

# Centenario del fallecimiento de Gregorio Mendel

## I. DATOS BIOGRAFICOS

HECTOR MARQUEZ-MONTER\*

Con justa razón se considera a Gregor Mendel como el padre de la genética moderna ya que sus contribuciones, aunque ignoradas por casi 35 años, han establecido sin lugar a dudas las bases científicas sobre las que se basa la genética como gran regente de las leyes que determinan la transmisión hereditaria en todas las especies biológicas.

*Gregor Johann Mendel: el hombre, el docente, el sacerdote y el investigador*

Johann Mendel, quien posteriormente en su vida religiosa adoptara el nombre de Gregor, nació el 22 de julio de 1822, en la pintoresca aldea de Heizendorf-bei-Odrau, cerca del Oder, la antigua Moravia, que en el siglo pasado formaba parte del imperio Austrohúngaro, en vecindad con Alemania, en la región de los Sudetes. Sus padres fueron campesinos de origen alemán y su niñez transcurrió dentro del ambiente rural. Recibió educación primaria en su pueblo natal y por sus

buenas calificaciones fue enviado a la ciudad de Lipnik, a 20 km., al colegio Piaris, destacándose nuevamente por sus estudios.

A los 12 años fue admitido en el Gimnasium Real e Imperial de Troppau, a nivel de educación secundaria, colegio dirigido por un sacerdote agustino, recibiendo un precario sustento de su padre y llegándose a graduar como maestro privado. Posteriormente se trasladó a Olmütz en donde estudió en el Instituto Filosófico cursos de filosofía matemáticas, física, historia, pedagogía e idiomas. Durante sus estudios sufrió varias crisis depresivas por su precaria economía y algunas frustraciones, sin embargo logró salir de ellas. Alentado por su profesor de física Friederich Franz, antiguo sacerdote del monasterio de Brunn y con el consentimiento de sus padres, ingresó al Monasterio Agustino de Altbunn, a los 21 años, vistió el hábito y tomó el nombre de Fray Gregorio.

En sus notas autobiográficas escritas siempre en tercera persona señaló: "Su inclinación por el campo de las ciencias naturales se intensificaba a medida que tenía más oportunidades de familiarizarse con él. A pesar de toda falta de guía oral, y de que el método autodidáctico es en esas ciencias extremadamente dificultoso, más que en cualquier otra, llegó a interesarse tanto por el estudio

Presentado en sesión ordinaria de la Academia Nacional de Medicina, el 29 de febrero de 1984.

\* Académico numerario.

de la naturaleza que no le molestaba ningún cansancio...".

Durante sus horas de descanso en el Monasterio se dedicó a observar la colección botanicominerológica ahí conservada que había pertenecido al sacerdote Peter Aurelius Thaler. En esa época tomó cursos de agricultura, fructicultura y viticultura en la Academia Filosófica de Brunn.

En 1847 se ordenó sacerdote en la iglesia de San Miguel Arcángel, de padres dominicos y se convirtió en el Padre Gregorio.

Posteriormente recibió cursos sobre economía y administración rural, terminó sus estudios tecnológicos con máximas notas, preparó su doctorado en filosofía y tomó cursos de lenguas orientales. Para 1849 suplió al profesor de matemáticas y griego en el Gimnasio Imperial y Real de Znaim. De vuelta en el monasterio fue relevado de sus deberes parroquiales y se le encargó la enseñanza de matemáticas y literatura. Para 1815 se matriculó en la Universidad de Viena en la Facultad de Filosofía en donde destacó como estudiante especial en cursos de física, zoología, botánica y paleontología. A su regreso a Brunn ocupó un puesto docente de 1854 a 1859 en la Escuela Profesional y fue nombrado director de su Jardín Botánico. Los años siguientes enseñó en forma entusiasta ciencias fisiconaturales a los jóvenes brunneses en la Escuela Alemana de Enseñanza Superior hasta 1868. Inició también en esa época, como aficionado, sus investigaciones sobre la herencia en el pequeño jardín y en el invernadero del monasterio (Fig. 1).

En su vida civil tuvo también mucha actividad, fue de los fundadores del Banco Hipotecario de Moravia, de varias sociedades científicas, perteneció al partido liberal, cosa inusitada en un monje de la época; asimismo, viajó a Roma, a París y a Londres. Entre las obras importantes de su época, leyó *El Origen de las Especies*, de Charles Darwin, aunque jamás tuvo oportunidad de conocerle.

#### *La obra de Mendel*

En los primeros meses del año de 1865, en un salón de la Realschule de Brünn, la Sociedad de Ciencias Naturales efectuaba su sesión mensual. Unos cuarenta miembros se hallaban reunidos, numerosos de ellos de nombre destacado como Makowsky, profesor de botánica; Czermak, químico; Nave, algólogo, y como secretario el doctor Gustav von Niessl. Mendel leyó por hora y media



Fig. 1. Fotografía de Gregor Mendel. (Cortesía de la Embajada de Austria en México).

el manuscrito de su memoria que se inició así: "El tema de los ensayos sobre hibridación en plantas lo constituyó una serie de fecundaciones artificiales realizadas en plantas de adorno con el fin de obtener nuevas variedades de color" (Fig. 2).

Los concurrentes le escucharon respetuosamente, pero sin interés aparente. Al terminar su disertación anunció la continuación de la misma el siguiente mes, la cual no produjo mayor interés que la primera. Quizá se asombraron acerca de la presentación de la mecánica de la herencia presentada por un monje en bases de matemáticas hortícolas. Al siguiente año apareció su trabajo bajo el título de *Versuche über Pflanzen Hybriden* (Investigación sobre plantas híbridas) en la publicación de la misma sociedad, fundada en 1861, *Verhandlungen der Naturforschender-Vereines*, volumen 4, 1866.

Debido a la baja distribución de la revista mencionada, con no más de 160 números, de los cuales algunas separatas fueron enviadas por el autor a

40 *Ergebnisse*

Versuche  
über  
Pflanzen-Hybridation

Gregor Mendel

(abgedruckt in den *Vierteljahrsschrift der Naturforschenden Gesellschaft in Zürich* 38. Jahrgang 1905)

Einleitende Bemerkungen

*Die folgende Beschreibung enthält die Zusammenfassung der Ergebnisse der Versuche über die Kreuzung von Erbsen (Pisum sativum) in Bezug auf die Merkmale der Samenform, der Samenfarbe, der Blütenfarbe, der Hülse, der Hülseform, der Hülsefarbe, der Hülsehaarigkeit, der Hülseknospenbildung, der Hülseknospenfarbe, der Hülseknospenform, der Hülseknospenhaarigkeit, der Hülseknospenknospenbildung, der Hülseknospenknospenfarbe, der Hülseknospenknospenform, der Hülseknospenknospenhaarigkeit, der Hülseknospenknospenknospenbildung, der Hülseknospenknospenknospenfarbe, der Hülseknospenknospenknospenform, der Hülseknospenknospenknospenhaarigkeit.*

*Die folgende Tabelle enthält die Ergebnisse der Kreuzung von Erbsen (Pisum sativum) in Bezug auf die Merkmale der Samenform, der Samenfarbe, der Blütenfarbe, der Hülse, der Hülseform, der Hülsefarbe, der Hülsehaarigkeit, der Hülseknospenbildung, der Hülseknospenfarbe, der Hülseknospenform, der Hülseknospenhaarigkeit, der Hülseknospenknospenbildung, der Hülseknospenknospenfarbe, der Hülseknospenknospenform, der Hülseknospenknospenhaarigkeit.*

Fig. 2. Copia de la iniciación del manuscrito del trabajo sobre hibridación de plantas.

especialistas extranjeros, su difusión fue muy limitada.

Aun cuando los trabajos experimentales sobre hibridación en plantas tuvieron el diseño de un autodidacta en investigación, tenía un conocimiento amplio sobre antecedentes experimentales de botánicos de la época y otros que lo antecedieron. Además, según lo señala en su trabajo clásico los experimentos se basaron en tres particularidades de extraordinaria formalidad en su fondo: 1) Determinar las variaciones importantes en las plantas objeto de estudio, 2) La frecuencia de su aparición en múltiples generaciones y 3) Su verificación sobre el método estadístico (Fig. 3).

En relación al modelo empleado para el estudio, el guisante o *Pisum sativum*, su conocimiento profundo de la botánica por años de experiencia en el cultivo de plantas, le permitió escoger a esta variedad que no entrañaba riesgos sobre polinización externa o contaminación que permitie-

ran falsear sus resultados. Además, el azar estuvo de su parte, pues al escoger siete caracteres diferenciales de este tipo de plantas, coincidieron cada uno de ellos a los 7 pares de cromosomas de la misma; por consiguiente no hubo interferencia del ligamento génico con la distribución independiente de sus pares génicos.

La hipótesis que plantea en su trabajo es de gran claridad y su modelo experimental contiene un rigorismo científico poco común en su época. La identificación de los caracteres variables de las plantas fueron objetivos: 1) Semillas: amarillas o verdes, 2) Cubierta: lisa o rugosa, 3) Tegumento de la semilla; gris pardo o blanco, 4) Legumbres inmaduras: verdes o amarillas, 5) Vainas: infladas o abollonadas, 6) Flores: axiales o terminales, y 7) Tallos: altos o bajos (Cuadro I).

Los resultados obtenidos del trabajo experimental fueron concluyentes sobre los caracteres hereditarios conocidos como genes hoy en día, su se-

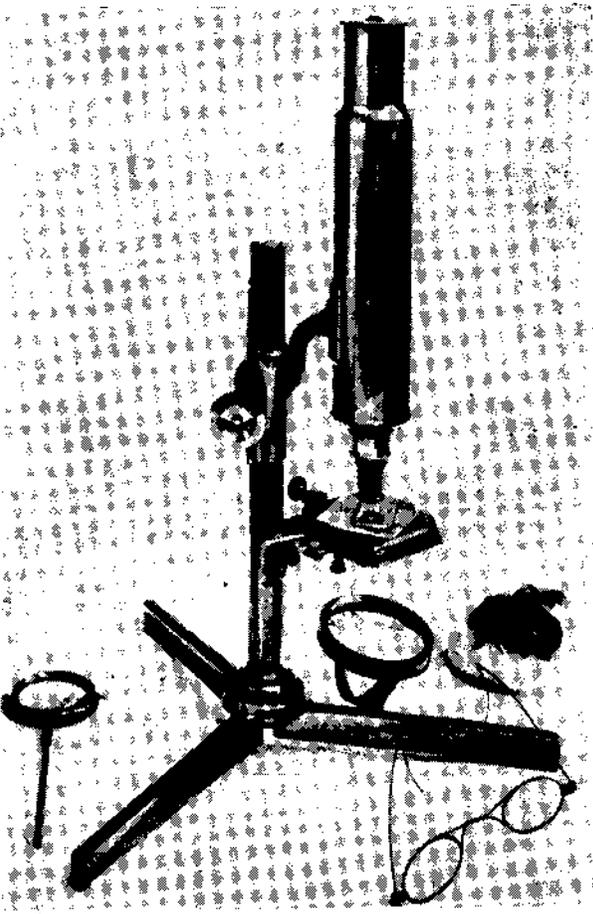


Fig. 3. Microscopio, lentes y utensilios de trabajo de Mendel.

CARACTERES ESTUDIADOS POR MENDEL EN EL *PISUM SATIVUM*

1. Forma de las semillas maduras: lisas o rugosas.
2. Color del albumen de las semillas: amarillo o verde.
3. Color del tegumento de las semillas: pardo o blanco.
4. Forma de la vaina madura: inflada o abollonada.
5. Color de las flores: púrpura o blanco.
6. Posición de las flores: axiales o terminales.
7. Longitud del tallo: elevado o corto.

CUADRO DE LOS DATOS OBTENIDOS EN LOS CRUZAMIENTOS DE GUISANTES

<i>Características de progenitores y de los cruzamientos</i>	<i>Primera generación</i>	<i>Segunda generación</i>	<i>Relación</i>
Semillas: amarillas × verdes	Todas amarillas	6,022 amarillas 2,001 verdes	3.01:1
Semillas: lisas × rugosas	Todas lisas	5,474 lisas 1,850 rugosas	2.06:1
Vainas: verdes × amarillas	Todas verdes	428 verdes 152 amarillas	2.82:1
Tallos: largos × cortos	Todos largos	787 largos 277 cortos	2.84:1
Flores: axiales × terminales	Todas axiales	651 axiales 207 terminales	3.14:1
Vainas: infladas × estrechas	Todas infladas	882 infladas 299 estrechas	2.95:1
Flores: púrpura × blancas	Todas púrpuras	705 púrpura 224 blancas	3.15:1

gregación, el tipo de dominancia y recesividad y la distribución independiente de estos caracteres. Fundamentalmente se concluyó que la herencia está representada por unidades elementales que determinan la variación y que el resultado de hibridar no da por resultado una mezcla de estos caracteres como se pensaba en la antigüedad. Los experimentos de Mendel fueron reproducidos y confirmados ampliamente por otros investigadores 35 años después de su comunicación (Cuadro 2).

No obstante la falta de comunicación científica de la época, lo que hizo que los trabajos de Mendel se descubrieran hasta 16 años después de su muerte, han merecido el reconocimiento y admiración de todos los científicos involucrados en la investigación de la herencia desde principios de siglo.

Después de hacer crisis la insuficiencia renal que padecía, seguida de complicaciones cardíacas, se asegura que él mismo redactó una noticia necrológica personalmente, haciendo jurar a un cófrade que se le practicaría la autopsia: "El Monasterio Agustino de Santo Tomás de Althrum en Moravia, respetuosamente y con profundo sentimiento, informa al público de la muerte del Reverendísimo Abad y Prelado Mitrado, Caballero de la Orden Real e Imperial de Francisco José, Presidente Emérito del Banco Hipotecario de Moravia, Miembro Fundador de la Sociedad Moraviana y Silesiana de Agricultura y de otras varias sociedades científicas y útiles, etcétera.

"Nació en Heizendorf, en la Silesia del Este, el 22 de julio de 1822. Después de una grave y dolorosa enfermedad habiendo recibido los Santos

CUADRO 2

DATOS SOBRE CRUZAMIENTO DE GUISANTES OBTENIDOS POR MENDEL

<i>Investigadores</i>	<i>Semillas amarillas</i>		<i>Semillas verdes</i>		<i>Total de semillas</i>
	<i>Cantidad</i>	<i>Porcentaje</i>	<i>Cantidad</i>	<i>Porcentaje</i>	
Mendel (1865)	6,022	75.05	2,001	24.95	8,023
Correns (1900)	1,394	75.47	453	24.53	1,847
Tschermak (1900)	3,580	75.05	1,190	24.95	4,770
Hurst (1904)	1,310	74.64	445	25.36	1,755
Bateson (1905)	11,902	74.30	3,903	24.70	15,806
Lock (1905)	1,438	73.67	514	26.33	1,952
Darbishire (1909)	109,090	75.09	36,186	24.91	145,246

Sacramentos, sometido a la voluntad del Altísimo partió de esta vida...".

Sus compañeros sólo añadieron: "A la una y media de la mañana del domingo 6 de enero de 1884...".

## REFERENCIAS

II. TUS, A.: *Gregor Mendel's autobiography*. J. Hered. 1954; 45: 231.

MENDEL, G.: *Experimentos de hibridación en plantas*. Trabajo leído en las reuniones del 8 de febrero y 8 de marzo de 1865. Traducción de A. Prevosti, edición conmemorativa al centenario de la lectura del trabajo, 1a. ed., México, Universidad Nacional Autónoma de México, 1965.

MENDEL, G.: *Versuche uber Pflanzen Hybriden*. En: *Verhandlungen der Naturforschenden Vereines in Brunn*. 1866; Vol. 4.

PETERS, E.: *Classic papers in genetics*. Prentice Hall, 1959.

