, tocando a Ford (1940) el mérito de haber introducido en este respecto el interesante concepto de polimorfismo.

En la segunda edición de su obra, el autor mencionado (Ford, 1948), propone la siguiente definición: "el polimorfismo es el ocurrir juntamente y en la misma región y perteneciendo a la misma especie, de dos o más formas, en proporciones tales que la frecuencia de la más rara no podría mantenerse mediante mutaciones repetidas".

FIGURA NUMERO 8		
FRECUENCIA DE ENFERMOS Y DE PORTADORES		
Enfermedad (Gene Recesivo)	Enfermos (q^2)	Portadores
DIABETES (?)	1 x 200	1 x 7.7
ALBINISMO	1 x 20 000	1 x 71.9
FENILQUETONURIA	1 x 25 000	1 x 80
IDIOCIA AMAUROTICA	1 x 40 000	1 x 109.5
ALCAPTONURIA	1 x 1 000 000	1 x 502.5

(Clarke, 1964)

Como en el curso de la presente exposición no hemos tocado el tema de las mutaciones, nos detendremos un instante para puntualizar su acontecer tratándose de rasgos patológicos en el ser humano y la razón de su mención como elementos inimportantes, a propósito del polimorfismo.

La mutación génica, la recombinación y el cambio de valencia son los cambios hereditarios sobre los cuales actúa la selección natural, pero la frecuencia de la primera es de orden muy bajo (del $1 \times 50\,000$ al $1 \times 120\,000$ tratándose de la hemofilia "A" y de la epiloia respectivamente, Ford, 1948) y el hecho de que la mayor parte de las mutantes sean desfavorables, hacen inverosímil la participación de este suceso en ejemplos de polimorfismo como lo son el del sexo (dimorfismo) y el de los grupos sanguíneos.

Aclarado lo anterior y siguiendo siempre a Ford (1948), reconoceremos la existencia de dos clases de polimorfismos: uno transitorio, en relación casi siempre con factores ambientales y que consiste en la difusión de un carácter relativamente raro y que se hace predominante (caso de las palomillas negras que ocupan en

gran proporción el lugar de las pálidas, que antes eran mayoría, en los centros industriales de Inglaterra), y otro "verdadero" y en el cual actuando fuerzas selectivas opuestas, se produciría al principio un polimorfismo transitorio, el que se convertirá en estable o "verdadero" al cambiar la ventaja inicial del carácter "raro" para que llegando a determinada proporción, se hiciera desventajoso y frenador de la tendencia inicial.

Un ejemplo de polimorfismo cuyo carácter aún se debate es el que se relaciona con la presencia en los pueblos caucásicos del factor Rh (D) positivo en los hematíes del 85% de los individuos. Ahora bien, para Haldene y para

FIGURA NUMERO 9			
LA	" VUELTA AL TERMINO MEDIO "	EN EL CASO DE	
LA INTELIGENCIA			
HOMOCIGOTO	" MUY INTELIGENTE "	...	" 11 " (1^2)
HOMOCIGOTO	" POCO INTELIGENTE "	...	" pp " (p^2)
HETEROZIGOTO	" TERMINO MEDIO "	...	$2 P I$
POBLACION TOTAL		...	$1^2 + 2 P I + p^2$
Y DE LA UNION	$P I \times P I = P \times P (P^2)$	$+ 1 \times 1 (1^2)$	$+ P I + P I (2 P I)$
(Penrose, 1963)			

Wiener (Race y Sanger, 1962), al morir algunos niños heterozigotos como consecuencia de la enfermedad hemolítica se perderían en cada generación una mayor proporción de genes Rh negativos, tendiendo con ello a reducirse progresivamente su frecuencia. El polimorfismo del Rh en la actualidad observado sería, por lo tanto, de tipo transitorio.

Fisher (Race y Sanger, 1962), sin embargo, sostiene que en este mismo caso se trataría de un polimorfismo verdadero o "en equilibrio" ya que si el padre es heterozigoto puede producir hijos homocigotos y Rh negativos (la mitad) sin predisposición a la enfermedad, y aún de ser homocigotos y positivo, parte de su prole podría no perecer, pudiendo mantenerse el equilibrio génico mediante la tendencia a la sobrecompensación de los hijos perdidos con más nacimientos y en favor de este último punto de vista Race y Sanger (1962) mencionan los estudios de Glass según los cuales las madres sensibilizadas para el Rh

tendrían un promedio mayor de embarazos (2.79), en comparación con las Rh negativas pero no sensibilizadas (1.945) y con las Rh positivas (2.067).

