

GENETICA Y PATOLOGIA¹

I

GENETICA BACTERIANA Y RESISTENCIA A LOS ANTIBIOTICOS

DR. RAÚL N. ONDARZA²

TRADICIONALMENTE las bacterias han sido utilizadas para resolver los problemas fundamentales de la biología y la medicina. Esto se debe a que en general se piensa que son organismos relativamente sencillos aunque muchos de ellos poseen la información suficiente para sintetizar sustancias complejas como proteínas, ácidos nucleicos, lípidos y todos los aminoácidos y vitaminas del grupo B, a partir de un medio de cultivo constituido por sales inorgánicas de sodio, potasio y magnesio, cloruro de amonio como fuente de nitrógeno, azúcares y agua.

Como ejemplo mencionaremos los estudios efectuados con neumococos por Griffith en 1928,¹ que establecieron la posibilidad de transformar un tipo de bacteria en otro; específicamente un neumococo no virulento y por lo tanto no capsulado en virulento.

Estos hallazgos fueron repetidos "in vitro" por Avery, McLeod y McCarty en 1944;² inclusive lograron determinar la naturaleza química del factor de transformación como ADN.

Una vez establecido que el ADN es el portador de la información genética, se intensificaron los trabajos tanto de orden químico como bioquímico y genético sobre este material nucleico para tratar de interpretar los fenómenos biológicos a un nivel molecular.

Además del factor capsular en neumococos, otros factores como resistencia a los antibióticos y a la infección por virus, etc., han sido transferidos experimentalmente en organismos como *E. coli*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis*. (Tabla 1).³

Por otra parte, desde hace 20 años, el descubrimiento del fenómeno sexual en las bacterias por Lederberg y Tatum,⁴ ha facilitado la amplia exploración de la información genética en estos organismos, especialmente en *E. coli*.

¹ Simposio presentado en la sesión ordinaria del 5 de julio de 1967.

² Académico numerario. Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.

TABLA I

TRANSFORMACIONES BACTERIANAS
EFECTUADAS IN VITRO CON
PREPARACIONES DE ADN.

(Hotchkiss²)

Carácter transferido	Especie
<i>Antígeno capsular:</i> tipo I, II, III, VI, VIII, XIV. Antígeno proteína M.	<i>D. pneumoniae</i>
Tipos a, b, c, d, e, f, ab.	<i>H. influenzae</i>
Tipos I y II	<i>N. meningitidis</i> .
Antígeno SI	<i>E. coli</i> .
<i>Resistencia:</i> Penicilina, estreptomici- na, sulfanilamida	<i>D. pneumoniae</i>
Estreptomicina	<i>H. influenzae</i> .
<i>Capacidad enzimática:</i> Utilización de manitol	<i>D. pneumoniae</i>

En efecto, dicho descubrimiento se realizó mediante pruebas efectuadas con bacterias mutantes obtenidas por la acción de agentes químicos o de luz ultravioleta. Mezclando estas mutantes en un mismo medio de cultivo, fue comprobado plenamente un fenómeno sexual, al aislar recombinantes.

Recientemente ha quedado constatao el fenómeno de conjugación en bacterias por medio de la microscopía electrónica.⁵ En estos casos, se observan dos tipos de células bacterianas: una hembra y otra macho, originadas respectivamente de la falta o presencia de un factor cromosómico, que se demostró por medio del tratamiento de bacterias con el compuesto químico "anaranjado de acrina", que transforma las bacterias macho en hembras al destruir el factor sexual (Fig. 1).

El factor sexual masculino (F+) constituye un episoma, o sea una molécula de ADN presente en el citoplasma en forma independiente o incorporado al cromosoma bacteriano, como en el caso de las bacterias Hfr o de alta frecuencia de recombinación. Este factor provoca la formación de un nuevo

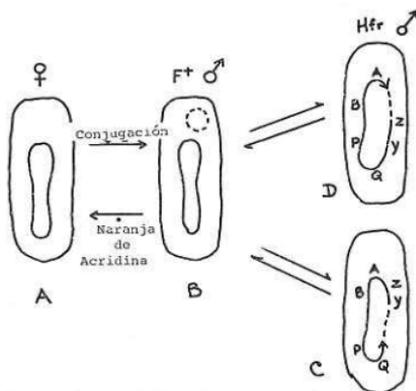


FIG. 1. Los tipos sexuales más importantes de *Escherichia coli*. A) Bacteria hembra sin factor sexual, B) Bacteria macho con el factor sexual citoplásmico F+, C y D) Bacterias macho Hfr con el factor sexual insertado en el cromosoma bacteriano en dos lugares diferentes. (Tomado de W. Hayes, Endeavour vol. 26 N° 97, Enero de 1967.)

antígeno en la superficie de la bacteria macho y parece alterar la carga superficial permitiendo un íntimo contacto con la bacteria hembra (F⁻).

Las bacterias Hfr transfieren normalmente su cromosoma en lugar del factor sexual (como en las F+), originando recombinantes con una frecuencia 1000 veces mayor que lo que sucede en el caso de las cruces entre machos F+ y hembras F⁻.

Con base en el fenómeno anterior ha

quedado esclarecida la secuencia de los genes presentes en el cromosoma bacteriano. Esto se logra entre dos tipos de bacterias, una F⁻ deficiente en un determinado gene, y la otra Hfr conteniendo la información. Al interrumpir mecánicamente el apareamiento a distintos intervalos, es posible valorar el paso de información de una mutante a otra, puesto que existe una estrecha correlación con el tiempo permitido para la conjugación.

El cromosoma bacteriano con el episoma sexual integrado puede romperse en diferentes tramos, según el tipo de Hfr de que se trate.

De esta manera, ha sido factible conocer la totalidad de la información a lo largo del cromosoma circular de la bacteria, ya que para transferir el cromosoma completo de una bacteria macho a una hembra, sera necesario un tiempo mayor de 90 minutos, lo cual no es posible dado que las bacterias tienen normalmente ciclos biológicos de 20 minutos.

Es pertinente mencionar que el factor sexual integrado (Hfr), es el último en ser transferido a la bacteria receptora por lo que en la mayoría de los casos ésta permanece como F⁻.

Con los datos disponibles a la fecha no es posible establecer de una manera decisiva cómo se forma el puente entre las bacterias macho y hembra, ni el mecanismo mediante el cual se transfiere el material genético a través de dicho puente.

Sin embargo, parece que el factor sexual es el responsable de la formación de apéndices especiales denominados

"pili sexuales". Estos pili se identifican por permitir la absorción de virus, que infectan únicamente a las bacterias macho.⁶

En lo que respecta al mecanismo empleado por la bacteria macho en la transferencia de información genética, se piensa que el factor sexual, ya sea en forma libre o integrada, está unido a la membrana celular y provoca la formación del antígeno o "pilus". Aunque esta hipótesis no está plenamente comprobada, sí lo está el hecho de que la membrana celular es importante en el fenómeno de duplicación del cromosoma.

El siguiente problema se refiere a cómo el cromosoma y el factor sexual de la bacteria, ambos de estructura circular, se abren y pasan como estructuras lineales a las hembras. Según Jacob y Brenner,⁷ es posible que algún compuesto químico originado durante la absorción del tubo de conjugación provoque la duplicación del ADN del factor sexual. Cuando el factor sexual es citoplásmico y no está integrado al cromosoma, se transfiere únicamente este episoma, pero cuando está integrado al cromosoma, origina la duplicación tanto del nucleico del factor sexual como del cromosoma, permitiendo la transferencia de ambos. Si el episoma lleva un fragmento cromosómico, como sucede en el caso de las bacterias macho de tipo intermedio con un factor sexual F' se puede transferir únicamente el episoma cuando éste se desprende del cromosoma, o bien, junto con un fragmento cromosómico adyacente al episoma.

Los machos intermedios son de gran importancia puesto que el factor sexual puede insertarse o desprenderse originando los dos tipos de machos, Hfr y F+.

Se ha comprobado por observaciones con técnicas autorradiográficas en bacterias Hfr que lo que se transfiere, es una copia recién sintetizada del cromosoma.

Es interesante reconocer que los factores sexuales o episomas reúnen las características de los virus, ya que además de ser infectantes, se encuentran constituidos por material del tipo desoxirribonucleico. Además, tienen la propiedad de integrarse al cromosoma a manera de un profago, son portadores de información y son capaces de autoduplicarse.

Para completar el aspecto referente al paso de información genética de una bacteria a otra, no podríamos dejar de

mencionar el fenómeno de transducción por fagos (Figura 2). En este proceso, el paso de información de una bacteria mutante a la otra es independiente del sexo y se realiza con la participación de un fago, con las siguientes características: 1º Puede infectar a una bacteria y previamente a lisis de ésta, intercambiar información con el cromosoma bacteriano por un mecanismo de entrecruzamiento. Al liberarse del interior de la célula, el nuevo fago constituido puede infectar a una bacteria deficiente en el mensaje que porta el fago transductor. 2º En esta nueva infección, el fago transductor no lisa a la bacteria, puesto que su material nucleico se integra a la estructura cromosómica y permanece establecido como profago.