TALICE, R. V.: *Mendel*. Buenos Aires. Centro Editor de América Latina, S. A. 1968.

## II. DESARROLLO DE LA GENETICA MENDELIANA Y DE LA CITOGENETICA EN EL PRESENTE SIGLO

FABRIO SALAMANCA-GOMEZ\*

Quizás ninguna ciencia tiene un comienzo tan claro como la Genética, surgida de un elegante experimento cuidadosamente realizado e interpretado en forma brillante. El trabajo de Mendel<sup>1</sup> se anticipó varios años al desarrollo de la comunidad científica, ya que sus resultados presentados a la sociedad de estudios botánicos en 1865, sólo alcanzaron amplia difusión después de que tres investigadores, independientemente llegaron en el año de 1900 a conclusiones similares a las alcanzadas por Mendel. Es sorprendente la coincidencia de los resultados obtenidos por Correns<sup>2</sup> y Teschermak<sup>3</sup> y las deducciones de De Vries<sup>4</sup> los tres descubridores del trabajo original de Mendel (Cuadro 1). De Vries, además, propuso la teoría de la mutación genética.

\* Académico numerario.

En esa primera década del siglo Garrod,<sup>5</sup> aplicando los conocimientos derivados de los estudios mendelianos, describe el primer ejemplo de un padecimiento autosómico recesivo en el humano.

Se trató de un sujeto homocigoto para el gen responsable de la alcaptonuria, y predijo que la acumulación del ácido homogentísico se debía a un defecto en su oxidación; predicción que pudo corroborarse sólo 50 años más tarde cuando se encontró la deficiencia de la enzima oxidasa del ácido homogentísico en los células hepáticas de un paciente con alcaptonuria.

Una vista panorámica sobre el desarrollo de la genética mendeliana en el hombre se puede derivar de la información contenida en el (Cuadro 2) en el cual se presenta el número de *loci* identificados en las sucesivas ediciones del catálogo *Mendelian Inheritance in Man* de V. A. McKusick.<sup>6</sup> Se aprecia que a partir de la edición de 1971 hay un incremento de cerca de 500 nuevos *loci* de una edición a otra, alcanzándose la sorprendente cifra de 3,368 en la última edición de este catálogo. Es interesante hacer notar que el número de padecimientos dominantes supera al de los padecimientos recesivos, lo cual contrasta notablemente con lo que ocurre en otros mamíferos, particularmente en el ratón, en donde el número de *loci recesivos*, es más del doble que el de los dominantes, lo cual se explica porque las cruces realizadas en los laboratorios, con la consanguinidad que conllevan, hacen "visibles" los fenotipos ocasionados por genes recesivos. Por otra parte, los 115 *loci* identificados en el cromosoma X constituyen el número más alto identificado en cualquier cromosoma de metazoarios, exceptuando la drosophila.

Es interesante referirnos al número de citas bibliográficas contenidas en las ediciones del catálogo antes mencionado, según la especialidad o área de las revistas citadas. Esta información se condensa en el cuadro 3. De un total de 17,309 citas contenidas en la última edición, más de 4,000 proceden de revistas de genética humana y genética médica; pero cerca de la mitad de esta cifra corresponde a revistas del área de pediatría. También contienen un alto número de citas, revista de neurología y deficiencia mental, oftalmología, hematología, dermatología, etc.

También en el transcurso de la presente centuria se ha profundizado en el conocimiento de los defectos fundamentales en las entidades mendelianas (Cuadro 4). Con relación a los defectos enzimáticos primarios se conocen actualmente más de

CUADRO 1

DATOS SOBRE CRUZAMIENTO DE GUI SANTES OBTENIDOS POR MENDEL Y OTROS INVESTIGADORES

Investigadores	Semillas amarillas		Semillas verdes		Total de semillas
	Cantidad	Porcentaje	Cantidad	Porcentaje	
Mendel (1865)	6,022	75.05	2,001	24.95	8,023
Correns (1900)	1,394	75.47	453	24.53	1,847
Tschermak (1900)	3,580	75.05	1,190	24.95	4,770
Hurst (1904)	1,310	74.64	445	25.36	1,755
Bateson (1905)	11,902	74.30	3,903	24.70	15,806
Lock (1905)	1,438	73.67	514	26.33	1,952
Darbishire (1909)	109,090	75.09	36,186	24.91	145,246

CUADRO 2

NUMERO DE LOCI IDENTIFICADOS EN LAS SUCESIVAS EDICIONES DEL CATALOGO "MENDELIAN INHERITANCE IN MAN"

Patrón de herencia	Año y edición					
	1966 (1a. ed.)	1968 (2a. ed.)	1971 (3a. ed.)	1975 (4a. ed.)	1978 (5a. ed.)	1982 (6a. ed.)
Autosómico dominante	269 (568)	344 (449)	415 ( 528)	583 ( 635)	736 ( 753)	934 ( 893)
Autosómico recesivo	237 (294)	280 (349)	365 ( 418)	466 ( 481)	521 ( 596)	588 ( 710)
Ligado al X	68 ( 51)	68 ( 55)	86 ( 64)	93 ( 78)	107 ( 98)	115 ( 128)
TOTAL	574 (913)	692 (853)	866 (1,010)	1,124 (1,194)	1,364 (1,447)	1,637 (1,731)
GRAN TOTAL	1,487	1,545	1,876	2,336	2,811	3,368

\* Los números en paréntesis corresponden a loci no confirmados.  
V.A. McKusick, The Johns Hopkins University Press, Baltimore y Londres.

CUADRO 3

NUMERO DE CITAS SEGUN LA ESPECIALIDAD DE LAS REVISTAS CONTENIDAS EN LAS EDICIONES DEL CATALOGO "MENDELIAN INHERITANCE IN MAN"

Especialidad de la revista	Año de la edición		
	1975	1978	1982
Pediatría	1,219	1,581	2,209
Genética humana y genética médica	92	1,744	4,042
Neurología y deficiencia mental	555	795	1,176
Oftalmología	455	541	611
Hematología	329	470	728
Dermatología	299	382	522
Bioquímica	252	290	512
Radiología	176	214	277
Ortopedia	126	186	200
Endocrinología y metabolismo		135	239
TOTAL	10,197	13,561	17,309

V.A. McKusick, The Johns Hopkins University Press, Baltimore y Londres.

200 y se han informado en la literatura cerca de 500 hemoglobinopatías, en este campo debemos señalar por aportes de algunos grupos de investigación en México, como son las descripciones de la hemoglobina México y la hemoglobina Chiapas, por Lisker y colaboradores,<sup>7</sup> y el polimorfismo de la sorbitol deshidrogenasa en el plasma seminal humano, por Ibarra y colaboradores.<sup>8</sup> En relación a las coagulopatías, se conocen más de 12, algunas autosómicas y otras, como la hemofilia, con un

patrón de herencia recesivo ligado al cromosoma X. Se han descrito varias deficiencias de hormonas peptídicas y anomalías del colágeno. Se conocen igualmente alteraciones en los receptores de membrana, tal como ocurre en el caso del testículo feminizante. Existe una lista creciente de padecimientos en los cuales hay deficiencias en las inmunoglobulinas o defectos del sistema de complemento, y también se han reconocido defectos en el transporte de membranas, como puede ilustrarse con el transporte del hierro en la anemia microcítica hereditaria.

El avance del conocimiento en genética ha permitido también establecer una notable heterogeneidad genética en algunos padecimientos que originalmente se supusieron entidades únicas. Ac-

CUADRO 4

DEFECTOS FUNDAMENTALES EN ENTIDADES MENDELIANAS

- Defectos enzimáticos primarios
- Hemoglobinopatías
- Coagulopatías
- Deficiencias de hormonas peptídicas
- Anomalías del colágeno
- Anomalías de receptores
- Deficiencias de inmunoglobulinas
- Defectos del sistema de complemento
- Defectos en transporte de membrana

CUADRO 5.  
HETEROGENEIDAD GENETICA

Síndrome de Ehlers-Danlos	Características	Herencia
Tipo I	Forma grave	A. dominante
Tipo II	Forma intermedia	A. dominante
Tipo III	Forma benigna	A. dominante
Tipo IV	Tipo arterial	A. dominante
Tipo V	Deficiencia de colágeno III	Ligada al X
	Deficiencia de lisil-oxidasa?	recesiva
Tipo VI	Deficiencia de proto-colágeno lisil-hidroxilasa	A. recesiva
Tipo VII	Procolágeno defectuoso	A. dominante
Tipo VIII	Tipo periodontótico	A. dominante
Tipo IX	Cutix laxa-deficiencia de lisil-oxidasa	Ligada al X
		recesiva
Tipo X	Disfunción plaquetaria por anomalía de la fibronectina	A. recesiva
Tipo XI	Luxación articular	A. dominante

tualmente, se conocen trece variantes del síndrome de Ehlers-Danlos (Cuadro 5). Llama la atención cómo además de las tres variantes clásicas (Gravis, Mitis y Benignus), autosómicas dominantes, existen formas autosómicas recesivas e incluso ligadas al cromosoma X recesivas. Pero además, en el tipo arterial caracterizado por manifestaciones equimóticas, existe una forma autosómica dominante y otra autosómica recesiva con deficiencia de colágeno III.

Algunos ejemplos de las descripciones de padecimientos mendelianos simples realizadas por grupos

de investigación en México, lo constituyen los siguientes: la picnodisostosis, descrita por Guízar y colaboradores,<sup>9</sup> en una familia con consanguinidad y alta endogamia, procedente del estado de Guerrero, con tres sujetos afectados, en la cual se corrobora el patrón autosómico recesivo de esta entidad (Fig. 1); el síndrome no descrito previamente de pulgar trifalángico con braqui-ectrodactilia, informado por Carnevale y colaboradores,<sup>10</sup> con un patrón de herencia autosómico dominante en dos familias no relacionadas de la ciudad de México; el síndrome de coriorretinitis y microcefalia, con patrón de herencia autosómico recesivo, descrito por Armendares y colaboradores;<sup>11</sup> asimismo, se han descrito numerosas entidades con patrón de herencia recesivo ligado al cromosoma X, relativamente frecuentes en la población, como la hemofilia y la distrofia muscular de Duchenne. Este mismo patrón de herencia presenta un error innato del metabolismo en el que se presenta retardo mental, hiperuricemia y trastornos dramáticos de la conducta que incluyen automutilación, se trata del síndrome de Lesch-Nyhan en el que existe deficiencia de la enzima hipoxantina-guanina-fosforribosil-transferasa. El raquitismo resistente a la vitamina D es un ejemplo de herencia mendeliana ligada al X dominante y con la misma característica se transmite el grupo sanguíneo Xga.

A mediados del siglo se revoluciona la biología contemporánea al lograr Watson y Crick<sup>12</sup> el modelo, que lleva su nombre, sobre la estructura

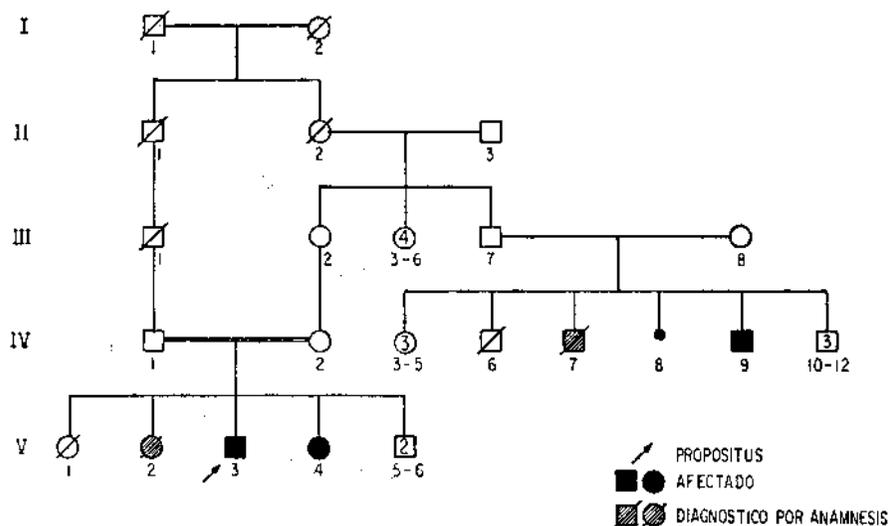


FIG. 1. Árbol genealógico de las familias con picnodisostosis en las que existe consanguinidad y endogamia.

molecular del ADN; con este modelo se logra la explicación a los fenómenos de replicación, transcripción de los ácidos nucleicos y del proceso de síntesis proteica. El concepto de gen como unidad funcional fue acuñado por Johansen<sup>13</sup> en 1908 y Beadle y Tatum<sup>14</sup> propusieron el concepto de: un gen una enzima, 35 años más tarde. En la década de los cincuenta se logra descifrar el código genético y explica el fenómeno de las mutaciones a nivel del ADN. Unos años después Jacob y Monod<sup>15</sup> proponen el bien conocido modelo de la regulación genética.

Con el auxilio de las técnicas de migración electrofética y del análisis de la composición de las proteínas pudo reconocerse el defecto molecular en una entidad de naturaleza mendeliana: la anemia de células falciformes.<sup>16</sup> En este padecimiento, los sujetos homocigotos están gravemente afectados y fallecen a edades tempranas, las células eritrocitarias muestran una deformación característica en hoz y la migración de la hemoglobina está alterada cuando se compara con la migración electroforética normal. Habitualmente los progenitores son portadores que no manifiestan la enfermedad, pero cuyas células eritrocitarias adquieren el rasgo falciforme en condiciones de tensión de oxígeno disminuido. Pudo establecer que la diferencia de la molécula de hemoglobina se encuentra a nivel de la cadena beta en la posición sexta de la cadena polipeptídica, el ácido glutámico de la hemoglobina normal ha sido reemplazado por una valina en la hemoglobina S, como se denomina a la hemoglobina anormal de la anemia de las células falciformes. El reemplazo de un aminoácido por otro está ocasionado por la sustitución de una base nitrogenada por otra en el código genético cifrado en la molécula del ADN.

Otro aspecto de interés en el desarrollo de la genética en este siglo lo constituyen el conocimiento acerca de los fenómenos de la diferenciación y el desarrollo. Se sabe cómo algunos genes están activos en un momento determinado del desarrollo y cómo se tornan permanentemente reprimidos una vez que transcurre esta etapa, el mejor ejemplo lo constituye quizá la síntesis de las cadenas de la hemoglobina.<sup>17</sup>

Desde las etapas tempranas de la diferenciación los genes que llevan la información genética para las cadenas alfa están funcionando, pero inicialmente se encuentran hemoglobinas embrionarias constituidas por cadenas alfa y por cadenas gamma. Más adelante se reprime la síntesis de las cadenas

gamma y se inicia el estímulo para que funcionen las cadenas beta, de tal manera que en el momento del nacimiento ya se encuentra la hemoglobina normal del adulto constituida por dos cadenas alfa y dos cadenas beta. Es interesante señalar cómo estos genes, portadores de la información para la síntesis de la hemoglobina, tienen los no-alfa sus *loci* secuencialmente colocados en el cromosoma número 11 humano,<sup>18</sup> y los genes alfa en el cromosoma 16.<sup>19</sup> Mucha información se ha derivado del estudio de los oocitos de erizo de mar, en los cuales se observan los cromosomas plumulados, cuya característica se debe a una síntesis notable de ARN. También se han estudiado los cromosomas de drosophila y un experimento notable por su desarrollo lo constituyó el trabajo de Gurdon,<sup>20</sup> quien lleva a cabo la enucleación de un óvulo trasplantado en él, el núcleo de una célula somática de un renacuajo, originándose finalmente por una compleja interacción núcleo citoplasma, una rana adulta con idénticas características genéticas a la donadora de las células somáticas. Durante algún tiempo se supuso que el fenómeno de la diferenciación y el desarrollo debería incluir modificaciones en el número o en la estructura de los cromosomas. Este experimento demuestra, sin lugar a dudas, que la información genética está íntegra en el núcleo de las células somáticas, pero que sólo se manifiestan algunos de los genes y la mayoría permanecen reprimidos. La interacción con el citoplasma del óvulo permite que esta información vuelva a funcionar íntegramente.

