

CONFERENCIA MAGISTRAL

ALCANCES Y PERSPECTIVAS DE LA GENETICA EN MEDICINA¹

JOSÉ LAGUNA²

LA ÚLTIMA DÉCADA ha sido testigo de avances sin paralelo en el campo de la genética; entre los descubrimientos más notables están los del modelo de Watsen-Crick para el ácido desoxirribonucleico (ADN) y el desciframiento del llamado código genético, o sea del mecanismo por medio del cual es posible "traducir" la información contenida en el ADN a la formación y síntesis de las proteínas, que son las determinantes de las características somáticas de todo individuo. Uno de los progresos más importantes se debió a las observaciones de Ingram hace menos de una década, al reconocer que en la hemoglobina anormal de los glóbulos rojos semilunares se substituye una molécula de ácido glutámico por una de valina; éste fue un hallazgo crítico, pues

se tuvo por primera vez la prueba química de que un suceso mutacional aislado podía causar una substitución en un aminoácido de una cadena peptídica, lo que provocaba la síntesis de una molécula protéica anormal, causa de la enfermedad humana. De manera indirecta esta observación apoyó, en el campo experimental, a la hipótesis de Beadle y Tatum, de "un gene, una enzima".

A partir de estos hechos, el campo se ha extendido en forma asombrosa; los estudios bioquímicos de los ácidos nucleicos y de las proteínas han llegado a permitir la formulación de los conceptos fundamentales para comprender lo que es un gene, cómo actúa y por qué puede cambiar, o sea por qué es capaz de sufrir mutaciones.

Podemos formular en la actualidad conceptos basados en pruebas experimentales, bien alejadas de los datos operacionales aparentes en los que se

¹ Presentada en las XI Jornadas Médicas Nacionales de la Academia Nacional de Medicina.

² Presidente de la Academia Nacional de Medicina.

basaba todo el conocimiento de la genética desde los tiempos de Mendel. Hasta ahora, así, el gene se consideraba como la unidad cromosómica de la herencia que se duplicaba de una manera precisa y exacta en cada división celular y que está sujeto a las leyes mendelianas, por lo que toca a sus características hereditarias; el gene, a su vez, determina la aparición de un carácter fenotípico, visible y específico; los genes pueden cambiar o mutar y con dicha mutación sobreviene una alteración del carácter fenotípico que se manifiesta en modificaciones aparentes, o en cambios de la conducta del individuo en que sobrevino la mutación. En la actualidad estos conceptos se pueden expresar en términos *moleculares*: el gene es una molécula de ADN formada por una doble hélice hecha por dos bandas cuyo esqueleto es una cadena de grupos de fosfato y de un azúcar alternados en la que se insertan, para unirse en el centro, cuatro bases distintas, dos de tipo purínico y dos de tipo pirimidínico. El gene debe sus peculiaridades al orden con el cual en un fragmento de ADN están acomodadas las bases citadas. La disposición de las bases es complementaria, ya que si en una banda existe una adenina, en la banda opuesta se presentará una timina; si en una banda hay una guanina, en la otra será una citosina con la que se aparee. Estas bases opuestas se unen por medio de fuerzas hidrofóbicas y de puentes de hidrógeno y ayudan así a sostener la doble hélice en forma estable. Es fácil comprender que la transmisión de célula a célula de la estructu-

ra del ADN se basa en la duplicación exacta de ambas bandas complementarias de manera que, al hacerlo así proporcionan a cada una de las dos células hijas una copia de la doble hélice original.

También en este mismo nivel molecular podemos visualizar ahora a una de las bandas de ADN que actúa como molde para la formación de otro tipo de molécula de ácido nucleico, en este caso ácido ribonucleico, el cual es de una sola banda y tiene la función de llevar la información codificada en el ADN del núcleo hacia el citoplasma para ser transformada en proteína; se trata del ARN mensajero. En el citoplasma se encuentran las "fábricas de proteínas" de las células, los ribosomas; allí se "lee" la información que lleva el ARN mensajero y se traduce a la secuencia de aminoácidos característica de toda proteína. El aminoácido no es acomodado directamente sobre la secuencia de nucleótidos que componen el ARN mensajero, sino que requiere la presencia de un "adaptador", una molécula que por un lado acomoda el ARN mensajero y, por otro, a los aminoácidos; este adaptador es el ARN de transferencia. Con todo este sistema es posible sintetizar las enzimas o las proteínas estructurales, unas dos mil o poco más entre ambas, presentes en cada célula de un ser humano. Como la actividad de las enzimas determina la producción de las sustancias metabólicas y las funciones de los tejidos y los órganos y su metabolismo, dichas enzimas fijan las características funcionales de

la célula y también, su aspecto morfológico y hasta su conducta.

Así la serie de complicados procesos que permiten traducir el genotipo (ADN) en el fenotipo (proteínas y moléculas pequeñas) se empieza a conocer con más detalle. Del mismo modo, reconocemos en términos moleculares el sentido de la mutación; se trata simplemente de que una base del ADN es reemplazada por otra distinta y al cambiar el código de traducción que introduce a un aminoácido, se reemplaza éste, en la cadena de la proteína, por uno distinto, lo que suele modificar, inactivar o hasta destruir la molécula formada, trátase de una enzima o de una proteína estructural.

Quizá uno de los conceptos más importantes que se hayan establecido con base en estos avances es el de que los principios y la naturaleza misma de la acción genética son esencialmente idénticos para toda forma de vida, para los animales y los vegetales, para los virus y para el hombre. En todos ellos existe el sistema de duplicación del ADN, de transcripción del mensaje al ARN de traducción a la síntesis de proteínas; lo que es más extraordinario, el código genético, piedra fundamental de la hipótesis, es decir, el orden de nucleótidos (en forma de tripletes) que corresponde a cada aminoácido es el mismo para todo ser viviente. De aquí la importancia que tienen los estudios que a veces nos parecen tan abstractos y lejanos sobre los asuntos genéticos en los colibacilos y los virus; en efecto, es posible predecir con toda confianza que, en la medida que podemos conocer la estructura

genética de los microorganismos y, lo que es más, en la medida que podemos cambiar dicha estructura (o manipularla, que sería el término correcto) podremos esperar en un día remoto modificar la genética de organismos multicelulares más complejos, inclusive del hombre.

