

Padecimientos genéticos de la edad adulta

I. Introducción

Fabio Salamanca-Gómez*

En los últimos años, las técnicas del DNA recombinante han permitido un impresionant desarrollo de la genética humana. Han transcurrido sólo cuatro décadas desde el establecimiento del modelo molecular de Watson y Crick y nos acercamos al final de esta década a la exitosa culminación del Proyecto del Genoma Humano, que permitirá conocer la secuencia de los tres mil millones de bases nitrogenadas que constituyen nuestro genoma haploide.

Los logros más impresionantes han sido alcanzados gracias al portentoso desarrollo de las técnicas de ingeniería genética, mediante el empleo de las enzimas de restricción,¹ y más recientemente a la revolucionaria metodología de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR por sus siglas en inglés),² que hace posible la amplificación enzimática de segmentos específicos de DNA y, por lo mismo, la obtención de millones de copias del segmento génico en un tiempo relativamente breve. Las enormes posibilidades de esta metodología la han hecho acreedora a la designación de la molécula del año.³

Paralelamente a estos avances se han desarrollado las metodologías citogenéticas con el advenimiento de las técnicas de hibridación *in situ* (FISH por sus siglas en inglés),⁴ que han superado ampliamente los hallazgos obtenidos con las técnicas de bandas cromosómicas⁵ al descubrir translocaciones citogenéticas muy sutiles, responsables de malformaciones congénitas y retardo mental, que

comprometen los extremos de los cromosomas llamados telómeros, y que se denominan translocaciones cripticas.⁶ De igual manera, se han podido identificar deleciones submicroscópicas que ocasionan importante patología.⁷

Estos avances han permitido la localización de numerosos genes responsables de patología en el humano, lo que constituye el mapa mórbido de los cromosomas. Destacan, por su interés importancia, dentro de estas localizaciones, la fibrosis quística del páncreas,⁸ la del gen de la Corea de Huntington en el cromosoma 4,⁹ el de la neurofibromatosis en el cromosoma 17,¹⁰ el del síndrome de Wardenburg en el cromosoma 2,¹¹ el del síndrome de Rubinstein-Taybi en el cromosoma 16,¹² un gen responsable de esquizofrenia en el cromosoma 5,¹³ otro en el cromosoma 6,¹⁴ y cuando menos tres genes responsables de la enfermedad de Alzheimer: uno en el cromosoma 21,¹⁵ otro en el 19¹⁶ y más recientemente, otro en el cromosoma 14.¹⁷ También ha sido posible identificar mutaciones en los genes de los receptores de los factores de crecimiento fibroblástico que ocasionan displasias escleróticas como la acondroplasia,¹⁸ la hipoacondroplasia¹⁹ y el síndrome de Crouzon.²⁰

Estos desarrollos han hecho posible el diagnóstico de los portadores de genes autosómicos recesivos,²¹ de las portadoras de genes recesivos ligados al cromosoma X,²² el diagnóstico prenatal de estas entidades,²³ y el diagnóstico presintomático de enfermedades genéticas que se manifiestan en

*Académico número 1. Jefe de la Unidad de Investigación en Genética Humana. Coordinación de Investigación Médica y Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Fabio Salamanca Gómez, Unidad de Investigación en Genética Humana, Hospital de Pediatría, CMN Siglo XXI, Av. Cuauhtémoc 330, Colonia Doctores, México DF. CP 06725, México.

la edad adulta,²⁴ lo que ha cambiado radicalmente el asesoramiento genético y ha hecho surgir problemas éticos, sociales y legales no contemplados con anterioridad, como se tratará con amplitud en las presentaciones de este simposio.

La localización de genes que se transmiten como caracteres mendelianos, es decir el fenotipo, se debe principalmente a la interacción de un solo par de alelos, es relativamente más sencilla que la localización de los genes involucrados en la patología poligénica o multifactorial. En este caso, el fenotipo resulta de la acción aditiva de numerosos genes-poligenes que implican susceptibilidad o predisposición al padecimiento, y de muy complejas interrelaciones con factores ambientales que obran como precipitantes o desencadenantes de la enfermedad. A pesar de las enormes dificultades que implica la localización de estos genes, también en los últimos años han habido notables avances a este respecto.

Tomemos como ejemplo una patología muy frecuente en la edad adulta, que tiene graves manifestaciones clínicas y que corresponde a este modelo poligénico o multifactorial: la diabetes mellitus no insulino-dependiente tipo 2, que afecta a cerca de cinco por ciento de la población adulta. Algunos genes de notable interés y que implican susceptibilidad a la diabetes, han sido localizados en los cromosomas humanos. Se conocen mutaciones del gen que codifica para la glucoquinasa, enzima responsable en el primer paso del metabolismo de la glucosa, localizado en 7p15-13;²⁵ otros dos genes de susceptibilidad se han ubicado en el cromosoma 20 y en el cromosoma 12;²⁶ mutaciones o deleciones en el genoma mitocondrial (mtDNA) se han encontrado en diabetes con transmisión por vía materna, ya que las mitocondrias están presentes solo en el gameto femenino (óvulo), asociada con sordera.²⁷ Más recientemente, dos nuevas mutaciones revisten gran interés: por una parte, se ha descrito que las mutaciones en el gen del receptor del glucagón, que pertenece a la superfamilia de las proteínas G y que está localizado en 17q25, también implica susceptibilidad a la diabetes;²⁸ y por la otra, lo que también es muy llamativo, se ha descubierto que la resistencia a la acción de la insulina está asociada a una sobreexpresión de la glicoproteína de membrana PC-1, cuyo gen está localizado en 6q22-23.²⁹

Un padecimiento relacionado con la diabetes y que también es muy frecuente en la población general es la obesidad. En este caso también se han hecho importantes avances en la localización de genes de susceptibilidad, especialmente el gen ob de obesidad.³⁰ Los aspectos del diagnóstico predictivo serán ilustrados con las demencias hereditarias, principalmente con la enfermedad de Alzheimer y la corea de Huntington.³¹ Con relación a los trastornos de la diferenciación sexual un paso trascendental se obtuvo al clonar el gen responsable de la diferenciación testicular en el humano,³² localizado en el brazo corto del cromosoma Y, denominado región de la determinación sexual en el cromosoma Y (SRY por sus siglas en inglés: sex determining region on Y chromosome). En lo que constituye una demostración definitiva de la acción de este gen, ratones cromosómicamente hembras pero que recibieron en forma transgénica el gen SRY se desarrollaron como machos.³³ También se ha localizado el gen del receptor de andrógenos en el brazo largo del cromosoma Xq11-12 y se han estudiado numerosas mutaciones.³⁴ Algunos de los trastornos de la diferenciación sexual que no implican ambigüedad de genitales, se diagnostican después de la pubertad o más tardíamente en la edad adulta.

También se ha avanzado en forma notable en el conocimiento de los factores genéticos y cromosómicos involucrados en el fenómeno de la transformación neoplásica.³⁵ Es así como se han descrito alteraciones citogenéticas de enorme utilidad en el diagnóstico y el pronóstico de las leucemias y los tumores sólidos, se ha llegado al descubrimiento de los oncogenes y los genes supresores de oncogenes,³⁶ y de genes de susceptibilidad a algunas neoplasias, como los genes BRCA1, localizado en el cromosoma 17,³⁷ y BRCA2 en el cromosoma 13,³⁸ que implican susceptibilidad a cáncer de mama y cáncer de ovario.

Estos avances han permitido una nueva clasificación de los padecimientos que tiene un componente genético (Cuadro I).

También han hecho surgir consideraciones éticas, sociales y legales nunca antes contempladas por la humanidad. Los aspectos más relevantes de estos avances y de sus múltiples e importantes implicaciones serán tratados en las distintas ponencias del presente simposio, que de manera

conjunta realizan las Academias de Medicina y de Pediatría, vivamente interesadas en la difusión, discusión y análisis en nuestro medio, de la revolución que el acelerado progreso de la genética ha generado para la Medicina y la Pediatría de hoy y del mañana.

Cuadro I. Clasificación de los padecimientos genéticos

- | | |
|------|---|
| I. | Alteraciones en las células gaméticas |
| 1. | Herencia mendeliana |
| 2. | Alteraciones cromosómicas |
| 3. | Herencia poligénica |
| II. | Alteraciones en las células somáticas |
| 1. | Neoplasias |
| 2. | Enfermedades autoinmunes |
| 3. | Envejecimiento |
| III. | Mutación germinal y mutación somática |
| 1. | Neoplasias embrionarias |
| 2. | Trastornos mendelianos con predisposición al cáncer |
| 3. | Neoplasias familiares |

Referencias

- Nathans D, Smith HO. Restriction endonucleases in the analysis and restructuring of DNA molecules. *Ann Rev Biochem.* 1975;44:273-296.
- Mullis XB. The unusual origin of the Polymerase Chain Reaction. *Scientific Amer* 1990;262:43-46
- Guyer RL, Koshland DE. The molecule of the year. *Science* 1989;246:1543-1546
- Pinkel D, Landegent J, Collins C, Fuscoe J, Segraves R, Lucas J, Grag J. Fluorescence *in situ* hybridization with human chromosome specific libraries; detection of trisomy 21 and translocation of chromosome 4. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988;85:9138-9142
- Salamanca F. Citogenética Humana. Fundamentos y Aplicaciones Clínicas. Editorial Médica Panamericana México, D. F., 1990.
- Ledbetter DH. Cryptic translocations and telomere integrity *Am J Hum Genet* 1992;51:451-456.
- Salamanca F. La genética molecular el estudio de los rearrreglos estructurales cromosómicos. *Gac Méd Méx.* 1993;129:281-284.
- Kenewilton RG, Cohen-Haguenaer O, Tsui LC, Ruchwald M, Donis-Keller H. A polymorphic DNA marker linked to cystic fibrosis is located in chromosome 7. *Nature.* 1985;318:380-382.
- Gusella JF, Tanzy RE, Anderson MA. DNA markers for nervous system diseases. *Science* 1984;225:1320-1325.
- Wallace M, Marchuck DA, Andersen LB, Collins FS. Thye I neurofibromatosis gene: identification of a transcript disrupted in three NF1 patients *Science* 1990;249:181-186
- Foy C, Newton V, Wellesleg D, Harris R, Read AP. Assignment of the locus for Waardenburg syndrome type I to human chromosome 2q37 and possible homology to the *Spotch* mouse. *Am J Hum Genet* 1990;46:1017-1023
- Breuning MH, Danverse HG, Fugazza G, Sans JJ, Spruit L, Wijnen H et al. Rubinstein-Taybi syndrome caused by submicroscopic deletions within 16p13.3. *Am J Hum Genet* 1993;52:249-254.
- Sherrington R, Brynjoffsson J, Petursson H, Dobbs M, Gurlin L. Localization of a susceptibility locus for schizophrenia on chromosome 5. *Nature* 1988;336:164-167.
- Straub RE, MacLean CJ, O'Neill FA, Burke J, Murphy B, Duke F et al. A potential vulnerability locus for schizophrenia on chromosome 6p24-22: evidence for genetic heterogeneity. *Nature Genet* 1995;11:287-293
- Tanzy RE. Amyloid protein gene; cDNA, mRNA distribution, and genetic linkage near the Alzheimer locus. *Science* 1987;235:880-884.
- Pericak-Vance MA. Linkage studies in familial-Alzheimer disease. Evidence for chromosome 19 linkage. *Am J Hum Genet* 1991;48:1034-1050.
- Schellenberg GD. Genetic linkage evidence for a familial Alzheimer disease locus on chromosome 14. *Science* 1992;258:668-671.
- Rouseau F, Bonaventure J, Legeall-Malletz, Pelet A, Rozet JM et al. Mutations in the gene encoding fibroblast growth factor receptor-3 in achondroplasia. *Nature* 1994;371:252-254.
- Shiang R, Thompson LM, Zhu YZ, Church DM, Fielder TJ et al. Mutations in the transmembrane domain of FGFR-3 cause the most common genetic form of dwarfism, achondroplasia. *Cell* 1994;78:335-342.
- Wilkie AOM, Slancy SF, Oldridge M, Poole MD, Ashworth GJ et al. Apert syndrome results from localized mutations of FGFR-2 and is allelic with Crouzon syndrome. *Nature Genet* 1995;9:165-172.
- Salamanca F. Aseoramiento genético. En: *Introducción a la Pediatría*. Games J (Ed.) Méndez Oteo, México, DF., 1988, pp. 875-895.
- Koenig M, Bertelson CJ, Monaco AP, Hoffman E, Feener CC, Kunsker LM. Complete cloning of the Duchenne muscular dystrophy and preliminary genomic organization of the gene in normal and affected individuals. *Cell* 1987;50:509-516.
- Salamanca F. Nuevas fronteras de la genética humana y sus implicaciones. III. Diagnóstico prenatal y terapéutica *in útero*. *Gac Méd Méx* 1986;122:126-129.
- Motulsky A. Predictive genetic testing. *Am J Hum Genet* 1994;55:603-604.
- Hotamisligli GS, Budaran A, Murray O, Spiegelman BM. Reduced tyrosine kinase of the insulin receptor in obesity-diabetes-central role of tumor necrosis factor Alpha. *J Clin Invest* 1994;94:1543-1549.

26. Bell GI, Siang K, Newman MV, Wu S, Wright LLG, Fajans SS et al. Gene for non-insulin-dependent diabetes mellitus (maturity-onset diabetes of the young subtype) is linked to DNA polymorphism human chromosome 201. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88:1481-1488.
27. Van den Ouweland JM, Lempkes HP, Ruitenbeek K. Mutation in mitochondrial tRNA^{Leu(UUR)} gene in a large pedigree with maternally transmitted type I diabetes mellitus and deafness. *Nature Genet* 1992;1:368-371.
28. Hager J, Hansen L, Vionett N. A missense mutation in the glucagon receptor gene is associated with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Nature Genet* 1995; 9:299-304.
29. Maddux BA, Sbraccia P, Kumakura S, Sassen S. Membrane glycoprotein PC-1 and insulin resistance in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Nature* 1991;373:448-451.
30. Pelleymounter MA, Cullen MJ, Baker MB, Hecht R, Wooters D, Boone T, Collins F. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science* 1995;269:540-543.
31. Benjamin CM, Adam S, Wiggins S. Proceed with care: Direct predictive testing of Huntington's disease. *Am J Hum Genet* 1994;50:606-610.
32. Sinclair AH, Berta P, Pamler MS, Howkins JR, Griffith BC et al. A gene of the human sex-determining region encodes a protein with homology to a conserved DNA-binding motif. *Nature* 1990;346:240-244.
33. Koopman P, Gubbay J, Vivian N, Goodfellow F, Lovell-Badge R. Male development of chromosomally female mice transgenic for SRY. *Nature* 1991;351:117-121.
34. Brinkman AO, Jenster G, Kuiper GJ, Ris C, Van Laar JH, Van der Korput JAGM et al. The human androgen receptor structure, function relationship in normal and pathological situations. *J Steroid Biochem Molec Biol* 1992;41:361-368.
35. Salamanca F. Genética y cáncer. *Citogenética y cáncer Gac Méd Méx* 1992;128:110-117.
36. Stanbridge E. Human tumor suppressive genes. *Annu Rev Genet* 1990;24: 615-617.
37. Futreal PA, Liu Q, Shattuck-Eidens D, Cochran C, Harshman K et al. BRCA1 mutations in primary breast and ovarian carcinomas. *Science* 1994;266:120-122.
38. Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J, Quirk Y, Ford Detal. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA-2, to chromosome 13q12-13. *Science* 1994;268:2088-2090.

II. Epidemiología genética de la obesidad

Salvador Armendarés*

Los genetistas en general y los que en particular se dedican a la epidemiología genética distinguen dos tipos de enfermedades hereditarias: las "simples" o monogénicas que se transmiten de acuerdo a las leyes mendelianas tradicionales y las más comunes o "complejas" cuyo mecanismo de transmisión no es tan claro debido a los efectos únicos o combinados de factores como penetrancia reducida, heterogeneidad genética, epistasia, pleiotropía e interacción entre los genes y el ambiente.¹ Entre éstas últimas, en cuya etiología intervienen tanto factores ambientales como genéticos, se encuentra la obesidad que, además de ser una de las más frecuentes en la población general,² tiene importancia por que el exceso de grasa en los individuos afectados puede ser de tal magnitud, que no sólo los limite en sus actividades cotidianas si no que

también los predisponga a sufrir complicaciones que los lleve a una muerte prematura.³

En general es aceptado que los niños gordos tienden a ser adultos obesos,⁴ aun aquellos en que el peso excesivo se manifiesta desde los primeros meses de la vida.⁵

La obesidad puede ser definida como el excesivo acúmulo de grasa que hace que el peso corporal esté por arriba de los estándares correspondientes a la edad y a la estatura del individuo.

Por tratarse de una enfermedad heterogénea puede tener diferentes etiologías y asociarse con muchos cambios metabólicos⁶⁻⁸ pero en esencia resulta de ingerir más calorías de las que se gastan, aunque hay que reconocer que en estudios hechos en individuos en los que la cantidad ingerida de alimentos ha sido adecuadamente controlada

* Académico Titular.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Salvador Armendarés, Palomas No. 76. Lomas de Solotelo, 11200, México, D. F.

hanmostrado que, en términos generales, las personas obesas no comen más que las delgadas.⁹⁻¹³

En estudios experimentales en animales se ha comprobado la existencia de factores genéticos responsables de la obesidad.¹⁴ Por ejemplo, el síndrome hiperglicémico en los ratones es dado por un gen autosómico dominante, así como la llamada "obesidad amarilla" también dominante; en los mismos ratones hay otra forma de obesidad que se transmite como autosómica recesiva.¹⁵⁻¹⁸

Asimismo, en otras especies de animales hay ejemplos de obesidad de etiología monogénica.^{19,20}

En la especie humana es mucho más difícil poder demostrar la etiología monogénica de la obesidad no sindrómica, aunque recientemente^{21,22} se ha encontrado que el gen "ob" asociado a la obesidad en el estado homocigótico (*ob/ob*) en el ratón, tiene su homólogo en otras especies como la rata, el conejo, la anguila, el camero, el cerdo, la vaca y el hombre y se ha sugerido que algunos casos de obesidad mórbida en el hombre puede ser reflejo de la homocigocidad *ob/ob* análoga a la del ratón homocigótico *ob/ob*.