#### *Desarrollo de la citogenética*

Llama la atención que el número de los cromosomas humanos se pudiera establecer, en forma definitiva, sólo casi un lustro después de que se contaba con el modelo molecular de la molécula del ADN. Las dificultades metodológicas que entraña el cultivo de tejidos postergaron durante varios años el análisis objetivo de las células en metafase y por esta razón hubo equivocaciones en la cuenta de los cromosomas de las células humanas. Muy poco después de la descripción de Tejio y Levan,<sup>21</sup> Lejeune y su grupo<sup>22</sup> informan el primer ejemplo de una aberración cromosómica constitucional en el humano; el síndrome de Down o de la trisomía 21. Ford y colaboradores<sup>23</sup> y Hamerton y colaboradores<sup>24</sup> describen alteraciones en el número de los gonosomas o cromosomas sexuales, y se conocen el síndrome de Turner y el síndrome de Klinefelter que causa esterilidad en el humano.

Años atrás Barr y Bertram<sup>25</sup> habían encontrado el dimorfismo sexual en las células en interfase al describir lo que se conoció durante algún tiempo como el corpúsculo de Barr y que reconocemos ahora como la cromatina X, positiva en las mujeres normales y negativa en los varones normales. Se logró igualmente la explicación para la presencia de este corpúsculo al formularse la hipótesis de Lyon<sup>26</sup> sobre la inactivación de uno de los cromosomas X en la mujer. Desde el punto de vista citológico con el empleo de la técnica de autorradiografía, mediante la unión del tritio a la timidina se había podido establecer la replica o duplicación tardía de uno de los cromosomas X en las células femeninas.<sup>27</sup>

El paso trascendental en la citogenética moderna se logró al identificar cada uno de los pares que constituyen el cariotipo humano normal, al ponerse de manifiesto bandas sucesivas en la estructura cromosómica. Así, Caspersson y su grupo<sup>28</sup> describieron un agente fluorocrómico que se une en forma específica a algunos segmentos de los cromosomas humanos, la mostaza de quinacrina, y Salamanca y colaboradores<sup>29</sup> describieron el empleo de la clormetacrina, agente con el cual se logran las mismas bandas de fluorescencia (bandas Q), pero que carece en su cadena lateral del grupo alquilante que porta la mostaza de quinacrina. Esta diferencia química es importante, ya que Caspersson supuso originalmente que la fluorescencia específica de los cromosomas se debía a que el grupo alquilante permitía la unión de la mostaza de quinacrina a los segmentos cromosómicos ricos en pares guanina-citosina por la unión al átomo 7 de la guanina. Los hallazgos con clormetacrina permiten destacar esta hipótesis y sustentan el hecho de que la unión de los fluorocromos revela áreas ricas en pares adenina-timina.<sup>29</sup> Esto fue demostrado más claramente por Salamanca<sup>30</sup> al poner de manifiesto fluorescencia similar a la producida por el cromosoma Y, corpúsculo y o cromatina masculina en el mitocondrion o quineto-plasto en la familia tripanosomidae. Otras técnicas facilitaron la obtención de las bandas y se lograron bandas G mediante la desnaturalización controlada (técnica ASG) o con el empleo de la tripsina. Algunos métodos permitieron la identificación de áreas particulares de los cromosomas, así, Salamanca y Armendares<sup>31</sup> describieron una metodología que permite poner de manifiesto las áreas de localización de la heterocromatina constitutiva en los cromosomas humanos; con esta técnica se

identifican los centrómeros, las constricciones secundarias de los cromosomas 1, 9 y 16, los brazos cortos y satélites de los acrocéntricos, y la porción distal del brazo largo cromosoma masculino. Con esta metodología se puso de manifiesto una gran variación en cuanto al tamaño de los bloques heterocromáticos en los distintos cromosomas, y se encontró una frecuencia de polimorfismo elevada en la población de recién nacidos consecutivos.<sup>32</sup>

Por otra parte, las técnicas de bandas permitieron realizar correlaciones más adecuadas entre las anomalías fenitípicas y las aberraciones cromosómicas que las ocasionan, así se describieron numerosos síndromes de índole cromosómica, tales como la trisomía 2p descrita por Armendares y Salamanca,<sup>33</sup> cromosomas anulares, translocaciones cromosómicas no balanceadas, etc. También se describieron e identificaron aberraciones de los cromosomas sexuales, tanto numéricas como estructurales; Salamanca y colaboradores<sup>34</sup> informaron un paciente de 29 años con azoospermia, eunucoidismo y retardo psicomotor importante con un complemento cromosómico 49, XXXYY. La identificación del cromosoma Y fue particularmente útil para el estudio de la localización de los genes determinantes del testículo en el varón, así, Armendares y colaboradores<sup>35</sup> describieron una paciente con estigmas de síndrome de Turner y un isocromosoma de brazos largos del cromosoma Y. Igualmente, se encontraron casos de disgenesia gonadal mixta con cromosomas Y dicéntricos.<sup>36</sup>

Otra metodología citogenética, particularmente útil en el estudio del efecto mutagénico de algunas sustancias sobre la estructura de los cromosomas la constituye el intercambio de cromátides hermanas.<sup>37</sup> Con el empleo de una base análoga, la bromodeoxiuridina y el colorante 33258 se pone de manifiesto la tinción diferencial de las cromátides, lo cual permite la valoración objetiva del fenómeno de intercambio de cromátides hermanas. En condiciones normales las células humanas presentan una frecuencia relativamente constante de intercambios por metafase, la cual se estima entre 6 a 8 intercambios; sin embargo, cuando las células son sometidas a la acción de algunos agentes clastogénicos, la frecuencia de intercambios se incrementa en forma notable. Esta metodología resulta de gran utilidad para valorar los efectos a nivel cromosómico. De igual manera, ha permitido conocer cuando menos una entidad genéticamente determinada con patrón de herencia autosómico recesivo, con predisposición al cáncer, el síndrome

de Bloom, en el cual el intercambio de cromátidas hermanas se incrementa 15 a 20 veces, constituyendo éste un nexo particular entre las mutaciones génicas, el fenómeno de transformación neoplásica y el comportamiento cromosómico.<sup>38</sup>

La hibridización de células somáticas ha permitido también notables avances en el campo de la genética, ya que mediante la fusión de células provenientes de distintas especies como por ejemplo ratón-humano, se han logrado avances espectaculares en la localización de genes en distintos cromosomas humanos. Al realizar la fusión la célula híbrida que se multiplica va perdiendo paulatinamente los cromosomas humanos, mientras que permanecen los del ratón, el procedimiento permite rastrear las enzimas que van quedando

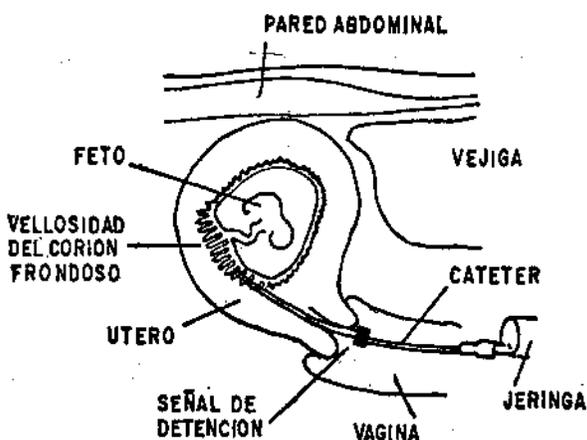


FIG. 2. Representación esquemática del procedimiento para la obtención de la biopsia trofoblástica temprana.

presentes en el híbrido a medida que se eliminan los cromosomas humanos. Por otra parte, mediante el empleo de hibridización somática, se han podido establecer relaciones específicas entre agentes ambientales oncogénicos y porciones definidas del genoma humano. Así, Croce y Koprowski<sup>39</sup> demostraron en un experimento de hibridización somática que el virus SV40 induce transformación maligna del híbrido ratón-humano, solamente cuando el híbrido mantiene el cromosoma número 7 humano. En ausencia de este cromosoma el virus no puede inducir la transformación maligna, con lo cual se infiere que la integración del agente oncogénico viral se hace en forma específica con una porción génica.

Principalmente, mediante esta metodología se han logrado avances importantes en la localización

de genes en los distintos cromosomas humanos<sup>40</sup> (Cuadro 6). En este cuadro sobresalen las localizaciones de algunos marcadores génicos, como los siguientes: el grupo sanguíneo Rh, Dombrock y Duffy en el cromosoma número 1; el gen de la galactosa-7-fosfato uridil-transferasa en el cromosoma número 2, la glutation peroxidasa-1 en el número 3, la fosfoglucomutasa-2 en el número 4, la hexosaminidasa-B en el número 5, el grupo mayor histocompatibilidad en el número 6, junto con el grupo sanguíneo Rodgers y el P en el mismo cromosoma, el grupo sanguíneo Kidd y el factor Hageman en el cromosoma 7, la glutación-reductasa y el factor VII de coagulación en el cromosoma número 8, grupo sanguíneo ABO, la adenilato-kinasa-3 en el cromosoma número 9, la adenosinquinasa y la hexokinasa en el cromosoma 10, la lactato deshidrogenasa A, la esterasa A-4 y los genes no alfa de la globina en el cromosoma número 11, la peptidasa B, la enolasa-2 y la triosa-fosfatoisomerasa en el cromosoma 12; la esterasa B y la lipoproteína en el 13; la piruvato kinasa y la hexosaminidasa A en el 15; los genes de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas en el 14; la haptoglobina y la pseudocolinesterasa 2 en el 16; la timidina-kinasa y el colágeno 1 en el 17; la peptidasa A en el 18, la peptidasa D en el 19, la inosina trifosfatasa y la adenosina de aminasa en el cromosoma 20; la superoxidodismutasa y la fosforribosilglicilaminasintetasa en el 21; la betagalactosidasa 2, la arilsulfatasa A y la aconitasa mitocondrial en el 22. Hasta la fecha se han localizado más de 40 marcadores genéticos y se espera que esta cifra se incremente muy rápidamente en los próximos años.

El grupo sanguíneo Xga, la esteroidesulfatasa, la hipoxantina fosforribosiltransferasa, la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa y la fosforribosilpirofosfatosisintetasa en el cromosoma X; los genes responsables de la determinación y la diferenciación de la gónada testicular en el varón, así como los relacionados con la presencia del antígeno de histocompatibilidad H-Y y los factores responsables del control de la espermatogénesis se localiza en el cromosoma Y. Igualmente, en este cromosoma existen genes que contribuyen a la talla de un individuo y al tamaño de sus dientes.

También ha sido posible el "mapeo" de los genes del cromosoma circular mitocondrial.<sup>41</sup> Sobresalen en esta localización los genes para el citocromo c y las oxidasa I, II y III de citocromo c, así como los tARN para los distintos aminoácidos.

LOCALIZACION DE GENES EN LOS CROMOSOMAS HUMANOS

<i>Cromosoma</i>	<i>Genes</i>	<i>Cromosoma</i>	<i>Genes</i>
1	Glucosa deshidrogenasa 6-fosfogluconato deshidrogenasa Enolasa-1 Grupo sanguíneo Rh Grupo sanguíneo Scianna Grupo sanguíneo Radin Grupo sanguíneo Dombrock Grupo sanguíneo Duffy UDP galactosa-4-epimerasa Alfa-1-fucosidasa Ademilato quinasa-2, mitocondrial Fosfoglucomutasa-1 Amilasa pancreática Amilasa salivar Peptidasa C 1-RNA 5s Succinato deshidrogenasa Fosfofructoquinasa	9	Adenilato quinasa-3 Aconitasa Arginino succinato sintetasa Galactosa-1-P-uridiltransferasa Genes de Interferón leucocitario Grupo sanguíneo ABO Adenilato quinasa-1 Orosomucoide Dopamina-beta-hidroxilasa
2	Ribulosa 5-P 3-epimerasa Aryl hidrocarbón hidroxilasa Fosfatasa ácida-1 Propiomelanocortina Malato deshidrogenasa soluble Sitio de unión de cadenas pesadas de Ig Gen Kappa de las Igs Grupo sanguíneo Kidd	10	Pirofosfatasa Hexoquinasa-1 Adenosina quinasa Lipasa ácida lisosomal Glutamato oxalo acetato transaminasa Gonadotropina coriónica Fosfofructoquinasa
3	Beta-galactosidasa-1 Aminoacilasa-1 Glutation peroxidasa-1 Transferrina Pseudocolinesterasa-1	11	Catepsina D Insulina Catalasa Lactato deshidrogenasa A Fosfatasa ácida-2 Esterasa A4 Antígenos de superficie 1 a 4 Genes no-alfa de la globina Glutation transferasa Porfobilinógeno deaminasa
4	Grupo sanguíneo Dombrock Grupo sanguíneo MN Grupo sanguíneo Ss Fosfoglucomutasa-2 Albúmina Alfa-fetoproteína Peptidasa S	12	Alfa-glicerofosfato deshidrogenasa Lactato deshidrogenasa B y C Triosafofosfato isomerasa 1 y 2 Peptidasa B Enolasa-2 Citrato sintetasa Alfa-ceto ácido reductasa Interferón tipo Gama
5	Heosaminidasa B Ariulfatasa B Leucil-tRNA-sintetasa Gonadotropina coriónica Receptor de lipoproteínas de baja densidad	13	RNA ribosomal Esterasa D Lipoproteína Sensibilidad a Rayos X
6	Complejo mayor de histocompatibilidad Componente 2, C3, 4 del complemento Glioxalasa I Enzima málica Fosfoglucomutasa-3 Superóxido dismutasa-2 Pepsinógeno Factor de Hageman	14	RNA ribosomal Nucleótido fosforilasa Triptofanil-tRNA sintetasa Creatin quinasa Cadenas pesadas de Igs
7	Argininosuccinato liasa Biliverdin reductasa Uridine fosforilasa Malato deshidrogenasa Beta-glucuronidasa Grupo sanguíneo Colton Colágeno I y III Genes de las Histonas Diaforasa-2 Fosfoferina fosfatasa	15	RNA ribosomal Alfa manosidasa A Beta-2?microglobulina Manosa fosfato isomerasa Piruvato quinasa Hexosaminidasa-A Isocitrato dehidrogenasa Alfa-glucosidasa C Sorbitol deshidrogenasa
8	Fibronectina Glutation reductasa Factor VII de coagulación Glutamato-piruvato transaminasa	16	Cistationasa Genes Alfa de la globina Fosfoglicolato fosfatasa Diaforasa-4 Adenina fosforibosil transferasa Quimio tripsinógeno B Lipasa ácida lisosomal Factor de crecimiento Esterasa B3 Glioxalasa II

<i>Cromosoma</i>	<i>Genes</i>	<i>Cromosoma</i>	<i>Genes</i>
17	Galactoquinasa Genes de Hormona de Crecimiento Somatomamotropina coriónica Colágeno I Timidina quinasa-1 Glucosidasa ácida Creatina quinasa	22	RNA ribosomal Beta-galactosidasa-2 Arilsulfatasa A NADH-diaforasa-1 Aconitasa mitocondrial Alfa-galactosidasa B Cadenas ligeras de Igs
18	Peptidasa A Gonadotropina coriónica	X	Grupo sanguíneo X <sub>ga</sub> Esteroidesulfatasa H-L regulador Fosfoglicerato quinasa Monoamino oidasas A Alfa-galactosidasa A Fosforibosilpirofosfato sintetasa transferasa Glucosa 6-P-deshidrogenasa
19	Alfa-D-manosidasa lisosomal Glucosa fosfato isomerasa Peptidasa D DNA asa lisosomal Grupo sanguíneo Lewis	Y	Factor determinante testicular Antígeno H-Y Gen de espermatogénesis Genes de la estatura Genes del tamaño de dientes
19	Grupo sanguíneo Lutheran Grupo sanguíneo Bombay		
20	Inosina trifosfatasa Adenosina deaminasa Enzima demosterol o colesterol		
21	RNA ribosomal Superóxido dismutasa-1 Fosforibosil glicinamida sintetasa Fosfofructoquinasa		