No sólo en los aspectos bioquímicos estrictos ha habido extraordinarios avances; desde el punto de vista de los estudios citológicos, hematológicos y puramente clínicos también deben reconocerse espectaculares adelantos, entre los que sobresalen los siguientes hechos, de los cuales los dos primeros los incluimos por razones históricas:

1. El pediatra inglés Archibald Garrod, en 1908, describió cuatro cuadros clínicos de lo que él en forma precisa e inspirada denominó "errores congénitos del metabolismo", sentando las bases de la que cuarenta años después Beadle y Tatum llamarían la teoría de "un gene, una enzima".
2. Los estudios realizados a principios de siglo por Landsteiner al descubrir el sistema de grupos sanguíneos humanos de ABO constituyó en esencia, el reconocimiento de la existencia de rasgos polimórficos heredados en el hombre. Ciertamente que el daltonismo, la ceguera a los colores, polimorfismo hereditario simple, se había descubierto como tal desde tiempo atrás.
3. Se reconoció la participación del medio ambiente para determinar las manifestaciones genéticas; al

comprobar que la existencia de una hemoglobina anormal, la hemoglobina semilunar, que confería caracteres especiales a los glóbulos rojos, protegía contra el ataque del plasmodio del paludismo.

4. En 1956 se reconoció de modo definitivo que el complemento cromosómico de los hombres es de 46 cromosomas y apenas en 1959 Lejeune, pediatra parisiense, describió la trisomía del cromosoma 21 como ejemplo de la idiocia mongoloide, señalando así la existencia de cuadros clínicos causados por alteraciones en la constitución cromosómica.
5. En 1959, Ford descubrió el papel del cromosoma Y en la determinación del sexo en el hombre, al hacer un estudio de los cromosomas en las anomalías sexuales. Poco después, en 1961, se descubrió la inactividad genética relativa de uno de los dos cromosomas X presentes en la mujer.
6. Cerca de 1959, descubrieron Nowell y Hungerford una aberración cromosómica en un cuadro neoplásico en el hombre, en la leucemia mieloide crónica; se trata del llamado cromosoma Phi (de Philadelphia) que es en rigor un cromosoma 21 con supresión parcial de sus brazos largos que, de manera hasta ahora no explicada, acompaña sistemáticamente todos los casos típicos.
7. Se aplicaron los conceptos e hipótesis de Jacob y Monod, derivados de sus experimentos en bacterias, a la patología humana. De acuerdo

con estas ideas se acepta que existen genes estructurales que determinan directamente la organización molecular de las proteínas por ser los encargados de formar al ARN mensajero. Además, hay genes reguladores y genes operadores, los cuales influyen sobre la velocidad de la síntesis de proteínas por medio de componentes citoplásmicos intermediarios llamados represores. El gene operador es el que inicia la síntesis del ARN mensajero y probablemente representa el segmento inicial de los genes estructurales adyacentes que están bajo su control. Un operón es el conjunto de genes estructurales, a menudo encadenados y su gene operador correspondiente. El gene regulador determina la producción de represores, sustancias que pueden unirse de manera reversible con los genes operadores y permitir o no su funcionamiento.

De acuerdo con estos caracteres de los genes estructurales o de control se pueden tener dos tipos de mutaciones: las mutaciones de los genes estructurales que causan cambios en la estructura de una proteína determinada y las de los genes de control, que lo único que alteran es la velocidad del trabajo de uno o varios operones con sus correspondientes genes estructurales; en este caso no se afecta la estructura de la proteína o de las proteínas comprometidas, sino solamente la cantidad que se forma de ellas.

En las mutaciones de genes estructu-

rales se cambia el orden "normal" de los aminoácidos de una proteína, lo que puede hacerse por reemplazo, supresión o interrupción; muy a menudo la modificación está limitada a un aminoácido, como sucede con las numerosas variantes de hemoglobina; en otros casos la variación es tan grande, como sucede en unas formas anormales de hemoglobina-gamma y de substancias de grupo sanguíneo, que se considera necesaria la alteración de varios aminoácidos para explicar las modificaciones. Hay mutaciones tan profundas que pueden impedir por completo la síntesis de la proteína, la cual se detiene durante el proceso de su formación.

Las mutaciones que afectan a un gene de control se reconocen por medio del análisis cuantitativo que demuestre un aumento o una disminución o la ausencia completa de una enzima que, por otro lado, no tiene ninguna modificación estructural.

Se han reconocido mutaciones de control en patología humana para una diversidad de cuadros, algunos en los que la alteración es asintomática y otros en los que puede producir graves trastornos. Las listas recopiladas por Parker comprenden alteraciones en la producción de diversas proteínas plasmáticas, de hemoglobina, de las globulinas relacionadas con la coagulación, y diversas enzimas del metabolismo intermedio, especialmente de los carbohidratos, como las relacionadas con la galactosemia, las enfermedades glucogénicas, así como diversos trastornos del tipo del albinismo, la ictericia familiar

no hemolítica, la idiocia fenilpirúvica y otras.

Gran parte del interés en los estudios de genética se ha enfocado al reconocimiento de las enfermedades que, de modo obvio, se transmiten de padres a hijos, a menudo siguiendo las leyes de Mendel, manifestando de ese modo, su carácter congénito. Ciertos cuadros, a pesar de ser congénitos, pueden ser no hereditarios, como sucede con el citado mongolismo, por trisomía del cromosoma 21, en el que se reconoce una aberración cromosómica que pudo ocurrir durante las formaciones de los gametos o al principio de la formación del producto.