Para concluir señalaremos que la importancia del fenómeno sexual en las bacterias⁵ reside en que el episoma puede ser transferido a partir de *Escherichia coli* a muchas otras especies de bacterias intestinales, facilitando la propagación del fenómeno de conjugación y por tanto, de resistencia a los antibióticos. Sin embargo, únicamente en el género *Salmonella* se pueden formar machos Hfr y provocar la transferencia de cromosomas. Con toda seguridad esto se debe al parecido genético entre los géneros *Escherichia* y *Salmonella*.

Dentro del interés en medicina, es interesante mencionar que existen otros factores genéticos de origen citoplásmico como las *colicinas* que regulan la síntesis de los antibióticos, así como los factores relacionados con la transfe-

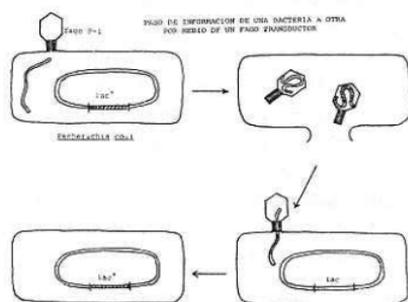


FIG. 2. Un fago P1 infecta a *Escherichia coli* que contiene la información genética para metabolizar a la lactosa (lac^+). Al lisarse la bacteria se libera una partícula viral con esa información que puede ser transducida a una bacteria deficiente en el gene (lac^-). Tomado de J. D. Watson. *Molecular Biology of the Gene*, p. 217 (1965) W. A. Benjamin Inc. New York.

cia de resistencia, los cuales son por definición factores sexuales.

REFERENCIAS

1. Griffith, citado por Davidson J. N.: *The biochemistry of the nucleic acids*. 5a. Ed. Londres, Methuen's Monographs, 1965. p. 316.
2. Avery, O. T., McLeod, C. M., y McCarty, M.: *Studies on the chemical nature of the substance inducing transformation of pneumococcal types. Induction by a desoxyribonucleic acid fraction isolated from pneumococcus type III*. Exptl. Med. 79: 137, 1944.
3. Hotchkiss, R. D.: *The nucleic acids*. Chargaff, E. y Davidson J. N. Eds. Vol. 2, New York, Academic Press. 1955. p. 449.
4. Lederberg, J. y Tatum, E. L.: *Gene recombination in Escherichia coli*. Nature. 158: 588, 1946.
5. Hayes, W.: *El mecanismo de la sexualidad en las bacterias*, Endeavour, Vol. XXVI. 97: 33, 1967.
6. De Datta, y Maynell, citado por Hayes W. J. Gen. Microbiol. 79: 137, 1944.
7. Jacob F. y Brenner, S.: C. R. Acad. Sci. Paris. 256: 298, 1963.
8. Gatson, J. D.: *Molecular biology of Gene*. Nueva York, W. A. Benjamin Inc. 1965. p. 217.

II

ESTUDIO DE LA ENFERMEDAD A NIVEL MOLECULAR¹

DR. RUBÉN LISKER²

EL CONCEPTO de enfermedad molecular nació a fines de la década de 1949 con los trabajos de Pauling y cols. en relación con la anemia africana.¹ Después, se sucedieron con enorme rapidez importantes investigaciones que aclararon la naturaleza química del gen y la manera como va en ella el mensaje de la herencia, el papel del ácido ribonucleico en llevar el mensaje genético de los cromosomas nucleares a los ribosomas citoplasmáticos, sitios donde se sintetizan las proteínas, y los diferentes mecanismos que controlan la actividad genética. No me toca a mí

en este simposio discutir dichos hallazgos, pero sí resulta indispensable recordar brevemente los siguientes hechos:

1. El producto primario de la actividad genética es una proteína.

2. La función del gen es especificar la secuencia de aminoácidos de las proteínas o de las cadenas peptídicas que las forman.

3. La secuencia de bases purínicas y pirimidínicas en el ácido desoxiribonucleico constituyen las "letras" que en grupos de 3 forman "palabras", cada una específica para un aminoácido particular.

4. La proteína especificada por un gen puede ser una enzima y, una mutación genética puede resultar en la formación de una enzima que funcione en

¹ Presentado en el simposio sobre "Genética y Patología", en la sesión ordinaria del 5 de julio de 1967.

² Académico numerario. Instituto Nacional de la Nutrición.

forma deficiente o que no funcione del todo.

5. La proteína especificada por un gen puede no ser una enzima, y su cambio estructural resultante de alguna mutación genética puede alterar su funcionamiento.

En términos generales, las enfermedades recesivas tienden a ser errores congénitos del metabolismo debidos a la deficiencia de alguna enzima específica mientras que las enfermedades dominantes, cuando menos las conocidas a la fecha, se deben a anomalías en la estructura de una proteína, habitualmente a un cambio en la secuencia normal de aminoácidos. Sin embargo, y como veremos más adelante, es probable que también las deficiencias enzimáticas reflejen en realidad la presencia de enzimas defectuosamente construidas.

El descubrimiento de que una mutación es capaz de alterar la estructura de una proteína se realizó en la enfermedad denominada anemia africana. Este padecimiento es una anemia hemolítica grave que se hereda como una enfermedad recesiva autosomal. Aparece en la infancia y sigue un curso crónico con exacerbaciones ocasionales y diversas complicaciones que habitualmente terminan con la vida del enfermo en la niñez o en la juventud. La anemia africana se debe a la presencia dentro de los eritrocitos de una hemoglobina anormal, la hemoglobina S, que substituye a la hemoglobina normal. Estos eritrocitos se caracterizan por adoptar una forma en hoz, cuando se encuentran en condiciones de poca oxigenación de la sangre (Figura 1). Al adoptar esta forma drepanocítica, se vuelven más frágiles que los glóbulos rojos normales, lo que explica su vida acortada y además, adquieren una rigidez que dificulta su circulación en diferentes territorios de la economía y producen trombosis vasculares.

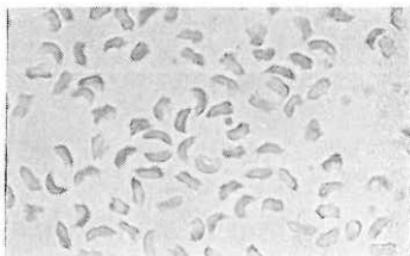


FIG. 1. Formación de drepanocitos en un sujeto con anemia africana al disminuir *in vitro* la tensión de oxígeno.

Durante mucho tiempo permaneció en la obscuridad la patogénesis de esta enfermedad y únicamente se sabía que era un padecimiento familiar en el que los padres de los sujetos afectados eran habitualmente sanos. Pauling y cols., en 1949,¹ descubrieron que los sujetos con anemia africana poseían una hemoglobina cuya movilidad electroforética era diferente a la de la hemoglobina normal y que los padres de los individuos afectados tenían cerca de 50% de hemoglobina con movilidad igual a la de sus hijos enfermos y, el resto, con movilidad igual a la de la hemoglobina normal. Estas investigaciones, además de probar la naturaleza molecular del padecimiento, llevaron a la conclusión de que los padres eran heterocigotos para una mutación que estaba presente

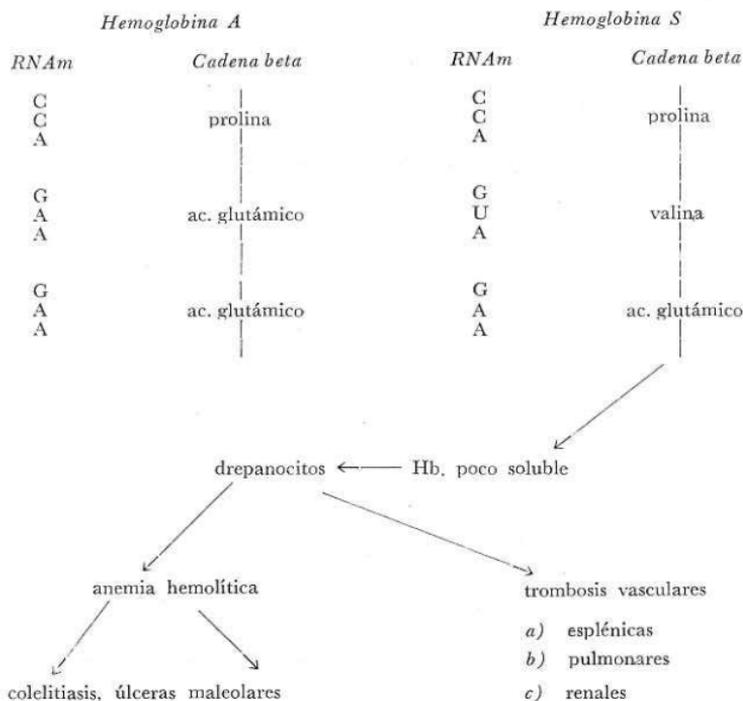


FIG. 2. Correlación genético-clínica de la anemia africana. Un cambio en el ácido ribonucleico mensajero, debido a una mutación en el DNA, es responsable de las múltiples alteraciones existentes en la anemia africana.

en forma homocigótica en los individuos afectados. Dicha conclusión ha sido plenamente corroborada.