En los últimos años se han podido localizar también genes responsables de patología en el humano; de tal suerte que se ha establecido lo que puede llamarse un mapa mórbido de los cromosomas.<sup>42</sup> Los ejemplos más sobresalientes se muestran en el cuadro 7. Un aspecto interesante de los marcadores genéticos lo constituye el establecimiento de la frecuencia de los genes en las diferentes poblaciones humanas. En este sentido son varios los trabajos realizados en nuestro medio, particularmente los llevados a cabo por Lisker y col.,<sup>43</sup> Zavala y col.,<sup>44</sup> y Velázquez y col.,<sup>45</sup> en el Distrito Federal, y por Vaca y col.<sup>46</sup> en Guadalajara. Se ha observado notable variabilidad en las frecuencias génicas de algunos marcadores en las diversas poblaciones mexicanas. Así por ejemplo, el gen p se encuentra con una frecuencia de 18 por ciento en los choles y 75 por ciento en los huicholes. El grupo sanguíneo Duffy, 50 por ciento en los mazatecos y 100 por ciento en los totonacas. El grupo sanguíneo Diego que se ha descrito en poblaciones de origen oriental establece un ligamiento biológico entre los mongoloides y los amerindios, ya que en la población mexicana se ha encontrado con una frecuencia que varía de 0.1 por ciento en los tarahumaras a 22 por ciento en los huicholes. Otro ligamiento biológico importante lo constituye el estudio de la frecuencia del gen que origina la anemia de células falciformes, hemoglobina S, cu-

yas frecuencias más altas se encuentran en la zona del Mediterráneo y en el Africa Ecuatorial. En la población mexicana han sido descritas frecuencias que van de 0.0 por ciento en Pochutla, Oaxaca, a 10 por ciento en Cuajinicuilapa, Guerrero; 11 por ciento en El Carmen, Campeche, y hasta 12 por ciento en Tamiahua, Veracruz.<sup>43 44</sup> Estos estudios estudios han contribuido a terminar con el mito de las razas puras, ya que no existe un gen específico en ninguna población y sólo se encuentran variaciones de las frecuencias génicas en los distintos grupos humanos.

Un campo en el cual la investigación en genética humana ha proporcionado notables avances en el presente siglo lo constituye la investigación sobre los nexos existentes entre las mutaciones génicas, las alteraciones cromosómicas y el proceso de la transformación neoplásica. Al inicio del siglo Boveri<sup>47</sup> propuso la teoría del origen mutacional del cáncer, y al presente la investigación en este campo ha demostrado hallazgos sorprendentes, particularmente en lo que se refiere a los "oncogenes". Las células neoplásicas muestran alteraciones de número y aberraciones inespecíficas de la estructura de sus cromosomas; sin embargo, un paso trascendental se obtuvo cuando se pudo describir una aberración cromosómica específica en una neoplasia: la presencia del cromosoma Filadelfia en la leucemia mieloide crónica.<sup>48</sup> Las técnicas de

MAPA MORBIDO DE LOS CROMOSOMAS HUMANOS

<i>Cromosomas</i>	<i>Patología</i>	<i>Cromosomas</i>	<i>Patología</i>
1	Eliptocitosis Eritroblastosis por Rh Deficiencia de galactosa epimerasa Furosidosis Neuroblastoma Catarata congénita Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth Deficiencia de Antitrombina III Glicogenosis VII Enfermedad de Gaucher	11	Diabetes mellitus Acatalasia Aniridia y tumor de Wilms Anemia de células falciformes β-Talasemias Metahemoglobinemias Eritremia Deficiencia de fosfatasa ácida Porfiria intermitente aguda
2	Aniridia Síndrome de Gardner	12	Anemia hemolítica Neurofibromatosis intestinal
3	Tumor de células pequeñas del pulmón Atransferrinemia Apnea postanestésica Anemia hemolítica Gangliosidosis generalizada Mucopolisacaridosis IV B (Morquio B)	13	Retinoblastoma
4	Fenilcetonuria atípica Dis y analbuminemia Dentinogénesis imperfecta Esclerotilosis Síndrome de Kieger	14	Inmunodeficiencia Deficiencia de α-1-antitripsina
5	Enfermedad de Sandhoff Mucopolisacaridosis VI (Maroteaux-Lamy)	15	Síndrome de Prader-Willi Anemia hemolítica Enfermedad de Tay-Sachs
6	Deficiencia de factor de Hageman Hemocromatosis Deficiencia de 21-hidroxilasa Deficiencia de C2 y C4 Ataxia espino cerebelar Defecto septal-atrial Psicosis maniaco-depresiva Diabetes mellitus juvenil?	16	α-Talasemias Urolitiasis Enfermedad de Norum Cistationinuria
7	Aciduria argininosuccínica Mucopolisacaridosis VII (Síndrome de Sly) Síndrome de Ehlers-Danlos Osteogénesis imperfecta Síndrome de Marfán	17	Osteogénesis imperfecta tipo I Deficiencia de galactoquinasa Enanismo pituitario Glicogenosis II
8	Anemia hemolítica Síndrome de Ehlers-Danlos Síndrome de Langer-Giedion	18	No descrita aun
9	Citrulinemia Galactosemia Deficiencia de interferón Síndrome de Waardenburg Anemia hemolítica Síndrome de Nail-Patella	19	Deficiencia de C3 Distrofia miotónica Manosidosis
10	Anemia hemolítica Enfermedad de Wolman Almacenamiento de colesterol	20	Síndrome de Sipple (múltiple Endocrina Neoplasia MEN II) Síndrome de Williams (MEN III) Inmunodeficiencia
		21	Trombocitosis primaria
		22	Síndrome de ojo de gato Síndrome de DiGeorge Leucemia micloide crónica Leucodistrofia metacromática
		X	Disgenesia gonadal XY? Enfermedad granulomatosa crónica Ictiosis Albinismo ocular Retinosquiasis Distrofia muscular de Duchenne Síndrome de feminización testicular Anemia hemolítica Enfermedad de Fabry Gota Síndrome de Lesch-Nyhan Retardo mental con macroorquidismo Deficiencia de Glucosa-6-P- Deshidrogenasa Adrenoleucodistrofia Hemofilia A
		Y	Disgenesia gonadal XY

bandas han permitido identificar esta alteración estructural como una translocación entre el cromosoma 9 y el cromosoma 22;<sup>49</sup> de tal manera que la mayor parte del brazo largo del cromosoma 22 se transloca al brazo largo del cromosoma número 9. Esta aberración es útil, no sólo para propósitos diagnósticos, sino principalmente para propósitos de la evolución y el pronóstico, ya que los pacientes Filadelfia positivos presentan en la actualidad una sobrevida de cinco a seis años con la terapia existente, mientras que los pacientes Filadelfia negativos, la mayoría fallece antes del año de realizarse el diagnóstico. Se han encontrado otras aberraciones específicas acompañando otros tumores, las más importantes son: la delección 13q14 en el retinoblastoma,<sup>60</sup> la delección 11p en el tumor de Wilms,<sup>51</sup> cuando se acompaña de aniridia; la delección 1p del neuroblastoma y la delección 3p del tumor de células pequeñas del pulmón.<sup>52</sup> En este aspecto debe señalarse cómo, incluso algunas translocaciones balanceadas, aumentan el riesgo para la aparición de una neoplasia. Es el caso por ejemplo, de la translocación 3/8, en la cual los sujetos portadores tienen un riesgo de 85 por ciento de presentar, hacia la sexta década de la vida, un tumor de células claras del riñón.<sup>53</sup> Compárese este riesgo con el existente en la población general que es de 1 en mil, para estas edades.

Por otra parte, existen entidades autosómicas dominantes que muestran elevada predisposición al cáncer, tal es el caso de la neurofibromatosis o de la poliposis múltiple del colon. Hay otras, autosómicas recesivas en las cuales existe la predisposición, pero además los sujetos afectados, homocigotos, presentan aberraciones cromosómicas. En estos cuadros se incluyen la anemia de Fanconi, la ataxia telangiectásica, el xeroderma pigmentosum, y el síndrome de Bloom. Todas estas entidades se caracterizan por la presencia de aberraciones inespecíficas, rompimientos y figuras de intercambio; sin embargo, algunas de ellas muestran alteraciones peculiares: en la ataxia telangiectásica se encuentra una translocación en tandem de los cromosomas 14<sup>54</sup> y el síndrome de Bloom presenta una frecuencia 15 a 20 veces mayor de intercambios de cromátides hermanas que los controles normales.<sup>38</sup> Otras neoplasias presentan un claro componente mendeliano: en el retinoblastoma Salamanca y col.<sup>50</sup> han descrito familias con retinoblastoma bilateral y herencia autosómica dominante, y familias con retinoblastoma unilateral,

varios casos afectados, y en las cuales se encuentra la delección 13q14 ya mencionada. El nefroblastoma y el neuroblastoma tienen un componente genético similar, el cual se ha explicado por dos principales hipótesis: Knudson<sup>55</sup> propuso la teoría de la doble mutación, según la cual cuando la neoplasia se comporta como autosómica dominante, casos bilaterales, existe una mutación germinal y un segundo evento mutacional en las células somáticas de la retina; cuando la neoplasia es unilateral, los dos eventos mutacionales ocurren en células somáticas. Matsunaga,<sup>56</sup> por el contrario, ha sugerido que la manifestación unilateral o bilateral depende más bien de los factores de resistencia del huésped, de tal manera que los sujetos con el tumor bilateral serían los más susceptibles. Los no afectados pero que transmiten la neoplasia serían los más resistentes y los que muestran la neoplasia unilateral tendrían una resistencia o susceptibilidad intermedias entre los otros dos grupos. Es interesante, a este respecto, señalar que las neoplasias unilaterales aparecen más tardíamente que las bilaterales, y que en éstas la aparición en los dos ojos es simultánea, o cuando no, si aparece en un ojo muy pocos días después aparecerá en el otro; tal como ha sido discutido con amplitud por Salamanca y col.<sup>50</sup> estos hechos favorecen la hipótesis de Matsunaga,<sup>56</sup> ya que desde el punto de vista probabilístico sería muy difícil explicar dos eventos mutacionales simultáneos en células retinianas de distintos ojos.

Huebner y Todaro<sup>57</sup> propusieron, a mediados de la década de los 60 una interesante hipótesis acerca de que las diferencias entre las células normales y las neoplásicas no estaría dada por todo su genoma, sino por diferencias en unos segmentos específicos para los cuales acuñaron el término de oncogenes. Esta hipótesis ha tenido sorprendente comprobación, particularmente en el último año, en el que se han localizado algunas de estas secuencias en cromosomas específicos del complemento humano, como se verá más adelante. Los virus presentan condiciones especiales para investigar este punto, dado que tienen la capacidad de inducir el fenómeno de la transformación, capacidad oncogénica, y algunos de ellos codifican su información en ARN, pero poseen una enzima que les permite verter esta información a ADN, mediante la reversotranscriptasa o inversotranscriptasa.<sup>58</sup> El segmento específico que confiere oncogenicidad al virus se ha denominado oncogen viral (v-onc) y tiene que ver con la síntesis de fosfoquinasas que son elemen-

tos reguladores en el metabolismo de la célula. ¿Cómo adquirieron los virus estas secuencias oncogénicas? La respuesta llevó a muy interesantes hallazgos. Cuando un virus, que carece de la secuencia, infecta una célula eucariótica, por ejemplo, una célula humana, incorpora en su material genético secuencias del genoma de la célula. Una de estas secuencias incorporadas puede ser el segmento específico que confiere oncogenicidad al virus y que por estar localizado en la célula se le denomina oncogen celular (c-onc). Una vez incorporada esta secuencia, el virus adquiere la capacidad de transformar las células en neoplásicas y esta secuencia pasará a ser el oncogen viral (v-onc).

El análisis de las secuencias de bases nitrogenadas ha permitido demostrar que la diferencia entre el c-onc y el v-onc estriba solamente en un cambio de una base nitrogenada por otra,<sup>69</sup> en una posición definida, de tal manera que con este hallazgo se puede encontrar una explicación a nivel molecular del modo como interaccionan los agentes ambientales oncogénicos con el material genético. Un agente oncogénico puede inducir este tipo de cambio de bases nitrogenadas favoreciendo la acción oncogénica de los virus.

Otro hallazgo particularmente trascendente con relación a los oncogenes es su localización en los cromosomas humanos. Habíamos señalado previamente las aberraciones cromosómicas más importantes que acompañan las neoplasias. En el cuadro 8 se muestra la localización de algunos de los

CUADRO 8  
LOCALIZACIÓN CROMOSOMICA EN EL HUMANO  
DE ALGUNOS ONCOGENES

Oncogen	Origen	Tumor natural	Gen humano	Localización cromosómica
v-src	Ave	Sarcoma	c-src	20
v-ras	Rata	Sarcoma	c-ras	11
v-myc	Ave	Leucemia	c-myc	8
v-fes	Gato	Sarcoma	c-fes	15
v-sis	Mono	Sarcoma	c-sis	22
v-mos	Ratón	Sarcoma	c-mos	8
v-abl	Ratón	Leucemia	c-abl	9

oncogenes ya ubicados en los cromosomas humanos. Llama la atención que en general, la localización coincide con los sitios de rompimiento en las aberraciones estructurales de las neoplasias. A este respecto, Klein<sup>60</sup> había sugerido que los cambios de localización en el genoma podrían favorecer la transformación neoplásica. Un hallazgo que apoya esta hipótesis es lo que ocurre en el linfoma de

Burkitt, en el cual se encuentra la translocación entre el cromosoma 8 y el cromosoma 14.<sup>61</sup> Al ocurrir este rearrreglo cromosómico la secuencia del oncogen localizada en el cromosoma 8 es reubicada en el brazo largo del cromosoma 14, justamente en la vecindad de la secuencia génica que lleva la información para la síntesis de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas. Con este cambio, las secuencias oncogénicas que estaban en un sitio de escasa actividad metabólica son transportadas a un lugar de síntesis particularmente activa, con lo cual se favorece la replicación de las secuencias oncogénicas.

Actualmente, más de 30 secuencias oncogénicas han sido localizadas en el genoma humano y se calcula que deben existir en total 100 a 150 de estas secuencias. Su localización definitiva permitirá correlacionar las aberraciones cromosómicas específicas de las neoplasias, con estas secuencias oncogénicas.

#### Diagnóstico prenatal

La labor preventiva del genecista se lleva a cabo mediante asesoramiento genético, en el cual se informa a la pareja o al paciente sobre la evolución y el pronóstico del padecimiento y sobre los riesgos de su recurrencia. Teniendo en cuenta el impacto psicológico que constituye para la familia el tener un hijo afectado con un padecimiento hereditario que habitualmente presenta malformaciones congénitas muy graves, el asesoramiento se proporciona dentro de una relación médico paciente cálidamente humana. Particularmente en la última década el asesoramiento genético se ha enriquecido con la práctica cada vez más amplia del diagnóstico prenatal, con el cual se puede conocer muy tempranamente en el embarazo si el producto está afectado o con el padecimiento genético. Por supuesto, la decisión de si se practica o no el diagnóstico prenatal corresponde al libre albedrío de la pareja.