El número de "errores congénitos del metabolismo" crece constantemente; de las cuatro enfermedades descritas por Garrod, hemos pasado en el presente a una formidable colección de poco más de 120 cuadros clínicos, en los cuales se ha identificado plenamente el mecanismo de la anomalía, sea a nivel del bloqueo metabólico subyacente o a la alteración estructural producida por el defecto genético.

Las autoridades en el campo, sin embargo, señalan que esto no es sino una pequeñísima fracción del conjunto de enfermedades de características genéticas que potencialmente pueden afligir al hombre. Se han acuñado términos especiales para ellas; Horowitz les denomina *enfermedades somatogénicas* implicando que los trastornos se deben a modificaciones transmitidas de una célula a sus descendientes como consecuencia de mutaciones somáticas, es decir que han aparecido en células ya desarrolladas y no en las células germi-

nales, pero que son capaces de provocar la destrucción de la célula, o cambios estructurales y funcionales aparentes en las células hijas, con las consecuencias obligadas en los tejidos formados por ellas y hasta en el mismo individuo que las posee.

Estas mutaciones somáticas constituyen hoy por hoy, una de las teorías favoritas de diversos investigadores, para explicar cuando menos dos de los procesos que más afligen a la humanidad: el envejecimiento y el cáncer, y debemos considerarlas como uno de los campos de mayor interés y, por el momento de perspectivas más amplias, para el futuro. Un problema bien definido parece ser la implicación de los agentes mutagénicos; una teoría en boga es la de que las radiaciones —cósmicas o de otro origen— puedan ser las responsables, ya que estos agentes muestran por igual propiedades mutagénicas y aceleradoras del proceso de envejecimiento. Failla y Szilard emplean el término de “golpe”, para expresar una lesión hipotética —mutación mínima o pérdida cromosómica— que ocurre en una célula e inactiva todos los genes de un cromosoma de una célula somática. Una consecuencia de la alteración celular, recientemente señalada por Burnet es la de que siendo las nuevas células no homólogas estrictamente con relación a las anteriores, se pueden excitar respuestas autoinmunes de grado diverso, lo que explicaría la mayor frecuencia de las enfermedades autoinmunes con la edad.

Quedan, sin embargo, muchos problemas que resolver: ¿Cómo es posible que si los fenómenos autoinmunes aumentan con la edad, sean mucho más comunes

en las mujeres que en los hombres? ¿Por qué los individuos haploides y diploides, es decir homocigóticos o heterocigóticos envejecen o desarrollan tumores con la misma frecuencia? ¿Qué tienen que ver con estos procesos las radiaciones, agentes mutagénicos indudables, puesto que acortan la vida de los animales de experimentación y producen un aumento de las aberraciones cromosómicas en distintos tejidos?

La importancia de la genética en Medicina puede enfocarse, en la actualidad, desde un punto de vista práctico atendiendo a las necesidades de diagnóstico, pronóstico y tratamiento comunes a los actos médicos.

I. ASPECTOS DIAGNÓSTICOS

Además de los ya señalados procesos “somatogénicos” pendientes de una adecuada valoración, el estudio de las enfermedades de tipo genético o hereditarias se centra alrededor de los “errores congénitos del metabolismo” que, en la actualidad, se pueden clasificar como correspondiendo a uno de los siguientes tipos:

1. Falta de una sustancia de importancia fisiológica (carencia del factor antihemofílico o de la globulina gamma).
2. Disminución notable o ausencia de una actividad enzimática determinada (galactosemia por falta de galactosa-uridil transferasa; hemólisis por primaquina por falta de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa).
3. Presencia de una proteína anormal (hemoglobina S, semilunar).

4. Alteraciones en el transporte celular de una sustancia metabólica (cistinuria, por falta de reabsorción tubular de cistina, lisina, arginina y ornitina y formación de cálculos renales de cistina).

Es obvio que las consecuencias de estas alteraciones van a variar según la importancia de la vía afectada, el grado en que se ha establecido el bloqueo y la toxicidad de los metabolitos que se acumulan a consecuencia del bloqueo, de manera que se identifican diversas posibilidades:

- a) Trastornos asintomáticos, o sean variantes metabólicas que se descubren de modo accidental, como la pentosuria, la beta-aminobutírico aciduria u otras.
- b) Trastornos asintomáticos, excepto cuando sobrevienen circunstancias accidentales que los pongan de manifiesto, como la deficiencia de factores de coagulación puesta en evidencia por una herida; la presencia de colinesterasas atípicas que se manifestarían después del empleo de ciertos fármacos; la falta de globulina gamma que perturbaría los mecanismos de defensa en caso de infecciones microbianas; falta de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa que puede causar anemias hemolíticas consecutivamente a la administración de diversas medicinas.
- c) Trastornos que producen una sintomatología moderada pero que, si se toman las debidas precauciones dietéticas y médicas, no mo-

difican la actividad ni la supervivencia; en este caso se encuentran la gota, la bilirrubinemia familiar y la alcaptonuria.

- d) Trastornos graves o letales. Se trata de bloqueos metabólicos que producen graves problemas como los de la enfermedad de Wilson, la hemocromatosis, o las acumulaciones de lípidos anormales, o los frecuentes casos de enfermedades en que se produce un cuadro de retraso mental.

En cuanto al diagnóstico clínico de los "errores congénitos" se refiere, aceptamos que los médicos saben identificar una gran diversidad de cuadros de tipo hereditario gracias al reconocimiento de signos y síntomas característicos. Así, se pueden señalar al síndrome de Gardner que cursa con tumores óseos y de los tejidos blandos y poliposis del colon; el síndrome de Hippel-Lindau caracterizado por la presencia de angioma retiniano con hemangioblastoma cerebeloso, tumor renal y feocromocitoma; la enfermedad de Wilson que muestra anillos corneales de Kaiser-Fleischer, cirrosis hepática y alteraciones de los ganglios basales; el síndrome de Marfan y muchos otros.