En 1956, Ingram² aplicó al estudio de las hemoglobinas una ingeniosa técnica que permite fraccionar la molécula en fragmentos pequeños llamados péptidos. Al comparar los péptidos presentes en sujetos con hemoglobina S con aquellos de la hemoglobina normal, descubrió que había diferencia en uno de los péptidos. Logró purificar los péptidos que diferían, y realizar estudios de

secuencia de aminoácidos en ellos, comprobando que la diferencia entre la Hb. del sujeto normal y la del de anemia africana, consistía en la sustitución de un aminoácido, el ácido glutámico, por otro, la valina y que la sustitución ocurría en la posición 6 de la cadena beta de la hemoglobina.

En la figura 2 se puede apreciar un intento de correlación genético-clínica de la anemia africana en la que se destaca cómo basta una simple mutación en la estructura del ácido desoxi-

ribonucleico para que se produzca un padecimiento de múltiples manifestaciones clínicas y de gran severidad. Debe enfatizarse que la enfermedad es resultado exclusivo de la alteración de origen hereditario de una molécula, la hemoglobina.

En el campo de las hemoglobinas anormales³ existen muchos ejemplos de cómo las alteraciones en la estructura (Fig. 3) pueden ser responsables de

considerarse como variantes normales de hemoglobina. Conviene recordar, en este momento, que esta variabilidad genéticamente condicionada no está circunscrita a la hemoglobina y que numerosas proteínas estudiadas en forma adecuada muestran el mismo fenómeno. Algunas de las implicaciones de la variabilidad bioquímica de nuestra especie serán tratadas más adelante en este simposio.

No son muchos los ejemplos comprobados de cambios estructurales en proteínas enzimáticas. El más reciente y demostrativo lo constituye el caso de la deficiencia en la glucosa-6-fosfato dehidrogenasa eritrocítica.⁴ Esta enfermedad se caracteriza por crisis de anemia hemolítica desencadenadas por la ingestión de ciertos alimentos como las habas y muchos medicamentos, entre los que sobresalen varios de los antipalúdicos. Los sujetos de raza negra que poseen esta deficiencia tienen una glucosa 6-fosfato dehidrogenasa eritrocítica con una movilidad electroforética más rápida, en las condiciones de prueba habituales, de la que se observa en caucásicos con o sin la deficiencia (Fig 3). Todos los individuos de raza negra con la deficiencia poseen esta banda rápida, pero no todos los sujetos con banda rápida tienen deficiencia. Ello podría hacer pensar que no hay diferencia estructural entre los sujetos con banda rápida con y sin deficiencia; sin embargo, estudios mucho más elaborados en los que se ha logrado purificar la enzima de sujetos con y sin la deficiencia, han demostrado que tienen propiedades químicas muy sugestivas de diferen-

Nombre de la Hemoglobina	Cadena Anormal	Sitio en la Cadena	Cambio
S	Beta	6	Glu → Val
C	Beta	6	Glu → Lis
Dunjab	Beta	121	Glu → Gluina
Dibadan	Beta	87	Tre → Lis
E	Beta	26	Glu → Lis
Ggalveston	Gama	6	Glu → Lis
Gsan jose	Beta	7	Glu → Gli
Gchina	Alfa	30	Glu → Gluina
Gacca	Beta	79	Asp → Aspina
Gfadellia	Alfa	68	Asoia → Lis
Ggalveston i	Beta	43	Glu → Ala
i	Alfa	16	Lis → Glu
Jbaltimore	Beta	16	Gli → Asp
Jmedellin	Alfa	22	Gli → Asp
Joxford	Alfa	15	Gli → Asp
Nboston	Alfa	58	His → Tir
Nisaskatoon	Beta	63	His → Tir
Nmiltwaukee	Beta	67	Val → Glu
Niwate	Alfa	87	His → Tir
Nbaltimore	Beta	95	Lis → Glu
Oindonesia	Alfa	116	Glu → I is
Oarabe	Beta	121	Glu → Lis
Hikari	Beta	61	Lis → Aspina
Mexico	Alfa	54	Gluina → Glu
Norfolk	Alfa	57	Gli → Arg
Nshimonoseki	Alfa	54	Gluina → Arg
Nsriraj	Beta	7	Glu → Lis
Ntokuch?	Beta	2	His → Tir
Nzurich	Beta	63	His → Arg

Glu=ac. glutámico, Val=valina, Lis=lisina, Gluina=glutamina
 Tre=treonina, Gli=glicina, Asp=acrasparilico, Aspina=aspar/agir a
 Ala=alanina, His=histidina, Tir=tirosina, Arg=arginina

FIG. 3. Algunas hemoglobinas con cambios estructurales comprobados.

enfermedades de características y severidad diferentes y cómo, en la mayoría de los casos, no cursan con manifestaciones clínicas y en realidad, podrían

cias estructurales. No se puede, a la fecha, precisar cuál es la diferencia estructural, pero parece probable que se trate de una sustitución en la secuencia de aminoácidos, al igual que como ocurre, con frecuencia, en el caso de las hemoglobinas anormales. La razón principal por la que no se ha logrado identificar la anomalía, es que la

cantidad de enzima que se ha logrado purificar es insuficiente para lograr estudios estructurales.

Los errores congénitos del metabolismo clásico, que habitualmente se deben a la ausencia de la actividad enzimática normal en algún paso del metabolismo intermedio, tienen una patogenia diferente a la que hemos visto para el caso de las hemoglobinopatías. En estos padecimientos, al contrario de lo que señalamos en la hemoglobina S,

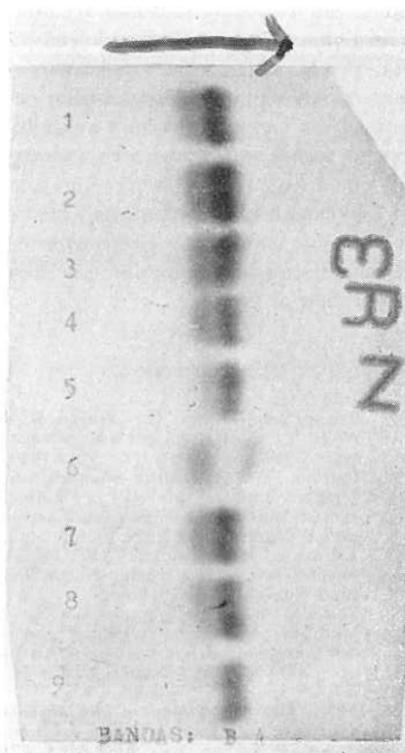


FIG. 4. Estudio electroforético de la glucosa-6-fosfata dehidrogenasa eritrocítica de 8 sujetos normales (banda B) y uno con deficiencia enzimática del tipo que se observa en sujetos de raza negra (muestra Nº 6, banda A). La electroforesis se realizó en gel de almidón a pH alcalino.

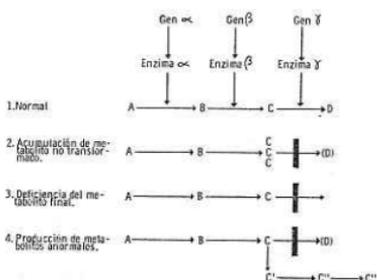


Figura 4. Mecanismos por los que las deficiencias enzimáticas hereditarias pueden producir trastornos metabólicos diversos. Se supone que dichos trastornos son responsables de toda la sintomatología propia de estos cuadros.

Fig. 5. Mecanismos por los que las deficiencias enzimáticas hereditarias pueden producir trastornos metabólicos diversos. Se supone que dichos trastornos son responsables de toda la sintomatología propia de estos cuadros.

el probable cambio estructural no produce una proteína con funciones nocivas como la hemoglobina S, sino más bien, ausencia de actividad enzimática. De tal suerte, la enfermedad puede resultar de: 1) la acumulación de un producto cuya transformación no se ha logrado; 2) la falta de un metabolito normal; y 3) la aparición de metabolitos que normalmente no existen (Fig. 5).

Son numerosos los ejemplos de enfermedades que resultan de deficiencias enzimáticas específicas. Un ejemplo típico de tal situación lo constituye la fenilcetonuria descrita por Følling en 1934,⁵ quien demostró que en algunos sujetos con retraso mental acentuado, había grandes cantidades de ácido fenilpirúvico en la orina. Las alteraciones bioquímicas más importantes en este padecimiento son: excreción urinaria aumentada de fenilalanina, ácido fenilpirúvico, ácido fenil-láctico y fenilacetil-glutamina; aumento en la concentración plasmática de fenilalanina y elevación marcada de este aminoácido en el líquido cefalorraquídeo. Todas estas anomalías son explicables por un bloqueo en la conversión de la fenilalanina a tirosina, para lo que se requiere de la presencia de una enzima, la hidroxilasa de la fenilalanina. En la fenilcetonuria hay ausencia de esta enzima⁶ y los padres de sujetos afectados tienen niveles intermedios de actividad enzimática. De ello se ha concluido que son heterocigotos para un gen que, en el estado homocigótico, produce la enfermedad. Se supone y parece muy razonable que la falta de actividad enzimática se deba a alguna alteración en la estructura de su molécula consecutiva a una mutación en el gen responsable de dirigir la formación de esta enzima.