Algunos síndromes clínicamente bien definidos en el humano que se caracterizan por presentar obesidad como el de Prader-Willi, el de Ahlstrom, el de Cohen, el de Carpenter y el de Bardet-Biedl²³ se transmiten de manera mendeliana simple (autosómica dominante o recesiva) y con frecuencia se acompañan de retraso mental y de hipogonadismo. Pero este tipo de obesidad dismórfica no es, ni con mucho, la más frecuente en el hombre.

El sobrepeso que no obedece a una causa monogénica y que se considera de etiología multifactoriales sin duda mucho más frecuente. La frecuencia de la obesidad es variable según la muestra que se analice y en México va del 21 hasta el 60%.²⁴

Los estudios encaminados a dilucidar cuál es la participación de los factores hereditarios en la etiología de la obesidad son de tres tipos: 1) en familias, 2) en gemelos y 3) en adoptados.

1. Estudios en familias

La simple observación nos muestra que la obesidad más frecuente en determinadas familias ya en 1923 Davenport²⁵ publicó los resultados de

una investigación efectuada en 528 parejas y a 1.671 de sus hijos. Los individuos se separaron en cinco categorías de acuerdo a un índice obtenido al dividir el peso entre la estatura al cuadrado: muy delgados, delgados, medianos, obesos y muy obesos.

En las parejas en que ambos progenitores eran delgados el 84% de los hijos eran delgados o muy delgados. Cuando ambos progenitores eran muy obesos no había hijos delgados, el 33% eran muy obesos, el 27% obesos y el 40% medianos. En las parejas en que ambos eran obesos el 7% de los hijos eran muy obesos, el 53% obesos, el 33% medianos y el 7% delgados. Las parejas formadas por un muy obeso y el otro obeso tenían prole en las siguientes características: 28% muy obesos, 46% obesos, 22% medianos y sólo el 4% de los hijos eran delgados.

Con estos resultados Davenport llegó a la siguiente conclusión:²⁵ "hay muchos factores involucrados en la herencia de la obesidad y la tendencia a la gordura es parcialmente dominante sobre la tendencia a la delgadez",

Bauer.²⁶ 20 años después, al analizar un grupo de más de 1.000 individuos obesos, observa que el 74% de ellos son hijos de uno o de ambos progenitores obesos.

En muchos otros trabajos publicados entre 1931 y 1956 efectuados en núcleos familiares, se aprecian resultados semejantes tanto en adultos, como en adolescentes y niños.²⁷⁻³⁵

2. Estudios en gemelos

Aun a los resultados anteriores se añaden a la obesidad familiar, nada nos dice la magnitud de la heredabilidad (*h*) en el sobrepeso.

En general, cuando en la especie humana se investiga una característica cuantitativa o semicuantitativa como la estatura, la inteligencia, el color de la piel, el sobrepeso, etc., y se presume que el rasgo es de etiología multifactorial o poligénica, se recurre al estudio de los hermanos gemelos. El método consiste en comparar las varianzas intrapar e interpar en un grupo suficientemente numeroso de gemelos monogigóticos (MC) o idénticos de digigóticos (DC) o fraternos. La estimación de la heredabilidad (*h*) se basa en la suposición de que el medio ambiente en que

crecen y se desarrollan un par de gemelos MC no es, en general, ni más ni menos diferente para cada uno de los miembros del par, que el ambiente en que lo hacen cada uno de los miembros de un par de gemelos DC del mismo género (masculino y femenino).

Por lo que se refiere al sobrepeso la correlación que se ha encontrado en los gemelos MC es muy significativa, en algunos estudios hasta de 0.97.³⁶ Von Verschner³⁷ apreció en 57 pares de gemelos MC de edad comprendida entre los tres y los 51 años, que el peso era ligeramente más variable que otras características multifactoriales pero que aun así, era muy parecido entre gemelo y gemelo del par y que la variación porcentual promedio era sólo de 7%. Ahora bien, cuando se analizaron por separado a los gemelos MC criados en el mismo medio ambiente y a los MC criados en ambientes diferentes, los resultados mostraron que la variación porcentual promedio del peso corporal entre los primeros, o sea los criados en el mismo medio ambiente, era de 1.31%, mientras que para los del segundo grupo fue de 3.60%, lo cual parecería indicar que si bien los factores hereditarios juegan un papel importante en el control del peso corporal también participan significativamente los ambientales.

Sin embargo, Osborne y De George³⁸ no confirmaron esos hallazgos en los gemelos y de hecho observaron poco efecto de la herencia en el peso de los gemelos, lo que contrasta con el alto coeficiente de heredabilidad descrito previamente en gemelos.^{36, 39} La discrepancia quizá puede explicarse por el hecho de que los gemelos estudiados por Osborne y De George³⁸ eran adultos mientras que en las otras pesquisas los gemelos eran adolescentes y niños. En efecto, se ha sugerido y fue comentado en su tiempo por Dobzhansky,⁴⁰ que la velocidad de crecimiento en determinadas épocas de la vida es claramente heredable, pero que en el caso del peso corporal la heredabilidad no es tan manifiesta por que es alterado y modificado por el efecto de otros factores como la nutrición, la salud, el ejercicio, el control voluntario de la ingestión de calorías, etc.

3. Estudios en adoptados

Si los hábitos alimenticios familiares y la influencia del medio psicosocial son factores que contri-

buyen y en cierta forma sean responsables, cuando menos parcialmente, de la correlación entre el peso de los progenitores y el de los hijos, cabría esperar que la varianza intrafamiliar fuera menor que la interfamiliar. En 1964 Wlithers⁴¹ intentó distinguir entre lo que llamó la herencia "genética" y la herencia "social", para lo cual analizó la correlación que había entre el peso de niños adoptados y el de los padres adoptivos y la comparó con la correlación entre el peso de los hijos y de los padres biológicos. Los resultados fueron contundentes: la correlación fue mucho mayor entre los hijos y los padres biológicos y, de hecho, prácticamente no la hubo entre los hijos adoptados y los padres adoptivos, lo cual parece indicar que el efecto de la herencia "social" sobre el peso corporal es mínimo.

Hasta aquí la información obtenida de las publicaciones entre 1923 y 1966 de las cuales se concluye que en los grupos sociales en los que la comida es abundante y el trabajo físico agotadores innecesario, los factores genéticos predisponen al sobrepeso y a la obesidad. En los países pobres la limitación en la disponibilidad de alimentos y la predominancia del trabajo físico arduo y en los países ricos la presión sociomédico cultural dirigida a controlar el sobrepeso, son factores efectivos para modificar la expresión fenotípica de la predisposición genética a la obesidad.

Actualmente se considera que los criterios utilizados antes para definir la obesidad como los términos sobrepeso, peso relativo y peso absoluto no son adecuados para describir los diferentes fenotipos y se acepta que son más útiles otras mediciones como el grosor de los pliegues cutáneos o ~ y el índice de masa corporal o índice de Quetelet.⁴⁴

En 1976 Garny Clark⁴⁵ publicaron los resultados de un estudio epidemiológico denominado Ten State Nutrition Survey (Investigación de la nutrición en diez Estados) el cual se diseñó para analizar tanto la desnutrición como la sobrenutrición y se utilizó como medida de la adiposidad el grosor del pliegue del tríceps y del subescapular. La población estudiada incluyó familias completas formadas por el padre, la madre y a todos los hijos lo que permitió la comparación de verdaderos núcleos familiares: los progenitores y sus hijos, los hermanos y las hermanas y los maridos y sus esposas. La muestra estaba formada por más de 40 mil individuos

entre lactantes, niños, adolescentes y adultos y había negros, blancos, puertorriqueños, chicanos y otros grupos étnicos. Según el grosor de los pliegues los individuos se clasificaron en: "delgados" abajo de la percentila 15, "medianos" los comprendidos entre la percentila 15 y la 85 y obesos los que sobrepasaban la percentila 85. El mismo criterio se siguió para las diferentes combinaciones posibles de los progenitores. Al examinar a la progenie de las diversas posibles combinaciones de los progenitores, a saber: padre delgado con madre delgada, padre obeso con madre delgada, padre obeso con madre obesa y padre delgado con madre obesa, se apreció claramente que el grado de gordura del hijo se relaciona proporcionalmente con el grado de adiposidad de las diferentes combinaciones de los progenitores. Los hijos e hijas de dos progenitores delgados tienden a ser más delgados, los hijos e hijas con dos progenitores obesos suelen ser más obesos y cuando uno de los progenitores es obeso, independientemente de si es el padre o la madre, aumenta significativamente la adiposidad tanto de las hijas como de los hijos.

Al analizar en el mismo estudio⁴⁵ la similitud en cuanto a la obesidad, se aprecia una clara influencia de la obesidad de los padres sobre el grado de obesidad de los hijos y esta propensión no parece relacionarse con genes localizados en los cromosomas sea el X o el Y, como se había insinuado hace muchos años²⁸ y tampoco parece influir el que la madre sea la que da de comer a los hijos.

Es de observación común que el sobrepeso tiende a incrementarse después de la segunda década de la vida y en efecto, en el estudio de Garn y Clark⁴⁵ se pudo ver que aun cuando el sobrepeso de los hijos(as) de parejas de obesos fue notorio a cualquier edad se acrecentaba considerablemente al aumentar la edad.

Todo lo anterior parecería ser definitivo en cuanto a la influencia que tiene la obesidad de los progenitores en la obesidad de los hijos. Pero los esposos no suelen estar emparentados genéticamente y por lo tanto no debería esperarse que hubiera correlación estrecha entre ellos en cuanto a la obesidad, si ésta estuviera determinada exclusivamente por efecto de los genes. En el estudio⁴⁶ se halló que la correlación en cuanto a la obesidad entre los esposos era de 0.30 lo cual puede interpretarse

como resultado de la vida en común o de lo que se denomina homogamia es decir, que hay una tendencia a que los obesos se apareen con obesos como sucede con otras características como la inteligencia, la estatura, el color de la piel y la religión.

En resumen, los resultados de la "Investigación de la Nutrición en Diez Estados"⁴⁵ parecen confirmar la hipótesis de que la obesidad es etiología parcialmente genética. La correlación de 0.40 entre los hermanos y de 0.30 entre padres e hijos(as) es convincente.

En pocas pesquisas sobre la heredabilidad de una característica multifactorial se obtienen correlaciones tan evidentes entre padres e hijos y entre hermanos.

Retornando a los estudios efectuados en individuos adoptados, en 1986⁴⁶ se publicaron los resultados de una investigación en 340 daneses adultos. Para obtenerla muestra se recurrió al "Registro Danés de Adopción" en el cual hay información tanto de los padres adoptivos como de los biológicos o ~ . Como medida del grado de obesidad se utilizó el Índice de Masa Corporal (IMC) que se obtiene al dividir el peso en kilogramos del individuo por la estatura en metros al cuadrado.⁴⁴ De acuerdo al IMC los adoptados, los padres adoptivos y los padres biológicos se clasificaron en cuatro grupos percentilares (Cuadro I). Los resultados manifestaron que definitivamente había una estrecha relación entre el grupo en que se encontraban los IMC de los adoptados y el de los padres biológicos y ninguna relación entre los adoptados y los padres adoptivos. Además, la estrecha correlación entre el peso de los adoptados y el de los padres biológicos no sólo se manifestó en los grupos 2 y 3 que corresponden a los individuos obesos y a los que tenían sobrepeso (Cuadro I) si no que también era patente en los grupos 1 y 2 o sea en los individuos delgados y medianos. Todo lo anterior significa, una vez más, que los factores genéticos influyen de manera importante en la determinación del peso corporal en la especie humana y que el entorno o ambiente familiar en que se desarrolla el niño tiene escasa influencia en la expresión de la obesidad.

Para terminar, analicemos los resultados de dos interesantes investigaciones efectuadas en gemelos.^{48, 49}

En la primera realizada por Slunkard et al⁴⁸ la muestra fue obtenida del Twin Registry de la National

Academy of Sciences National Research Council en donde se tiene información sobre aproximadamente 15.924 pares de gemelos del sexo masculino que habían nacido entre 1917 y 1927 y que habían servido a las fuerzas armadas de los Estados Unidos de Norteamérica durante la Segunda Guerra Mundial o en la de Corea. La cigocidad de los gemelos se precisó por marcadores genéticos (grupos sanguíneos) en 806 de los pares de gemelos, en 1947 por los dermatoglifos y en 10.732 por medio de un cuestionario diseñado especialmente.

Cuadro I. Clasificación de los individuos adoptados, de los padres biológicos y de los padres adoptivos de acuerdo al índice de masa corporal.⁴⁶

Grupo	Índice de Masa Corporal
1. Delgados	Percentil 4
2. Medianos	Percentil 50
3. Sobrepeso	Entre la percentila 92 y la 95
4. Obesos	Arriba de la percentila 96

El peso y la estatura se obtuvieron cuando los jóvenes se alistaron, de acuerdo a su quinta, a la edad de 20 años más menos 2.r años, con límites de edad entre 15 y 78 años. Se registraron las medidas de 5.884 pares de gemelos MC y de 7.492 pares de DC y en 1967 se les envió un cuestionario a 3.948 pares de MC y a 3.824 pares de DC cuando tenían edad comprendida entre los 40 y los 50 años. Se obtuvo respuesta al cuestionario de 1.974 pares de MC y de 2.097 pares de DC y esta fue la muestra analizada.

Dos fueron las medidas para determinar la obesidad 1) el IMC y 2) el por ciento de sobrepeso según las tablas Fogarty para el peso recomendado en relación con la estatura y la edad.⁵⁰

Se utilizaron tres procedimientos para el estudio. El primero encaminado a establecer la concordancia en los gemelos MC y en los DC. el segundo el conocido método de Falconer para estimar la heredabilidad de una característica⁵¹ y para el tercero se usó un modelo descrito por Li⁵² que permitió estimar la contribución genética y la ambiental en la estabilidad del peso corporal y el IMC en los 25 años que transcurrieron entre el registro de las primeras medidas y las obtenidas a través del cuestionario

Cuando los gemelos se alistaron al servicio militar tenían en promedio 20 años y muy pocos tenían sobrepeso, lo que simplemente quiere decir que la obesidad era motivo suficiente para ser rechazados. A esa edad el índice de concordancia para los gemelos MC era mucho más alto que el de los DC y 25 años después los índices de concordancia de los gemelos MC seguían siendo mucho más altos que en los DC, con diferencias estadísticamente significativas (Cuadro II)

Cuadro II. Correlación intrapar (r) para los gemelos monoigóticos (MC) y los digigóticos (DC) y la heredabilidad (h)⁴⁸

	r MC (1 974 pares)	r DC (2 097 pares)	h
Al alistarse para el servicio militar			
Peso	.8494	.4591	.7806
Índice de masa corporal	.8096	.4238	.7716
A los 25 años de seguimiento			
Peso	.7447	.3379	.8006
Índice de masa corporal	.6655	.2444	.8422

La heredabilidad (h) se estableció⁴⁸ calculando las correlaciones intraclase del peso y del IMC entre los pares de gemelos MC y los DC. Se encontraron diferencias significativas entre las correlaciones (Cuadro II) de los MC y los DC lo que sugiere que los factores genéticos juegan un papel importante en la determinación del sobrepeso. La h para el IMC se estimó en 0.77 cuando se alistaron para el servicio militar y en 0.84 veinticinco años después (Cuadro II), lo cual quiere decir que alrededor del 80% de la varianza del IMC se debe a factores genéticos y que esa contribución permanece estable a través de los años. Resultados semejantes se observaron para el peso corporal (Cuadro II).

El método que se usó para estimar la influencia del medio ambiente se basa⁵² en la suposición de que cualquier diferencia entre los gemelos MC debe atribuirse a factores ambientales ya que teóricamente son idénticos genéticamente. Si aceptamos que es así, las influencias ambientales dentro

de una familia pueden ser estimadas como la diferencia entre 1.00 y el coeficiente de correlación (r) de los gemelos MC. La enorme correlación intrapareja en los gemelos MC (Cuadro II) hace patente que los factores ambientales de poca monta para el peso corporal y el IMC en los adultos jóvenes y que a los 25 años de seguimiento, aun que las influencias ambientales aumentaron con relación en el peso y el IMC, la influencia genética se mantuvo estable.⁴⁸

También se observó considerable estabilidad a través de los 25 años de seguimiento en los valores del peso corporal y del IMC. En efecto (Cuadro II), las correlaciones entre esos valores fenotípicos cuando se midieron por primera vez y a los 25 años fueron de 0.65 para el peso y de 0.54 para el IMC. Esta relativa estabilidad es atribuible, en gran parte, a factores genéticos, con correlaciones genéticas entre los dos períodos aún mayores que las correlaciones fenotípicas, a saber: 0.74 para el peso y 0.66 para el IMC (Cuadro II).