Otro campo en el que la genética aplicada a la Medicina ha sido importante es en el del diagnóstico precoz o el diagnóstico de formas muy discretas o frustradas, de la enfermedad hereditaria. En estos casos es importante el estudio de la historia familiar y de la distribución del cuadro genético. Si tomamos el caso bien conocido de la galactosemia, reconocemos su origen en

dos padres heterocigóticos, que son en realidad portadores del rasgo pero que ellos no padecen la enfermedad. El riesgo de que uno de sus hijos sea homocigótico y, por lo tanto muestre la enfermedad desarrollada es de 1 en 4. Una vez que ha aparecido un niño de éstos en una familia es indispensable vigilar los siguientes hijos poco después de su nacimiento. La probabilidad de que el trastorno vuelva a aparecer en cada hijo sigue siendo de 1 en 4, no importa el número de niños que nazcan ("el azar no tiene memoria"). Esto es especialmente importante en cuadros que, como la galactosemia, pueden atenderse médicamente con buen éxito con tal de que se reconozca con oportunidad.

El campo de estudio de la genética en medicina es muy amplio; lo dicho para la galactosemia se puede extender a cuadros con mecanismos de herencia mal conocidos, pero que, como sucede con la diabetes, tienen distribución familiar franca. La identificación de los diabéticos va a ser cada vez más común puesto que, desde el advenimiento de la insulina, la mayor parte de estos enfermos alcanza una vida lo bastante larga como para poder procrear hijos genéticamente enfermos. En la actualidad, el nacimiento feliz de hijos de madres diabéticas es un hecho tan común y placentero que nos hace olvidar su terrible consecuencia o sea la del increíble aumento de la incidencia de la diabetes en la población; a este respecto no deja de ser interesante el pronóstico de Dobzhansky quien dice "este panorama no es muy agradable y es posible imaginarse el día en que las inyecciones

de insulina sean de uso tan común como en la actualidad lo es el empleo de las pastillas de aspirina".

Diagnóstico de los heterocigóticos

Un individuo que muestra una franca deficiencia en la cantidad de una enzima específica es homocigótico por lo que se refiere al gene anormal, es decir en sus dos alelos (uno para cada uno de los cromosomas del par idéntico) falta el gene correspondiente. Si el individuo es heterocigótico para dicho gene, en un cromosoma tiene el gene normal y en el otro el mutado; la proteína producida por el gene normal será normal y la proteína producida por el gene mutado faltará o tendrá una estructura diferente. Muy a menudo la actividad enzimática de un heterocigótico es la mitad de la actividad entre una persona normal y un homocigótico patológico. Por desgracia lo más común es que la gran mayoría de los casos muestren sobreposición de valores con respecto a los homocigóticos normales, lo que dificulta el asunto del reconocimiento de heterocigóticos. Este diagnóstico en ocasiones se facilita por consideraciones de tipo familiar; por ejemplo, si se encuentra una cifra fuera de lo normal de globulina anti-hemofílica en la hermana de un enfermo de hemofilia, se puede estar seguro de que se trata de una portadora del rasgo; en cambio, si los valores están dentro de los límites normales, lo mismo puede tratarse de una portadora que de una persona completamente normal. Este es un ejemplo de una enorme lista de afecciones en las cuales

aunque teóricamente sea posible descubrir a los heterocigóticos o a los enfermos potenciales, en la práctica debe considerarse que sólo unas cuantas pruebas dan resultados efectivos y que la tendencia observable con claridad desde el punto de vista estadístico a menudo es trivial para juzgar de un caso particular, en vista de la mencionada sobreposición de valores. Entre las pruebas más útiles que se han desarrollado se encuentran las siguientes:

- a) La determinación de la transferasa de la galactosa en los glóbulos rojos de los heterocigóticos demuestra la presencia de cerca de la mitad de la cantidad de la enzima determinable normalmente y la sobreposición con los normales es muy baja de manera que se pueden reconocer en su mayoría.
- b) La prueba de tolerancia a la fenilalanina descubre una gran proporción de heterocigóticos para el carácter recesivo de la fenilcetonuria.
- c) La prueba de tolerancia de la glucosa revela una buena proporción de homocigóticos no penetrantes. Las mujeres diabéticas potenciales también pueden reconocerse por haber dado a luz niños de peso excesivo y por la presencia de diabéticos entre sus parientes cercanos.
- d) Aunque hay serias dudas sobre el mecanismo de herencia de la gota se reconoce que un ácido úrico en el suero de más de 6.5 miligramos por ciento es común en parientes de gotosos y quizá indica una susceptibilidad latente.

- e) La prueba de fragilidad de los glóbulos rojos puede revelar casos asintomáticos de ictericia acolúrica.
- f) El rasgo semilunar se puede demostrar fácilmente con pruebas de laboratorio convencionales en las que se reduce la tensión de oxígeno en los glóbulos rojos.
- g) La prueba de la fragilidad de los glóbulos rojos junto con otros datos hematológicos permiten distinguir los heterocigóticos de la talasemia menor.

El estudio de los heterocigóticos tiene diversas utilidades:

- a) Se puede estudiar el modo como se lleva a cabo la herencia del rasgo en una familia.
- b) Se puede hacer un "tamizado" más eficiente de la población con el carácter; en general, la frecuencia de los "errores congénitos" en la población es de 1: 1,000 a 1: 20,000, mientras que la frecuencia de los heterocigóticos es de 15 a 60 por 1,000.
- c) Se pueden aplicar medidas preventivas para aconsejarles a estos individuos, como el no contraer matrimonio con otros heterocigóticos, de manera que podría hacerse el intento de que desaparecieran algunas de estas enfermedades. Hay que tener cuidado, sin embargo, con casos como el de la fibrosis quística del páncreas que, cuando menos en los Estados Unidos, donde es muy frecuente esta grave afección, se encuentran cerca de 4

por ciento de heterocigóticos. Esta elevada frecuencia de un gene que al aparecer como homocigótico produce una enfermedad mortal, sólo puede conservarse tan alta si los heterocigóticos tienen ciertas ventajas de supervivencia con respecto a los individuos completamente normales. Por desgracia, no podemos saber en qué consiste esta ventaja pero su eliminación podría, impensadamente, dar lugar a problemas difíciles de superar. Estos métodos "eugénicos", para ser efectivos deben basarse en un conocimiento preciso de la contribución genética a la fisiología y bioquímica normal y patológica de los individuos.