Pudiera extrañar que los adelantos tan extraordinarios que se han logrado en la identificación de las anomalías estructurales de la hemoglobina no se hayan producido en el caso de otras

enfermedades en las cuales sólo se ha llegado a identificar a la enzima faltante. La explicación de este fenómeno es que la hemoglobina está presente en cantidades importantes en la circulación y es fácilmente accesible, lo que permite el que se le estudie con relativa facilidad, mientras que las enzimas existen en cantidades muy pequeñas y con frecuencia, en órganos poco accesibles. Sin embargo, debemos recordar que estamos apenas entrando en la era de la enfermedad molecular y que, en realidad, son muy pocas las enfermedades que ya conocemos a este nivel en forma satisfactoria. Es indudable que en el futuro próximo este campo se extenderá rápidamente, puesto que lo más importante, el concepto en sí de enfermedad molecular está bien establecido al presente.

REFERENCIAS

1. Pauling, L., Itano, H., Singer, S. y Wells, I.: *Sickle-cell anemia, a molecular disease*. Science, 110: 534, 1949.
2. Ingram, V.: *A specific chemical difference between globins of normal human and sickle-cell anaemia haemoglobin*. Nature 178: 792 1956.
3. Lehmann, H. y Huhsman, R.: *Man's haemoglobins*. Amsterdam, North-Holland Publishing Co., 1966.
4. Yoshida, A., Stamatoyannopoulos, G. y Motulsky, A.: *Negro variant of glucose-6'-phosphate dehydrogenase deficiency (A-) in man*. Science, 155: 97, 1967.
5. Jervis, G.: *Phenylpyruvic oligophrenia deficiency of phenylalanine oxidizing system*. Proc. Soc. Exp. Biol. Méd. 82: 514, 1953.
6. Følling, A.: *Über Ausscheidung von Phenylbrenztraubensaure in den Harn als Stoffwechselanomalie in Verbindung mit Imbezillität*. Ztschr. Physiol. Chem. 227: 169 1934.

III

ANORMALIDADES CROMOSÓMICAS Y ENFERMEDAD¹DR. SALVADOR ARMENDARES²

POR MÁS de medio siglo los citogenetistas habían estudiado los cromosomas de las plantas y de los invertebrados y correlacionando las anomalías numéricas y estructurales de los mismos con las características que transmiten, hicieron posible que dejara de ser motivo de debate el papel de los cromosomas como portadores de los genes.

Aunque se había intentado estudiar los cromosomas humanos desde mucho antes (es posible que fueran observados por primera vez por Arnold en células tumorales),¹ fue hace exactamente 11 años que el velo del misterio fue levantado y el número normal de

se hizo aparente cuando Lejeune y col. en 1959,³ demostraron que una anomalía específica de los cromosomas es la causa del síndrome de Down lo que representó el inicio del estudio de los cromosomas en una gran variedad de síndromes clínicos.

Los estudios efectuados en gran escala en recién nacidos^{4, 5} sugieren que aproximadamente 0.4 a 0.6% de todos los recién nacidos caucásicos tienen una anomalía cromosómica y de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (WHO)⁶ la incidencia al nacimiento de las anomalías cromosómicas más comunes es:

Síndrome de Down	1 en 500 nacidos vivos.
Síndrome de Klinefelter	1 en 400 nacidos vivos del sexo masculino.
Síndrome de Turner	1 en 2,500 nacidos vivos del sexo femenino.
Síndrome XXX	1 en 800 nacidos vivos del sexo femenino.

cromosomas de la especie humana fue conocido con precisión.²

Una vez establecido definitivamente que las células somáticas del hombre tienen 46 cromosomas la significación clínica y biológica del descubrimiento

Por lo que se refiere a los abortos espontáneos del primer trimestre, el análisis cromosómico ha demostrado que por lo menos 25% tienen como causa una anomalía cromosómica⁷ y en algunos estudios el porcentaje se eleva hasta 40%.⁸

No es posible en este simposio hablar de todas las anomalías cromosómicas descritas y responsables de síndromes clínicos bien definidos pero sí me

¹ Presentado en el simposio sobre "Genética y Patología", en la sesión ordinaria del 5 de julio de 1967.

² Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional, Instituto Mexicano del Seguro Social.

permite presentar algunos aspectos representativos de la experiencia adquirida en el campo de la citogenética durante los dos últimos años de trabajo.

ANORMALIDADES DE LOS AUTOSOMAS

Por lo que se refiere a las anomalías numéricas de los autosomas, hay que hacer notar que sólo se han encontrado tres trisomías compatibles con la vida: la trisomía G_1 o trisomía 21, la trisomía D_1 o trisomía 13-15 y la trisomía E_1 o trisomía 17-18.

Las anomalías estructurales de los autosomas descritas en la especie humana y compatibles con la vida son, en términos generales, menos graves en sus manifestaciones clínicas que las trisomías autosómicas, en particular por lo que se refiere a las anomalías por pérdida de alguna porción de material genético. Las translocaciones de los autosomas representan morfológicamente cambios estructurales de los cro-

mosomas, pero desde el punto de vista del contenido de material genético deben ser consideradas como trisomías y las manifestaciones clínicas corresponden, de hecho, a los síndromes descritos para cada una de las trisomías regulares en particular.

Trisomía 21, trisomía G_1 o síndrome de Langdon Down. Es sin duda el síndrome por anomalía cromosómica más frecuente y posiblemente la más común de todas las malformaciones congénitas. Los estudios efectuados hasta ahora indican que la frecuencia del síndrome de Langdon Down es del orden de 1 en 700 en las poblaciones de origen caucásico y no se han encontrado diferencias considerables en la frecuencia dentro de otros grupos de poblaciones (Tabla 1).

Las especulaciones sobre la etiología del síndrome de Down terminaron cuando Lejeune, en 1959,⁹ descubrió que el número modal de cromosomas en estos pacientes es de 47, siendo el

TABLA 1

FRECUENCIA DEL SÍNDROME DE LANGDON DOWN AL NACIMIENTO

No. de casos	Nº de nacimientos	Frecuencia	Autores	Lugar
6	3,818	1/636	1933—Jenkins	Chicago
18	13,964	1/776	1937—Malpas	Liverpool
32	27,931	1/873	1950—Parker	Washington, D. C.
130	67,645	1/520	1951—Hug	Zurich
107	71,521	1/666	1951—Carter y McCarthy	Londres
52	39,788	1/765	1953—Oster	Copenhague
1,134	780,168	1/688	1962—Collman y Stoller	Victoria, Australia
—	—	1/785	1962—Schull y Neel	Hiroshima y Nagasaki
—	—	1/478	1962—Wagner	Honolulu
—	—	1/574	1962—Jaworska	Polonia
—	25,000	1/526	1964—Stevenson	México, D. F.

cromosoma extra uno que identificó como correspondiente al número 21.

Aunque la trisomía regular con 47 cromosomas es el cariotipo más frecuentemente encontrado, no es el único, aunque todos ellos tienen como denominador común la presencia por triplicado de material genético de uno de los cromosomas 21.

La frecuencia de los diferentes cariotipos en el síndrome de Down se presenta en el siguiente cuadro en el que se incluyen los casos estudiados en nuestro medio (Tabla 2).

cariotipo es posible impartir consejo genético, el cual es distinto en cuanto a riesgos de tener hijos afectados en los casos de trisomía G regular y en las distintas translocaciones.

En el caso de trisomía 21 regular, el riesgo para una pareja de tener otro hijo afectado es el mismo que en la población general, tomando en consideración determinados factores que intervienen influyendo en el mecanismo de no separación, fundamentalmente, edad materna.

En los casos de que el paciente sea

TABLA 2
TIPOS DE TRISOMIA 21
FRECUENCIA Y ESTADÍSTICA GENERAL

Autor	Año	Número de casos	Trisomía 21 regular	Translocación D/G	Translocación G/G	Otros
Benirschke	1963	73	72	1	—	—
Grouchy	1963	52	50	—	2	—
Hamm	1963	31	29	1	1	—
Hayashi	1963	79	74	3	—	2 Mosaicos
Makino	1963	64	63	1	—	—
Mellman	1963	16	12	2	—	2 Mosaicos
Palmer	1963	17	17	—	—	—
Inst. Progenese	1963	111	108	3	—	—
Robertson	1963	35	31	1	3	—
Sergovich	1963	174	165	5	4	—
Hospital de Pediatría, C.M.N. I.M.S.S.	1967	66	57	4	2	3 Mosaicos
<i>Total:</i>		718	678 (94%)	21 (3.3%)	12 (1.6%)	7 (1%)

La determinación del tipo de cariotipo responsable de cada caso de síndrome de Down en particular no sólo tiene valor académico sino que es de aplicación práctica inmediata. En efecto, sólo en base al conocimiento del

síndrome de Down por translocación 21/15 ó 21/22 y alguno de los progenitores portador de la translocación, los riesgos para cada embarazo son 25% normales, 25% afectados, 25% portadores de la translocación pero fenotí-

picamente sanos y 25% productos no viables.