Los autores del estudio concluyen que la adiposidad en el hombre está sujeta a un fuerte control genético.⁴⁸

En la otra publicación de Bouchart⁴⁹ se describen los resultados de una investigación en la que seis pares de gemelos MC se sobre alimentaron y se mantuvieron inactivos por un período de 22 días. La conclusión a la que se llegó es que los diferentes componentes del gasto diario de energía en los individuos mantenidos inactivos son determinados fundamentalmente por el genotipo.

Como se ha visto, la mayor parte de los trabajos relacionados con la etiología de la obesidad nos conducen a hacernos pensar que los factores genéticos contribuyen de manera importante. Sin embargo, poco nos informan sobre las interacciones del genotipo y los factores ambientales, es decir, no conocemos aún cómo la predisposición hereditaria a la obesidad es afectada y modulada por la variabilidad del medio ambiente. Además, es conveniente aclarar que la mayoría de los estudios se han realizado en sociedades desarrolladas económicamente y que tal vez en poblaciones con características socioeconómicas diferentes los resultados pudieran ser distintos.

El interés por conocer las causas de la obesidad estriba en que puede ser de ayuda para tomar medidas preventivas y para restringir el tamaño de

la población a quien dirigir las. Los individuos a riesgo son fácilmente identificables por que sabemos que el 80% de los hijos de dos progenitores obesos serán también obesos, mientras que solo el 14% de los hijos de dos progenitores con peso normal serán obesos.

Los programas de prevención dirigidos a poblaciones seleccionadas como las más vulnerables quizá ayude a disminuir la frecuencia de la obesidad.

Referencias

1. Lauder ES, Schork NJ. Genetic dissection of complex traits. *Science* 1994;265:2037-48.
2. Anderson J. Obesity. *Brit Med J* 1972;1:560-3.
3. National Institute of Health consensus development conference, health implications of obesity. Panel on the health implications of obesity. *Ann Intern Med* 1985; 1073-77.
4. Hueneman RL. Consideration of adolescent obesity as a public health problem. *Public Health Rep* 1968;83:491-5
5. Eid EE. Follow-up study of physical growth of children who had excessive weight gain in the first six months of life. *Br Med J* 1970;2:74-7.
6. Brook CGD. Obesity in childhood. MD thesis, University of Cambridge, 1972.
7. Vallance-Owen J, Lilley MD. Insulin antagonism in the plasma of obese diabetics and pre-diabetics. *Lancet* 1961;1:806-7.
8. Davis JA, Dobbing J. eds. Scientific foundation of pediatrics. 1st ed: William Heneman Medical Books Ltd London. 1974:452.
9. Stefanick PA, Health FP, Mayer J. Caloric intake in relation to energy output of obese and non obese adolescent boys. *Am J Clin Nutr* 1959;7:55-9.
10. Beaudoin R, Mayer J. Food intakes of obese and non-obese women. *J Am Dietet Ass* 1953;29:29-32.
11. MacCarthy MC. Dietary and activity patterns of obese women in Trinidad. *J Am Dietet Ass* 1966;48:33-7.
12. Svegir T, Linberg T, Weibull B, Olsson VL. Nutrition, over nutrition, and obesity in the first year of life in Malmo, Sweden. *Acta Paediat Scand* 1975;64:635-8.
13. Durnin JVGA, Lonergan ME, Good J, Ewan A. A cross-sectional nutritional and anthropometric study. with an interval of 7 years, on 611 young adolescent school children. *Br J Nutr* 1974;32:169-74.
14. Mayer S. Genetic factors in obesity. *Bull NY Acad Med* 1960;36-9.
15. Mayer J. The obese hyperglycemic syndrome of mice as an example of "metabolic" obesity. *Ana J Clin Nutr* 1960;8:712-8.
16. Mayer J. Obesity. *Ann Rev Med* 1963;14:111-32
17. Zomzely C, Mayer J. Fat metabolism in experimental obesity. IX. Lipogenesis and cholesterologenesis in yellow obese mice. *Am J Physiol* 1959;196:611-3.

18. Bielschowsky M, Bielschowsky F. The new Zealand strain of obese mice; their response to stilboesterol and insulin. *Austral J Exptl Biol Med Sci* 1956;34:181-6.
19. Mayer J. Genetic, traumatic and environmental factors in the etiology of obesity. *Physiol Rev* 1953;33:472-5.
20. Mayer J. Regulation of food intake. In: *Nutrition: comprehensive treatise*. Vol. 1. New York: Academic Press, 1964
21. Zhang Y. et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994;372:425-32.
22. Rink T.J. In search of a satiety factor. *Nature* 1994;372:406-7.
23. Bray GA. Obesity: basic considerations and clinical approaches. *Dis Month* 1989;35:449-537.
24. Gushiken Nakagawa R, Gonzalez Barranco J. Importancia de la valoración del paciente con obesidad. *Rev Endor Nutr* 1995;3:13-6.
25. Davenport CV. *Body-build and its inheritance*. Washington: Carnegie Institution Publishers No. 329. 1923.
26. **Bauer J.** Constitution and disease. Applied constitutional pathology. New York: Grune and Stratton, 1942.
27. Rony HR. Obesity and leanness: Lea and Febiger Philadelphia. 940.
28. **Angell JL.** Constitution in female obesity. *Am J Phys Anthropol* 1949;7:433-68.
29. Guruey R. The heredity factor in obesity. *Arch Intern Med* 1936;57:557-61.
30. **Fellows HH.** Studies of relatively normal obese individuals during and after dietary restriction. *Am J Med Sci* 1931;181:301-9.
31. Dunlop DM, Lyon RM. Study of 523 cases of obesity. *Eding Med J* 1931;38:561-7.
32. **Ellis RW, Tallerman KH.** Obesity in childhood: study of 50 cases. *Lancet* 1934;561-3.
33. Iversen T. Psychogenic obesity in children. *Acta Paediat Scand* 1953;42:8-19.
34. Johnson ML, Burke BS, **Mayer I.** Relative importance of inactivity and overeating in the energy balance of obese high school girls. *Am J Clin Nutr* 1956;4:37-44.
35. Johnson ML, Burke BS, Mayer J. The prevalence and incidence of obesity in a cross-section of elementary and secondary school children. *Am J Clin Nutr* 1956;4:231-8.
36. **Newman JH, Freeman FN, Holzinger KJ.** Twins. A study of heredity and environment. University of Chicago Press, Chicago, 1937.
37. Von Verschuer O. Die vererbungsbiologische zwillingsforschung eing. *Inn Mod Kinderheilk* 1927;31:35-40.
38. **Osborne RH, De George FV.** Genetic basis of morphological variation. Cambridge, Harvard University Press 1959.
39. Clark PJ. The hereditability of certain anthropometric characters as ascertained from measurements of twins. *Am J Hum Genet* 1956;8:49-53.
40. Dobzhansky T. *Mankind evolving*. New Haven, Yale University Press 1962.
41. Withers RFJ. Problems in the genetics of human obesity. *Eugenics Rev* 1964;56:81-90.
42. Seltzer CC, Goldman RF, Mayer J. The triceps skinfold as a predictive measure of body density and body fat in obese adolescent girls. *Pediatrics* 1965;36:212-14.
43. Seltzer CC, Mayer J. A simple criterion of obesity. *Postgrad Med* 1965;38:A101-6
44. **Keys A, Fidanza F, Karvonen MJ, et al.** Indices of relative weight and obesity. *J Chronic Dis* 1972;25:329-43.
45. Garn SM, Clark DC. Grands in fatness and the origins of obesity. *Pediatrics* 1976;57:443-56.
46. **Stunkard AS, Sorensen TIA, Harvis C, et al.** An adoption study of human obesity. *New Engl J Med* 1986;314:193-8.
47. **Stunkard AX, Sorensen TIA, Schulsinger F.** Use of the Danish adoption register for the study of obesity and thinness. In: Rety SS, Rowland LP, Sidman RL, Mathysse. eds. *Genetics of neurological and psychiatric disorders*. New York: Raven Press, 1983;115-20.
48. **Stunkard AJ, Foch TT, Hrubec Z.** A twin study of human obesity. *JAMA* 1986;956:51-4.
49. Bouchart C. Genetics of obesity in man. *Diabet Metab* 1988;14:407-13.
50. **Fogarty International Center Conference on Obesity.** Recommended weight in relation to height. In: Bray GA. ed. *Obesity in perspective*. publication (NIH) 75-708. US Dept of health, education and welfare, p 72. (sin año).
51. Falconer DS. *Introduction to quantitative genetics*. 2nd ed. New York: Ronald Press, 1981.
52. Li CC. *First course in population genetics*. Pacific Grove: boxwood. 1976.

III. Demencias hereditarias

Maria Elisa Alonso-Vilatela*

Las demencias pertenecen a un grupo heterogéneo de enfermedades con diferentes etiologías; se considera que existen aproximadamente 60 causas de demencia.¹ En Estados Unidos se ha calculado que el costo anual asociado a todos los pacientes con demencia, es de 20 billones de dólares en costo directo y 38 billones de dólares por cuidados informales, haciendo un total de 58 billones de dólares.²

El costo directo incluye servicios médicos, cuidado hospitalario, cuidados de enfermería en casa, medicamentos, servicio de transporte, etc. y los costos indirectos son pérdidas en la productividad de los pacientes, por ejemplo, muertes prematuras, inicio temprano que obliga al paciente a dejar su trabajo, pérdida de productividad de los cuidadores, etc. Además los gastos utilizados en investigación y educación.

De todas las demencias la más frecuente es la enfermedad de Alzheimer que comprende el 60% de todas las demencias del adulto, 20% se deben a infartos múltiples y el 20% restante a padecimientos diversos, muchos de los cuales son hereditarios³ (Cuadro I).

Cuadro I. Demencias hereditarias

1. Enfermedad de Huntington
2. Enfermedad de Pick
3. Atrofia olivopontocerebelosa tipo V
4. Leucodistrofia metacromática
5. Enfermedad de Wilson
6. Enfermedad de Fahr
7. Enfermedad de Unverricht Lundborg
8. Enfermedad de cuerpos de Lafora
9. Lipofuscinosis neuronal ceroid
10. Sialidosis
11. Epilepsia mioclónica con fibras en harapos
12. Gangliosidosis
13. Enfermedad de Creufft dt-Jackob
14. Síndrome de Gerstman-Strausser

En esta ocasión vamos a hablar de las formas hereditarias de la enfermedad de Alzheimer (EA), ya que es la demencia más común con una incidencia que aumenta con la edad y se ha calculado que afecta al 10% de los individuos arriba de 65 años y al 47% con más de 85 años,³ y de la enfermedad de Huntington por ser un padecimiento de gran interés que ejemplifica los problemas éticos, psicológicos y sociales del consejo genético y el diagnóstico predictivo^{4,5}

La EA se caracteriza por heterogeneidad clínica y el diagnóstico definitivo solo puede hacerse con criterios histopatológicos. La etiología del padecimiento también es heterogénea y los hallazgos observados en el cerebro parecen estar asociados a múltiples patologías.

Se considera que el 60% de los casos con EA son esporádicos, un 25% presenta agregación familiar sin poder definirse un patrón hereditario específico y 15% tiene una herencia autosómica dominante (AD).⁶

Las características clínicas de los casos esporádicos y familiares son similares, sin embargo algunas familias con patrón hereditario AD tienen una edad de inicio temprana. En algunas familias mexicanas estudiadas en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNN) el promedio de edad de inicio fue de 42 años.^{7,8}

Desde hace varios años en las familias con herencia AD se inició la búsqueda de genes responsables del padecimiento, con el descubrimiento de los primeros marcadores genéticos moleculares, como los fragmentos polimórficos de restricción y número variable de repetidos en tandem, se comenzaron estudios de ligamiento con marcadores del cromosoma 21 por la ya conocida relación entre el Síndrome de Down y la EA debido al hallazgo en el cerebro de pacientes con trisomía 21 que llegan a la vida adulta de las mismas alteracio-

Departamento de Neurogenética Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía MVS

Correspondencia y solicitud de reprints Dra. María Elisa Alonso-Vilatela, Departamento de Neurogenética Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía MVS, Insurgentes Sur No. 3877 La Fama 14269 México D.F.

nes histopatológicas encontradas en la EA.⁹ En 1987 el grupo de St-George-Hyslop encontró ligamiento en familias con EA con herencia AD a marcadores moleculares del cromosoma 21.¹⁰

Poco tiempo después, Goate y col. demostraron la presencia de mutaciones en el gen del precursor de la proteína B amiloide (PPA) localizado en el cromosoma 21 que produce EA en algunas familias.¹¹

Otros autores confirmaron la presencia de mutaciones en el gen del PPA, sin embargo estas mutaciones son raras y son responsables de un número muy reducido de familias con EA. En 2 familias mexicanas de inicio temprano se descartó la presencia de este tipo de mutaciones.¹²

En 1992 Schellenberg y col. informaron otro gen responsable de EA en familias de inicio temprano entre ellas una mexicana, en los brazos largos del cromosoma 14.¹³ Este hallazgo fue confirmado por otro grupo.¹⁴

Un gen más fue asignado al cromosoma 19 también por estudios de ligamiento a marcadores moleculares por Pericak-Vance y col.¹⁵

Recientemente se observó que *in vitro* la apolipoproteína E (APOE), en líquido cefalorraquídeo se une al péptido sintético B A4 (que es el constituyente primario de la placa senil) con alta afinidad y el alelo E 4 de APOE se encuentra con mayor frecuencia en pacientes con EA familiar de inicio tardío, sugiriendo que la APOE 4 tiene un papel en la patogénesis de la EA familiar, ya que pudiera haber funciones alelo específicas que contribuyen al mecanismo molecular por el cual se expresa la enfermedad o también pudiera haber un polimorfismo intragénico E4 que confiera susceptibilidad a la enfermedad.¹⁶

Saunders y col. confirmaron la asociación del alelo E4 de APOE con EA familiar de inicio tardío y también en casos esporádicos sugiriendo que el alelo E4, debe verse como un factor de riesgo genético para desarrollar EA, debido a que el 80% de los casos familiares de inicio tardío y 64% de esporádicos tienen al menos un alelo E4 comparado con 31% de controles.¹⁷

También se ha observado que la dosis génica del alelo E4 esta con relación en el riesgo de tener EA, de manera que los individuos APOE 4/4 tienen 8 veces más probabilidades de tenerla que los 2/3 y 3/3, la edad de inicio también correlaciona con los

haplotipos de APOE, siendo los individuos 414 los de inicio más temprano.

Sin embargo, las familias de inicio temprano con ligamiento a marcadores del cromosoma 14 no tienen mayor frecuencia del alelo E4. Es importante señalar que hay pacientes con EA que no tienen el alelo E4 e individuos sanos de edad avanzada que sí lo tienen.¹⁸

Se ha informado que el alelo 2 de APOE es un factor protector contra la EA y que los individuos 212 tienen menores probabilidades de padecerla.¹⁹

La herencia de la EA es compleja. Existe gran heterogeneidad genética en este padecimiento y todavía están por descubrirse nuevos genes, ya que hay familias que no muestran mutaciones del gen PPA ni ligamiento a marcadores de los cromosomas 14 y 19.

La enfermedad de Huntington (EH) es un padecimiento de inicio tardío, progresivo, incapacitante, caracterizado por movimientos involuntarios, alteraciones de conducta y demencia, se hereda con patrón autosómico dominante y tiene una frecuencia de 5 en 10,000. En 1983 Gusella y col con estudios de ligamiento a marcadores moleculares asignaron el gen de la EH a los brazos cortos del cromosoma 4, iniciando este descubrimiento la entrada de la biología molecular a la neurología clínica.²⁰ Después de 10 años de intenso trabajo en 1993 el grupo colaborativo de investigación de la EH localizó el gen demostrando que la mutación responsable de la enfermedad consiste en una expansión del trinucleótido repetido CAG que se localiza en la región codificadora del gen y en población normal se repite entre 9 a 34 veces y en individuos afectados de 36 a 120 veces. Al gen se le denominó IT15 y produce una proteína llamada huntingtina cuya función se desconoce hasta la fecha.²¹

Las mutaciones inestable fundamentalmente en hombres. Los pacientes juveniles que en el 80% de los casos heredan la enfermedad por vía paterna son los que tienen mayor número de repetidos y hay expansión de la mutación de una generación a la siguiente explicando el fenómeno de anticipación observado en estos enfermos.^{22, 23}

Poco tiempo después de la asignación del gen a los brazos cortos del cromosoma 4 se iniciaron estudios de diagnóstico predictivo y prenatal.^{24, 25} Con las técnicas de ligamiento estos estudios

resultaban costosos y laboriosos, se requería del estudio de varios miembros de una familia, del uso de varios marcadores y aun así había ocasiones en que la familia no era informativa y no se podía obtener un diagnóstico.^{24,26}

El descubrimiento del gen permitió su análisis directo haciendo el diagnóstico predictivo y prenatal mucho más sencillo y confiable.

El diagnóstico predictivo consiste en determinar si una persona heredó o no el gen causante de un padecimiento antes de que aparezcan los síntomas del mismo y presenta en la EH varios problemas éticos, psicológicos y sociales porque como señala Nancy Wexler hemos desarrollado la capacidad de predecir pero no la de curar.²⁷

El impacto del diagnóstico predictivo en el individuo depende de la forma de herencia de la enfermedad, de la edad de inicio de los síntomas, de si la enfermedad es curable o no, de la percepción subjetiva del individuo en cuanto a la gravedad de la enfermedad y la carga que representa y con relación en los síntomas en especial si hay pérdida de capacidades físicas y cognitivas. En el caso de la EH la herencia es dominante, el inicio tardío, generalmente se hace el diagnóstico cuando el individuo ya ha procreado, no es curable, los individuos en riesgo en la mayoría de los casos conocen la gravedad del padecimiento, la pérdida de capacidades físicas y mentales que produce y su inexorable progresión, lo que hace que las personas en riesgo vivan en constante ansiedad ante la incertidumbre de si van o no a enfermar.