II. LA GENÉTICA Y EL PRONÓSTICO EN MEDICINA.

Uno de los problemas más serios a los que se enfrenta el médico desde el punto de vista del enfermo como individuo o como miembro de una familia es el de las recomendaciones que deben darse al paciente o a los familiares por lo que se refiere a su futuro desde el punto de vista hereditario. Así, se ha integrado la que podría llamarse clínica de la herencia en la que como parte importante de las actividades, destaca la de proporcionar "consejo genético". Muy a menudo a una persona se le debe ilustrar sobre lo que puede sucederle al hijo ya concebido pero que aún no nace. Otra más desea saber qué posibilidades hay de que un siguiente hijo pueda tener la misma afección que el anterior. Es común in-

quirir sobre la posibilidad del desarrollo completo de la enfermedad a una edad avanzada cuando al individuo se le ha reconocido por estudios especiales el genotipo básico de la afección.

Muy a menudo las afecciones acerca de las cuales se solicita consejo son las deficiencias mentales, la epilepsia, las enfermedades del corazón y diversas enfermedades genéticas como la anencefalia, la espina bífida, el labio leporino, la hidrocefalia, el pie zambo, etc. Aunque muchos de estos cuadros van a terminar por clasificarse como "idiopáticos" y los riesgos de tipo hereditario son meramente empíricos, conviene estar seguros de que el cuadro es realmente genético y de la ausencia de factores ambientales que pudieran influir sobre el trastorno, tales como las enfermedades infecciosas de la madre al principio del embarazo que pueden causar cardiopatías, cataratas y sordomudez, o hidrocefalia por sífilis o retraso mental en el caso de la toxoplasmosis, etc.; asimismo, la terapéutica con cortisona ha producido hijos con labio leporino; la irradiación terapéutica ha ocasionado microcefalias con retraso mental y la diabetes o prediabetes en las madres es la causa de abortos y malformaciones congénitas.

Del grupo de cuadros "idiopáticos" los riesgos son de tipo empírico, es decir, obtenidos por el análisis de su frecuencia en la población con respecto a las características presentes en los padres. Señalemos tan sólo aquí el caso de la deficiencia mental, nombre que abarca una gran diversidad de cuadros y por lo tanto muy heterogéneo. La incidencia global es de 0.5 al 1 por

ciento entre los nacidos vivos y si se consideran las posibilidades de acuerdo con la deficiencia mental presente o no en ambos padres, en uno de ellos o en ninguno, se obtienen datos como los siguientes: cuando ambos padres son normales y han tenido un retrasado mental la probabilidad es de 1:7 de que tengan otro hijo retrasado mental; la probabilidad aumenta a 1:3 si uno de los padres es retrasado mental y 9:1 si ambos padres son enfermos. El mongolismo es un caso especial que puede deberse a falta de separación del cromosoma 21, o a translocación de parte de su cromatina; en este último caso la probabilidad es de 1:2 de que los siguientes hijos sean mongólicos. Sin embargo, en el caso más común de mongolismo por no separación cromosómica o trisomía 21, el asunto se complica porque el riesgo aumenta con la edad de la madre. Sin embargo la probabilidad nunca pasa de 1:15 para cada uno de los hijos subsecuentes, aun cuando la madre sea mayor de 40 años.

Desde el punto de vista del consejo genético propiamente dicho deben tomarse en cuenta recomendaciones bien establecidas en la genética clínica, como las expuestas por Roberts:

1. El diagnóstico debe basarse siempre en las pruebas clínicas de laboratorio y en los datos familiares.
2. Las enfermedades controladas por un solo gene implican más probabilidades de riesgo para los descendientes. Por ejemplo si el rasgo es dominante y autosómico (atrofia muscular peroneal) las probabilidades de un hijo enfermo si uno

de los padres también lo está es de 1:2; si se trata de un rasgo recesivo (albinismo) la probabilidad es de 1:4; si la enfermedad se debe a un gene recesivo ligado al sexo en el cromosoma X (la mayoría de las hemofilias), un hombre enfermo, casado con una mujer normal tendrá hijas portadoras e hijos sanos, mientras que de las hijas de una mujer portadora la mitad serán normales y la mitad portadoras, al paso que la mitad de sus hijos serán normales y la otra mitad enfermos.

Muy a menudo el consejo genético tranquiliza más de lo que aflige pues es raro el caso de la persona que al conocer su situación no se siente más reconfortada para la planeación de su vida. En ocasiones es fácil tranquilizar a personas de familias hemofílicas cuando el análisis del pedigree demuestra la improbabilidad de transmitir la enfermedad; por ejemplo el hermano sano de una persona con hemofilia puede no transmitirla a sus descendientes y debe saberlo.

En todo caso, no es el genetista del laboratorio ni el profesor universitario especializado en herencia quien debe dar el consejo genético; ésta es una actividad que debe formar parte integral de la práctica clínica y es el médico con una buena educación en genética médica quien está en mejores condiciones para establecer diagnósticos correctos, quien establezca el pedigree familiar cuidadoso, tenga un conocimiento adecuado de la literatura científica sobre la enfermedad en cuestión y muestre las cualidades de sentido común,

buen juicio, enfoque equilibrado y aprecio por los enfermos que son indispensables ingredientes de todo pronóstico dentro de la medicina.