Cuando el enfermo tiene una translocación 21/21 y alguno de los progenitores es portador de la misma translocación, el 50% de los productos serán enfermos y el 50% abortos.

Síndrome "du cri du chat". Descrito por Lejeune y col.¹⁰ se caracteriza desde el punto de vista citogenético por la pérdida de una porción de los brazos cortos de un cromosoma 5 y desde el punto de vista clínico por retraso en el crecimiento y desarrollo, retraso mental profundo y lo más característico es el tono del llanto que recuerda al maullido del gato y de ahí su nombre. Otros signos son microcefalia, hipertelorismo con epicanto y micrognatia.

En el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional se ha estudiado una familia en la cual los dos únicos hijos vivos tienen el síndrome del "cri du chat" y hay antecedentes de varios abortos, lo que sugiere la posibilidad de que alguno de los progenitores sea portador de una translocación. Sin embargo, los cariotipos del padre y de la madre fueron normales, lo que puede deberse a que exista un mosaico en las células gonadales y de otros tejidos no estudiados.

ANORMALIDADES DE LOS GONOSOMAS

En los albores de los estudios cromosómicos en los seres humanos, se pensó que las anomalías de los cromosomas sexuales permitirían separar de manera precisa algunas entidades

clínicas como el síndrome de Turner, el síndrome de Klinefelter y el hermafroditismo verdadero. Pero cuanto más se avanza en el estudio citogenético y más casos se describen, mayor ha sido el número de genotipos y fenotipos diferentes en distintas combinaciones para una misma entidad clínica lo que ha dado lugar a confusión y a la imposibilidad de intentar siquiera el clasificar las diferentes anomalías de los cromosomas sexuales. Sin embargo, gracias a la experiencia adquirida hasta la fecha, se pueden distinguir 6 grupos de cuadros clínicos en relación con los gonosomas involucrados:

1. Disgenesia gonadal con fenotipo masculino (síndrome de Klinefelter y sus variedades).
2. Disgenesia gonadal con fenotipo femenino (síndrome de Turner y sus variedades).
3. Hermafroditismo verdadero.
4. Trisomía X.
5. Dobles trisomías.
6. Tetrasonía y pentasonía X.

Nos limitaremos a hablar de los dos primeros grupos.

Disgenesia gonadal con fenotipo masculino (síndrome de Klinefelter). En 1942, Klinefelter y col.¹¹ describieron un síndrome en hombres postpúberes que consistía en: testículos pequeños con hialinización de los túbulos, azoospermia, ginecomastia, altas concentraciones de gonadotropinas y bajas concentraciones de 17 cetosteroides en orina. Años más tarde, Bradbury y col.¹² y Flunkett y col.¹³ encontraron núcleos

con cromatina sexual en los tejidos de los individuos con este síndrome. Desde entonces todos los individuos con disgenesia testicular bilateral, microorquidismo primario y cromatina sexual postiva han tenido un complemento cromosómico XXY o alguna de sus variantes (Tabla 3).

disminución del vello abdominal y facial, oligospermia, infertilidad, pene pequeño, próstata pequeña, deficiencia mental, trastornos psíquicos y habitus eunucoide. Si analizamos estos signos, fácilmente nos percatamos que la mayoría son atribuibles a la disfunción gonadal. En el niño, que es por definición

TABLA 3
ANORMALIDADES NUMERICAS DE LOS CROMOSOMAS SEXUALES
ASOCIADAS A DISGENESIA GONADAL CON FENOTIPO MASCULINO
(SÍNDROME DE KLINEFELTER)

<i>Síndrome clínico</i>	<i>Constitución cromosómica</i>	<i>Cromatina sexual</i>	<i>Fenotipo</i>
S. de Klinefelter	47 (XXY)	+	Masculino
" " "	48 (XXXXY)	++	"
" " "	49 (XXXXXY)	+++	"
" " "	48 (XXYY)	+	"
" " "	47 (XYY)	—	"

ANORMALIDADES POR MOSAICO DE LOS CROMOSOMAS SEXUALES
ASOCIADAS A DISGENESIA GONADAL CON FENOTIPO MASCULINO

<i>Síndrome clínico</i>	<i>Constitución cromosómica</i>	<i>Cromatina sexual</i>	<i>Fenotipo</i>
Variante de síndrome de Klinefelter	46/47 (XX/XXY)	+	Masculino
Variante de síndrome de Klinefelter	46/47 (XY/XXY)	— o +	"
Variante de síndrome de Klinefelter	48/49 (XXXXY/XXXXXY)	++ o +++	"

La semejanza del síndrome clínico en todos los casos enumerados en el cuadro anterior parece demostrar que, sin importar cual sea la constitución cromosómica precisa, el común denominador XXY es, básicamente, el responsable de la disgenesia testicular.

En el adulto el signo clínico más constante en el síndrome de Klinefelter es el microorquidismo primario. Otros signos frecuentemente encontrados, pero no constantes, son: ginecomastia,

hipogonadal, en la mayor parte de los casos no encontramos esta sintomatología y las características clínicas del síndrome por anomalía en el número de gonosomas en el prepúbere con fenotipo masculino son de acuerdo a nuestra experiencia: criptorquidia uni o bilateral, a veces malformaciones de los genitales externos, anomalías del esqueleto y cardiopatía congénita. Algunas características como deficiencia mental y probablemente los trastornos

psíquicos, son comunes en el niño y en el adulto.

DESCRIPCIÓN DE UN CASO CLÍNICO XXXXY

G.A.E. de tres años de edad. La inspección general revela talla y maduración aparentemente inferiores a las habituales para la edad cronológica. Microcefalia y estrabismo. Tórax en quilla, limitación de los movimientos de supinación y pronación del antebrazo derecho más allá de 60 grados por sinostosis radiocubital, rigidez de las articulaciones interfalángicas con aspecto artrogrifósico, pie equino varus aducto derecho. Soplo cardíaco holosistólico, hipertrofia biventricular, pedículo vascular ancho y aumento de la vascularidad en los hilios. Pene y testículos pequeños. Coeficiente intelectual de 50 puntos y el E.E.G. sugiere atrofia del hemisferio cerebral derecho y actividad anormal en el hemisferio cerebral izquierdo. El frotis de células obtenidas por raspado de mucosa bucal mostró cromatina sexual positiva con tres cromatinas sexuales en el interior del núcleo. En el cultivo de leucocitos de sangre periférica se observaron 39 metafases dispersas en las cuales el número modal de cromosomas fue de 49 y el complemento cromosómico 44/XXXXY. El 4% de las mitosis observadas correspondían a endoreduplicaciones.

Disgenesia gonadal con fenotipo femenino (síndrome de Turner). Turner¹⁴ describió un síndrome en mujeres de edad postpuberal caracterizado por infantilismo sexual, baja talla, cuello alado (pterygium colli) y cubitus valgus. Albright y col.¹⁵ encontraron elevada la excreción de gonadotrofinas en la orina de estas pacientes. Desde el punto de vista histológico el trastorno más evidente radica en las gonadas ya que en el lugar donde habitualmente se encuentran los ovarios, sólo se

hallaba tejido acintado de estroma y sin células germinales.¹⁶ El resto de los genitales, tanto internos como externos son normales, aunque después de la pubertad estas estructuras permanecen infantiles. En la inmensa mayoría de los casos hay amenorrea y los caracteres sexuales secundarios no se desarrollan con excepción del vello axilar que es escaso. Invariablemente los individuos con este síndrome son de baja talla y presentan gran variedad de malformaciones congénitas entre las que se encuentran, con más frecuencia: pterygium colli, tórax en forma de escudo o concha, linfedema en los primeros meses de vida especialmente en los miembros inferiores, coartación de aorta u otras malformaciones del corazón y de los grandes vasos, braquidactilia e hipoplasia de las uñas.¹⁷

Desde el punto de vista de estudios citogenéticos, en el 80% de los casos la cromatina sexual es negativa y el complemento cromosómico XO cuando la población analizada está formada por adultos y el resto de los casos corresponden a otras anomalías del cromosoma X y pueden ser cromatina negativos o positivos.

El diagnóstico de disgenesia gonadal con fenotipo femenino, como en el caso del síndrome de Klinefelter, es evidente después de la pubertad por las manifestaciones clínicas de hipogonadismo aunado a las malformaciones congénitas. Pero en las niñas el diagnóstico clínico no puede basarse en los hallazgos de hipogonadismo y se sospecha fundamentalmente por baja talla, malformaciones congénitas ya descritas para

el adulto y en los recién nacidos por peso y talla menores que los correspondientes al tiempo de gestación y linfedema congénito del dorso de los pies. Por otra parte, la cromatina sexual negativa confirma el diagnóstico pero una cromatina sexual positiva no lo excluye en particular en el grupo de pacientes desde el nacimiento hasta los 17 años, ya que de acuerdo con nuestra experiencia si bien el grupo XO es el más frecuente, el grupo formado por todo el conjunto de otras anomalías cromosómicas del cromosoma X es por lo menos tan frecuente como el primero (Tabla 4).