Para suministrar esta información el asesor debe considerar la naturaleza hereditaria del padecimiento, es decir, si se trata de un padecimiento con herencia mendeliana, y en este caso, reconocer claramente el patrón de herencia, autosómico dominante, recesivo o ligado al X; de una aberración cromosómica o de un padecimiento poligénico o multifactorial. En cualquiera de estas categorías puede llevarse a cabo la metodología del diagnóstico prenatal.

Los procedimientos para realizar diagnóstico prenatal son:

- a) Amniocentesis
- b) Fetoscopia
- c) Ultrasonografía
- d) Análisis de sangre materna
- e) Biopsia trofoblástica.

Para efectuar la amniocentesis se localiza previamente la placenta por técnicas de ultrasonografía y se hace una punción transabdominal hacia la decimocuarta a decimosexta semanas de gestación. Se aspiran 15 a 30 ml de líquido amniótico en el cual se encuentran células descamativas procedentes del feto en desarrollo. Se puede hacer un estudio directo de estas células para establecer el sexo del producto mediante las técnicas de cromatina X y cromatina Y y determinar en forma directa algunos errores innatos del metabolismo; además, las células se cultivan y se llevan a cabo determinaciones bioquímicas más sofisticadas y el estudio del cariotipo. En el líquido amniótico se determinan las concentraciones de alfa-fetoproteína y de acetilcolinesterasa para diagnosticar defectos de cierre del tubo neural.

La fetoscopia es de utilidad para diagnóstico de malformaciones externas y aun que en la actualidad su uso es limitado, se espera que en el futuro se utilice con mayor amplitud.

La ultrasonografía también es útil para el diagnóstico de malformaciones externas, y para detectar defectos de cierre del tubo neural. Para estos últimos padecimientos también se pueden establecer las concentraciones de la alfa-fetoproteína en la sangre materna y para el diagnóstico de los defectos de cierre del tubo neural mediante esta técnica, debe tenerse en cuenta la exclusión de patología renal o hepática de la madre.

Las posibilidades de llevar a cabo un diagnóstico prenatal más temprano se han abierto recientemente mediante el estudio de la biopsia trofoblástica.<sup>62</sup> Estas células tienen un origen fetal y se multiplican activamente en los primeros estadios del desarrollo. Mediante el uso de un fibroscopio se toma una pequeña muestra de células trofoblásticas, las cuales se cultivan para llevar a cabo los mismos procedimientos que ya se señalaron para las células amnióticas.

La ventaja del procedimiento estriba en que puede efectuarse más tempranamente que la amniocentesis, de la sexta a la décima semanas de gestación.

En el cuadro 9 se incluyen las indicaciones para llevar a cabo diagnóstico prenatal. Dentro de las indicaciones citogenéticas sobresalen la edad materna avanzada, ya que predispone a la aparición de un hijo con trisomía autosómica, principalmente

CUADRO 9

INDICACIONES PARA DIAGNOSTICO PRENATAL

- 
- A. Citogenéticas:
    - Edad materna avanzada.
    - Hijo previo con trisomía autosómica.
    - Portador(a) de rearreglo cromosómico balanceado.
    - Síndromes que cursan con inestabilidad cromosómica.
  - B. Parejas constituidas por heterocigotos para padecimientos autosómicos recesivos.
  - C. Madre portadora de gen recesivo ligado al cromosoma X.
  - D. Hemoglobopatías.
  - E. Antecedente de un hijo con defecto de cierre del tubo neural.
- 

te trisomía 21, y la presencia de portadores de translocación cromosómica, quienes siendo clínicamente normales tienen, cuando se trata de una portadora, un riesgo de 15 por ciento, y cuando se trata de un portador de 5 por ciento, de tener un hijo afectado.

En el caso de las parejas constituidas por portadores para genes autosómicos recesivos, el riesgo por embarazo es de 25 por ciento, tal como ocurre en la mayoría de los errores innatos del metabolismo. En la actualidad 100 errores innatos del metabolismo pueden diagnosticarse mediante los procedimientos de diagnóstico prenatal. Cuando se trata de una mujer portadora de un gen recesivo ligado al cromosoma X el riesgo de afección depende del sexo del producto, por lo que es importante establecer la fórmula gonosómica mediante cariotipo y la determinación directa de la cromatina X y la cromatina Y cuando no se puede diagnosticar directamente el padecimiento en cuestión.

Si la mujer es portadora y el varón es sano, el riesgo para el producto de sexo masculino es de 50 por ciento. El producto de sexo femenino tiene un riesgo de 50 por ciento de ser portador. Tal es el caso de la hemofilia, la distrofia muscular de Duchenne y el síndrome de Lesch-Nyhan.

En los últimos años el empleo de las enzimas de restricción ha llegado a ser un procedimiento muy útil para el diagnóstico prenatal de las hemoglobopatías,<sup>63</sup> en las cuales se encuentran variaciones en la secuencia de aminoácidos, tanto de la cadena beta como de la cadena alfa. El procedimiento consiste en someter el ADN de las células

fetales, amnióticas o trofoblásticas, a la acción de las endonucleasas de restricción. Cuando el ADN es normal los fragmentos que se obtienen son de un tamaño definido, 8 500 kilobases, mientras que si hay una mutación como por ejemplo, en el caso de la hemoglobina S, anemia de células falciformes, los fragmentos tienen una longitud mayor, 13 200 kilobases. Por otra parte, con el empleo de estas endonucleasas, se puede incluso diagnosticar el sexo del producto, las enzimas de restricción separan un fragmento de 3 200 bases nitrogenadas localizado en el cromosoma Y, que por supuesto está presente en las células masculinas y no se encuentra en las células femeninas normales. Estos son ejemplos que permiten prever un empleo exitoso de las endonucleasas de restricción con propósitos de diagnóstico prenatal en los próximos años.

Como se ha mencionado, el desarrollo de la genética ha sido impresionante en el presente siglo, ya que se ha alcanzado una cifra de 3 368 padecimientos en los cuales se reconoce un patrón mendeliano de herencia. Se han reconocido numerosas entidades clínicas ocasionadas por alteraciones de los cromosomas. Se han podido localizar más de 400 genes, se han desentrañado relaciones insospechadas entre las mutaciones génicas, los cambios cromosómicos y la transformación maligna incluyendo las secuencias y localización de los oncogenes, y finalmente se ha avanzado en forma notable en el asesoramiento genético al contar con los procedimientos de diagnóstico prenatal, incluyendo en estos últimos las aportaciones de la ingeniería genética mediante el empleo de las endonucleasas de restricción. Es previsible que en los próximos años el desarrollo de la genética adquiera un ritmo de crecimiento aún mayor y que se expandan en forma importante sus aplicaciones en la clínica médica.

#### REFERENCIAS

1. MENDEL, G.: *Versuche über Pflanzenhybriden*. Verh. Naturforsch. Ver. Brunn., 1866; 4: 3.
2. CORRENS, C.: *G. Mendel's Regel über das Verhalten der Nachkommenschaft der Rassenbaustarke*. Ber. Dtsch. Boton. Ges., 1900; 18: 158.
3. TESCHERMAK, E.: *Über Kunstliche Kreuzung bei Pisum Sativum*. Ber. Dtsch. Bot. Gesells., 1900; 18: 232.
4. DeVRIES, H.: *Sur les unités des caracteres spécifiques et leur application à l'étude des hybrides*. Rev. Génér. Boton., 1900; 12: 257.
5. GARROD, A. E.: *Inborn errors of metabolism*. (Croonian Lectures). Lancet, 1908; 2: 1.
6. McKUSICK, V. A.: *Mendelian inheritance in man*. Baltimore: The Johns Hopkins University Press, 1983, p. 11.
7. JONES, R. T.; BRIMHALL, B. y LISKER, R.: *Clinical characterization of hemoglobin-Mexico and hemoglobin-Chiapas*, Biochem. Biophys. Acta, 1968; 154: 488.
8. IBARRA, B.; GONZALEZ, G.; VACA, G.; DIAZ, M.; RIVAS, F. y CANTU, J. M.: *Sorbitol dehydrogenasa (EC. 1.1.1.14) polymorphism in human seminal plasma*, Ann. Génét., 1982; 25: 53.
9. GUIZAR, J.; NAVARRETE, C.; MANZANO, C.; FRAGOSO, R. y ARMENDARES, S.: *Picnodisostosis. Descripción de cinco casos en tres familias mexicanas*, Rev. Invest. Clín. (Méx.), 1977; 29: 313.
10. CARNEVALE, A.; HERNANDEZ, M.; DEL CASTILLO, V. y TORRES, P.: *A new syndrome of triphalangeal thumbs and brachy-ectrodactyly*, Clin. Genet., 1980; 18: 244.
11. ARMENDARES, S.; ANTILLON, F.; DEL CASTILLO, V. y JIMENEZ, M.: *A newly recognized inherited syndrome of dwarfism, craniosynostosis, retinitis pigmentosa and multiple congenital malformations*, J. Pediatr., 1974; 85: 872.
12. WATSON, J. D. y CRICK, F. H. G.: *A structure for deoxyribose nucleic acids*, Nature, 1953; 171: 737.
13. JOHANSEN, W. L.: *Elemente der exakten Erblichkeitslehre*, Jena, 1909. Fischer.
14. BEADLE, G. W. y TATUM, E. L.: *Genetic control of biochemical reactions in Neurospora*, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 1941; 27: 499.
15. JACOB, F. y MONOD, J.: *Genetic regulatory mechanisms in the synthesis of proteins*, J. Mol. Biol., 1961; 3: 318.
16. PAULING, L.; ITANO, H. A.; SINGER, S. J. y WELLS, I. C.: *Sickle cell anemia, a molecular disease*, Science, 1949; 110: 543.
17. INGRAM, V. I.: *The hemoglobins in Genetics and evolution*, Nueva York, Columbia University Press, 1963, p. 117.
18. PROUDFOOT, N. J.; SHANDER, M. H.; MANLEY, J. L.; GEFTER, M. L. y MANIATIS, T.: *Structure and in vitro transcription of human globin genes*, Science, 1980; 209: 1329.
19. PRICE, P. M.; CONOVER, J. H. y HIRSCHHORN, K.: *Chromosomal localization of human hemoglobin structural genes*, Nature, 1968; 237: 340.
20. GURDON, J. R.: *Transplanted nuclei and cell differentiation*, Sci. Am. 1968; 228: 234.
21. TJIO, J. H. y LEVAN, A.: *The chromosome number of man*, Hereditas., 1956; 42: 1.
22. LEJEUNE, J.; GANTIER, M. y TURPIN, R.: *Etude des chromosomes somatiques de neuf enfant mongoliens*, Compt. Rend., 1959; 248: 1721.
23. FORD, C. E.; JONES, K. W.; MILLER, O. J.; MITTWOCH, U.; PENROSE, L. S.; RIDLER, M. y SHAPIRO, A.: *The chromosomes in a patient showing both mongolism and the Klinefelter syndrome*, Lancet, 1959; 1: 709.
24. HAMERTON, J. L.; JAGIELLO, G. M. y KIRMAN, B. H.: *Sex-chromosome abnormalities in a population of mentally defective children*, Brit. Med. J., 1962; 1: 220.

25. BARR, M. L. y BERTRAM, E. G.: *A morphological distinction between neurons of the male and female, and the behavior of the nucleolar satellite during accelerated nucleoprotein synthesis.* Nature, 1949; 163: 676.
26. LYON, M. F.: *Gene action in the X-chromosome of the mouse.* Nature, 1961; 190: 372.
27. TAYLOR, J. H.; WOODS, P. S. y HUGHES, W. L.: *The organization and duplication of chromosomes as revealed by autoradiographic studies, using tritium labeled thymidine.* Proc. Nat. Acad. Sci. U.S., 1957; 43: 122.
28. CASPERSSON, T.; ZECH, L. y JOHANSON, C.: *Differential banding of alkylating fluorochromes in human chromosomes.* Exp. Cell Res., 1970; 60: 315.
29. SALAMANCA, F.; GUZMAN, M.; BARBOSA, E. y MARTINEZ, I.: *A new fluorescent compound or cytogenetic studies.* Ann. Génét., 1972; 15: 127.
30. SALAMANCA, F.: *Demonstration of kinetoplast DNA in trypanosomide by using a fluorescent compound employed in human cytogenetics.* Life Sci., 1976; 19: 228.
31. SALAMANCA, F. y ARMENDARES, S.: *C bands in human metaphase chromosomes treated by barium hydroxide.* Ann. Génét., 1974; 17: 135.
32. SALAMANCA, F.; PALMA, V.; CANUN, S. y BUENTELLO, L.: *Frequency of chromosome polymorphisms in consecutive new borns in Mexico City.* Por publicarse.
33. ARMENDARES, S. y SALAMANCA, F.: *Partial 2p trisomy (p21 pter) in two siblings of a family with a 2p-; 15q+ translocation.* Clin. Genet. 1978; 13: 17.
34. SALAMANCA, F.; CORTES, R.; SANCHEZ, J. y ARMENDARES, S.: *A male 49, XXXYY.* Amer. J. Med. Genet., 1981; 10: 351.
35. ARMENDARES, S.; BUENTELLO, L. y SALAMANCA, F.: *A dicentric y chromosome without evidence of sex chromosomal mosaicism 46,XYdic in a patient with Turner's syndrome features.* I. Med. Genet., 1972; 9: 96.
36. ARMENDARES, S.; SALAMANCA, F.; COS, J. y CHAVARRIA, C.: *45 X/46,X,dic(Yq) mosaicism and mixed gonadal dysgenesis.* Ann. Génét., 1977; 20: 269.
37. PERRY, P. y WOLFF, S.: *New giemsa method for the differential staining of sister chromatids.* Nature, 1974; 251: 156.
38. CHAGANTI, R. S. K.; SCHONBERG, S. y GERMAN, J.: *A manifold increase in sister chromatid exchanges in Bloom's syndrome lymphocytes.* Proc. Nat. Acad. Sci., 1974; 71: 4508.
39. CROCE, C. M. y KOPROWSKI, H.: *The genetic of human cancer.* Sci. Am. 1978; 238: 117.
40. RUDDLE, F. H.: *A new era in mammalian gene mapping: somatic cell genetics and recombinant DNA methodologies.* Nature, 1981; 294: 115.
41. ANDERSON, S.; BANKIER, A. T.; BARRELL, B. G.; DE BRUIJN, M. H.; COULSON, A. R.; DROBIN, J.; EPERON, I. C.; NIERLICH, D. F.; ROE, B. A.; SANGER, F.; SCHREIER, P. H.; SMITH, A. J. H.; STADEN, R. y YOUNG, I. G.: *Sequence and organization of the human mitochondrial genome.* Nature, 1981; 290: 457.
42. MCKUSICK, V. A.: *The anatomy of human genome.* J. Hered., 1980; 71: 370.
43. LISKER, R.: *Genetic polymorphisms in Mexican populations.* En: Salzano, F. M.: *The ongoing evolution of Latinoamerican populations.* Springfield, C. C. Thomas, 1971. p. 661.
44. ZAVALA, C.; ALATORRE, S. y LISKER, R.: *Kinship coefficients and genetic distances among 23 indian tribes.* Acta Anthropol. 1982; 18: 121.
45. VELAZQUEZ, A.: *El estudio de errores innatos del metabolismo.* Gac. Méd. Méx., 1980; 116: 503.
46. VACA, G.; SANCHEZ-CORONA, J.; OLIVARES, N.; MEDINA, C.; IBARRA, B. y CANTU, J. M.: *On the screening for inborn errors of galactose metabolism.* Ann. Génét., 1983; 26: 191.
47. BOVEN, T.: *Über mehrpolige mitosen als mitted zur. Analyse des Zellkerus.* Verhandl. Physik. Med. Ges. Wurzburg, 1902; 35: 67.
48. NOWELL, P. C. y HUNGERFORD, D. A.: *Chromosome studies on normal and leukemic human leukocytes.* J. Natl. Cancer Inst., 1960; 25: 85.
49. SALAMANCA, F.: *Estudios citogenéticos en neoplasias.* Rev. Mex. Med. Cir., 1983; 51: 413.
50. SALAMANCA, F.; LUENGAS, F. y ANTILLON, F.: *Genetic and cytogenetic studies in patients with retinoblastoma.* Cytogenet. Cell Genet., 1984; 5: 263.
51. FRANCKE, U.; HOLMES, L. B.; ATKINS, L. y RICEARDI, V. M.: *Aniridia-Wilms tumor association: evidence for specific deletion of 11p31.* Cytogenet. Cell Genet., 1979; 24: 185.
52. WHANG-PENG, J.; KAO-SHAN, C. S.; LEE, E. C.; BAUN, P. A.; CARNEY, D. W.; CARDARI, A. F. y MINNA, J. D.: *Specific chromosome defect associated with human small-cell lung cancer. Deletion 3p(14 23).* Science, 1982; 215: 181.
53. COHEN, A. J.; LI, F. P.; BERG, S.; MARCHELOTO, D. J. y BROWN, S. J.: *Hereditary cell carcinoma associated with a chromosomal translocation.* New Engl. J. Med., 1979; 301: 592.
54. SANDBERG, A. A.: *The chromosomes in human cancer and leukemia.* New Holland, Nueva York, Elsevier, 1980. p. 214.
55. KNUDSON, A. G.: *Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma.* Proc. Natl Acad. Sci., 1971; 68: 820.
56. MATSUNAGA, E.: *Hereditary retinoblastoma: Delayed mutation or host resistance?* Am. J. Hum. Genet., 1978; 30: 406.
57. HUEBUER, R. J. y TODARO, G. J.: *Oncogenes of RNA tumor viruses as determinants of cancer.* Proc. Natl. Acad. Sci., 1969; 64: 1087.
58. BALTIMORE, D.: *An RNA-dependent DNA polymerase in virions of RNA tumor viruses.* Nature, 1970; 226: 1209.
59. CAPON, D. J.; CHEN, E. Y.; LEVINSON, A. D.; SEEBURG, P. H. y GOLDD, D. V.: *Complete nucleotide sequences of the T-24 human bladder carcinoma oncogene and its normal homologue.* Nature. 1983; 302: 33.
60. KLEIN, G. y LENOIR, G.: *Translocations involving Ig locus carrying chromosomes. A model for*

*genetic transposition in carcinogene*. *Sis. Adv. Cancer Res.*, 1982; 37: 381.