Un ejemplo "perfecto" de polimorfismo lo constituye, a nuestro juicio, el de las hemoglobino patías, tal y como lo expone Neel (1962). El gene que resulta en la producción de la hemoglobina "S" resulta en los homocigotos (en doble dosis por lo tanto) en una severa anemia, mientras que de existir en el estado heterocigoto (en una dosis nada más) el portador, sin estar anémico, presenta el carácter (hematíes falciformes). Ahora bien, en muchos pueblos del Africa Oriental la frecuencia de recién nacidos homocigotos "SS" (anormales) es superior al 4%, en vista de lo cual sería de esperarse una tendencia de este gene a disminuir, a pesar de lo cual y hasta hace poco su frecuencia se calculaba en un 20% o más, alcanzando su presencia en los heterocigotos (adultos por regla general) hasta el 35 al 50%.

Excluía la posibilidad de mutaciones de repetición (Neel calcula que de ocurrir ésta se producirá apenas con un orden de frecuencia de $1 + 10^{-8}$ o sea una vez por generación y en toda Africa), quedan para explicar este caso de polimorfismo la mayor fertilidad de los portadores heterocigotos y muy en especial su mucha menor predisposición a la infección por *P. falciparum*, misma que ha sido plenamente demostrada por Allison (1954) quien verificó los siguientes fenómenos:

1. Una correlación entre la distribución de la forma severa (hiperendémica) de infección palúdica (*P. falciparum*) y las más elevadas frecuencias del gene anormal.

2. Diferentes proporciones de parasitemia entre los portadores y los no portadores, con menos parásitos en los primeros, una vez infectados y

3. La diferencia entre portadores y normales respecto a la infección experimental por *P. falciparum*.

A partir de lo dicho puede concluirse que el caso del carácter hemoglobina "S" constituye un ejemplo de polimorfismo equilibrado a favor de la mayor adaptabilidad de los heterocigotos al ambiente malárico y cuya ruptura comienza a observarse mediante la influencia de las campañas antimaláricas como una reducción de su frecuencia el 20% o más al 1 o 2% (Clarke, 1964).

Desde el punto de vista de la evolución de nuestra especie y con la vista en el futuro insistiremos, sabiendo que el factor psicosocial constituye el más precioso instrumento que la Humanidad posee para su sobrevivencia (Huxley, 1963), en un examen somero desde el punto de vista del polimorfismo genético del caso de la inteligencia.

Para Penrose (1963) este rasgo podría entenderse recordando los ejemplos anteriores, considerando a las poblaciones formadas por dos clases de homocigotos poco fértiles y muy inteligentes los unos y muy poco los otros, pero manteniendo en equilibrio mediante la unión de los heterocigotos, cuya inteligencia

sería normal. Este polimorfismo podría romperse a voluntad mediante el control de la natalidad en contra de los menos bien dotados y favoreciendo con medidas legales a los supuestamente mejores. No es de mi conocimiento que aprovechando el último alcance del mendelismo se hayan hecho planes de experimentos en esta dirección. Las naciones socialmente organizadas podrían sin duda alguna emprenderlos y en caso de obtener resultados afirmativos, no es aventurado decir que las consecuencias serían de la mayor trascendencia para el futuro de nuestra especie, máxime cuando sabemos cómo la complejidad creciente de nuestra civilización demanda para la solución de problemas que son de tanto interés para la Humanidad, la participación de inteligencias superiormente dotadas.

REFERENCIAS

- Allison, A. C.: *Protection afforded by the Sick-cell Trait against subtertian Malarial Infection*. Brit. Med. J., 1: 290, 1954.
- Clarke, C. A.: *Genetics for the Clinician*. Davis, 1964.
- Ford, E. B.: *Genetics for Medical Students*. Methuen, 1948.
- Ford, E. B.: Citado por Reed, p. 80 y sigs. y ver también Ford, E. B. 1948.
- Fraser Roberts, J. A.: *An Introduction to Medical Genetics*. Oxford, 1963.
- Huxley, J.: *Man and his Future*. Churchill, p. 1, 1963.
- Neel, J. V.: "The Geography of the Hemoglobinopathies. Proceedings of the Conference on Genetic Polymorphisms and Geographic Variations in Disease. Grune & Stratton, p. 102 y sigs. 1961.
- Penrose, L. S.: Citado por Clarke, p. 71.
- Race, R. R. y Sanger, R.: *Blood Groups in Man*, Blackwell, pp. 14 y 15, 1962.
- Reed, E.: *Polymorphism and Natural Selections in Blood Groups*. Proceedings of the Conference on Genetic Polymorphism and Geographic Variations in Disease. Grune & Stratton, p. 80 y sigs., 1961.