III. LA GENÉTICA Y EL TRATAMIENTO EN MEDICINA.

La premisa fundamental que nos sirve de base para establecer una relación entre los procesos genéticos y la terapéutica es el hecho de que todas las enfermedades, por lo que se refiere a su etiología y su patogenia, tienen un componente genético y un componente en relación con el medio ambiente. En efecto, aún enfermedades francamente hereditarias como las ya citadas galactosemia y fenilcetonuria pueden modificarse por una razón ambiental, la del tipo de dieta que se le dé al enfermo, la cual modifica sustancialmente su fenotipo. Por otro lado las enfermedades infecciosas debidas en apariencia a factores del medio ambiente, tienen características genéticas en cuanto a que se ha demostrado que la susceptibilidad para padecerlas tiene nexos de tipo hereditario. En todas las enfermedades comunes, por lo tanto, existe una interrelación entre los aspectos ambientales y los genéticos; la úlcera péptica y la poliposis del colon tienen características familiares evidentes, así como la enfermedad coronaria, la artritis reumatoide y el glaucoma para no citar más que unas cuantas. Todavía tenemos un largo camino por recorrer para asegurar en cada una de las enfermedades cuál es la importancia relativa de los factores genéticos en su etiología y de qué manera puede contribuir un gene anor-

mal a establecer su patogenia. En todo caso existen muchas medidas de orden práctico que pueden aplicarse en la prevención y el tratamiento de diversas enfermedades con componente genético más o menos acusado. En la presentación que sigue incluiremos comentarios sobre posibilidades, más o menos especulativas en cuanto a métodos de tratamiento que cuando menos en teoría pudieran aplicarse a la solución de ciertos problemas.

Supresión de fármacos y drogas

Diversas condiciones genéticas sólo se manifiestan cuando el organismo recibe una carga metabólica de una sustancia que afecta un sistema enzimático importante para la fisiología del sujeto. Así, muchos medicamentos antipalúdicos, antibióticos, sulfonamidas, y sustancias derivadas del haba *Vicia fava* y otras, producen anemias hemolíticas en cuya génesis participa la falta de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. La supresión de estas drogas es el tratamiento preventivo por excelencia.

La misma situación se presenta en raras personas susceptibles genéticamente a los barbitúricos y otros medicamentos que desencadenan ataques de porfiria.

Eliminación de sustancias lesivas

El hierro se puede acumular en el organismo en los casos de hemocromatosis de tipo familiar, o de otra naturaleza y produce manifestaciones patológicas que cursan con insuficiencia hepática, diabetes e insuficiencia cardíaca. Las sangrías frecuentes para qui-

tar el exceso de hierro constituyen el tratamiento de elección de este cuadro.

En la enfermedad de Wilson el tratamiento se dirige hacia la prevención del acúmulo excesivo de cobre en el organismo y a sacar el cobre que se ha depositado; para estos fines se utilizan agentes quelantes como el BAL, la penicilamina y otros que lo secuestran y ayudan a su eliminación por la orina.

Dietas de supresión

En el caso de la galactosemia que evoluciona con catarata, hepatoesplenomegalia y retraso mental, la acumulación de galactosa-1-fosfato que parece ser la sustancia productora directa o indirecta de las alteraciones patológicas, se puede impedir con muy buen éxito si se elimina completamente dicho azúcar de la dieta. Si este tratamiento se lleva a lo largo de varios años el niño evoluciona como un niño normal. Aprovechando que los individuos de mayor edad pueden tolerar la galactosa, quizá por su desviación a otro camino metabólico, se les puede dar dieta con leche después. Es interesante que el mismo efecto podría obtenerse si contráramos con una sustancia que impidiera la formación de la enzima que convierte la galactosa en galactosa-1-fosfato o sea la galactocinasa. De manera teórica, otra posibilidad sería la de activar la formación de una fosforilasa que permitiera utilizar a la galactosa difosfato de uridina, estructura metabolizable con facilidad. Como puede verse, por las posibilidades señaladas dentro de este campo de conjeturas, suponemos que algún día sea posible modificar ciertas enfermedades por me-

dio de la inducción o de la supresión de enzimas clave para el metabolismo de ciertas sustancias.

Una situación parecida es la de la fenilketonuria, en la cual por incapacidad de convertir la fenilalanina en tirosina se acumula aquélla y produce cuadros de retraso mental. Es curioso que la enzima que rige ese paso metabólico esté presente al momento del nacimiento y que desaparezca sólo a las 4 ó 6 semanas de edad. El tratamiento preventivo seguido con éxito ha sido el de administrar dietas sin fenilalanina, con exclusión total de la proteína natural y la administración de mezclas de aminoácidos en las que se incluye un poco de fenilalanina para las necesidades del crecimiento. De la misma manera que con la galactosemia, estos sujetos al llegar a los 4 ó 5 años de edad pueden tolerar la ingestión del aminoácido.

Dietas de suplementación

En la aciduria orótica no se pueden sintetizar ácido uridílico (UMP) ni ácido citidílico (CMP) que constituyen metabolitos indispensables para el funcionamiento del organismo; la administración de estas sustancias permite un restablecimiento completo de la normalidad. De acuerdo con McKusick las deficiencias de vitaminas y de aminoácidos debidas a la imposibilidad del organismo para sintetizarlos se pueden considerar como alteraciones genéticas de los seres humanos si se toma en cuenta que muchos otros animales los pueden formar; así el tratamiento de estos cuadros consiste en la ingestión de las vitaminas y las sustancias de tipo

esencial que, de hecho, ayudan en forma importante a las actividades metabólicas de estos individuos.

Sustitución de proteínas: control molecular de las enfermedades genéticas

Se ha demostrado que la mayoría de las mutaciones genéticas conducen a una ausencia o modificación importante de ciertas proteínas, se trate de enzimas o de moléculas estructurales; de hecho las alteraciones patológicas, los signos y los síntomas de la enfermedad se deben a dicha ausencia o alteración. Si el médico está en condiciones de reemplazar las proteínas faltantes, la enfermedad se debe curar. En la práctica esta conducta se identifica con la administración de globulina antihe-mofílica en el caso de la hemofilia, de gammaglobulina en la hipogammaglobulinemia, de hormona tiroidea y de cortisona en los trastornos genéticos que se caracterizan por baja producción de las hormonas correspondientes. Podríamos añadir como ejemplo aún más notable y conocido el de la inyección de insulina para el tratamiento de la diabetes, enfermedad francamente genética.