De los 19 casos estudiados nos pa-

rece de interés describir un mosaico XO/XY.

Hasta 1965 se habían descrito 22 casos con este cariotipo. De los 23 descritos (incluyendo el caso que hoy se presenta), 17 habían crecido como mujeres y 6 como hombres. Y es en este tipo de mosaicos en los que Sohval¹⁸ ha propuesto el nombre de "disgenesia gonadal mixta", en donde el vocablo "mixto" refleja la coexistencia de formas diferentes de gonadogénesis deficiente en un mismo individuo.

DESCRIPCIÓN DE UN CASO CLÍNICO
DE MOSAICO XO/XY

L. T. L. de 12 años de edad. El motivo por el que acude a la consulta, es

TABLA 4

DISGENESIAS GONADALES CON FENOTIPO FEMENINO. COMPLEMENTOS
CROMOSOMICOS EN UN GRUPO DE PACIENTES DE EDAD ENTRE
EL NACIMIENTO Y LOS 17 AÑOS

Caso	Meses		Cariotipo*	Cromatina	Observaciones
	Años	Meses			
A.C.G.	3	6	XO	Negativa	
A.M.F.	16		XX/XO	Positiva	
C.S.L.	2	11	XO	Negativa	
C.G.I.	14		XO	Negativa	
D.F.S.	17		Xx	Positiva	Pérdida de los brazos cortos de un X.
G.A.R.M.	14		XO/XX/XXX	-/+ / ++	
H.L.M.S.		2	XO	Negativa	
L.T.L.	14	7	XO/XY	Negativa	
L.G.C.S.	16		XX ₁	Positiva	Isocromosoma de los brazos largos.
M.G.Y.	16		XO/XX	Positiva	
M.G.N.E.	16		XO/XY	Negativa	
O.P.R.	2	10	XO	Negativa	
O.M.L.	7		XO	Negativa	
S.Ch.B.	14		XO/XX ₁	Negativa	Mosaico XO/X isocromosoma de los brazos largos.
V.M.L.	10		XO	Negativa	
H.G.O.	16		XO	Negativa	
H.V.A.M.	11		XO/XX	Positiva	
L.B.E.M.	5		XO/XX	Negativa	
M.P.T.	17		XO	Negativa	

talla baja y ausencia de menarquia. A la exploración: Talla de 130 cm., ausencia de desarrollo mamario, vello en pubis grueso y rizado con discreta hipertrofia de clitoris y labios menores y mayores de aspecto rugoso. Abundante vello generalizado en todo el cuerpo pero más evidente en cara externa de muslos y en axilas. Esbozo de cuello a'ado, cubitus valgus. Coeficiente intelectual verbal 87 e intelectual de ejecución 71. La cromatina sexual fue negativa en las células de la mucosa bucal. En el cultivo de leucocitos de sangre periférica se analizaron 91 metafases, en 36 de las mitosis el número modal de cromosomas fue de 45 con complemento gonosómico XO y en 52 el número modal de cromosomas era de 46 con gonosomas XY. En el transcurso de los meses siguientes hubo franco aumento de todos los signos de virilización: abundante vello con distribución masculina, aumento de la rugosidad y pigmentación de los labios mayores, voz ronca y a la laparotomía exploradora se encontró lo siguiente: gonada izquierda muy pequeña de consistencia dura. La gonada derecha de tamaño ligeramente menor que lo normal. Utero hipoplásico. Microscópicamente el tejido ovárico estaba formado por estroma y el resto del tejido gonadal correspondía a estructuras mixtas con imagen compatible con tejido tumoral. El diagnóstico histopatológico fue de gonadoblastoma bilateral en gonadas disgenéticas.

El establecer el diagnóstico preciso de los mosaicos XO/XY tiene importancia médica ya que hay evidencia de que las estructuras gonadales de los individuos con este patrón cromosómico pueden tener actividad androgénica al llegar a la pubertad y, además, porque las gonadas disgenéticas pueden ser el lugar de formaciones tumorales.¹⁹

REFERENCIAS

1. Arnold, J.: *Beobachtungen über Kerntheilungen in den Zellen der Geschwülste*, Virchows Arch, 78: 279, 1879
2. Tjio, J. H., y Levan, A.: *The chromosome number of man*, Hereditas, 42: 1, 1956.
3. Lejeune, J., Gautier M., y Turpin, R.: *Etude des chromosomes somatiques de neuf enfants mongoliens*, C. R. Acad. Sci. 248: 1721, 1959.
4. Maclean, N., Harnden, D. G., Court-Brown, Bond, J., y Mantle, D. J.: *Sex-chromosome abnormalities in newborn babies*, Lancet, 1: 286 1964.
5. Marden, P. M., Smith, D. W., y MacDonald, M. J.: *Congenital anomalies in the newborn infant, including minor variations. A study of 4412 babies by surface examination for anomalies and buccal smear for sex chromatin*, J. Pediatrics, 64: 357, 1964.
6. World Health Organization: Technical report series No. 282, *Human Genetics and Public Health, Second report of the WHO Expert Committee on Human Genetics*, Geneva, 1964.
7. Jacobson, C. B. y Barter, R. H.: *Some cytogenetic aspects of habitual abortion*, Amer. J. Obstet. Gynec. 97: 666, 1967.
8. Waxman, S. H., Arakaki, D. T., y Smith, J. B.: *Cytogenetics of fetal abortions*, Pediatrics, 39: 425, 1967.
9. Lejeune, J., Turpin R., y Gautier, M.: *Le mongolisme maladie chromosomique (trisomie)*, Bull. Acad. Nat. Med. 143: 256, 1959.
10. Lejeune, J., Lafourcade, J., Grouchy, J. de Berger, R., Gautier, M., Salmon, Ch., y Turpin R.: *Délétion partielle du bras court du chromosome 5. Individualisation d'un nouvel état morbide*, Sem. Hosp. Paris. 40: 1069, 1964.
11. Klinefelter, H. F., Reifenstein, E. C., y Albright, F.: *Syndrome characterized by gynecomastia, aspermatogenesis without aleydigism, and increased excretion of follicle stimulating hormone*, J. Clin. Endocrinol. 2: 615, 1942.
12. Bradbury, J. T., Bunge, R. G. y Bobcabella, R. A.: *Chromatin test in Klinefelter's syndrome*, J. Clin. Endocrinol. Metab., 16: 689, 1956.
13. Plunkett E. R., y Barr, M. L.: *Testicular dysgenesis affecting the seminiferous tubules principally with chromatin positive nuclei*, Lancet, II: 853, 1956.
14. Turner, H. H.: *A syndrome of infantilism congenital webbed neck and cubitus valgus*, Endocrinology 23: 566, 1938.
15. Albright, F., Smith P. M., y Fraser, R.: *A syndrome characterized by pri-*

- mary ovary insufficiency and decreased stature. Amer. J. Med. Sci. 294: 625, 1942.
16. Wilkins, L.: *The diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence*, 2a. ed. Springfield, Charles C. Thomas, 1957.
17. Haddad, H. M. y Wilkins, L.: *Congenital anomalies associated with gonadal aplasia*. Pediatrics, 23: 885, 1959.
18. Schval, A. R.: "Mixed" gonadal dysgenesis; A variety of hemaphroditism. Amer. J. Hum. Genet. 15: 155, 1963.
19. Teter, J. A., y Tarlowsky, R.: *Tumors of the gonads in cases of gonadal dysgenesis and male pseudohermaphroditism*. Amer. J. Obst. Gynec. 79: 321, 1960.

IV

VARIACION, POLIMORFISMO, MUTACION Y PATOLOGÍA¹DR. MARIO SALAZAR MALLÉN²

TENEMOS noticias de que desde el inicio de la civilización los hombres se preocuparon por precisar las diferencias entre los miembros de nuestra especie. En el código de Hammurabi, por ejemplo, se establece con nitidez la distinción ante la ley entre los nobles, los ciudadanos y los esclavos, en Egipto, y en los frescos encontrados en las paredes de las tumbas se va todavía más lejos, expresando los diferentes rasgos físicos entre los individuos pertenecientes a las diferentes nacionalidades; pero mientras que en el primer caso las distinciones se fundaban en la diferencia de clase social, puntualizaba en el segundo rasgos biológicamente determinados, es decir, independientes de la estructura de la sociedad.

En la Biblia existe desde el Génesis

una división, fundamental todavía desde el punto de vista contemporáneo, o sea la del hombre amado por Dios, el justo personificado por Abel y la del condenado por el destino a la maldad, cuyo modelo fue Caín.

Los griegos, según puede leerse claramente en Herodoto, mantenían la idea de la división de la humanidad según los diferentes ideales de los pueblos, otorgándose una conducta superior y fundamentalmente distinta de la de los bárbaros. El prototipo del griego era en el tiempo de las guerras médicas, el del ciudadano amante de la libertad, respetuoso de sus leyes y ansioso de acercarse a la virtud y a la belleza, en contraste con el tirano bárbaro, enemigo de la razón y partidario de la fuerza bruta.