Por otra parte, el diagnóstico predictivo tiene serias consecuencias sociales como la estigmatización y discriminación para evitarlas los principios del diagnóstico predictivo deben ser la autonomía y la confidencialidad.

El individuo debe, libre y voluntariamente, sin presiones de terceros decidir si quiere el diagnóstico predictivo, los resultados de éste, deben darse únicamente al individuo en riesgo y solamente podrá informarse a terceras personas con su previa autorización.

Para evitar consecuencias negativas en los individuos en riesgo de tener EH el diagnóstico predictivo debe realizarse con un programa de consejo genético y apoyo psicoterapéutico pre y post-prueba. Los lineamientos para realizar este programa han sido publicados por la Asociación

Internacional de Enfermedad de Huntington y el Grupo de Investigación de Enfermedad de Huntington de la Federación Mundial de Neurología.²⁸

Cuando estos lineamientos se sigan los resultados del diagnóstico predictivo, en términos generales han sido aceptados por los individuos en riesgo sin consecuencias graves.²⁹

En México en una encuesta realizada en individuos en riesgo de padecer EH se encontró que el 85% quería el diagnóstico predictivo, las principales causas para desearlo eran terminar con la incertidumbre en sus vidas y poder planificar adecuadamente su familia.⁴

Los programas para diagnóstico predictivo requieren de la participación de un equipo multidisciplinario formado por genetista, biólogo molecular, neurólogo, psiquiatra, psicóloga, trabajadora social, enfermera y eticista.

La enfermedad de Huntington ha sido un modelo para estudiar los problemas que acompañan al diagnóstico predictivo, el cual muy pronto será posible en un gran número de enfermedades hereditarias.

Referencias

1. **Katzman R.** Alzheimer's disease. *New Engl J Medicine* 1986;314:964.
2. **Max W.** The economic impact of Alzheimer's disease. *Neurology* 1993;43:S6.
3. **Evans A, Funkenstein H, Albert MS** y col. Prevalence of Alzheimer's disease in a community population of older persons. *JAMA* 1989;262:2551.
4. **Alonso ME, Martínez C, Yescas P.** Aptitudes de las personas en riesgo de tener Enfermedad de Huntington ante el consejo genético y la posibilidad de diagnóstico molecular predictivo. *Arch Inst Nac Neurol Neurocir* 1993;8:25.
5. **Benjamin CM, Adam S, Wiggins S** y col. Proceed with care. Direct predictive testing of Huntington's disease. *Am J Hum Genet* 1994;50:606.
6. **Heston LL, Mastro AR, Anderson VE, White J.** Dementia of the Alzheimer type. *Arch Gen Psychiatry* 1981;38:1035.
7. **Gómez L, Alonso ME, Figueroa HH, Escobar A.** Enfermedad de Alzheimer presentación de 7 casos en 3 familias. *Rev Invest Clin* 1986;38:261.
8. **Alonso ME, Otero E, Mtz C.** Clinical and genetic aspects of a group of patients with Alzheimer's disease. *J of Tropical and Geographical Neurology* 1992;2:27.
9. **Wisniewski KE, Wisniewski HM, Wen GY.** Occurrence of neuropathological changes and dementia of Alzheimer's

- disease in Down's syndrome *Annals of Neurology* 1985;17:278.
10. **St George-Hyslop PH, Tanzi RE y col.** The genetic defect causing familial Alzheimer's disease map on chromosome 21. *Science* 1987;235:885.
 11. **Goate A, Chartter Hanlein MC, Mullan My col.** Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature* 1993;349:704.
 12. **Kamiro K, Orr HT, Payami H y col.** Linkage and mutational analysis of familial Alzheimer disease kindreds from the APP gene region. *Am J Hum Genet* 1992;51:998.
 13. **Schellenberg GD, Bird TD, Wijsman EM, y col.** *Science* 1992;258:668-671.
 14. **St George-Hyslop PH, Haines J, Rogaea Ey col.** *Nature Genet* 1992;2:330.
 15. **Pericak-Vance MA, Beboit JL, Gasket PC y col.** Linkage studies in familial Alzheimer disease. Evidence for chromosome linkage. *Am J Hum Genet* 1991;48:1034.
 16. **Strittmatter WJ, Saunders AM, Schemchel D y col.** Apolipoprotein E: High avidity binding to B amyloid and increased frequency of type 4 allele in the late onset familial Alzheimer's disease. *Pros Nath Acad Sci* 1993;90:19977.
 17. **Saunders AM, Strittmatter WJ, Schemchel D y col.** Association of apolipoprotein E allele E4 with late onset familial and sporadic Alzheimer's disease. *Neurology* 1993;43:1467.
 18. **Corder DE, Saunders AM, Strittmatter WJ y col.** Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families *Science* 1993;261:921
 19. **Corder EH, Saunders AM, Risch NJ y col.** Protective effect of apolipoprotein E type 2 allele for late onset Alzheimer disease. *Nature genetics* 1994;7:180-184.
 20. **Gusella JF, Wexler MS, Conneally PM y col.** A polymorphic DNA marker genetically linked to Huntington's disease. *Nature* 1983;806:234.
 21. **The Huntington's Disease Collaborative Research Group.** A Novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell* 1993;72:971.
 22. **Telenius H, Kremer HPH, Theilman J y col.** Molecular Analysis of juvenile Huntington disease: the mayor influence on (CAG)_n repeat length is the sex of the affected parent. *Human Molecular Genetics* 1993;2:1535.
 23. **De Rooij KE, De Koning PAM, Skraastad MI y col.** Dynamic mutation in Dutch Huntington's disease patients: increased paternal repeat instability extending to within the normal size range. *J Med Genet* 1993;30:996.
 24. **Morris MJ, Lazarou L, Tyler A.** Problems in genetic prediction for Huntington's disease *Lancet* 1989;9:601
 25. **Adam S, Wiggins S, Whyte P y col.** Five year study of prenatal testing for Huntington's disease: demand, attitudes and psychological assessment. *J Med Genet* 1993;30:549.
 26. **Alonso ME, Yescas P, Silva G, Cisneros B, Montañez C.** Diagnostico molecular de la Enfermedad de Huntington mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). *Arch Inst Nac Neurol Neurocir* 1993;8:131.
 27. **Wexler NS, Theoraclde of DNA En Rowland LP, Wood DS, Scan EA, Di Mauro (eds)** *Molecular Genetics in Disease of Brain, Nerve and Muscle* New York. Oxford: Oxford University Press 1989:429.
 28. **Guidelines for the molecular genetics for the molecular genetics predictive test in Huntington's disease.** *Neurology* 1994;44:1533.
 29. **Wiggins S, Whyte P, Huggins My col.** The psychological consequences of predictive testing for Huntington's disease. *New Engl J Med* 1992;327:1401.

IV. Anomalías de la diferenciación sexual en el adulto

Susana Kofman-Alfaro,* Marisol López, Alicia Cervantes

Existen diferentes anomalías de la diferenciación sexual que por no presentar ambigüedad genital, se diagnostican después de la edad de la pubertad o aun en la vida adulta. Estas alteraciones

pueden deberse a errores cromosómicos originados en la no disyunción meiótica o a mosaicos postcigóticos como el síndrome de Klinefelter, o a defectos en la diferenciación gonadal entre los que

*Académico numerario. Servicio de Genética. Hospital General de México. Facultad de Medicina U.N.A.M. Departamento Sistemas Biológicos, C.B S., UAM-Xochimilco. Correspondencia y solicitud de sobretiros Dra. Susana Kofman Alfaro. Servicio de Genética. Hospital General de México, Dr. Balmis No 148, colonia Doctores, 06720, México, D. F.

se incluyen los síndromes de reversión sexual (varón XX y mujer XY). Algunas alteraciones fenotípicas que conducen a pseudohermafroditismos masculinos como la deficiencia completa del receptor de andrógenos (síndrome de feminización testicular) o el síndrome de hernia útero-inguinal por defectos del factor inhibidor mulleriano, también son detectadas en su mayoría después de la edad de la pubertad.

Síndrome de Klinefelter

Los individuos con síndrome de Klinefelter presentan cariotipo 47,XXY y fenotipo masculino. En la infancia los únicos datos clínicos persistentes son testículos pequeños y desproporción entre los segmentos corporales. Por esta razón, la mayoría de los pacientes acude a la consulta en la vida adulta por infertilidad y/o ginecomastia. Los cambios histológicos de las gónadas incluyen hialinización de los túbulos seminíferos con ausencia de espermatogénesis e hiperplasia de células de Leydig. Los hallazgos endocrinos muestran niveles plasmáticos de testosterona normales o bajos y niveles de estradiol circulante elevados. La mayor parte de los individuos tiene una orientación psicosexual y social masculina.¹⁻³

Existen individuos con un fenotipo similar al del síndrome de Klinefelter que presentan un cromosoma Y y más de dos cromosomas X. Por lo tanto, la presencia de un solo cromosoma Y es suficiente para la diferenciación testicular y el desarrollo del fenotipo masculino, independientemente del número de cromosomas X presentes. La mayoría de estos pacientes son azoospermicos debido a que los cromosomas X supernumerarios inhiben el progreso normal de la espermatogénesis.¹⁻³

Síndromes de reversión sexual

Como se mencionó previamente, en el humano el sexo masculino está determinado por la presencia de cromosoma Y. En ausencia de este cromosoma se desarrolla un fenotipo femenino. Sin embargo, esta regla puede alterarse en situaciones especiales y un embrión puede desarrollar

se como masculino, femenino o aun hermafrodita, independientemente de la constitución de los cromosomas sexuales.

Varón XX

Descrito en 1964 por de la Chapelle⁴ y Therkelsen,⁵ este síndrome se caracteriza por la presencia de cariotipo 46,XX en individuos con fenotipo masculino. Los genitales externos son normales en 85% de los casos y la mayoría consulta en la adolescencia o en la vida adulta por hipogonadismo, ginecomastia y/o infertilidad. El 15% restante presenta genitales externos con diferentes grados de ambigüedad por lo que pueden diagnosticarse en la infancia.^{6,7}

En todos los pacientes los genitales internos son masculinos y la histología de la gónada revela disminución en el número y tamaño de los túbulos seminíferos, hiperplasia de células de Leydig y ausencia de espermatogénesis. El perfil hormonal puede ser normal en la infancia^{8,9} pero el deterioro gonadal progresivo conduce a hipogonadismo hipogonadotrófico en adultos. La orientación psicosexual es masculina.^{6,7}

Han sido propuestos tres mecanismos para explicar la diferenciación testicular en sujetos con cariotipo 46,XX.

1. Mosaicismo con una línea celular con cromosoma Y no detectada citogenéticamente,¹⁰ o sólo presente en la cresta genital en el momento de la diferenciación testicular.¹¹

2. Translocación de secuencias del cromosoma Y al X. Este mecanismo propuesto en 1966 por Ferguson-Smith¹² sugiere que un intercambio desigual entre los cromosomas X y Y durante la meiosis paterna conduce a la translocación de secuencias testicular determinantes del Y al X. El reconocimiento en los últimos años del gen SRY en un fragmento de 35 kb en Yp como responsable de la diferenciación testicular en humanos¹³ y la comprobación por diferentes técnicas moleculares de la presencia de este gen en varones XX han confirmado esta hipótesis en 80% de los casos.¹⁴⁻²⁷ El gen SRY no tiene intrones y su único exón codifica para una proteína con una caña HMG con capacidad de unión a DNA¹³ (Figura 1).

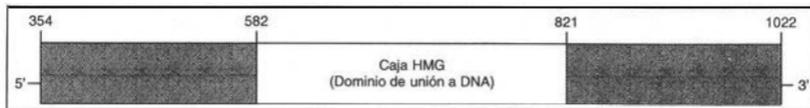


Figura 1 Esquema del marco de lectura de la clona genómica humana de SRY. Los números superiores corresponden a la posición del nucleótido. Modificado de Sinclair et al.¹³

3. Mutación en genes en el X o en Autosomas. Dado que 20% de los varones XX no presentan secuencias del Y en su genoma, se ha propuesto que mutaciones en genes autosómicos o en el X, que participen en la cascada génica que conduce a la diferenciación testicular puedan ser responsables de la reversión sexual.^{8,28-36} Esta hipótesis se sustentó por la coexistencia en familias de varones XX y hermafroditas verdaderos 46,XX.^{8,31,32}

Mujer XY

La contraparte femenina de la reversión sexual la constituye la mujer XY o disgenesia gonadal pura XY. Descrita por Swyer en 1955,³³ este síndrome se caracteriza por fenotipo femenino, estatura normal alta, estrías fibrosas bilaterales, infantilismo sexual con amenorrea primaria, hábito eunucoide y cariotipo 46,XY. Las estructuras internas son femeninas con trompas bilaterales, útero y vagina hipoplásicos. Los genitales externos son femeninos.^{2,34}

La prevalencia de neoplasias gonadales es elevada por lo que se practica gonadectomía bilateral preventiva.³⁵ El desarrollo mamario posterior a la edad esperada de la pubertad sugiere la presencia de un tumor gonadal secretor de andrógenos. Sin embargo, no se ha encontrado una correlación estricta entre la oncogénesis y el desarrollo mamario.²

La disgenesia gonadal pura 46,XY es casi siempre esporádica, no obstante se han descrito casos familiares con herencia ligada al cromosoma X^{34,36} y en algunos pacientes dismórficos con una duplicación del brazo corto del cromosoma X. El análisis de esta anomalía cromosómica en individuos XY normales y en XY con reversión sexual ha sugerido la existencia de uno o más genes en la porción distal de Xp, sujetos al proceso de inactivación e implicados en la diferenciación testicular.^{34,37}

El análisis molecular del gen SRY, en pacientes femeninos con reversión sexual ha mostrado que en aproximadamente 80% el gen es normal, mientras que en el resto presenta mutaciones.³⁸⁻⁴⁷ Todas las mutaciones reportadas a la fecha se localizan en el dominio de la proteína que interacciona con el DNA (caja HMG), a excepción de una delección de 25 a 50 kb identificada hacia el extremo 5' del gen, a 1.5 kb del inicio del marco de lectura. En este caso el resto de la secuencia génica fue normal por lo que se atribuyó a la reversión sexual a elementos reguladores de SRY.⁴²

En algunos casos, la mutación en el gen SRY se ha detectado tanto en mujeres XY como en familias masculinas normales.^{38,40,41,44,48,49} Para explicar estos casos heredados se ha propuesto que la variante SRY interacciona con cualquiera de dos alelos de un segundo gen implicado en la determinación sexual. El desarrollo de los individuos masculinos normales en esta familia resultaría de la interacción de la variante SRY con el alelo normal del segundo gen, mientras que la interacción con el alelo mutado ocasionaría la reversión sexual.⁴¹

Pseudohermafroditismo masculino

El término pseudohermafroditismo masculino tradicionalmente se aplica para designar a individuos con complemento cromosómico 46,XY, testículos histológicamente normales o casi normales y fenotipo femenino o con desarrollo genital intersexual.