Estos ejemplos son todos de sustancias que fácilmente llegan al torrente circulatorio y ejercen allí su efecto o pasan libremente a las células en donde son utilizadas. La situación es muy diferente en el caso de enfermedades en las que la enzima faltante debiera existir sólo en el interior de ciertas células y estar ausente de otras. Por ejemplo, en diversas formas de anemia hemolítica por drogas la mayor sensibilidad se encuentra en los glóbulos rojos por ser los que

requieren la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. El tratamiento ideal sería el de la administración de una deshidrogenasa que pudiera penetrar a los glóbulos rojos y hacer ahí su trabajo. Es obvio que, por el momento, no tenemos los medios para hacer este tratamiento pero cuando menos en teoría podemos prever que lleguen a sintetizarse péptidos más fácilmente difusibles y que conserven las propiedades catalíticas de las enzimas nativas.

IV. MEDIDAS PREVENTIVAS

Aparte de las señaladas es posible reconocer en esta categoría las técnicas quirúrgicas que ayudan a impedir el desarrollo del cáncer en los casos de poliposis del colon, la enucleación del ojo afectado por el retinoblastoma, o la esplenectomía que corrige la esferocitosis hereditaria.

V. POSIBILIDADES DE CONTROL GENÉTICO DE INDIVIDUOS Y POBLACIONES

Aun a riesgo de repetir algunos de los conceptos expresados en otras secciones, pero con la intención de enfocar las perspectivas de lograr cambios genéticos en un sentido práctico amplio, deseo considerar el sitio en el que estamos, en estos momentos, para promover una mejoría sistemática de la herencia de los seres vivos, incluyendo de manera especial al hombre. Las posibilidades para cambiar las características estructurales y funcionales de la especie humana, si las analizamos desde el punto de vista bioquímico, son muy variadas, pues el sistema, a nivel molecular, comprende tanto el ADN donde se alma-

cena y de donde sale la información, como el ARN y las proteínas y los metabolitos, consecuencia final del trabajo genético. La meta, a largo plazo, es la de lograr individuos más aptos dentro de una sociedad más estable, más productiva y que goce de mayor bienestar; para lograr esto, en principio, se debe cambiar tanto el medio ambiente (y el límite de este cambio definiría la potencialidad de los aspectos socio-culturales para lograr una mejoría) como la constitución genética (modificación de la información conservada en los cromosomas) o su expresión fenotípica (alteraciones de la expresión genética a nivel de la formación misma de proteínas y enzimas). Se ha dicho que llegará el día en que "el hombre será capaz de controlar —y rehacer— su propia herencia". Aun cuando parece que deseamos dirigir nuestro propio desarrollo y nuestra evolución, no creo que sepamos ciertamente —a menos que sea en términos muy superficiales e inexactos— cómo queremos desarrollarnos y hacia qué deseamos evolucionar. Estamos lejos de esto; somos una especie que hasta la fecha ni siquiera ha podido controlar el número de sus individuos, mucho menos su constitución genética; sólo hemos tenido éxito en el establecimiento de razas puras en plantas y animales y en ciertas transformaciones en bacterias. Sin embargo, podemos definir los problemas, lo que constituye quizá, el avance más significativo, y en todo caso, el primer paso para alcanzar algún día sus soluciones.

Cualquier forma práctica, operacional, de hacer cambios en la situación hereditaria de un ser vivo cae bajo el

dominio de lo que, actualmente, se conoce como "ingeniería biológica" que se considera formada por varias ramas: la "ingeniería eugénica" o sea la selección y recombinación de los genes presentes en la población; la "ingeniería genética", o sea el cambio de genes no deseables por medio de técnicas de mutación dirigida, y, por fin, la "ingeniería eufénica" que como su nombre lo indica, consistiría en una modificación de los genes ya presentes para que produzcan el fenotipo deseado en cuanto a ciertas características de los individuos.

Los problemas, aun mirados superficialmente, son formidables; establecer los métodos para llevar a cabo cualesquiera de estas ideas implica no sólo un conocimiento más profundo del tipo de gene deseable o indeseable sino la forma de suprimirlo, hacerlo aparente, conocer las consecuencias de su acción al nivel de la expresión fenotípica, y, lo que es aún más difícil, saber cómo se adaptarán esas nuevas composiciones genéticas a la poderosa fuerza del medio ambiente.

La *ingeniería eugénica*, por lo tanto, se enfrenta al problema grave de que si se desea recombinar la serie de genes considerados como deseables suprimiendo al mismo tiempo los no deseables, antes de hacer las cruza de los individuos, es necesario identificar plenamente los genes, aun cuando estuvieron ocultos, como sucede con los genes recesivos habituales. Obviamente la detección de heterocigóticos para la galactosemia, la idiocia fenilpirúvica o la talasemia son ejemplos factibles de una eliminación de genes indeseables, si se

logra convencer a los portadores de no casarse entre ellos. Es posible que se vayan descubriendo más métodos para reconocer fácilmente estos genes inde-seables.

En los microorganismos se ha demostrado de manera indudable la posibilidad de hacer combinaciones genéticas. Destacan los fenómenos de la recombinación, por el paso de un cromosoma bacteriano o parte de él de una bacteria (que actúa como célula macho) a otra bacteria (que actúa como hembra) obteniéndose así bacterias hijas con las características de las progenitoras.

La transformación es el fenómeno que consiste en el paso de ADN de una bacteria (muerta y lisada o rota artificialmente) a otra en la que introducen, así, fragmentos genéticos que rigen la síntesis de nuevas proteínas y enzimas en la bacteria receptora.

Por fin, un virus que infecta a una bacteria, al reproducirse en su interior y destruirla, suele llevarse adheridos fragmentos de ADN de la bacteria que puede pasar a otra bacteria como nuevo material genético, lo que, de acuerdo con la comparación de Tatum "sería como el traspaso de un parásito del paludismo de un animal a otro por medio de un mosquito".