Pero ya desde Homero y después con Hipócrates se planteó el problema de las diferencias innatas de temperamento, el de la influencia de los rasgos ad-

¹ Presentado en el simposio sobre "Genética y Patología", en la sesión ordinaria del 5 de julio de 1967.

² Académico titular. Laboratorio de Investigaciones Inmunológicas, Secretaría de Salubridad y Asistencia.

quiridos sobre los materiales hereditarios, como en el caso de los "macrocéfalos" y el de la predisposición morbosa según el hábito, la geografía, el clima, los vientos y la composición de las aguas. ¿No expresaban los hiperbóreos con su color pálido su vida en bosques poco luminosos? ¿Y no mantenían los justos etíopes el tono oscuro de su tez a favor de su exposición al sol ardiente de África?

Se comprende que durante la Edad Media se mantuvieran estratificadas las estructuras morales y sociales derivadas de las Escrituras e interpretadas por los padres de la Iglesia, conservando congeladas por los divinos designios las categorías de los príncipes, los nobles, los siervos y los villanos, y a un nivel supranacional, la de los creyentes, de los herejes y la de los infieles; pero tocó a los hombres del Renacimiento al reclamar el uso de la razón con fines prácticos, iniciar la revolución ideológica que plasmaría en Inglaterra con el movimiento hacia la igualdad social: cuando Adán y Eva estaban en el Paraíso, decía John Ball ¿quién era el noble y quién el plebeyo? grito cuyo eco recogerían los pensadores de las ciudades libres de Italia y después, los franceses de los tiempos de la Ilustración, proclamando como un ideal sostenido frente a las diferencias mantenidas por los prejuicios, el fanatismo y la estupidez, la igualdad de los hombres.

Las bases científicas de la desigualdad biológica fueron sentadas hace un siglo por Gregorio Mendel y por Carlos Darwin. El primero lo hizo logrando

la demostración experimental de la transmisión de los materiales hereditarios como unidades independientes y susceptibles de infinita y diversa expresión mediante su repetida combinación y recombinación (añén de su posible mutación, descubierta una generación más tarde por De Vries) y el segundo precisando como causa de la evolución de las especies la variación y la selección natural.

En nuestro tiempo se acepta como axiomática la aseveración de que no hay dos individuos iguales y se conoce, además, la naturaleza de las diferencias entre las personas. Sabemos, en efecto, que la desigualdad entre los hombres tiene en principio como sustento su diferente composición química, misma que depende de la actividad de la infinidad de enzimas que sintetizan las proteínas, y otras moléculas de naturaleza orgánica cuyo conjunto hace al organismo, y las que, a su vez, y por estar compuestas de cualquiera de los veinte aminoácidos que se encuentran en el protoplasma en diferentes proporciones y adoptando distintas configuraciones, son el producto de cuando menos veinte (tal vez 64, como límite) factores codificadores, desiguales según el trío de bases que los forman bajo el mando de los codones que están en la maraña de los ácidos nucleicos.

Como excepciones a la regla que venimos sosteniendo se menciona el caso de los gemelos monocigotos, pues en éstos la pareja contiene materiales derivados del mismo huevo e independientemente del testimonio de la apariencia según la vista, la composición química

de su sangre, juzgada determinando los grupos sanguíneos, es siempre igual, como puede verse en la Tabla 1, tomada del libro de Race y de Sanger.¹

TABLA 1
PROBABILIDAD DE GEMELISMO DICIGOTO (Inglaterra)

Probabilidad inicial	2.3333
Parecido en sexo	0.5000
Parecido en ABO	0.4824
Parecido en MNS	0.4176
Parecido en P	0.4176
Parecido en Rh	0.5400
Parecido en Lutheran	0.9614
Parecido en Kell	0.5448
Parecido en Lewis	0.8681
Parecido en Duffy	0.6319
Parecido en Kidd	0.5638
Prbabilidad total relativa	0.0117

(Smith y Penrose)

Más interesante todavía es la muy semejante predisposición de estos individuos a las infecciones, lo cual se comprueba en el esquema sobre el desarrollo de la tuberculosis tomado de Mather² y sorprendente, pero no inesperadamente, en su comportamiento mental juzgado a partir del estudio realizado en 1929 por el profesor Lange³ y del cual y en pocas palabras se desprenden los siguientes conocimientos:

Lange, con la ayuda del Ministerio de Justicia de Bavaria, estudió todos los casos a su alcance de gemelos con el mismo sexo y uno de los cuales cuando menos tenía antecedentes criminales, verificando mediante la inspección y pruebas psicológicas el comportamiento de la pareja, en comparación con 428 hermanos criminales pero no gemelos.

Los gemelos pudieron clasificarse en dos grupos; en el primero se diagnos-

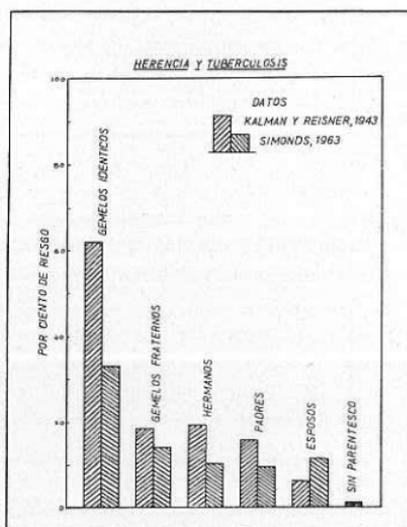


FIGURA 1

ticó gemelismo con digocigotismo y doce de las 17 parejas coincidieron en criminalidad. Tratándose de las 13 parejas de gemelos idénticos se observó, haciendo contraste con las anteriores, una coincidencia de criminalidad en 10 de ellas y todavía más, se comprobó la tendencia en cada par al mismo tipo de delito. El detalle de este interesante estudio puede verse en la Tabla 2.

TABLA 2
CRIMINALIDAD Y DESTINO
Lange, 1929

	Gemelos	
	Dicigotos 16 × 2	Monocigotos 13 × 2
Criminalidad	1 pareja	16 parejas
No criminalidad	15 parejas	6 parejas
		(1 de los 6 criminal)

Cuando no se trata de gemelos monocigotos la desigualdad es tan evidente como importante, pues aun en el caso de los hermanos el reparto del material hereditario de cada uno de los progenitores se reparte al azar, con el resultado de que a partir del número diploide de 46 cromosomas llega a hacer el gameto 1 de las 2^{23} posibles combinaciones de los primeros (un poco más de ocho millones), aunque también debe aclararse que dentro de tan elevado número de posibilidades el genoma conserva idénticos los genes que son característicos de la especie.

En el caso de las subespecies o razas humanas nos enfrentamos a poblaciones relativamente aisladas en el mismo habitat y que disfrutan en comparación con otras de una mayor uniformidad de sus componentes hereditarios.

Así y por definición, todos los negros poseen los genes determinantes del color oscuro de la piel y del cabello rizado, mismos que no existen en los caucásicos, quienes sí tienen en fuerte proporción los factores determinantes del cabello y de los ojos claros, mientras que los mongoles llevan a su vez en su genoma los elementos que determinan el desarrollo del cabello lacio y la especial configuración del párpado superior (pliegue mongólico), y así sucesivamente. En estos casos las diferencias perceptibles a simple vista revelan sólo algunas variaciones en el genotipo detrás de las cuales indudablemente existen otras más que no por ser menos perceptibles o casi imperceptibles han de tener menos importancia.

En este último caso y escogiendo di-

ferencias de la composición química genéticamente determinadas, tenemos el caso de los antígenos de grupo sanguíneo, algunos de los cuales son característicos o aun exclusivos de tales o de cuales razas.

TABLA 3
GRUPO SANGUINEO Y RAZA

Carácter	Raza
V +	Negra: 18 - 25 × 100 Blanca: 4.9 × 1000 Negra: 7 - 22 × 100
Hu	Negra: 7 - 22 × 100 Blanca: excepcional
He	Negra: 2.7 × 100 Blanca: ausente
Di +	Indígenas: 200 - 36% Negros y blancos: 0
cde/cde	Indígenas mexicanos: 0 Chinos, japoneses: 0 Caucásicos: 15 × 100
A ₂	Blanca: 9 × 100 Indígenas: 0

Véase en la Tabla 3 cómo los aglutinógenos Hu+ y He+ sólo existen en los negros, siendo casi exclusivo de los mismos el factor V+. En los mongoles es característica aunque no universal, la presencia del aglutinógeno Di+ y la ausencia del complejo génico "cde" (carácter Rh negativo) mientras que los caucásicos son ricos en el último y también en el factor A₂.⁴

¿Qué tan parecidos son entre sí nuestros indígenas? La respuesta habitual a esta cuestión es la de que nos "pare-

ce" que todos son iguales por que no sabemos notar los rasgos individuales, pero en realidad y como podía preverse recordando la gran mezcla de razas que los mestizos tenemos, el indígena es mucho más homogéneo que nosotros y su homogeneidad puede hasta cierto punto medirse examinando el comportamiento de elementos que se manifiestan con independencia de la influencia de la alimentación y del ambiente como son los aglutinógenos de grupo sanguíneo.