Síndrome de insensibilidad a la acción de los andrógenos

La forma más severa de resistencia a andrógenos, el síndrome de feminización testicular, es

causado por un defecto completo en la función del receptor de andrógenos. Los pacientes con este síndrome generalmente acuden a consulta después de la edad de la pubertad por amenorrea primaria. El cariotipo es 46,XY pero el fenotipo presenta caracteres femeninos con desarrollo mamario normal. El vello axilar, facial y pubiano está ausente o es escaso. Los genitales externos son femeninos, y la vagina termina en fondo de saco. No hay genitales internos excepto los testículos, que pueden encontrarse en abdomen, canal inguinal o en labios mayores. Los niveles de testosterona y hormona luteinizante están elevados en plasma y la reducción de testosterona a dihidrotestosterona en los tejidos periféricos es normal. Los pacientes con este trastorno son resistentes a la acción de andrógenos y la función del receptor está ausente. No hay virilización de genitales internos y externos lo que indica que testosterona y dihidrotestosterona actúan vía el mismo receptor.^{1,50}

El síndrome de insensibilidad a andrógenos se hereda en forma recesiva ligada al cromosoma X, limitado al sexo masculino, sin embargo en las madres portadoras puede encontrarse escaso vello axilar y pubiano con distribución anormal.⁵⁰

Se han reconocido diferentes mutaciones en el receptor de andrógenos que afectan la acción de los andrógenos y resultan en grados variables de pseudohermafroditismo masculino. En algunos pacientes, los receptores de andrógenos están completamente ausentes o son estructuralmente incapaces de unirse a la hormona. En otros casos el receptor es inestable. Otras mutaciones causan defectos menos severos en la habilidad del receptor para unirse a la hormona o al DNA. Finalmente, se han identificado mutaciones en el receptor de andrógenos que evitan la transformación y retención nuclear de los complejos hormona-receptor en algunos pacientes con resistencia a andrógenos.^{1,50,51}

El gen humano del receptor de andrógenos se localiza en la región q11-q12 del cromosoma X,⁵² abarca 80-90 kb y está compuesto de 8 exones que comprenden 2730-57 nucleótidos, los cuales son traducidos a una proteína de 910-919 aminoácidos de aproximadamente 98-99 kDa.^{50,51}

El receptor de andrógenos pertenece a una gran familia de proteínas con dedos de zinc de unión a DNA. El mecanismo molecular de transactivación

por estas proteínas implica la transformación de los receptores por sus ligandos, que permite al complejo receptor-ligando interactuar con elementos de respuesta para modular la expresión de sus genes blanco. El receptor de andrógenos tiene dos dominios de unión: uno codificado por los exones 2 y 3 que forma dos dedos de zinc interactúa con el DNA y otro para unirse a la hormona (exones 4-8) (Figura 2). Estos dominios también participan en la dimerización de los complejos receptor-ligando. En el dominio codificado por el exón 1 existen elementos transreguladores.^{50,51} La mayoría de las mutaciones detectadas en pacientes con síndrome de insensibilidad a andrógenos se encuentran en el dominio de unión a la hormona, aunque en menor número también se han identificado en el dominio de unión al DNA y aún menos en el dominio transregulador. Las deleciones son poco frecuentes y por lo general son mutaciones puntuales que producen cambio en un aminoácido o codones de terminación tempranos. Dependiendo del efecto de la mutación sobre la función del receptor se producen cuadros completos, medios o parciales de insensibilidad a andrógenos.^{50,51}

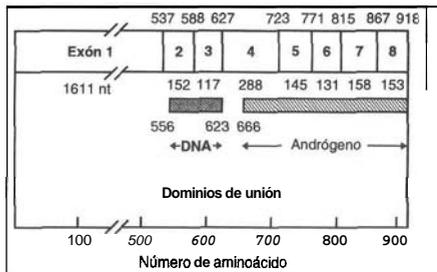


Figura 2. Gene humana del receptor de andrógenos. Modificado de Pinsky et al.⁵⁰

Síndrome de hernia utero-inguinal o de persistencia de conductos müllerianos

En individuos con fenotipo masculino normal puede presentarse la persistencia de ductos müllerianos (útero y trompas de Falopio). Estos sujetos son descubiertos al encontrar derivados müllerianos en una hernia inguinal. El desarrollo del

pene es normal y los pacientes masculinizan en la pubertad. La secreción de andrógenos por el testículo fetal y postnatalmente es presumiblemente normal. Sin embargo, debido a que no ocurre la regresión de estructuras mullerianas, se ha asumido una falla del testículo fetal en la producción de la hormona inhibidora mulleriana en el momento apropiado de la embriogénesis o que los ductos mullerianos no responden a esta hormona. La persistencia de ductos mullerianos se acompaña generalmente de falla en el descenso testicular y se ha sugerido que la hormona inhibidora mulleriana participe en este proceso, posiblemente influenciando el anclaje de los testículos al pliegue peritoneal.^{1,53}

La hormona antimulleriana (HAM), también llamada factor inhibidor mulleriano (FIM) o sustancia inhibidora mulleriana (SIM), es una glicoproteína de 140 000 kDa, compuesta de dos subunidades idénticas unidas por puentes disulfuro.⁵⁴ El gen humano de la hormona antimulleriana ha sido clonado, abarca 2.75 kb, contiene 5 exones y se

localiza en el cromosoma 19 en la banda p13.3.⁵³ Se han detectado deleciones y mutaciones puntuales en diferentes regiones de este gen que en estado homocigoto producen la persistencia de estructuras mullerianas. Las madres heterocigotas de estos pacientes son normales, al igual que los varones heterocigotos. Sin embargo, se ha reportado una madre homocigota para la mutación, la cual era clínicamente normal, por lo que se postula un mecanismo de herencia autosómico recesivo limitado al sexo masculino.⁵³

La hormona inhibidora mulleriana es producida exclusivamente por las células somáticas del tejido gonadal en ambos sexos. En el testículo es producida por las células de Sertoli inmaduras en grandes cantidades y parece estar regulada por el producto del gen SRY. Esta producción continúa después del nacimiento y durante los primeros años de vida, decreciendo progresivamente hasta la pubertad, donde se alcanzan los niveles basales encontrados en el adulto.^{53, 55, 56} En el ovario esta

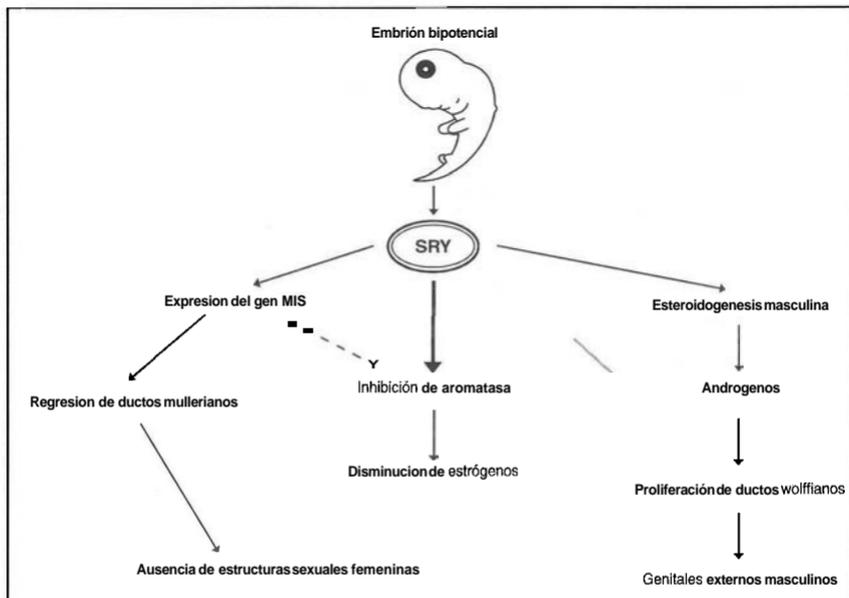


Figura 3. Diagrama de las vías de diferenciación sexual en el humano. Modificado de Gustafson y Donahue

hormona es sintetizada sólo por las células de la granulosa después del nacimiento y en bajas cantidades.^{53,55}

Además de la regresión de estructuras mullerianas, se han sugerido otras importantes funciones biológicas para esta hormona, que incluyen diferenciación gonadal, regulación de la meiosis en células germinales, maduración del pulmón fetal y descenso testicular^{1,55} (Figura 3).

Referencias

- George FW. Sexual differentiation. En: *Textbook of Endocrine Physiology*. Griffin JE y Ojeda SR eds. 2nd Ed. Oxford University Press New York. 1992;118-133
- Grumbach MM, Conte FA. Disorders of sex differentiation. En *Williams Textbook of Endocrinology* Wilson JD y Foster DW eds. 8th Ed. W.B. Saunders Co. Philadelphia. 1992;853-951
- Kofman-Alfaro S, Mutchinick O, Valdés E, Pérez-Palacios G. Diferenciación Sexual II. Anomalías de los cromosomas sexuales y alteraciones de la diferenciación gonadal. *Rev Invest Clin (Mex)* 1984;36:53-70.
- de la Chapelle A, Horting H, Niemi M, Wennstrom J. XX sex chromosomes in a human male. First case. *Acta Med Scand (Suppl)* 1964;412:25-38.
- Therkelsen AJ. (1964) Sterile man with chromosomal constitution 46,XX. *Cytogenetics* 3: 207-218
- de la Chapelle A. The etiology of maleness in XX men. *Hum Genet* 1981;58:105-116
- Pérez-Palacios G, Kofman-Alfaro S, Méndez JP, Ulloa-Aguirre A. Sexreversalin humans: The XX male syndrome and related disorders. En "Intersexual States". Martínez-Mora J. Audi L. eds. Doyma. Barcelona. 1994;269-281
- Wachtel SS. XX sex reversal in the human. En *Molecular Genetics of Sex Determination*. Wachtel SS ed. Academic Press. New York. 1994;267-286.
- Kofman-Alfaro S, Valdés E, Terán J, Wachtel SS, Chávez B, Bassol S, Medina M, Pérez-Palacios G. Endocrine and immunogenetic evaluation of an XX male infant with perineoscrotal hypospadias. *Acta Endocrinol* 1985;108:421-427.
- Miró R, Caballin MR, Maesini S, Egozcue J. Mosaicism in XX males. *Hum Genet*. 1978;45:103-106.
- Berkovitz GD. Anomalities of gonadal determination and differentiation. *Seminars in Perinatology* 1992 16:289-298.
- Ferguson-Smith M. X-Y chromosomal interchange in the aetiology of the true hermaphroditism and the XX Klinefelter syndrome. *Lancet* 1966;2:475-476.
- Sinclair AH, Berta P, Palmer MS, Hawkins JR, Griffiths BL, Smith M, Foster J, Frischauf A, Lovelvi-Badge R, Goodfellow PN. Aaenefrom the human sex-determining region encodes a protein with homology to a conserved DNA-binding motif. *Nature* 1990 346:240-244
- Guellaen G, Casanova M, Bishop C, Geldwerth D, Andre G, Fellous M, Weissenbach J. Human XX males with Y-single copy DNA fragments. *Nature* 1984;307:172-173.
- Page DC, de la Chapelle A, Weissenbach J. Chromosome Y-specific DNA in related human XX males. *Nature* 1985;315 224-226.
- Affara NA, Ferguson-Smith MA, Tolmie J, Kwok K, Mitchell M, Jamieson D, Cooke A, Florentin L. Variable transfer of Y specific sequences in XX males. *Nucleic Acid Res* 1986;14: 5357-5387.
- Anderson M, Page DC, de la Chapelle A. Chromosome Y-specific DNA is transferred to the short arm of X chromosome in human XX males. *Science* 1986;233: 786-788.
- Muller U, Latt SA, Donlon T. Y-specific DNA sequences in male patients with 46,XX and 47,XXX karyotypes. *Am J Med Genet* 1987;28: 393-401.
- Palmer M, Sinclair A, Berta P, Ellis NA, Goodfellow PN, Abbas N, Fellous M. Genetic evidence that ZFY is not the testis-determining factor. *Nature* 1989;342:937-939.
- Schemp W, Muller G, Scherer G, Bohlander SK, Rommerskirch W, Fraccaro M, Wolf V. Localization of Y chromosome sequences and X chromosomal replication studies in XX males. *Hum Genet* 1989;81:144-148.
- Donlon TA, Muller U. Deletion mapping of DNA segments from the Y chromosome long arm and their analysis in an XX male. *Genomics* 1991;10:51-55.
- Pereira ET, Cabral de Almeida JC, Guhna ACYRG, Patton M, Taylor R, Jeffery S. Use of probes for ZFY, SRY and the Y pseudoautosomal boundary in XX males. XX true hermaphroditism and an XY female. *J Med Genet* 1991;28: 591-595.
- Numabe H, Nagafuchi S, Nakahori Y, Tamura T, Kiuchi H, Namikiri M, Kohda N, Fukushima Y, Fuse H, Kusano M, Arai T, Matzuzaki Y, Fukutani K, Isurugi K, Kuroki Y, Ikeuchi T, Yoshida M, Minowada S, Nakagome Y. DNA analyses of XX and XX-hypospadias males. *Hum Genet* 1992;90:211-214.
- Fechner PY, Marcantonio SM, Jaswaney V, Stetten G, Goodfellow IN, Migeon C, Smith K, Berkovitz G, Amrhein J, Bard P, Lee P, Reid CH, Tsalikian E, Urban M. The role of the sex determining region Y gene in the etiology of 46,XX maleness. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:690-695.
- Fukutani K, Kajiwara T, Nagafuchi S, Nakahori Y, Nakagome Y. Detection of the testis-determining factor in an XX male. *J Urol* 1993;149:126-128.
- Lopez M, Torres L, Méndez JP, Cervantes A, Alfaro G, Pérez-Palacios G, Erickson RP, Kofman-Alfaro S. SRY alone can induce normal male sexual differentiation. *Am J Hum Genet* 1995;55:356-358.
- López M, Torres L, Méndez JP, Cervantes A, Pérez-Palacios G, Erickson RP, Alfaro G, Kofman-Alfaro S. Clinical traits and molecular findings in 46,XX males. *Clin Genet (en prensa)* 1995.
- Abbas N, Toublanc J, Boucekkine C, Toublanc M, Affara NA, Job JC, Fellous M. A possible common origin of "Y negative" human XX males and XX true hermaphrodites. *Hum Genet* 1990;84:356-360.

- 29 **Ferguson-Smith MA, Cooke A, Affara NA, Boyd E, Tolmie JL.** Genotype-phenotype correlations in XX males and the bearing on current theories of sex determination. *Hum Genet* 1990;84:198-202.
- 30 Tommerup N, Schemp W, Meinecke P, Pedersen S, **Bolund C, Goodpasture C, Guldberg P, Held KR, Reinwein H, Saugstad OD, Scherer G, Skejldal O, Toder R, Westvik J, van der Hagen CB, Wolf U.** Assignment of an autosomal sex reversal locus (SRA1) and campomelic dysplasia (CMPD1) to 17q24.3-q25.1. *Nat Genet* 1993;4:170-174.
- 31 **McElreavy K, Vilain E, Abbas N, Herkowitz I, Fellous M.** A regulatory cascade hypothesis for mammalian sex determination: SRY represses a negative regulator of male development. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:3368-3372.
- 32 Kuhnle U, **Schwarz HP, Lohrs U, Stengel-Ruthkowsky S, Cleve H, Braun.** Familial true hermaphroditism: paternal and maternal transmission of true hermaphroditism (46,XX) and XX maleness in the absence of Y-chromosomal sequences. *Hum Genet* 1993;92: 571-576.
- 33 Swyer GIM. Male pseudohermaphroditism: a hitherto undescribed form. *Br Med J* 1955;2:709-712.
- 34 **Watchel SS, Simpson JL.** XY sex reversal in the Human. En "Molecular Genetics of Sex Determination". Watchel SS ed. Academic Press. New York 1994;287-310.
- 35 Verp MS, **Simpson JL.** (1987). Abnormal sexual differentiation and neoplasia. *Cancer Genet Cytogenet* 25: 191-218.
- 36 Berkovitz GD, Fechner PY, **Zacur HW.** Clinical and pathologic spectrum of 46,XY gonadal dysgenesis: its relevance to the understanding of sex differentiation. *Medicine* 1991;70:375-383.
- 37 Ogata T, Hawkins JR, Taylor A, **Matsuo N, Hata J, Goodfellow PN.** Sex reversal in a child with a 46,XYp+ karyotype: support for the existence of a gene(s), located in distal Xp, involved in testis formation. *J Med Genet* 1992;29:226-230.
- 38 **Berta P, Hawkins JR, Sinclair AH, Taylor A, Griffiths BL, Goodfellow PN, Fellous M.** Genetic evidence equating SRY and the testis-determining factor. *Nature* 1990;348:448-450.
- 39 Jager RJ, Anveret M, Hall K, Scherer G. A human XY female with a frame shift mutation in the candidate testis-determining gene SRY. *Nature* 1990;348:452-454
- 40 Jager RJ, Pfeiffer RA, Scherer G. A familial amino acid substitution in SRY can lead to conditional XY inversion. *Am J Hum Genet (Suppl)* 1992;49:219.
- 41 **Vilain E, McElreavy K, Jaubert F, Raymond JP, Richaud F, Fellous M.** Familial case with sequence variant the testis-determining region associated with two sex phenotypes. *Am J Hum Genet* 1992;50:1008-1011.
- 42 **McElreavy K, Vilain E, Abbas N, Costa JM, Souleyreau N, Kucheria K, Boucekkine C, Thibaud E, Brauner R, Flamat F, Fellous M.** XY sex reversal associated with the deletion 5' to the SRY "wHMG box" in the testis-determining region. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:11016-11020.
43. Hawkins JR, Taylor A, Berta P, **Levilliers J, Van der Auwera B, Goodfellow PN.** Mutational analysis of SRY: nosense and missense mutations in XY sex reversal. *Hum Genet* 1992;88:471-474.
44. **Hawkins JR, Taylor A, Goodfellow P.** Evidence for increased prevalence of SRY mutations in XY females with complete rather than partial gonadal dysgenesis. *Am J Hum Genet* 1992;51:979-984.
45. **Muller U, Schwartz M, Skakkebaek NE.** Analysis of the sex-determining region of the Y chromosome (SRY) in sex reversed patients: point-mutation in SRY causing sex reversion in a 46,XY female. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:331-333.
46. Affara NA, **Cham J, Ferguson-Smith MA.** Analysis of the SRY in 22 sex-reversed XY females identifies four new point mutations in the conserved DNA binding domain. *Hum Mol Genet* 1993;2:785-789.
47. **Zeng Y, Ren Z, Zhang M, Huang Y, Zeng F, Huang S.** A new de novo mutation (A113T) in HMG box of the SRY gene leads to XY gonadal dysgenesis. *J Med Genet* 1993;30:655-657.
48. **Harley VR, Jackson DI, Hextall PJ, Hawkins JR, Berkovitz GD, Sockanathan S, Lovell-Badge R, Goodfellow PN.** DNA binding activity of recombinant SRY from normal males and XY females. *Science* 1992;255:453-456.
49. Jager RJ, Harley VR, Pfeiffer RA, Goodfellow PN, Scherer G. A familial mutation in the testis-determining gene SRY. *Hum Genet* 1992;90:350-355.
50. Pinsky L, Trifiro M, Beitel LK, Kaufman M. Molecular genetics of androgen insensitivity syndromes in humans. En "Molecular Genetics of Sex Determination". Watchel SS ed. Academic Press. New York 1994;341-366.
51. **Brinkman AO, Jenster G, Kuiper GGJ, Ris C, van Laar JH, van der Korput JAGM, Degenhart HJ, Trifiro MA, Pinsky L, Romalo G, Schweikert HU, Veldscholte J, Mulder E, Trapman J.** The human androgen receptor: structure/function relationship in normal and pathologic situations. *J Steroid Biochem Molec Biol* 1992 41 361-368
52. **Brown CJ, Goss SJ, Lubahn DB, Joseph DR, Wilson EM, French FS, Willard HF.** Androgen receptor locus on the human X chromosome: regional localization to Xq11-12 and description of a DNA polymorphism. *AM J Hum Genet* 1989;44:264-269.
53. **Josso N, Imbeaud S, Picard JY, Cate RL.** The Genefor anti-mullerian hormone. En "Molecular Genetics of Sex Determination". Watchel SS ed. Academic Press. New York 1994;439-456.
54. **Picard JY, Josso N.** Purification of testicular anti-Mullerian hormone allowing direct visualization of the pure glycoprotein and determination of yield and purification factor. *Mol Cell Endocrinol* 1984;34:23-29.
55. **Gustafson ML, Donahue PK.** Mullerian-inhibiting substance: critical roles in sexual differentiation. En "Molecular Genetics of Sex Determination". Watchel SS ed. Academic Press. New York 1994;457-502.
56. **Haqq CM, King CY, Ukiyama E, Falsafi S, Haqq TN, Donahue PK, Weiss MA.** Molecular basis of sexual determination: activation of mullerian inhibiting substance gene expression by SRY. *Science* 1994;266:1494-1500.