El camino para aplicar estos métodos a los animales superiores o específicamente al hombre, se encuentra erizado de dificultades. Sin embargo, debemos reconocer que se han hecho adelantos notables para abordar este aspecto, aun cuando indirectamente, por ejemplo, en la actualidad es fácil cultivar células de animales o de seres humanos en el laboratorio y hacer que proliferen de modo

clonal, es decir a partir de una sola célula que las originó a todas; los estudios de diversos autores como Krooth, Hayflick y Moorhead, han demostrado que las células cultivadas siguen mostrando las características fenotípicas del sujeto del que se obtuvieron y se cuenta con células heterocigóticas para ciertos genes. Inclusive, se han hecho comunicaciones, por desgracia no suficientemente confirmadas, en el sentido de que se ha logrado observar el fenómeno de transformación celular. En todo caso, el escenario parece listo para intentar las recombinaciones y las mutaciones en células humanas "marcadas" tal como se hace con gran facilidad en las bacterias. Algunos informes recientes son halagüeños: se han logrado hibridaciones de células de mamíferos que muestran sus cromosomas con caracteres morfológicos mezclados entre los de las dos estirpes celulares que les dieron origen. Asimismo, se han pasado resistencias a drogas de unas células de ratón a otras por medio de la adición del ADN purificado. Un informe preliminar trata del paso de información genética de una célula animal a otra por medio de un virus vector, tal como sucede con la transducción bacteriana. La introducción de ARN (que actuaría como ARN mensajero) proveniente del útero de ratones hembras al útero de otros ratones receptores, ha causado cambios morfológicos y enzimáticos.

Ingeniería genética. Las mutaciones dirigidas serían la base de otro aspecto de esta novel "ingeniería" llamada, por convención, en este caso, "ingeniería genética". En principio se basa en la idea de que así como espontáneamente

ocurren mutaciones, las cuales aumentan en la aplicación de agentes mutagénicos (radiaciones, sustancias químicas, etc.) se podría tratar de producir un cambio para desplazar a un gene por otro más conveniente.

La transformación podría hacerse por el uso adecuado de un mutágeno o inclusive podría tratarse de fabricar una molécula de ADN que llevara la información para la síntesis de determinada proteína y tratar de introducirla a las células receptoras; si éstas se cultivan y seleccionan, en esta hipótesis ideal, sería posible transplantarla a un animal o un hombre íntegros y por medio de su actividad, al fabricar el producto deseado, suplir una deficiencia o aumentar las posibilidades funcionales del individuo.

Las dificultades parecen insuperables; en efecto, un mutágeno, para ser efectivo debería ir directamente y únicamente a un sitio del genoma, al gene que desea afectarse y sólo al nucleótido que al cambiar determine la introducción del aminoácido que se desea reemplazar por otro, para obtener así la proteína deseada. Necesitaríamos conocer la estructura completa de los genes y de los cromosomas; estamos muy lejos de ello. La cantidad total de genes de una célula de un ser humano parece ser de unos 20,000 con los cuales se sintetizan unas 2,000 proteínas y enzimas que forman la base estructural y funcional del organismo; no debemos olvidar que la diferencia entre un gene y otro es sólo la del orden de los 500 o más, nucleótidos que componen ese segmento de ADN.

En cuanto a la posibilidad de modificar el patrón genético por medio de la

alteración de la expresión fenotípica, lo que ha dado en llamarse la *ingeniería eufénica*, no sería sino un modo de abordar la situación ya existente en toda célula de la potencialidad del genoma que posee. En efecto, la diferenciación de las células en los animales multicelulares implica la represión de innumerables zonas que pueden presidir la formación de variadas enzimas y proteínas. La aparición de ciertos caracteres y la desaparición de otros sólo son modalidades específicas de fenómenos de activación y represión genética. Un organismo normal es, de hecho, la consecuencia de un sistema de *ingeniería eufénica* que ha llegado a alcanzar las máximas cualidades que pueden darse en lo estructural y en lo funcional. Tatum considera que este camino, en el "caso del hombre, es probablemente el más inmediato y prometedor" de todos los analizados, quizá porque podrían considerarse como ejemplos específicos de esta idea la introducción de sustancias faltantes (insulina, globulina gamma, etc.) o la supresión de la sustancia agresora (fenilalanina en la fenilcetonuria, galactosa en la galactosemia, etc.).

Con esta revisión, por fuerza breve y superficial, de estos asuntos, comprendemos que la importancia de la genética en la Medicina clínica cae mucho más allá del hecho de encontrar nuevas mutantes, nuevas aberraciones cromosómicas y dar mejor consejo genético individual.

En primer término, la genética tiene metas de gran trascendencia y conquistables sólo a largo plazo, como la de comprender mejor el fenómeno de la

diversidad de los hombres y las implicaciones que dicha diversidad imprime en la salud y en la enfermedad. Al nivel práctico, la genética establece posibilidades de control y aun de curación de las alteraciones genéticas del hombre, con mayor éxito, por el momento, en los "errores congénitos" evidentes. No se puede dejar de reconocer que la finalidad última y más importante de la Genética será la de modificar y controlar el componente genético de las enfermedades comunes, de las enfermedades somatogénicas; primero debemos conocer mejor estos trastornos y estar alertas a la posibilidad de actuar basándonos en nuestra comprensión de las

técnicas de la genética molecular que ofrece, en principio, tantas esperanzas.

No es posible aplicar una terapéutica racional si no se obtienen los conocimientos fundamentales previos, como en nuestro caso, el del estudio —entre otros— de los defectos somatogénicos en cultivos de células humanas. Llenados estos requisitos, y con el auxilio invaluable de investigadores, médicos, sociólogos y otros especialistas, podremos, algún día, utilizar mejor nuestras capacidades y conocimientos para asegurar la futura evolución de cada hombre en particular y el bienestar de la humanidad.