61. MANOLOV, G. y MANOLOVA, Y.: *Marker band in one chromosome 14 from Burkitt lymphomas*. *Nature*, 1972; 237: 33.
62. GOSDEN, J. R.; MITCHELL, A. R.; GOSDEN, G. M.; RODECK, C. H. y MORSMAN, J. M.: *Direct vision chorion biopsy and chromosome specific DNA probes for determination of fetal sex in first-trimester prenatal diagnosis*. *Lancet*, 1982; 2: 1416.
63. OLD, J. M.; WARD, K. H. T.; PETRON, M.; KARAGOZLU, F.; MODELL, B. y WEATHERALL, D. J.: *First-trimester fetal diagnosis for haemoglobinopathies: three cases*. *Lancet*, 1982; 2: 1413.

### III. EL CONCEPTO CAMBIANTE DEL GEN

RAFAEL URZUA  
ANTONIO VELAZQUEZ\*

En el siglo XIX, Gregorio Mendel demostró la existencia de factores, responsables de la transmisión hereditaria de características fenotípicas de una generación a la siguiente y describió las leyes de su transmisión. Estos factores mendelianos fueron llamados posteriormente *genes* por Johannsen en 1909.

Los genes fueron definidos como elementos ordenados de manera lineal en los cromosomas, a principios del siglo XX. Surgió el concepto de que los genes se encuentran enlazados, "linked", y se describió el fenómeno de intercambio de material entre cromosomas homólogos durante la meiosis, "crossing over". Garrod acuñó el término, error innato del metabolismo, postulando a factores mendelianos recesivos como causas de deficiencias enzimáticas hereditarias. Esta idea antecede a la formulación de la hipótesis, "un gen-una enzima" por Beadle y Tatum en 1941, derivada de sus experimentos con el hongo *Neurospora crassa*.

El ácido desoxirribonucleico, ADN, fue descubierto en 1869 por Friederich Miescher. En 1944, Oswald T. Avery y cols. lo identificaron como el material hereditario. Watson y Crick propusieron en 1953 un modelo molecular para el ADN: la doble hélice formada por dos cadenas de desoxirribonucleótidos, que se mantienen unidas mediante puentes de hidrógeno entre las bases nitro-

\* Académico numerario, Universidad Nacional Autónoma de México.

Rafael Urzúa. Centro Básico, Universidad Autónoma de Aguascalientes.

genadas complementarias: la adenina con la timina y la guanina con la citosina. El gen adquirió de esta manera un sustrato físico. En los años siguientes, los biólogos moleculares se dieron a la tarea de desentrañar la clave de la información genética y el mecanismo por el cual ésta se traduce en las proteínas que determinan la estructura y el funcionamiento celulares. Los hallazgos de estas investigaciones, realizadas predominantemente en bacterias, se pueden resumir de la manera siguiente: una de las cadenas del ADN se transcribe a una cadena complementaria de ácido ribonucleico, ARN, siguiendo las reglas de apareamiento en las bases nitrogenadas: guanina con citosina y adenina con uracilo, el cual sustituye a la timina en el ARN. Una tripleta de bases en el ADN, y por lo tanto, en el ARN, corresponde a cada uno de los aminoácidos constituyentes de las proteínas. La copia de ARN funciona como molécula mensajera, cuya información se traduce en una proteína particular en los ribosomas, con la ayuda de otras moléculas de ARN, ácidos ribonucleicos de transferencia, que acarrean a los aminoácidos individuales y leen las tripletas del ARN mensajero.

El concepto del gen como una entidad única e indivisible, ya no era válido. Mediante experimentos de complementación, entre mutaciones diferentes del bacteriófago T<sub>4</sub> Saynour Benzer definió el gen funcional o cistrón como la secuencia de desoxirribonucleótidos que determina la estructura primaria de un polipéptido determinado. El cistrón contiene muchos puntos mutables, ya que el cambio de una base nitrogenada por otra puede originar un polipéptido que difiera en un aminoácido, del polipéptido original. Benzer introdujo el término mutón, el cual designa a la longitud más pequeña del ADN capaz de mutar: un nucleótido. Como los fenómenos recombinantes pueden ser intragénicos, definió al recón, el cual es el componente más pequeño del ADN que puede recombinar: un nucleótido también. Por lo tanto, un mutón y un recón son equivalentes.

Cuando se empezaron a estudiar los genomas de organismos superiores, se hizo evidente que la organización génica de los procariotes, como las bacterias, difiere substancialmente de la de los eucariotes, por ejemplo, los mamíferos. En tanto que la transcripción y la traducción ocurren en el mismo lugar y de manera simultánea en las bacterias, en los organismos eucariotes dichos procesos están separados espacial y temporalmente, la transcripción se lleva a cabo en el núcleo; la traduc-

ción, en el citoplasma. En las bacterias abundan los ARN mensajeros policistrónicos, esto es, que portan la información para varios polipéptidos; en los eucariotes, predominan los mensajeros monocistrónicos, cuya información especifica una sola proteína. Mientras que los genomas procariotes son un ejemplo de economía, ya que en ellos el número de nucleótidos corresponde aproximadamente al número de aminoácidos de las proteínas que se sintetizan, los genomas eucariotes son redundantes: gran parte del ADN que contienen no posee funciones de codificación de proteínas. Menos del 10 por ciento del ADN de organismos superiores, es utilizado para determinar la estructura de las proteínas. Es probable que una parte importante de este material genético aparentemente silencioso, tenga como papel regular el funcionamiento de los segmentos del ADN encargados propiamente de la codificación misma de las proteínas.

Parte de esta redundancia se explica por la presencia de secuencias repetidas del ADN, descritas por primera vez por Britten en 1966. El genoma eucariote no solamente está formado por secuencias de nucleótidos únicas, las cuales contienen segmentos que codifican proteínas; además existen secuencias moderadamente repetidas, mil a cien mil copias por genoma haploide y altamente repetidas, un millón de copias.

Las secuencias altamente repetidas se encuentran principalmente en las regiones centromérica y telomérica de los cromosomas, y se les ha atribuido un papel estructural. Las moderadamente repetidas son de dos tipos: larga y cortas y se encuentran entremezcladas con secuencias únicas. Las de tipo largo son móviles y a menudo causan mutaciones en sus sitios de inserción; se transcriben en moléculas de ARN de tamaño moderado. Secuencias de esta clase han sido descritas en levaduras y en la mosca *Drosophila melanogaster*. El ADN moderadamente repetido de tipo corto está formado por varias familias, algunas hasta con 500 mil miembros. Estas secuencias se transcriben como parte de precursores de ARN mensajeros, de los que hablaremos más adelante y algunas dan origen a ARN de tamaño pequeño. Se ha sugerido que algunas de estas secuencias funcionan como señales de reconocimiento en mecanismos complejos de expresión genética, aunque algunos investigadores piensan que se trata de ADN parásito, cuya única función aparente es perpetuarse en los genomas, los genes llamados egoístas por

Leslie Orgel y Francis Crick. En el humano sólo se han encontrado secuencias moderadamente repetidas de tipo corto.

De los estudios realizados por Charles Yanofsky con la subunidad alfa de la sintetasa de triptofano de *Escherichia coli*, surgió el concepto de la colinearidad entre la secuencia de aminoácidos de un polipéptido y la secuencia de nucleótidos del cistron que lo codifica. Este principio, aplicable a las bacterias, no lo es a los organismos eucariotes. La mayoría de los genes de eucariotes estudiados a la fecha están partidos, es decir, las secuencias que codifican los aminoácidos de una proteína están interrumpidas por secuencias no codificadoras.

En 1977, Pierre Chambon y col. encontraron algo sorprendente: el gen de la ovalbúmina, una proteína de la clara de huevo, es mucho mayor que el ARN mensajero responsable de la síntesis de esta proteína. Cuando estudiaron, mediante microscopía electrónica, la hibridación del mensajero de ovalbúmina con el fragmento de ADN que contiene la secuencia del gen correspondiente, observaron siete regiones del ADN que no hibridaban con el ARN, esto es, que no encontraban secuencias de bases complementarias en el mensajero. Por consiguiente, estas siete regiones del ADN formaban asas, las cuales quedaban fuera de la molécula híbrida. Las asas corresponden a siete secuencias del ADN que dividen en ocho segmentos a la secuencia que codifica la ovalbúmina. Las secuencias codificadoras han sido llamadas exones; las secuencias intercaladas, intrones (figura 1).

Chambon y sus col. encontraron en la fracción de ARN nuclear de células de oviducto de gallina, moléculas de ARN con los ocho exones de la ovalbúmina y un número variable de intrones, de uno a siete. Estos les sugirió que el gen de esta proteína se transcribe en un precursor del ARN mensajero que contiene intrones y exones, siendo procesado ulteriormente para eliminar los intrones y reunir los exones. Este paso es obligatorio para que el mensajero deje el núcleo y sea traducido en el citoplasma.

La edición o procedimiento de los precursores de ARN mensajero involucra además otras acciones (figura 1). Una de ellas es la edición de una gorra, cap, de nucleótidos metilados al extremo 5', y la adición de una cola de 150-200 residuos de adenosina, poli A, al extremo 3'. Según algunos investigadores, la función de estas adiciones tiene que ver con la estabilidad del mensajero y la efi-

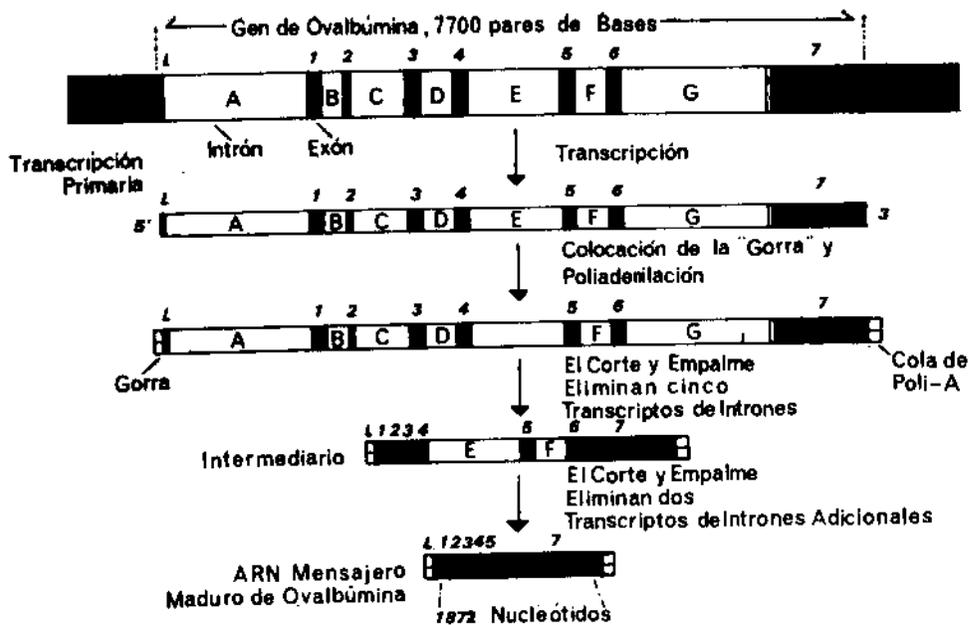


FIG. 1. Estructura del gen de la ovalbúmina y procesamiento de su ARN mensajero.

ciencia de su traducción. Posteriormente, los intrones son eliminados y los exones son reunidos, mediante un proceso de escisión y empalme, "splicing" en el que se ha implicado no solamente a algún tipo de enzimas, ribonucleasas y ligasas, sino también a otras moléculas; los ARN nucleares pequeños. El mensajero procesado, pasa del núcleo al citoplasma para su traducción.

Habíamos señalado que la gran mayoría de los genes de organismos eucariotes que han sido estudiados, son genes partidos. Sin embargo, no existe una regla sin excepción, los genes de las histonas, proteínas componentes de la cromatina, no contienen intrones, ni a sus mensajeros se les añade cola de poli A.

El descubrimiento de los intrones revolucionó nuestro concepto de lo que es un gen. Actualmente, el gen es visualizado como una unidad de transcripción, la cual puede incluir: señales para iniciar y terminar la transcripción, señales para la edición de la gorra, cap y la cola, poli A, secuencias codificadoras, exones, secuencias intercaladas, intrones, secuencias espaciadoras, entre diferentes genes, como en el caso de los genes para ARN ribosomales, los cuales son transcritos en tandem, y señales para cortar todas las secuencias adicionales.

Las unidades de transcripción pueden ser simples o complejas. Las unidades simples son aque-

llas cuyo producto de transcripción es procesado siempre de la misma manera; es decir, las señales de procesamiento son únicas. Las unidades de transcripción complejas tienen como característica, señales múltiples de procesamiento, por lo que el producto de la transcripción puede ser editado de varias maneras. Un ejemplo de unidad compleja es el gen de calcitonina, cuyo producto de transcripción da origen a un neuropéptido en el hipotálamo, y a la calcitonina en las células parafoliculares de la glándula tiroidea.