V. Aspectos genéticos del cáncer

Fabio Salamanca-Gómez*

La primera pregunta que habría que formular es por qué tratar sobre el cáncer en este simposio, y la respuesta debe tener en cuenta varios aspectos: en primer lugar, el cáncer se presenta más frecuentemente en la edad adulta, en segundo lugar, el cáncer es una de las causas principales de mortalidad en nuestro país. En el cuadro I se presentan por orden decreciente las tasas de mortalidad por cáncer en el año de 1990 y puede apreciarse que las más elevadas corresponden a cáncer de pulmón y a cáncer cérvico-uterino, pero si nos referimos a las neoplasias malignas en niños y jóvenes (Cuadro II), entonces adquiere notable importancia la leucemia y los tumores embrionarios como el retinoblastoma y el tumor de Wilms. El tipo de leucemia, sin embargo, también varía con la edad (Cuadro III), siendo las leucemias agudas linfoblásticas más frecuentes en la edad pediátrica y las crónicas en la edad adulta.

El tercer hecho que habría que considerar es que la investigación en los últimos años ha permitido importantes avances en el entendimiento del fenómeno de la transformación maligna y ha conducido al descubrimiento de alteraciones cromosómicas útiles en el diagnóstico y en el establecimiento del pronóstico en las leucemias, los linfomas y los tumores sólidos, lo mismo que al conocimiento de los oncogenes, los genes supresores o antioncogenes y genes específicos de susceptibilidad al cáncer que explican la presencia del cáncer familiar. Como se mencionó con anterioridad en la introducción de este simposio, estos recientes conocimientos han permitido una nueva y más adecuada clasificación del componente genético en la patología humana.

Son varias las líneas de investigación que ponen de manifiesto los factores genéticos involucrados en el cáncer.¹ En primer lugar, es notable que

Cuadro I. Mortalidad por cáncer en México en 1990

Cáncer	Tasa por 100.000 habitantes
Pulmón	6.23
Cuello uterino	5.27
Estómago	5.18
Leucemia	2.94
Próstata	2.88
Mama	2.74

Cuadro II. Neoplasias malignas en niños y jóvenes

0 a 4 años	5 a 9 años	10 a 14 años
Leucemia	Leucemia	
Retinoblastoma	Retinoblastoma	
Neuroblastoma	Neuroblastoma	
Tumor de Wilms		
Hepatoblastoma	Hepatocarcinoma	Hepatocarcinoma
Sarcomas	Sarcomas	Sarcomas
Teratomas		
Sistema Nervioso	Sistema Nervioso	
	Sarcoma de Ewing	Sarcoma osteogénico
	Linfoma	Enfermedad de Hodgkin
		Cáncer de tiroides

Cuadro III. Leucemias según la edad

Leucemias	Edad (años)
Aguda linfoblástica	0 - 15
Aguda mieloblástica	15 - 40
Mielodisplásica	30 - 60
Linfocítica crónica	50 - 70
Síndromes mielodisplásicos	60 - 70

algunas entidades mendelianas presentan susceptibilidad especial a la transformación neoplásica. Tal ocurre, por ejemplo, con padecimientos autosó-

* Académico numerario. Jefe de la Unidad de Investigación Médica en Genética Humana. Coordinación de Investigación Médica y Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

Correspondencia y solicitudes de sobre retiros: Fabio Salamanca Gómez, Unidad de Investigación en Genética Humana, Hospital de Pediatría, CMN Siglo XXI, Av. Cuauhtémoc 330, Colonia Doctores, México D. F. CP 06725, México.

micos dominantes como la neurofibromatosis, la poliposis múltiple del colon y el síndrome de Peutz-Jegher; con entidades de autosómicas recesivas como la anemia de Fanconi, la ataxia telangiectasia, el Xeroderma pigmentosum y el síndrome de Bloom; y con trastornos ligados al cromosoma X como la hipogamaglobulinemia de tipo Burton y el síndrome de Wiskott-Aldrich. Existe también el grupo de las neoplasias embrionarias, que cuando son bilaterales presentan un patrón de transmisión compatible con la herencia autosómica dominante.

La otra línea que pone de manifiesto a los factores genéticos en el proceso de transformación maligna, la constituye la presencia de aberraciones cromosómicas en las neoplasias. Desde décadas atrás se sabe que los pacientes con anomalías cromosómicas constitucionales presentan elevada frecuencia de cáncer: los niños con síndrome de Down (Trisomía 21), tienen una frecuencia de leucemia aguda 10 a 15 veces mayor que la que se presenta en los sujetos normales de la misma edad; los pacientes con síndrome de Klinefelter tienen frecuencia de cáncer de mama similar a la de las mujeres normales, y los pacientes con síndrome de disgenesia gonadal mixta, que presentan un cariotipo 45,X/46,XY ó 46,X, dic(Yq) tienen con frecuencia neoplasias del tipo del gonadoblastoma o del disgerminoma. Es notable además, que las células malignas muestran anomalías del número y de la estructura de los cromosomas,² y lo más significativo, se han demostrado alteraciones cromosómicas específicas en las neoplasias, tanto en leucemias, como en linfomas y en otros tumores sólidos. Algunas de las más importantes de estas aberraciones se incluyen en el cuadro IV.

La primera alteración descrita fue el denominado cromosoma Philadelphia o Ph₁³ que está presente en más del 90 por ciento de los casos con leucemia mieloide crónica. Mediante técnicas de bandas cromosómicas esta alteración fue identificada⁴ como una translocación, en la cual, la mayor parte del brazo largo del cromosoma 22 se transloca al brazo largo del cromosoma 9, lo cual se describe en la nomenclatura actual como t(9;22)(q34;q11). Los pacientes cromosoma Ph, positivos tienen mejor pronóstico que aquellos que no muestran esta anomalía (Ph, negativos), ya que las primeras, con los esquemas terapéuticos actuales, al-

canzan una sobrevivencia de cinco a seis años, mientras que en las últimas, la sobrevivencia es menor de un año.

Cuadro IV. Alteraciones cromosómicas en algunas neoplasias	
Neoplasia	Aberración cromosómica
I. Leucemias	
Leucemia mieloide crónica	t(9;22)(q34;q11)
Leucemia aguda no linfocítica	t(8;21)(q22;q22) t(9;11)(q22;q23) t(15;17)(q22;q11) -7; +8
Mielodisplasia	
Anemia refractoria	del(5)(q13;q31)
Leucemia crónica linfocítica	Leucemia crónica mielomonocítica-7; del(7)(q31;q36)
Células B	+12; t(11;14)(q13;q23)
Células T	inv(4)(q11;q32)
Leucemia aguda linfocítica	t(4;11)(q21;q23) t(8;14)(q24;q32) del(6)(q21;q25)
II. Linfomas no-Hodgkin	
Burkitt	t(8;14)(q24;q32)
Linfocito pequeño	+12; t(11;14)(q13;q32)
Síndrome de Sézary	t(14;14)(q11;q32)
Folicular	t(14;18)(q32;q21)
III. Tumores	
Retinoblastoma	del(13)(q14)
Nefroblastoma (Tumor de Wilms)	del(11)(p13)
Neuroblastoma	del(1)(p31)
Melanoma	del(9)(p21)
Ca de células pequeñas del pulmón	del(3)(p14p23)
Ca de células claras del riñón	t(3;8)(p14;q24)
Sarcoma de Ewing	t(11;22)(q23;q11)
Tumor mixto de parótida	t(3;8)(p21;q12)
Meningioma	-22

El estudio de los oncogenes ha permitido entender las consecuencias de los rearrreglos estructurales cromosómicos. En el caso del cromosoma Philadelphia, el oncogen celular homólogo al de la leucemia murina de Abelson (c-abl), está localizado en la banda 9q34⁵ y se demostró que al ocurrir la translocación c-abl pasa a reubicarse en el cromosoma 22.⁷ Los rompimientos en el oncogen c-abl ocurren antes del exón I, en este exón o en sitios intermedios entre el exón I y el exón II, y en el cromosoma 22 en la región "cluster" de rompimiento ó bcr, cuya longitud es de 5.8 kilobases.⁸ El gen híbrido o quimérico que se forma, es el resul-

tado de la fusión del extremo 5' de bcr y el extremo 3' de c-abl y produce un mRNA de 8.5 kilobases.⁹

El gen híbrido bcr-abl que se forma por la translocación cromosómica produce el polipéptido 210K que está presente en las células de la leucemia mieloide crónica, en vez del producto normal de c-abl que es el polipéptido 145K. Los 25 aminoácidos del extremo N-terminal de esta proteína son reemplazados por 600 aminoácidos codificados por bcr; esto aparentemente le confiere a la proteína capacidad oncogénica, ya que se trata de una tirosinasa que presenta homología con un receptor transmembranal relacionado con el control de la proliferación celular.

Con relación en las leucemias agudas, la aguda no linfocítica (LANL), como ya se mencionó, es la que se presenta con mayor frecuencia en la edad adulta. En esta leucemia se encuentran alteraciones cromosómicas identificadas en más de la mitad de los pacientes. Las aneuploidias +8, -7 y -5 se encuentran con frecuencias similares en todos los subgrupos de la clasificación Franco-Americana-Británica (FAB), mientras que algunas alteraciones estructurales contribuyen a definir claramente estos subgrupos, como sucede con la translocación t(8;21) en el tipo M2, la translocación t(15;17) que se encuentra prácticamente en todos los casos del grupo M3; la inversión o la deleción 16 en el M4, y la deleción o la translocación 11 q en el M5.

Debe mencionarse que la translocación t(8;21) es más frecuente en pacientes jóvenes y es muy rara después de los 50 años de edad. En particular, esta translocación es la aberración citogenética más común en niños con LANL.

También en estos casos, la frecuencia y el tipo de las aberraciones cromosómicas resultan de utilidad para establecer el pronóstico. Los porcentajes más altos de remisión completa se han obtenido en las alteraciones t(8;21) y +21, lo mismo que con la inversión 16.¹⁰ En contraste, las respuestas más pobres se obtienen en pacientes con hiperdiploidias, o con anomalías de los cromosomas 7 y 5.¹¹ La duración de la remisión completa en los pacientes con LANL *de novo* puede estimarse cercana a 11 meses y no se encuentran diferencias significativas al comparar las alteraciones entre sí. Sin embargo, la duración es mayor en aquellos pacientes que tienen sólo

células normales (13 meses), que en los que únicamente presentan cariotipos anormales (3 meses). La sobrevida también es mayor en pacientes con cariotipos normales (10 meses) que en los sujetos con cariotipos anormales (4 meses), y con relación a las alteraciones específicas, la mayor sobrevida corresponde a la t(8;21) y la menor a las monosomías de los cromosomas 5 y 7, así como a las hiperdiploidias. Con el tratamiento intenso, las mayores sobrevidas corresponden a las aneuploidias del cromosoma 7 y a la translocación (15;17). De lo anterior se desprende que el impacto de los rearrreglos citogenéticos depende en gran medida de la clase de tratamiento que recibe el paciente.

Los síndromes mielodisplásicos frecuentemente se complican con LANL y también presentan aberraciones cromosómicas dentro de las cuales sobresalen la deleción 5q, la monosomía 7 y la trisomía 8. La deleción 5(q13-q31) se asocia con anemia macrocítica refractaria resistente a la terapia. En la policitemia vera cerca del 20 por ciento de los pacientes presenta alteraciones citogenéticas, tales como la deleción 20q-, la deleción 13q-, las trisomías 8 y 9 y la trisomía parcial del brazo largo del cromosoma 1.¹²

La leucemia aguda linfoblástica (LAL) es más común en niños que en adultos y su mayor frecuencia se encuentra entre los tres a cinco años de edad. Más del 70 por ciento de los pacientes tiene anomalías cromosómicas, siendo las más importantes las trisomías 21, 6, 8 y 18; y las monosomías 7 y 20. Existe un grupo de pacientes con un número modal cromosómico cercano al haploide, entre 26 y 28, que tiene mal pronóstico, mientras que cerca del 15 por ciento de los pacientes tiene un número modal hiperdiploide, con más de 50 cromosomas y presenta mejor pronóstico.¹³ Para establecer el pronóstico también es necesario tomar en consideración la edad del paciente, la cuenta leucocitaria, el porcentaje de blastos en sangre periférica, la morfología celular y el inmunofenotipo, el compromiso del sistema nervioso central y la presencia o ausencia de tumor mediastinal.

En las enfermedades linfoproliferativas crónicas el estudio citogenético es más complicado, porque la actividad mitótica es espontánea y escasa y sólo recientemente se cuenta con mitógenos específicos para la estirpe de las células B que

constituyen el grupo más frecuente. La alteración más común es la trisomía 12, seguida por la presencia de un cromosoma marcador 14q+, el cual corresponde en la mayoría de los casos, a la translocación (11;14)(q13;q32), presente también en el mieloma múltiple y en la leucemia de células plasmáticas. Los pacientes con cariotipo normal tienen mejor pronóstico y quienes presentan la trisomía 12 tienen pronóstico menos favorable que quienes presentan otras alteraciones.

En los linfomas hay importantes alteraciones cromosómicas; una de las mejor estudiadas es la translocación (8;14)(q24;q32), rearrreglo específico en el linfoma de Burkitt, en el cual el oncogen c-myc normalmente localizado en el cromosoma 8(q24), es reubicado en las vecindades de los genes que codifican para las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas (14q32). La translocación también puede hacerse entre el cromosoma 8 y el 2 (p12), donde se encuentran los genes de las cadenas ligeras Kappa de las inmunoglobulinas, o entre el 8 y el 22 (q11),⁸ donde se localizan los genes de las cadenas ligeras lambda. En estos dos últimos casos los genes de las cadenas ligeras pasan a las inmediaciones de c-myc en el cromosoma 8.¹⁴

El oncogen c-myc tiene tres exones: el primero en el extremo 5' contiene codones de terminación y no es traducido a proteína; los otros dos exones producen una proteína que tiene la propiedad de unirse al DNA. En la t(8;14) el sitio de rompimiento en q24 es siempre proximal al exón II, por lo que toda la información que codifica para la proteína (exones II y III) es translocada al cromosoma 14 en la banda q32. En esta región los rompimientos ocurren más frecuentemente en los sitios de control o unión, regiones S y J, de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas, por lo que c-myc se reubica en las proximidades de la región constante de las cadenas pesadas. Con este cambio se reprime el oncogen, se amplifica y se producen cantidades excesivas de su proteína.¹⁵

El estudio de las aberraciones citogenéticas también es útil para establecer el pronóstico en los linfomas malignos. Es notable el caso del linfoma folicular (nodular) de células pequeñas en el cual se presenta la translocación (14;18)(q32;q21). Cuando el paciente tiene esta translocación, su sobrevida puede ser de 10 a 15 años, pero cuando no está

presente la translocación, lo que sucede en cerca de la quinta parte de los pacientes, la sobrevida es muy corta, y el pronóstico es aún peor si hay trisomía del cromosoma 2 o duplicación 2p.

Uno de los principales aportes de la citogenética en los últimos años es el descubrimiento de alteraciones cromosómicas específicas en los tumores sólidos dentro de las cuales sobresalen las neoplasias embrionarias; el retinoblastoma, el retinoblastoma o tumor de Wilms y el neuroblastoma. Cuando estas neoplasias se presentan en forma bilateral, tienen un patrón de transmisión compatible con herencia autosómica dominante.

En un estudio realizado en la Unidad de Investigación Médica en Genética Humana del Instituto Mexicano del Seguro Social,¹⁶ en el que se analizaron los aspectos genéticos y cromosómicos en 110 niños con retinoblastoma, en el 70 por ciento de los casos se encontró la neoplasia en forma unilateral, y en el 30 por ciento de manera unilateral. En una familia con tres hijos vivos afectados, fue posible descubrir la delección cromosómica 13q14 que caracteriza esta neoplasia. El hallazgo de esta delección ha dado fundamento a la hipótesis de Knudson¹⁷ sobre la existencia de dos sucesos mutacionales para explicar el origen de estos tumores; la primera mutación sería precigótica, es decir germinal, en los gametos, mientras que la segunda mutación sería somática y ocurriría en las células de la retina. En aquellos casos en que la tumoración es unilateral o esporádica, las dos mutaciones ocurrirían en las células somáticas.