TABLA 4
PARECIDO DE INDIGENAS Y
DE MESTIZOS

Sistema	Ineficiencia	
	Huastecos	México, D. F.
ABO	100 %	44.52%
MN	77.66%	43.58%
S	51.26%	50.02%
D (Rh +)	93.32%	83 01%

Véase en la Tabla 4 la comparación de "parecidos" (expresados como fracaso para distinguirlos estudiando la aglutinación específica de sus hemáties) entre los huastecos y los habitantes de la ciudad de México, mediante el estudio de sus aglutinógenos ABO, MN, S y D (Rh +). Como la totalidad de los 52 indígenas que examinamos fueron O la determinación de este carácter resultaría inútil para individualizarlos, pero el mismo estudio realizado con los habitantes de nuestra ciudad tendría éxito en aproximadamente la mitad de los casos; no servirían de mucho con el mismo propósito y en el mismo grupo indígena los aglutinógenos "D" (del sistema Rh) y MN, pero tra-

tándose del "S" los fracasos alcanzarían aproximadamente a la mitad, comportándose este antígeno semejantemente en los indígenas y en nuestros conciudadanos.

Lo anterior puede tener significado desde el punto de vista patológico, pero este último es sobre todo evidente cuando se hacen en diferentes razas y en diversas zonas geográficas, determinaciones de otros compuestos químicos como es el caso de las hemoglobinas y de algunas enzimas, como la 6-glucosafosfato-deshidrogenasa. Pero cualquiera que sea el grado de homogeneidad de un grupo, si se estudian un número suficientemente variado de caracteres hereditarios sus componentes resultan con diferencias de comportamiento cuyo significado puede o no ser abiertamente patológico.

Algunas de las precitadas desigualdades tienen de particular su frecuencia relativamente elevada y la constancia de sus proporciones, sostenida siguiendo la ley de Hardy-Weinberg, fenómeno que se conoce desde Ford⁵ con el nombre de polimorfismo. En otra ocasión me tocó examinar algunos ejemplos interesantes sobre este particular⁶ y ahora sólo insistiré en recordar las dos diferentes situaciones de predisposición a la enfermedad explicables por el polimorfismo de grupo sanguíneo (sistema ABO), pero en las que la primera no es la causa del segundo, y el de la deficiencia de 6-glucosafosfato-deshidrogenasa en función del paludismo, ejemplo en el cual el último es probablemente el factor mantenedor del equilibrio genico.

de la infección por *Onchocerca volvulus*, en la que por razones que han sido expuestas en una publicación anterior⁷ y como puede verse en la Tabla 5, los

TABLA 5

DISTRIBUCION DE "O" y "A" EN
SANOS Y ONCOCERCOSOS

	Fenotipos	
	O	A
Oncocercosos observado.	121	56
esperado	134	43
No oncocercosos observado	189	43
esperado	176	55

individuos pertenecientes al grupo sanguíneo "A" resultan con una morbilidad significativamente más elevada, en comparación con los del grupo "O". Ahora bien, en el caso de esta parasitosis no hay influencia selectiva, ya que la oncocercosis no influye interesantemente sobre la fertilidad de los portadores de oncocerca, ni es tampoco factor de mortalidad.

El segundo ejemplo ha sido motivo de estudios muy importantes por parte de Motulsky y Campbell-Kraut⁸ quienes han dado pruebas con Allison⁹ del poder selectivo de este defecto en relación con la infección por *Plasmodium falciparum*.

Dicho de otro modo, el defecto genético predispone a la anemia y es, desde este punto de vista, adverso selectivamente hablando; pero su presencia altera el metabolismo del hematíe, disminuyendo su contenido en glutatión, sustancia que el plasmodium necesita para proliferar, siendo el resultado neto

de la interacción de ambos factores una ventaja que los individuos anormales disfrutaban en caso de sufrir la infección palúdica.

Visto el fenómeno en grandes grupos de poblaciones se verifica el mantenimiento de un estado de equilibrio génico, con la coexistencia de proporciones relativamente constantes del gene anormal y del normal. El carácter relativo de este balance está en las posibilidades de su ruptura, pues si, por ejemplo, se combate con éxito el paludismo, la deficiencia enzimática significará plenamente una desventaja, tendiendo el gene responsable de su expresión a desaparecer.

Otro elemento de variabilidad está en los casos de mutación génica, suceso ciertamente raro, pero cuyo acontecer es muy importante para comprender muchos aspectos de la patología de la herencia en particular y de la evolución en general.

El fenómeno que nos ocupa es seguramente poco frecuente y del orden del uno por 50,000 al uno por un millón de individuos y para cualquier codón. Se acepta que el cambio del material génico, por insignificante y raro que se le considere, tiene siempre cierto valor selectivo que es generalmente en sentido adverso, ya que supone una ruptura de equilibrio, con tendencia a la eliminación del mutante por contraselección.

En el caso del ser humano se ha descrito un caso de mutación verificada mediante la aparición de un producto "N", hijo de una madre "M", pero tratándose de rasgos patológicos este tipo de variación génica resulta indis-

cutible como se ve en los ejemplos de la hemofilia y de la acondroplasia.

Si sabemos el carácter adverso del gene hemofílico y la eliminación en cada generación del 20 al 30% de los factores defectuosos, podemos razonar siguiendo a Haldane¹⁰ y concluir que la frecuencia de nacimiento de hemofílicos, calculada para Londres, en de 35 a 175 por un millón de niños, solamente es explicable en virtud de la repetida aparición del mutante anormal (como fue el caso de la reina Victoria), ya que de no ser ello así tendría que aceptarse como punto de partida del estado actual de la situación una población masculina inglesa en los tiempos de la conquista normanda, afectada toda ella por la enfermedad.

Morch, citado por Mather,¹¹ ha estudiado con mucho cuidado en Dinamarca la mutación del factor responsable de la acondroplasia y sabiendo que los enanos acondroplásicos producen la quinta parte de hijos en comparación con los no acondroplásicos, concluye en que 8 de cada 10 individuos con el defecto son el resultado de una mutante, cifra de acuerdo con el estudio que se hizo de los antecedentes de los enanos de los que hablamos y que mostró que de cada 10 enfermos sólo 2 tenían un progenitor acondroplásico.

Los padecimientos producidos por mutantes génicas incluyen enfermedades tan importantes como son la diabetes, la oligofrenia fenilpirúvica, la epiloia, la corea de Huntington y muchos otros más e interesa saber que en algunos de estos casos (los de la diabetes y de la oligofrenia fenilpirúvica,

por ejemplo) el estado del equilibrio según la interacción de la mutación y de la selección ha sido roto en los últimos tiempos en favor de los individuos defectuosos, mediante el ensayo de medicamentos y de regímenes dietéticos capaces de corregir el resultado adverso de la perturbación metabólica.

Inherente resulta, pues, a nuestra biología, la diversidad y el cambio y es alentador saber que el velo de la ignorancia de los mecanismos involucrados en ambos procesos cede poco a poco ante los estudios llevados al cabo por los genetistas y por los químicos, dejándonos contemplar la perspectiva a un plazo que se antoja no muy largo, de la intervención de la ciencia en favor de una ventajosa manipulación de los materiales hereditarios y de una eugenesia positiva, ambas al servicio de una humanidad mejor.

REFERENCIAS

1. Race, R. R., y Sanger, K.: *Blood groups in man*, Oxford, Blakwell Scientific Publications, 1962.
2. Mather, K.: *Human diversity*, Edinburgo, Oliver & Boyd, 1964.
3. Haldane, J.B.S.: *The inequality of man*, London, Pelikan Books, 1937.
4. Mourant, A. E.: *The distribution of the human blood groups*, Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1954.
5. Ford, E. B.: *Genetics for medical students*, London, Methuen & Co, Ltd., 1948.
6. Salazar Mallén, M.: *La variación individual. Sus causas, algunas de sus consecuencias desde los puntos de vista biológico y médico*, Rev. Fac. Med. Mex., 5: 3, 1963.
7. Salazar Mallén, M., Escobar Gutiérrez A. y Calderón Manes, S.: *Relación entre los antígenos de grupo sanguíneo (Sistema ABO) y la infección por Onchocerca volvulus*, Rev. Inv. Salud Púb. Méx., 26: 1, 1966.

8. Motulsky, A. G., y Campbell-Kraut, J. M.: *Population genetics of glucose 6-phosphate dehydrogenase deficiency of the red cell*. Proc. of the Conf. on genetic polymorphisms and geographic variations in disease, Nueva York, Grune & Statton 1961.
 9. Allison, A. C.; y Clyde, D. F.: Brit. Med. J. 1:1346, 1961. Cit. por Motulsky, A. G. Proc. of the Conf. on genetic polymorphisms and geographic variations in disease. Nueva York, Grune & Statton 1961.
 10. Haldane, S.B.J.: Obra citada.
 11. Mørch, E. T.: 1941, *Chondrodystrophic dwarfs in Denmark*. En: Mather, K.: *Human Diversity*. Edinburgo, Oliver & Boyd, 1964.
-