¿Por qué están partidos los genes? Una hipótesis interesante es la de Gilbert y Tonegawa, quienes sugirieron que los exones corresponden a unidades estructurales y funcionales de las proteínas. Según esto, se puede visualizar una cadena polipeptídica como si estuviera subdividida en varias regiones, cada una con una función determinada. Por ejemplo, un segmento la fijaría en el lugar correcto dentro de la célula; en otro segmento estaría el sitio catalítico de una enzima; otro más, tendría a su cargo la interacción con una coenzima, etc. Por lo tanto, cada uno de estos segmentos sería un dominio funcional diferente. De acuerdo con esta concepción, durante el proceso evolutivo podrían producirse proteínas nuevas a partir de la combinación de estos dominios, lo cual se lograría por recombinación genética de exones distintos, esto podría acelerar la evolución. Aunque existen otras posibles explicaciones algunas evidencias apo-

yan esta hipótesis: los cuatro exones de la cadena pesada de las inmunoglobulinas codifican cuatro dominios con estructura y función distintas y el exón central del gen de la cadena beta de la hemoglobina codifica para un dominio que se une de manera fuerte y específica al grupo hemo.

¿Cuál es el papel de los intrones? No se conoce a ciencia cierta, pero parece que sí tienen alguna función y no son simplemente material genético silencioso e intrascendente. Así se ha descubierto cuando menos una mutación específicamente, una deleción en el primer intrón del gen para la cadena beta de la hemoglobina, que da lugar a talasemia, anemia caracterizada por ausencia o deficiencia en la producción de esta proteína.

Otra área de interés, con potencial de aplicación inmediato para la medicina, es el de regula-

Una molécula de hemoglobina está formada por cuatro cadenas polipeptídicas llamadas globinas, dos son de tipo alfa y las dos restantes de tipo beta. Cada subunidad globínica tiene unido un grupo hemo, el cual es un derivado protoporfirínico que contiene un átomo de hierro. Las globinas de tipo alfa son: las alfa propiamente dichas, alfa-1, alfa-2 y la zeta. Las de tipo beta son: la épsilon, las gama: gama-G y gama-A, la delta y la beta.

Durante las diferentes etapas del desarrollo de un ser humano, las células eritroides sintetizan hemoglobinas con diversas composiciones globínicas las cuales varían en su afinidad por el oxígeno. Así, durante las primeras seis semanas del desarrollo, se producen las hemoglobinas embrionarias, por ejemplo, la Gower I, con dos subunida-

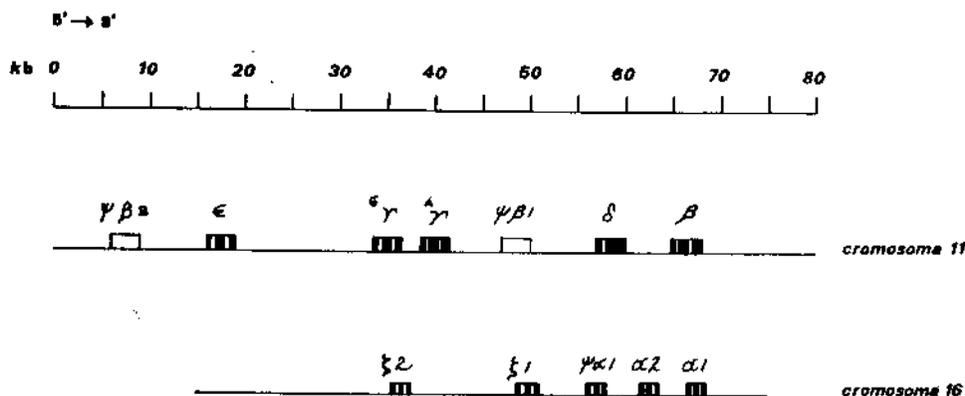


FIG. 2. Localización cromosómica de los genes de las hemoglobinas humanas.

ción de la función genética. De ella sólo se hará referencia a unas cuantas observaciones recientes.

Los organismos multicelulares se desarrollan a partir de una sola célula, el cigoto, hasta alcanzar una forma adulta constituida por muchas clases de células, en otras palabras, entre las fases cigótica y adulta, las células del organismo se diferencian estructural y funcionalmente, aunque todas contienen el mismo genoma. La clave de este proceso ordenado de diferenciación de un organismo multicelular se encuentra en el hecho de que las células que lo constituyen no producen todo el tiempo las mismas proteínas, esto es, cada célula posee mecanismos para prender y apagar genes. Tal es el caso de las células eritroides, productoras de una familia de proteínas encargadas de acarrear el oxígeno a los diversos tejidos: las hemoglobinas.

des zeta y dos épsilon. En el período fetal, el 90-95 por ciento de la hemoglobina es de tipo F, dos subunidades alfa y dos gama. A partir del octavo mes de la gestación, la hemoglobina F es reemplazada gradualmente por la hemoglobina A, dos cadenas alfa y dos beta, de manera que a los seis meses de vida extrauterina el 97 por ciento de la hemoglobina circulante es A, con un 2.5 por ciento de  $A_2$ , dos subunidades alfa, dos delta y 0.5 por ciento de F.

Los genes de las globinas están organizados en dos complejos génicos, "clusters" (figura 2). El complejo de genes para globinas tipo alfa: zeta, alfa-1 alfa-2, se localiza en el cromosoma 16, en tanto que el complejo de genes tipo beta; épsilon, gama-G, gama-A delta y beta, se encuentra en el cromosoma 11. Es notable que en cada uno de estos cromosomas, los genes estén dispuestos preci-

samente en el orden en que se expresan durante el desarrollo. Esto parece querernos decir algo, pero aún se desconoce su significado regulatorio, si es que tiene alguno.

¿Qué es lo que determina que un gen se exprese durante un tiempo y después deje de hacerlo? Aunque todavía no se tiene la respuesta precisa para esta interrogante, los estudios realizados en diversos sistemas génicos han proporcionado criterios de tipo estructural para distinguir a los genes inactivos, de aquellos que se están expresando en un momento determinado. Uno de estos criterios tiene que ver con la configuración de los genes en los cromosomas y con las proteínas que forman parte de estos cromosomas. En el núcleo, el ADN se encuentra formando un complejo nucleoproteínico, la cromatina, con dos clases de proteínas: las histonas, ricas en aminoácidos básicos y las proteínas no histónicas, más ácidas. Debido a su carga positiva, las histonas se adhieren fuertemente al ADN, neutralizando la carga negativa de los grupos fosfato, lo cual inhibe la transcripción. La mayor parte del ADN de un tipo celular dado posee esta conformación cerrada, cuyo rasgo más notable es una resistencia a la acción degradativa de las desoxirribonucleasas. Una pequeña porción del ADN de estas células tiene una conformación más abierta, es decir, más accesible a la digestión enzimática, y contiene la mayor parte de los genes que se están transcribiendo. Por lo tanto, se podría pensar que los genes que codifican a las globinas humanas poseen la conformación abierta en los eritroblastos, y la conformación cerrada en el resto de los tejidos. Además se postula que otra clase de proteína de la cromatina, las no histónicas, intervienen en otros cambios conformacionales.

Aún más, el descubrimiento de que el ADN puede asumir diversas estructuras secundarias, como la B, hélice con giro a la derecha y la Z, hélice con giro a la izquierda, estructuras que son interconvertibles, en cierto grado hacen pensar que la molécula no solamente especifica la estructura de las proteínas, sino que también posee información para regular la expresión de los genes en el tiempo y en el espacio.

El otro criterio deriva de la observación de que el ADN tiende a ser metilado externamente. Se ha encontrado que algunos genes están relativamente hipometilados cuando se expresan e hiper-

metilados en el estado inactivo. Este parece ser el caso del gen de la globina gama, el cual controla la producción de la hemoglobina F, dos subunidades alfa y dos gama. Experimentos recientes sugieren que la metilación de este gen aumenta después del nacimiento, cuando deja de estar activo, y que es posible volverlo a activar reduciendo su grado de metilación. Recordemos que la hemoglobina F es reemplazada durante el período perinatal por la A, dos subunidades alfa y dos beta. Existen algunas mutaciones del gen de la globina beta que ocasionan la ausencia o deficiencia en la producción de esta proteína; estas mutaciones originan un tipo de anemia, la talasemia beta. La mayoría de los afectados por esta enfermedad sólo pueden ser tratados mediante transfusiones continuas, ya que sus glóbulos rojos casi no tienen hemoglobina. La del adulto no se produce por el defecto genético, y la fetal está ausente como resultado del proceso de diferenciación celular, aparentemente metilación.

Existen drogas que inhiben la metilación: una de ellas es la 5-azacitidina, análogo del nucleósido citidina. En 1982, Ley y col. administraron durante una semana la 5-azacitidina a un paciente con una forma grave de talasemia. La consecuencia fue un aumento en la producción de hemoglobina F, además se observó una mejoría de los síntomas y los parámetros hematológicos del enfermo durante las tres semanas siguientes al tratamiento. Cuando estudiaron el gen de la globina gama, lo encontraron hipometilado. Estos resultados sugieren que debido al tratamiento con 5-azacitidina, el gen de la cadena fetal gama estaba apagado, pudo ser nuevamente activado corrigiéndose así la deficiencia de hemoglobina en los eritrocitos del paciente.

Aunque este enfoque terapéutico se encuentra todavía en fase experimental, podemos suponer que en un futuro próximo el clínico contará con herramientas que le permitan manipular la expresión genética en el tratamiento de algunas enfermedades consideradas incurables hasta la fecha.

En este trabajo se ha querido poner de relieve dos ideas: en primer lugar, el impacto que los estudios sobre la estructura molecular del material hereditario han tenido sobre el concepto de gen; y, en segundo término, que los conocimientos respecto de la función genética, empiezan a traducirse en beneficios para el ser humano.

## REFERENCIAS

1. BENZER, S.: *The fine structure of the gene*. Sci. Am. 1962; 206: 70.
2. YANOFSKY, C.: *Gene structure and protein structure*. Sci. Am., 1967; 216: 80.
3. ULLU, E.: *The human Alu of repeated DNA sequences*. Trends Biochem. Sci., 1982; 7: 216.
4. CHAMBON, P.: *Split genes*. Sci. Am., 1981; 244: 48.
5. DARNELL, J. A.: *The processing of RNA*. Sci. Am. 1983; 249: 72.
6. DICKERSON, R. E.: *The DNA helix and how it is read*. Sci. Am. 1983; 86.
7. BENZ, E. J. y FORGET, B. G.: *The thalassemia syndromes: Models for the molecular analysis of human disease*. Ann. Rev. Med., 1982; 33: 363.
8. LEY, T. J. y col.: *5-azacytidine selectively increases gammaglobin synthesis in a patient with beta (+) thalassemia*. N. Eng. J. M., 1982; 307: 1469.

## IV. LA GENETICA EN EL FUTURO DEL HOMBRE

JOSE MARIA CANTU  
HORACIO RIVERA y  
CARLOS RUIZ

### Concepto actual del gen

De manera muy general, el gen podría definirse como un segmento de ácido desoxirribonucleico, ADN, cuya secuencia lineal de nucleótidos de adenina, timina, guanina y citosina, está involucrada en la síntesis de una cadena polipeptídica. Además de la secuencia de ADN propiamente codificadora, mediante tripletas de bases a ser traducidas en una cadena de aminoácidos específicos, el gen contiene antes y después de la misma, otras secuencias, ADN flanqueador, que son fundamentales para su expresión. Asimismo, frecuentemente existen segmentos de ADN no codificador, intrones, intercalados con las secuencias efectivas a ser traducidas, exones.<sup>1</sup> Esquemáticamente, la producción de una proteína sería como sigue (Fig. 1): 1) A partir de una cadena de la doble hélice de ADN se forma un ARN nuclear; 2) Se eliminan

*Todos los autores.* Unidad de Investigación Biomédica. Centro Médico de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jal.

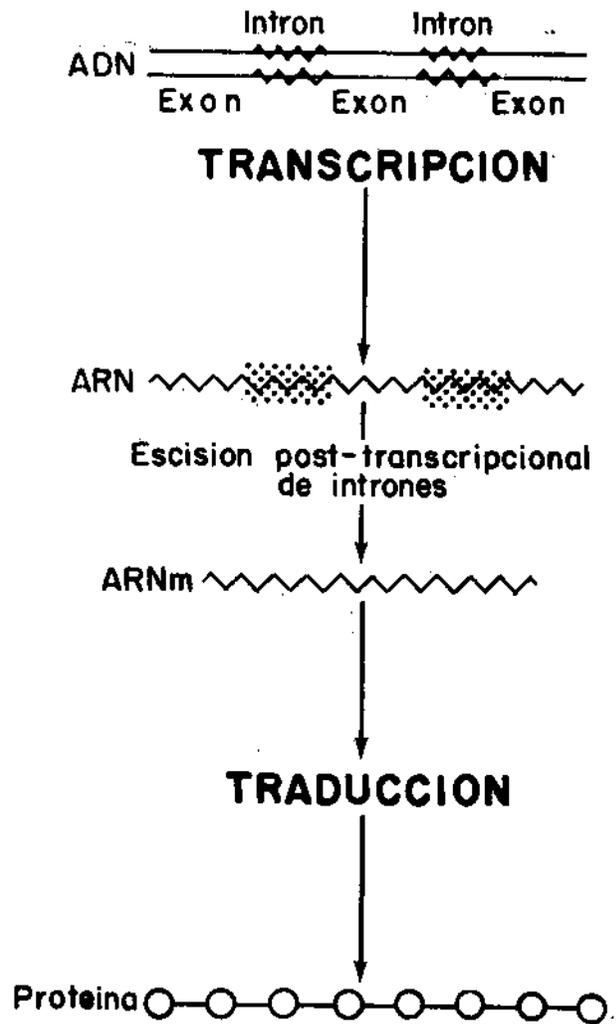
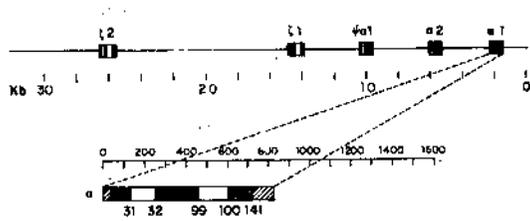


FIGURA 1

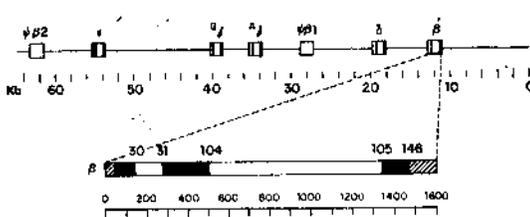
los intrones mediante enzimas específicas resultando el ARN mensajero (ARNm); 3) En los ribosomas, el ARNm es traducido por diferentes moléculas aminoaciladas de ARN de transferencia (ARNt) que acarrean aminoácidos particulares y que serán unidos por uniones peptídicas en el orden que el ARNm determine. Ejemplos ilustrativos en el hombre son los genes globínicos  $\alpha$  y  $\text{no-}\alpha$ , mismos que han sido precisamente localizados y secuenciados (Fig. 2).