El suceso mutacional se relaciona con la pérdida del gen supresor o antioncogen localizado en la banda 13q14. La primera mutación presente en la línea germinal, correspondería a la inactivación del gen supresor, por lo que este alelo defectuoso estaría presente en todas las células del organismo. Este individuo heterocigoto para la mutación del antioncogen presentaría la neoplasia cuando un suceso mutacional induzca un cambio similar en el otro alelo de la célula somática, tornándola por consiguiente, homocigota para dicha mutación.¹⁸ La delección no es el único mecanismo para que ocurra esta pérdida de heterocigocidad, ya que puede ser secundaria a una separación cromosómica con pérdida del cromosoma que porta el alelo normal, a una recombinación mitótica, a inactivación génica o a mutación puntual en el locus Rb.

Mediante el estudio de los fragmentos polimórficos de restricción, se ha podido llegar a las mismas conclusiones; para que aparezca el retinoblastoma se necesita la pérdida del alelo que lleva el gen supresor normal.¹⁹ Esta homocigocidad también se requiere para que aparezca el osteosarcoma, tumor secundario que se encuentra en el 10 por ciento de los pacientes con retinoblastoma.²⁰ El gen para la susceptibilidad al retinoblastoma ha sido aislado, clonado y secuenciado²¹ y recientemente hemos estudiado sus mutaciones en familias de la población mexicana.²²

En el caso del nefroblastoma o tumor de Wilms la situación es muy similar a la del retinoblastoma: cuando la neoplasia se acompaña de aniridia, anomalías genitales y retardo mental (síndrome WAGR), se encuentra la deleción 11p13. La pérdida de heterocigocidad para el correspondiente gen supresor también ha sido demostrada en este tumor.²³ El papel de esta deleción ha sido investigado mediante técnica de hibridación por microtransfencia celular, al introducir un cromosoma 11 normal en las células tumorales. Estas células, a pesar de tener el cromosoma 11 normal, expresan sus características habituales de cultivo y de funcionamiento de sus oncogenes. Sin embargo, pierden por completo la capacidad de formar tumores cuando son trasplantadas a ratones desnudos (atímicos). Los experimentos control establecieron que la transferencia del cromosoma X o del cromosoma 13, este último por su relación con el retinoblastoma, no tiene efecto sobre la tumorigenicidad.²⁴ Las mutaciones de este gen también han sido estudiadas en familias mexicanas en nuestra unidad.²²

Con la técnica mencionada de transferencia de cromosomas, se conoce en la actualidad un número mayor de ejemplos de este efecto de supresión tumoral, lo que evidencia la presencia de los genes supresores o antioncogenes.²⁵ Es notorio que en el caso del neuroblastoma el efecto supresor se ha logrado con la manipulación del cromosoma 17 y no con la del cromosoma 1, cuya deleción del brazo corto acompaña a esta neoplasia. La explicación radica en que en el brazo corto del cromosoma 17 se localiza el gen supresor p53 que se encuentra involucrado en más del 70 por ciento de las neoplasias en el humano.

Por lo que se ha señalado con anterioridad, al considerar el compromiso de los cromosomas en las neoplasias, la investigación de los últimos años

ha permitido establecer la localización de los oncogenes y de los genes supresores, a lo largo de la estructura cromosómica (Cuadro V) y correlacionar las anomalías de citogenéticas con los cambios de funcionamiento de estos genes involucrados en la transformación maligna.

Los oncogenes se localizan en las vecindades de los sitios frágiles, los cuales son susceptibles al rompimiento cromosómico. Esto explica porque los rompimientos de las alteraciones citogenéticas no ocurren al azar e implican en las translocaciones, tales como la del cromosoma Philadelphia y la del linfoma de Burkitt, la reubicación de los oncogenes, su derepresión y su amplificación. Este conocimiento no sólo es útil para dilucidar los mecanismos de la transformación neoplásica, sino también permite establecer parámetros confiables de valoración pronóstica, tanto en leucemias como en linfomas y en los tumores sólidos.

Así como en la actualidad, es posible identificar a sujetos susceptibles de presentar retinoblastoma,²⁶ cáncer de colon,²⁷ la amplificación del oncogen HER-2 neu en el cáncer de mama, es un mejor índice pronóstico que el estudio de los receptores hormonales o la positividad de los ganglios linfáticos.²⁸

Se ha demostrado también que la oncoproteína E7 del papiloma virus tipo 16, que se encuentra en más de la mitad de los carcinomas escé-ico uterinos, puede unirse al polipéptido RB1 producido por el gen del retinoblastoma, lo cual implica que éste sea uno de los mecanismos de la carcinogénesis del papiloma virus.²⁹

Por otra parte, se han podido establecer los cambios cromosómicos, las alteraciones del funcionamiento de los oncogenes y la pérdida de heterocigocidad en el caso de los genes supresores, involucrados en una neoplasia tan importante como el cáncer colorrectal: el epitelio normal sufre proliferación cuando hay una alteración del gen supresor del cromosoma 5; mayores cambios implican la transformación a adenoma clase I; si hay activación del oncogen ras habrá transformación a adenoma clase II; cuando hay pérdida o alteración del gen supresor del cromosoma 18 se presenta el adenoma clase III; la pérdida o modificación de p53 en el cromosoma 17 explica la transformación a carcinoma y la subsecuente pérdida de otros cromosomas donde se localizan genes de

no-metástasis, se relaciona con la invasión a otros órganos²⁷. La importancia de p53 en las neoplasias humanas ha sido destacada por la revista Science al designar a esta proteína como la Molécula del Año.³⁰

Uno de los logros de mayor impacto ético y social es el descubrimiento de genes de susceptibilidad a cáncer de mama (Cuadro V). El primero de ellos, BRCA 1 se localiza en 17q21³¹ y recientemente ha sido clonado y se han reconocido las mutaciones que implican susceptibilidad a cáncer de mama y cáncer de ovario.³²

Muy poco tiempo después se reconoció otro gen de susceptibilidad, BRCA 2 que explica el 40 al 50 por ciento de los casos heredados y que está localizado en el brazo largo del cromosoma 13 (13q12-13).³³ Se estima que las mutaciones heredadas de cada uno de estos genes se encuentran con una frecuencia de 1 en 200 mujeres. Hay sin embargo, algunas diferencias importantes entre los dos genes: las mutaciones de BRCA 1 explican la mayoría de los casos familiares de asociación de cáncer de mama con cáncer de ovario, implica un riesgo 4 veces mayor para cáncer de colon y los varones portadores de estas mutaciones tienen un riesgo 3 veces mayor para cáncer de próstata. Las mutaciones de BRCA 2 se encuentran con mayor frecuencia en aquellas familias que tienen al menos un caso de varón con cáncer de mama.

Un tercer gen que implica susceptibilidad a esta neoplasia y que reviste gran interés, dada su frecuencia en la población general, es el gen responsable de la ataxia telangiectasia (ATM).³⁴ Esta es una entidad autosómica recesiva caracterizada por ataxia cerebelar progresiva, telangiectasias, particularmente en las conjuntivas, infecciones pulmonares frecuentes, inestabilidad cromosómica y frecuente complicación con leucemias y linfomas. El gen se localiza en el brazo largo del cromosoma 11 (11q22-23) y su producto es muy similar a la fosfatidil-inositol-3-quinasa (PI-3 quinasa). En condiciones normales el gen previene la muerte celular programada o apoptosis, controla la respuesta inmune, detecta el daño ocasionado en el DNA y bloquea el ciclo celular para permitir su reparación. Los individuos heterocigotos para el gen, cerca del 1 por ciento de la población, presenta igualmente predisposición al cáncer incrementada sensibilidad a la radiación. Las mujeres heterocigotas tie-

nen un riesgo 5 veces mayor para el cáncer de mama. Este gen resulta entonces, la causa única hereditaria más común responsable de la neoplasia.

El descubrimiento de estos genes de susceptibilidad permite hacer diagnósticos predictivos en familias con antecedentes de estas neoplasias.³⁵ Para su aplicación en la población general, se requiere precisar la frecuencia de los polimorfismos que no implican un riesgo incrementado de cáncer. Por otra parte, con relación en los estudios de seguimiento y control, debe tenerse precaución con los procedimientos diagnósticos que implican exposición a rayos X, como la mamografía, por la sensibilidad a los rayos X que presentan las heterocigotas para el gen de la ataxia telangiectasia.

En el asesoramiento genético de estas familias debe tenerse especial atención con las respuestas psicológicas, los cambios de comportamiento, las modificaciones en la dinámica familiar, las actitudes hacia algunos procedimientos profilácticos como la mastectomía o la ooforectomía y los dilemas éticos y sociales que los estudios presintomáticos implican.

En el cuadro V se han incluido también algunos genes indispensables para la reparación del daño ocasionado en el DNA y cuyas mutaciones están implicadas en la aparición del cáncer. Esto es particularmente importante en el cáncer hereditario del colon que no se acompaña con poliposis. En fechas recientes se ha identificado un gen localizado en 2p22-21 homólogo a la proteína HMS2, que cuando está mutado no permite una adecuada reparación del daño cromosómico.³⁶⁻³⁸ El otro gen, homólogo al mutador I se localiza en 3p21^{39,40} y se ha descrito mutado en varias familias con cáncer colorrectal.⁴¹ Se han descubierto dos homólogos al mutador L, llamados ahora PMS 1 y PMS 2, que se localizan, respectivamente, en 2q y 7q42 y de los cuales se han encontrado mutaciones germinales que causan susceptibilidad a cáncer de colon.^{43,44} Debe mencionarse que el gen WAF1, localizado en 6p21-2 es transcripcionalmente regulado por p53 y es un importante mediador en la acción de p53 posee sobre la supresión del crecimiento tumoral⁴⁵ y su secuencia es idéntica al gen CIP 1 cuyo producto se une al complejo de la ciclina inhibiendo la función de las quinastas dependientes de ciclina.⁴⁶

Una línea reciente de investigación que une el fenómeno de transformación neoplásica con el

Cuadro V. Localización cromosómica de los oncogenes y de los genes supresores

Oncogen	Origen	Localización
fgr	Sarcoma felino de Gurdner-Rasheed	1p36
src	Sarcoma aviario de Rous	1p36
L-myc	Carcinoma de pulmón humano	1p32
N-ras	Neuroblastoma humano	1p11-13
SKI	Virus aviario SKV	1q22-24
arg	Gen relacionado con el Abelson	1q24-25
N-myc	Neuroblastoma humano	2p23-24
raf1	Sarcoma murino 3611	3p25
fms	Sarcmafaiinode McDonough	5q34
pm	Linfomas decélulas T murino	6p21-22
K-ras 1	Sarcoma murino de Kirsten	6p11-12
ros	Sarcmafaviario	6q16-22
myb	Mieloblastosis aviaria	6q22-24
erb B	Eritroblastosis aviaria	7p11-12
met	Osteosarcomahumano	7q22
mos	Sarcomamurino de Maloney	Sq11 u 8q22
myc	Mielocitomatosis aviaria	8q24
abl	Leucemia murina de Abelson	9q34
H-ras 1	Sarcoma murino de Harvey	11p15
int 2	Tumormamariomurino	11q13
ets 1	Leucemia aviaria E26	11q23
K-ras 2	Sarcoma murino de Kirsten	12p12
fes	Sarcoma felino de Snyder	15q25-26
erb A	Eritroblastosis aviaria	17q11-21
neu	Seuroglioblastoma de rata	17q11-12
erb B2	Eritroblastosis aviaria	17q21
Yes 1	Sarcoma aviario de Yamaguchi	18q21
src 1	Sarcoma aviario de Rous	20q13
ets	Leucemia aviaria E26	21q22
sts	Sarcomasimiano	22q13
Genes Supresores		
Supresores	Neoplasias	Localización
APC	Cáncer del colon	5q22-23
CCO	Cáncer del colon	18q23-3
WAF1	Cáncer del colon	6p21-2
BRCA1	Cáncer demama	17q21
BRCA2	Cáncer demama	13q12-13
ATM	Cáncer demama	11q23
DPC4	Cáncer de páncreas	18q21-2
NF 1	Neurofibromatosis-1	17q11-2
NE2	Neurofibromatosis-2	22q11-13
p53	Diversas	17p13-1
Rb	Retinoblastoma	13q14
MLL	Neoplasia endocrina múltiple-2	10q21-1
JHL	Síndrome von Hippel-Lindau	3p26-25
WT 1	Nefroblastoma (Tumor de Wilms)	11p13
WT 2	Nefroblastoma (Tumor de Wilms)	11p15
Genes de Reparación		
Reparación	Neoplasias	Localización
M5H2	Cáncer hereditario del colon sin poliposis	2p22-21
MLh1	Cáncer hereditario del colon sin poliposis	3p21
FMS1	Cáncer hereditario del colon sin poliposis	2q
FMS2	Cáncer hereditario del colon sin poliposis	7p

proceso de envejecimiento, al que todos estamos condenados, que rige en forma inapelable nuestro exacto destino, y que ha sido un hilo conductor de este simposio dedicado a la patología genética de la edad adulta, es relacionada con la pérdida de las secuencias teloméricas a medida que progresa la división celular.

Los extremos de los cromosomas, denominados telómeros, están formados por la secuencia TTAGGG que se repite cientos a miles de veces.⁴⁷ Con las sucesivas divisiones celulares se van perdiendo estas secuencias teloméricas, por lo que se desintegran los cromosomas y las células se mueren.⁴⁸ En las células tumorales ocurre un proceso semejante, pero a diferencia de las normales, en un momento crítico que correlaciona con la presencia de ciertas aberraciones cromosómicas, las células malignas despiertan la síntesis de una enzima llamada telomerasa, que no existe en las células normales, y que comienza a restituir la pérdida de secuencias teloméricas, con lo cual las células tumorales prácticamente se tornan inmortales.⁴⁹

Por lo que se ha visto, la investigación reciente en este campo ha abierto posibilidades prácticamente ilimitadas, que redundarán en un diagnóstico temprano y en medidas terapéuticas más adecuadas contra el cáncer. Como ejemplos de este futuro promisorio baste señalar que se ha aislado el gen "maestro" o "controlador" del desarrollo de los ojos en drosófila, cuya contraparte en el humano es el gen de la aniridia, relacionada con el tumor de Wilms, y que este gen trasplantado a cualquier parte de la mosca, induce el desarrollo de ojos ectópicos,⁵⁰ y que por manipulación genética el factor de crecimiento fibroblástico 2 induce la formación de patas saladas en el embrión de pollo en el estadio de 20 somitas.⁵¹ Es recrear el fantástico mundo de la mitología y dar forma a una figura de los pies alados como Hermes que nos transportará a las venturosas realidades del futuro cercano, que ofrece la investigación en el campo de la Genética Humana.

Referencias

1. Salamanca F. Citogenética humana. Fundamentos y aplicaciones clínicas. Editorial Médica Panamericana. México, D. F., 1990.
2. Salamanca F. Alteraciones cromosómicas en el cáncer humano. Salud Pub Méx 1995;37:162-170.