Por otra parte, los avances recientes en el conocimiento de la estructura y expresión génicas, así como de la estructura y función de las proteínas, han cuestionado seriamente la validez y universalidad del dogma en biología molecular de un gen un polipéptido entendido como la exclusividad codificadora de un gen para una proteína. Así, actualmente el concepto de Beadle y Tatum es considerado solo como un modelo útil,<sup>2</sup> pero incon-

GENES GLOBINICOS LOCALIZADOS EN EL CROMOSOMA 16 (p12 → pter)



GENES GLOBINICOS NO LOCALIZADOS EN EL CROMOSOMA 11 (p1205 → p1208)



■ EXON  
□ INTRON  
▨ ADN FLANQUEADOR

FIGURA 2

sistente debido a dos descubrimientos principales: los genes traslapados (overlapping genes)<sup>8</sup> y las proteínas multifuncionales,<sup>2</sup> como su nombre lo indica son secuencias de ADN que pueden ser transcritas en diversos ARNm y por consecuencia determinar proteínas distintas, es decir, un segmento de una secuencia génica dada puede formar parte de otra adicional y así codificar para dos polipéptidos dife-

rentes.<sup>8</sup> Una proteína multifuncional es aquella que da lugar a varias subproteínas con propiedades específicas. Un ejemplo notable lo constituye la preproopiomelanocortina, pomc y sus péptidos derivados (Fig. 3), donde a partir de una proteína única y a través de proteólisis enzimática se forman péptidos de diversos tamaños y con diferentes funciones.<sup>2</sup>

Biotecnología

En años recientes ha ocurrido una revolución en biología debido al desarrollo de tecnología para manipular el ADN. Sin embargo, se trata más bien de un avance explosivo en el conocimiento, ya que los principales paradigmas conceptuales son aún válidos.<sup>4, 5</sup> Dicha revolución tecnológica es generalmente englobada bajo el término de biotecnología, que incluye principalmente a la ingeniería genética y ofrece convertir en realidad lo que hasta ahora se ha considerado como ciencia ficción. Piedra angular de este avance es la "clonación génica", procedimiento por el cual un segmento de material genético es removido de su genoma y replicado una y otra vez, o bien, introducido en un genoma distinto donde pueda ser estudiado en un contexto genético nuevo.<sup>1, 4</sup> Aunque el principio básico de segmentar un genoma es relativamente viejo, han sido solo las enzimas de restricción, inicialmente descubiertas en 1970,<sup>1</sup> las que han extendido la aplicación y precisión de la clonación génica. La

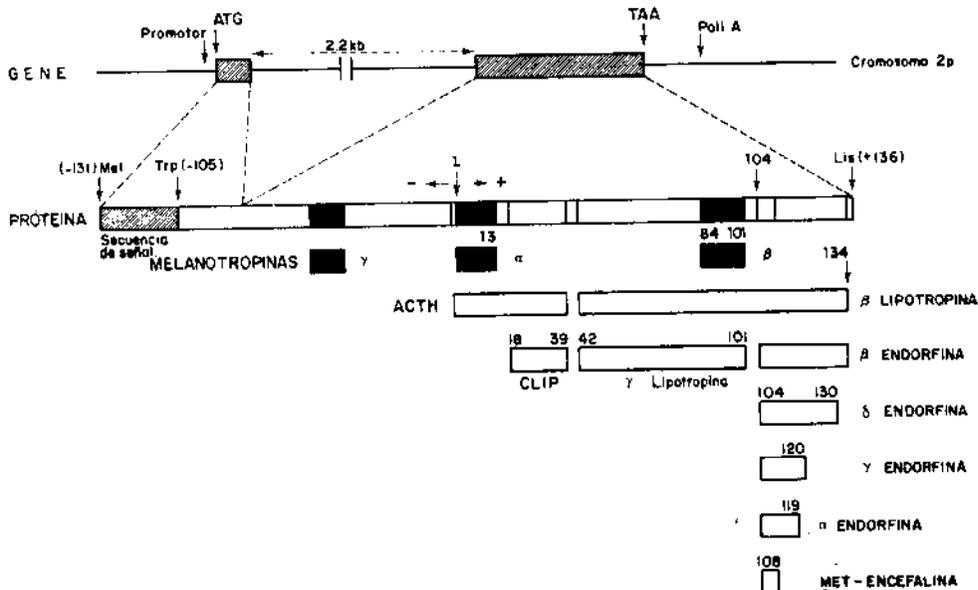


FIGURA 3

propiedad biológica que hace posible la clonación de ADN es la capacidad de los plásmidos bacterianos y fagos de continuar su ciclo vital usual después de la incorporación en su genoma de secuencias de ADN extrañas.<sup>1,4</sup> Esta inserción genera un plásmido o fago híbrido o quimera, constituido por parte del genoma original y parte de una secuencia de ADN extraña (Fig. 4), que al incorporarse a una bacteria, la transformará haciéndola productora de proteínas ajenas.

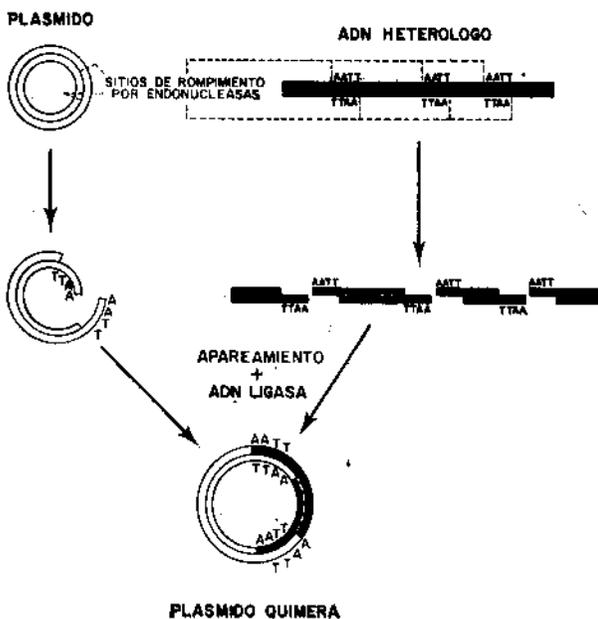


FIGURA 4

La introducción de material genético extraño es ya también una realidad en mamíferos y plantas. Así, a través de la microinyección del gen de hormona de crecimiento, sea de rata o humano, a cigotos de ratón, se han obtenido ratones gigantes, transgénicos y con niveles tisulares elevados de la hormona de crecimiento extraña.<sup>6,7</sup> Similarmente, el uso de un plásmido Ti, inductor de tumor, como vector de genes ha permitido la incorporación de ADN bacteriano por células vegetales.<sup>8</sup>

Entre las aplicaciones principales de la biotecnología moderna, se pueden destacar las siguientes:<sup>4,5</sup>

1) La obtención de productos biológicos con fines terapéuticos, de los cuales la insulina humana producida por una bacteria es el ejemplo más conocido. Además, se pueden mencionar múltiples tipos de interferón, las hormonas de crecimiento de distintas especies, la calcitonina humana, la alfa-1 timosina, etc.

- 2) El conocimiento de la estructura y función génicas a través de la continuidad del ADN, de lo cual son ejemplos notables los genes del sistema inmune y del complejo de histocompatibilidad.
- 3) El estudio de los sitios, secuencias de aproximadamente 100 pb, en el ADN y el ARN con funciones reguladoras específicas, tales como promotores, operadores, retrorreguladores, sitios de control traduccional, sitios de prendido y apagado, etc.
- 4) La identificación e interpretación de los transposones, elementos que tienen la capacidad de saltar de una a otra parte del genoma y al mismo tiempo conllevar secuencias vecinas. En ciertos casos, estos rearrreglos del ADN son fisiológicos, por ejemplo, el ensamble génico previo a la expresión de los genes productores de anticuerpos, pero en otros podrían estar relacionados con la transformación neoplásica.
- 5) La sucesión de proteínas que ha permitido determinar en solo pocos años más secuencias polipeptídicas que las que fueron dilucidadas por métodos directos de sucesión protéica.
- 6) La capacidad de producir mutaciones con absoluta precisión, mutagénesis específica, de tal modo que el efecto de sustituciones de un solo aminoácido pueda ser evaluado.
- 7) La producción de anticuerpos monoclonales, cuya utilización es muy promisoria para la respuesta a cuestiones tan complejas y fundamentales como el movimiento y comunicación celular, formación de órganos, conducta de un organismo y tratamiento de ciertas formas de cáncer mediante el acarreo selectivo de citotóxicos a células neoplásicas.
- 8) La creación de genes artificiales y por consecuencia de nuevas proteínas y enzimas, procedimiento cuyas potencialidad es ilimitada.
- 9) La fabricación de enzimas de alta calidad con fines industriales.
- 10) La obtención de nuevas variedades de plantas agrícolas, sea a través de cultivo de tejidos o por fusión de cromosomas provenientes de especies diferentes.
- 11) La producción de nuevos antibióticos y productos microbiológicos. La biotecnología ha permitido también la creación de nuevas especies animales por la manipulación de embriones, habiéndose producido recientemente quimeras interespecíficas entre 2 especies murinas, *Mus musculus* y *Mus carolis*,<sup>9</sup> y entre ovejas, *Ovis aries* y cabras, *Capra hircus*.<sup>10</sup>

El número total de genes en el genoma humano haploide ha sido estimado por diferentes métodos,<sup>11</sup> de los cuales quizá el más exacto sea el basado en la sucesión directa del ADN. Así por ejemplo, un segmento de aproximadamente 65 Kb en el brazo corto del cromosoma 11 contiene los 5 genes globínicos  $\alpha$  (Fig. 2). Por consiguiente, si consideramos que el genoma haploide humano consiste de aproximadamente 3 millones de Kb y asumiendo una densidad génica uniforme como la ejemplificada, obtendríamos una cifra aproximada de 230 000 genes por genoma haploide. De éstos, hasta 1982, se conocían 1,637 identificados a través de mutantes que producen patología o rasgos bioquímicos o morfológicos inocuos, y se encuentran en proceso de comprobación otros 1,731; es decir, hasta esa fecha se conocían en total 3,368 genes del hombre.<sup>11</sup> Si consideramos que en 1958 solo habían sido identificados 412 genes, es fácil ver que en el lapso 1958-1982 se descubrió un nuevo gen aproximadamente cada tercer día, por lo que de acuerdo a este ritmo, la cifra total de genes identificados, corroborados o no, es actualmente cercana a los 4,000. Es evidente que este enorme desarrollo solo ha permitido conocer alrededor del 2 por ciento de los genes del hombre, lo que ilustra la gran perspectiva de investigación en este campo.

Si bien los genes están localizados en los cromosomas, el conocimiento del así llamado mapa génico es aún muy escaso y fragmentario, como se infiere del hecho de que hasta 1982 solo existía información al respecto de aproximadamente el 20 por ciento de los genes conocidos.<sup>11</sup>

Por otra parte, el adelanto tecnológico en el estudio de los cromosomas, bandeado de alta resolución, hibridación *in situ*, recombinación del ADN, etc., hace cada vez menor la brecha que separa la citogenética de la genética bioquímica, y obliga a revisar la etiología de fenotipos anormales tradicionalmente considerados como génicos o mendelianos, ya que en realidad pueden ser causados, al menos en algunos casos, por aberraciones cromosómicas muy finas. Ejemplos notables son el retinoblastoma y la delección 13q14, el Síndrome Prader-Willi y la delección 15q11, el Síndrome Langer-Giedion y la delección 8q23, etc.<sup>11</sup> Más aún, la observación de ciertos rearrreglos cromosómicos balanceados en pacientes con patologías mendelianas específicas, es también muy promisoria en el establecimiento del mapeo génico, como lo ilustra

el asignamiento del gen de la distrofia muscular tipo Duchenne a la banda Xp21 a partir de diversas translocaciones balanceadas que involucran dicha banda.<sup>11</sup>

### Consideraciones finales

En la conmemoración del Centenario de la muerte del Padre de la Genética, sería justo recordar a todos los hombres que desarrollaron esta ciencia. Los objetivos del trabajo y el deseo de ser breves impiden incluso nombrarles. No obstante, creemos pertinente, en vista del tema del presente trabajo, evocar al quizá más brillante de los redescubridores de las leyes de Mendel, Hugo de Vries, quien en 1901 escribió: "El conocimiento de los principios de la mutación permitirá ciertamente en el futuro la inducción artificial de mutaciones completamente planeada, i.e., la creación de nuevas propiedades en plantas y animales. Más aún, probablemente el hombre será capaz de producir variedades superiores de plantas cultivadas y de animales mediante el control del origen de las mutaciones".<sup>12</sup> Tres años después sugeriría que: "Los rayos de Roentgen y de Curie, que son capaces de penetrar al interior de las células vivas, podrían ser utilizados en un intento de alterar las partículas hereditarias de las células germinales";<sup>12</sup> hipótesis que Muller comprobaría en 1928, en la *Drosophila melanogaster*, observando un incremento en la tasa de mutación de alrededor de 1,500 veces en la progenie de machos expuestos a dosis altas de rayos X.<sup>12</sup> Como trágica metáfora, una parte de las moscas mutantes sufría la atrofia de las alas. De Vries fue, pues, un gran visionario; optimista como todo científico auténtico, no suponía que los inauténticos caerían en la trampa del poder sobre los hombres y la naturaleza. De ahí el futuro incierto del hombre, de ahí sus más graves amenazas.

El mayor peligro del mundo es la guerra nuclear. La brevedad de la existencia individual se extiende a la especie. Los daños inmediatos y directos a los seres vivos que ocasionan las armas nucleares son lamentablemente conocidos después de Hiroshima y Nagasaki. Los efectos mediatos, sobre todo aquellos que alteran el material genético tanto en células germinales como somáticas, son no menos indeseables por la comprobada acción mutagénica, teratogénica y carcinogénica de las radiaciones ionizantes. La supervivencia de nuestra especie sólo será posible si se previene el uso de las armas nucleares. Por esto, es pertinente proponer a la

Academia Nacional de Medicina que exhorte a los gobiernos de los Estados Unidos de Norteamérica, Unión de Repúblicas Socialistas Soviéticas, China Popular, Francia, Inglaterra, y de todos aquellos países que fabrican armas nucleares, a suspender cualquier iniciativa encaminada a incrementar sus arsenales y a esforzarse para eliminar el peligro de una guerra nuclear. Asimismo, protestar contra la utilización de la ciencia en general y de la genética en particular para la fabricación de medios destructivos, tanto físicos, químicos, como biológicos, y finalmente, a oponerse con vehemencia a cualquier tipo de guerra convencional como las actuales en Centroamérica, Asia y Medio Oriente, para que un día podamos recuperar el humanismo, cuya esencia ha ido extenuando más el escepticismo que la tecnocracia. Intentemos pues eliminar esta amenaza al igual que las otras grandes indignidades del hombre: el hambre, las enfermedades, la ignorancia y la pobreza.

#### REFERENCIAS

1. LEWIN, B.: *Genes*. Nueva ork, John Wiley & Sons, 1983.
2. FREZAL, J.; MUNNICH, A. y MITCHELL, G.: *One gene-several messages. From multifunctional proteins to endogenous opiates*. Hum. Genet. 1983; 64: 311.
3. NORMARK, S.; BERGSTROM, S.; EDLUND, T.; JAURIN, B.; LINDBERG, F.P. y OLSSON, O.: *Overlapping genes*. Ann. Rev. Genet., 1983; 17: 499.
4. BLATTNER, F.R.: *Biological frontiers*. Science. 1983; 222: 719.
5. ABELSON, P.H.: *Biotechnology: An overview*. Science, 1983; 219: 611.
6. PALMITER, R. D.; BRINSTER, R. L.; HAMMER, R. E.; TRUMBAUER, M. E.; ROSENFELD, M. G.; BRINBERG, N. C. y RONALD, M. E.: *Dramatic growth of mice that develop from eggs microinjected with metallo-thionein-growth hormone fusion genes*. Nature, 1982; 300: 611.
7. PALMITER, R. D.; NORSTEDT, G.; GELINAS, R. E.; HUMMER, R. E. y BRINSTER, R. L.: *Metallothionein-human GH fusion genes stimulate growth of mice*. Science, 1983; 222: 809.
8. CAPLAN, A.; HERRERA-ESTRELLA, L.; INZE, O.; VAN HAUTE, E.; VAN MONTAGU, M.; SCHELL, J. y ZAMBRYSKI, P.: *Introduction of genetic material into plant cells*. Science, 1983; 222: 815.
9. ROSSANT, J. y FRELS, W. I.: *Interspecific chimeras in mammals: Successful production of live chimeras between mus musculus and mus caroli*. Science, 1980; 208: 419.
10. FEHILLY, C. V.; WILLADSEN, S. M. y TUCHER, E. M.: *Interspecific chimaerism between sheep and goat*. Nature, 1984; 307: 634.
11. MCKUSICK, V. A.: *MENDELIAN inheritance in man*. 6a. ed. Baltimore, Johns Hopkins University Press, 1983.
12. DUNN, L. C.: *A short history of genetics*. Nueva York, McGraw-Hill, 1965.