3. Nowell PC, Hungerford DA. A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia. *Science* 1960;132:1497-1499.
4. Rowley JD. A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. *Nature* 1973;243:290-292.
5. Sandberg M. The chromosomes in human cancer and leukemia. Elsevier North Holland, New York 1990.
6. Heisterkamp N, Stephenson JR, Groffen J, Hansen PH, DeKlein A, Bartram CR et al. Localization of the c-abl oncogene adjacent to a translocation break point in chronic myelocytic leukemia. *Nature* 1983;306:239-242.
7. Deklein A, Vankesgel A, Grosveld C, Bartram CR, Hagemeijer A. A cellular oncogene is translocated to the Philadelphia chromosome in chronic myelocytic leukemia. *Nature* 1982;300:765-766.
8. Groffen J, Stephenson JR, Heisterkamp N, Deklein A, Bartram CR, Grosveld G. Philadelphia chromosomal breakpoints are clustered within a limited region bcr, on chromosome 22. *Cell* 1994;36:93-99.
9. Shtivelman E, Lifshitz B, Gale RP, Canaan E. Fused transcript of abl and bcr genes in chronic myelogenous leukemia. *Nature* 1985;315:550-551.
10. Larson RA, Williams SF, Le Bean MM, Rowley JD. Acute myelomonocytic leukemia with abnormal eosinophils and inv(16) or t(16;16) has a favorable prognosis. *Blood* 1986;68:1242-1246.
11. Fourth International Workshop on chromosomes in Leukemia. A prospective study of acute nonlymphocytic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 1984;11:249-293.
12. Reeves BR, Lobb DS, Lawer SD. Identity of the abnormal F-group chromosome associated with polycythaemia vera. *Hum Genet* 1972;14:249-254.
13. Bloomfield CD, Goldman AAI, Aalimena G, Berger R, Borgstrom GH. Chromosomal abnormalities identify high-risk and low-risk patients with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1986;67:415-422.
14. Klein G. The Epstein-Barr virus and neoplasia. *N Engl J Med* 1975;293:1353-1355.
15. Klein G, Klein E. Conditioned tumorigenicity of activated oncogenes. *Cancer Res* 1986;46:3211-3216.
16. Salamanca F, Luongas F, Antillon F. Genetic and cytogenetic studies in patients with retinoblastoma. *Cancer Genet Cytogenet* 1984;13:129-135.
17. Knudson AG. Hereditary cancer, oncogenes and antioncogenes. *Cancer Res* 1985;45:1437-1442.
18. Koufos A, Hansen MF, Copeland NG, Jenkins NA, Lampkin BC, Cavenee WK. Loss of heterozygosity in three embryonal tumours suggests a common pathogenic mechanism. *Nature* 1985;316:330-335.
19. Cavenee WK, Hansen MF, Nordenskjold M, Kock E, Maumenee I, Squire JA et al. Genetic origin of mutations predisposing to retinoblastoma. *Science* 1985;228:1501-1503.
20. Dryja TP, Rapaport JM, Epstein J, Gooring AM, Weichselbaum R, Koufos A, et al. Chromosome 13 homozygosity in osteosarcoma without retinoblastoma. *Am J Hum Genet* 1986;38:59-66.
21. Lee WH, Bookstein R, Hong F, Young LK, Shew JY, Lee EY HP. Human retinoblastoma susceptibility gene; cloning, identification, and sequence. *Science* 1987;235:1394-1399.
22. Salamanca F, Coral R, Peñaloza R, Arenas D, González M, Barrientos C, Buentello L. Molecular studies of Mendelian disorder, Embryonic neoplasias, and polymorphisms in selected samples of the general population. A contribution to the genetic characterization of the Mexican population. *Arch Med Res* 1995;26:695-755.
23. Koufos A, Hansen MF, Lampkin BC, Workman ML, Copeland NG, Jenkins NA et al. Loss of alleles at loci on human chromosome 11 during genesis of Wilms tumour. *Nature* 1984;309:170-174.
24. Weissman BE, Sazon PJ, Pasquale SR, Jones GR, Geiser AG, Stanbridge EJ. Introduction of a normal human Philadelphia chromosome 11 in a Wilms tumor cell lines controls its tumorigenic expression. *Science* 1987;236:175-178.
25. Stanbridge E. Human tumor suppressive genes. *Annu Rev Genet* 1990;24: 615-657.
26. Wiggs J, Nordenskjold M, Yandell D, Rappaport J, Walton D, Wilson W et al. Prediction of the risk of hereditary retinoblastoma, using DNA polymorphisms within the retinoblastoma gene. *N Engl J Med* 1988;318:151-155.
27. Fearson FR. Gene for progression of colon cancer. *Science* 1990, 247:49-51.
28. Salmon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ulrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2 neu oncogene. *Science* 1987;235:177-180.
29. Dyson N, Howley PM, Münger, Harlow E. The human papilloma virus-16E7 oncoprotein is able to bind to the retinoblastoma gene product. *Science* 1989;243:934-937.
30. Harris CC. At the crossroads of molecular carcinogenesis and risk assessment. *Science* 1993;262:1980-1982.
31. Futreal PA, Lin Q, Shattuck-Eidens D, Cochran C, Harshman K et al. BRCA 1 mutations in primary breast and ovarian carcinomas. *Science* 1994;266:120-122.
32. Strucwing JP, Brody LC, Erdos MR, Kase RG, Giambresini TR et al. Detection of eight BRCA 1 mutations in 10 breast/ovarian cancer families, including 1 family with male breast cancer. *Am J Hum Genet* 1995;57:1-7.
33. Wooster R, Neuhausen SL, Mangich J, Quirk Y, Ford D et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA 2, to chromosome 13q12-13. *Science* 1994;265:2088-2090.
34. Savitsky K, Bar-Shira A, Gílad S, Rotman G, Ziv Y et al. A single ataxia telangiectasia gene with a product similar to PI-3 kinase. *Science* 1995;268:1749-1753.
35. HoskinsKF, StopferJE, CalzoneKA, MarajeeSD, Rebbeck TR et al. Assessment and counseling for women with a family history of breast cancer. *JAMA* 1995;273:577-585.
36. Fishel R, Kay-Lescow M, Rao MSR, Copeland NG, Jenkins NA, Garber J, et al. The human mutator gene homolog MSH2 and its association with hereditary nonpolyposis colon cancer. *Cell* 1993;75:1027-1038.
37. Leach FS, Nicolaides NC, Papadopoulos N, Liu B, Jen J, Parsons R et al. Mutations of a mut S homolog in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cell* 1993;75:1215-1225.

38. **Parsons R, Li GM, Longley MJ, Fang WH, Papadopoulos N, Jen J, et al.** Hypermutability and mismatch repair deficiency in RER1 tumor cells. *Cell* 1993;75:1227-1236.
39. **Lindblom A, Tannergaard P, Werelins B, Nordenskjöld M.** Genetic mapping of a second locus predisposing to hereditary nonpolyposis colon cancer. *Nature Genet* 1993;5:279-282.
40. **Bronner CE, Baker SM, Morrison PT, Warren G, Smith L, Lescoe MK et al.** Mutation in the DNA mismatch repair gene homologue hMLH1 associated with hereditary nonpolyposis colon cancer. *Nature* 1994;368:258-261
41. **Nyström-Lahti M, Parsons R, Sistonen P, Pylkkanen L, Aaltonen LA, Leach FS, et al.** Mismatch repair genes on chromosome 2p and 3p account for a major share of hereditary nonpolyposis colorectal cancer families evaluated by linkage. *Am J Hum Genet* 1994;55:659-665.
42. **Papadopoulos N, Nocolaides NC, Wei YF, Ruben SM, Carter KC, Roseu CA et al.** Mutation of a mutL homolog is associated with hereditary colon cancer. *Science* 1994;26:1825-1829.
43. **Nicolaides NC, Papadopoulos N, Liu B, Wei YF, Carter KC et al.** Mutations of two PMS homologues in hereditary nonpolyposis colon cancer. *Nature* 1994;371:75-80.
44. De la **Chapelle A, Peltomaki P.** Genetics of hereditary colon cancer *Annu Rev Genet* 1995;29:329-348.
45. **ElDeiry WS, Tokino T, Velculescu VE, Levy DB, Parsons R, Trent JM et al.** WAF 1, a potential mediator of p53 tumor suppression. *Cell* 1993;75:817-825.
46. **Harper JW, Adami GR, Wei N, Keyomarsi K, Elledge SJ.** The p21 cdk-interacting protein CIP 1 is a potent inhibitor of G1 cyclin-dependent kinases *Cell* 1993;75:805-816.
47. **De Lange T, Shine L, Myers RM, Cox DR, Naylor SL, Killery AM, Varmus HE.** Structure and variability of human chromosome ends. *Mol Cell Biol* 1990;10:518-527.
48. **Broccoli D, Cooke H.** Aging, healing, and the metabolism of telomeres. *Am J Hum Genet* 1993;52:657-660.
49. **Counter CM, Hirtle HW, Bachetti S, Harley CB.** Telomerase activity in human ovarian carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1994;91:2900-2904.
50. **Halder G, Callaerts P, Gelhring WJ.** Induction of ectopic eyes by targeted expression of the eyeless gene in *Drosophila*. *Science* 1995;267:1788-1792.
51. **Cohn MJ, Izpisua-Belmonte JC, Abud H, Heath JK, Tickle C.** Fibroblast growth factors induce additional limb development from the flank of chick embryos. *Cell* 1995;80:739-746.

VI. Tamiz genético de enfermedades de aparición tardía

Rubén Lisker*

El profesor J. Dausset, Premio Nobel de Medicina y Fisiología 1980, hizo notar en la segunda reunión del Comité Internacional de Bioética de UNESCO, en septiembre de 1994, que la medicina, históricamente dedicada a la curación de enfermedades, había adquirido la capacidad de predecir, que es el primer paso en el camino a una medicina preventiva eficaz. Se refería a los adelantos en la genética actual, que permiten identificar en etapa preclínica la presencia de diversas enfermedades hereditarias y/o predisposición a algunos padecimientos comunes, lo cual permite intentar su prevención. Weatherall señaló que debido al control de muchas de las enfermedades de origen ambiental en el mundo desarrollado, las enfermedades de etiología parcial o totalmente genética han adquirido un papel predominante en la morbi-mortalidad

infantil. Se estima que estos padecimientos constituyen la tercera parte de los ingresos a salas pediátricas y que son una causa significativa de mortalidad infantil. Además, es muy claro que muchas de las principales enfermedades de causa desconocida que afectan al mundo occidental, como los accidentes vasculares cerebrales, la enfermedad coronaria, las enfermedades mentales y la diabetes, por ejemplo, tienen un componente genético importante y que muchas formas de cáncer son debidas a cambios adquiridos o hereditarios del material genético de las células. El total de las afecciones genéticas debidas a cambios en nuestros genes, son de gran importancia, en los países desarrollados, en la práctica médica cotidiana.¹

Nuestro país, en etapa de lo que se ha llamado transición epidemiológica,² tiene algunas caracte-

*Académico titular

Correspondencia y solicitud de Sobretiros: Subdirección General de Investigación, Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán", Vasco de Quiroga 15, Tlalpan 14000. D. F.

ísticas de país desarrollado y existe evidencia en el área de la pediatría, que lo observado en las sociedades desarrolladas, es cierto en los hospitales de concentración, como son el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional del IMSS³ o el Instituto Nacional de Pediatría.⁴

Tamiz **genético** en población abierta

En la actualidad y a nivel mundial, los programas de tamiz genético en población abierta de recién nacidos, se han empleado para identificar padecimientos relativamente raros como la fenilcetonuria o el hipotiroidismo.⁵ Algunas excepciones lo constituyen los programas de tamiz para identificar padecimientos poco frecuentes en la población general, pero comunes en ciertos grupos.

Tamiz **genético** en poblaciones de alto riesgo

Tres buenos ejemplos son: 1) el programa para la prevención de la anemia de células falciformes en Cuba,⁶ en que se estudian primero a todas las mujeres embarazadas y después a los cónyuges de las que tienen hemoglobina S. En las parejas con riesgo de tener hijos afectados, o sea, aquellas en que ambos son heterocigotos para la hemoglobina S, se les hace diagnóstico prenatal y se interrumpe el embarazo de los productos anormales (homocigotos para la hemoglobina S); 2) en Cerdeña y Chipre se realiza un programa de tamizaje para beta talasemia,⁷ que es un problema común en estas islas, en Chipre por ejemplo en una de cada 49 parejas ambos son portadores de dicho gen y por tanto con riesgo de tener hijos afectados; y 3) en poblaciones judías de origen Ashkenazise realizan programas de tamizaje pre-marital para portadores de la enfermedad de Tay-Sachs,⁸ habiéndose encontrado que aproximadamente 1 de cada 730 parejas están a riesgo de tener hijos afectados. Los tres programas han sido eficaces para disminuir la frecuencia de las enfermedades para los que están diseñados y con excepción del cubano, en que se parte de mujeres embarazadas y no hay otra opción más que el aborto de los productos afectados, en los otros dos se ha logra-

do demostrar que hay más opciones que el aborto para evitar estos padecimientos, como el adoptar hijos o buscar cónyuges que no sean portadores del gen anormal

Tamiz **genético** en enfermedades de aparición tardía

Enfermedad de Huntington

Con relación en el tamizaje de enfermedades de aparición tardía, el caso paradigmático es la enfermedad de Huntington (EH). Este padecimiento se manifiesta en adultos de ambos sexos, mayores de 40 años, por lo general, y lleva a una serie de trastornos de la conducta y otras manifestaciones neurológicas que duran varios años y se convierten en un problema muy serio, que demanda una gran sacrificio de los familiares cercanos hasta que fallece el enfermo. Los hijos de un sujeto con este padecimiento, tienen 50% de riesgo de heredar el gen anormal y existe la tecnología para hacer el diagnóstico, incluso desde el periodo prenatal.⁹ El problema serio es que la enfermedad no tiene tratamiento.

El hecho de que no tenga tratamiento conduce a diversos problemas éticos que trataremos de ejemplificar. El hijo (a) de un individuo con EH, conoce de esta situación, se quiere casar y para planificar su descendencia desea averiguar si tiene el gen anormal y desarrollará más adelante la enfermedad. El diagnóstico resulta positivo y el médico quisiera informar de ello a la pareja del paciente de esta situación, pero el (ella) no quiere que se haga. El enfermo tiene derecho a pedir que se mantenga confidencial el resultado de sus estudios, pero el médico si tiene la obligación de proteger a terceros, en este caso al cónyuge y a los posibles hijos de la pareja. En una encuesta reciente aún no publicada, realizada a un grupo de genetistas mexicanos, se les preguntó sobre quién debería tener acceso a la información genética en el caso concreto de esta enfermedad, aun en contra de los deseos del paciente. El 47% opinó en sentido positivo, cuando se trataba de la pareja del paciente. El 69% pensó que el propio enfermo debía conocer los resultados, aun cuando quisiera y únicamente cuando se trató de extraños como el patrón,

la compañía de seguros o una escuela, las cifras fueron menores de 15%.

Aun cuando parece haber consenso en que debiese siempre respetarse la confidencialidad de los enfermos, en genética médica existe una verdadera polémica sobre quién es el enfermo, el sujeto que consulta o él y su familia inmediata, que comparten muchos de los mismos genes.

En la encuesta a que antes se hizo referencia, utilizando el ejemplo de la EH, se contrastó el derecho de los pacientes a su confidencialidad vs el derecho de los parientes a saber. Sólo un 17% respetaría los deseos del paciente, 25% le informaría a sus parientes aunque ellos no preguntaran, 40% darían la información sólo si los parientes preguntan y 18% le mandaría la información al médico que refirió el paciente, para que tome la decisión que crea conveniente.

En una encuesta practicada a genetistas de 18 diferentes países,¹⁰ las respuestas promedio a una pregunta similar fueron de 32%, 24%, 34% y 10%, respectivamente. Como se puede observar, en el extranjero se respetaría la voluntad del paciente casi el doble de veces que en México.

Es clara la impresión de que un número variable de individuos con riesgo de tener la EH, prefieren no saberlo, dada la ausencia de tratamiento y muchos piensan que tienen derecho a ello, lo que seguramente debería extenderse a todos aquellos padecimientos de aparición tardía y sin tratamiento. Por último, si por cualquier motivo se realizan estudios de tamizaje en la EH, parecería obvio que los resultados no deban darse a los interesados antes de que sean ya adultos, para cuando menos dejarlos llevar una vida normal sin presiones psicológicas innecesarias durante la etapa pre-clínica del padecimiento. Una consideración importante es el conocer si los sujetos saben que están a riesgo de tener la enfermedad y como manejan esta situación.

Carcinoma de mama y ovario

Es un ejemplo de una enfermedad de aparición tardía, que difiere claramente de la EH, en que tiene un tratamiento profiláctico muy efectivo. Hace relativamente poco se identificó que el gen BRCA 1 predispone al cáncer de mama y ovario¹¹ y que las mujeres que lo tienen tienen una morbilidad de alrededor de 80% a los 70 años de edad.¹² El

tratamiento preventivo que de hecho se recomienda, es la mastectomía y ooforectomía bilaterales después de que las pacientes hallan completado su familia. Existe la idea de que las candidatas ideales para investigarse,¹³ son las mujeres con una historia de predisposición familiar para este padecimiento en quienes se haya probado la presencia de la mutación. De esta manera, las mujeres que resulten negativas sabrán que no tienen riesgo de desarrollarla enfermedad y las positivas para BCRA 1 tomarán las medidas preventivas recomendables.

Podría parecer exagerado el recomendar una mastectomía y ooforectomía bilaterales de manera preventiva, pero existiendo menos otro padecimiento genético, en el que desde hace muchos años se realiza una intervención quirúrgica mayor de manera preventiva. En la poliposis familiar múltiple, se recomienda que todos los individuos con riesgo de desarrollar la enfermedad (generalmente los hijos de individuos afectados) se sometan a colonoscopias periódicas desde una edad relativamente joven y que tan pronto aparezca el primer pólipos del colon se lleve a cabo una colectomía total. En este caso se sabe que el 100% de los pólipos se malignizan y la cirugía le salva la vida a los enfermos.

Referencias

1. Weatherall DJ. The new genetics and clinical practice. 3a Ed Oxford University Press, Oxford. 1991, pp 1-3.
2. Frenk J, Bobadilla JL, Stern C, Frejka T, Lozano R. Elementos para una teoría de la transición en salud. Salud Publ Mex 1991;33:448.
3. Armendares S, Cortés R, De la Rosa L. El componente genético en la mortalidad infantil. Rev Invest Clin 1974;26:3.
4. Carnevale A, Hernández M, Reyes R, Paz F, Socca C. The frequency and economic burden of genetic disease in a pediatric hospital in Mexico City. Am J Med Genet 1985 20:665.
5. Motulsky A. Predictive genetic testing. Am J Hum Genet 1994;55:603.
6. Granda H, Gispert S, Martínez G, et al. Results from a reference laboratory for prenatal diagnosis of sickle cell disorders in Cuba. Prenat Diagn 1994;14:659.
7. Cao A, Rosatelli MC, Battista G, et al. Antenatal diagnosis of B-thalassaemia in Sardinia. Ann N Y Acad Sci 1990;612:215.
8. Kaback M, Lim-Steele J, Dabholkar D, et al. Tay-Sachs disease: Carrier screening, prenatal diagnosis, and the molecular era. J Am Med Assoc 1993;270:2307.

9. Kremer HP, Goldberg P, Andrew SE, et al. Worldwide study of the HD mutation: the sensitivity and specificity of CAG expansion. *N Eng J Med* 1994;330:1401
10. **Wertz D**, Fletcher J, **Mulvihill JJ**. Medical geneticists confront ethical dilemmas: Cross-cultural comparisons among 18 nations. *Am J Hum Genet* 1990;46:1200
11. Miki Y, Swensen J, **Shattuck-Eidens D**, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer gene BRCA-1. *Science* 1994;266:66
12. Ford D, Easton DF, Bishop DT, et al. Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers. *Lancet* 1994;343:692
13. Evans DG. Genetic testing for cancer predisposition: need and demand. *J Med Genet* 1995;32:161