

La genética médica. Pasado, presente y futuro

E. Galán Gómez

Profesor Titular de Pediatría. Hospital Materno Infantil de Badajoz.

La genética médica. El pasado

La genética humana es el estudio científico de la variación en los humanos, mientras que la genética médica está en relación a la aplicación de esos principios a la práctica de la medicina. La genética clínica es aquella parte de la genética médica en relación con la salud de los individuos humanos y de sus familias. Hace mucho tiempo que sabemos que en la especie humana como en otras especies, los individuos son diferentes entre sí, que los hijos tienen cierto parecido con los padres y que algunas enfermedades tienen cierta agregación familiar. Sin embargo, la base científica de estas observaciones solo se conoce hace unos 150 años. La aplicación clínica de este conocimiento es todavía más reciente, habiéndose desarrollado la mayoría de los progresos en los últimos 25 años.

Han existido diversos hechos fundamentales para el desarrollo de esta rama

de la ciencia (Tabla I). Antes de que G. Mendel en 1865 presentara sus trabajos, se creía que las características de los padres se mezclaban en la descendencia. Esto podía ser aceptable para explicar ciertos rasgos continuos, tales como la altura de los individuos o el color de la piel. Sin embargo, era difícil explicar ciertos caracteres discontinuos como la hemofilia o el albinismo. Mendel logró definir como se heredaban ciertos elementos (que posteriormente llamamos genes) y explicó como pueden ser dominantes o recesivos, a la vez que precisó los estados homo y heterocigotos. Mendel presentó sus trabajos en 1865, pero el significado de sus descubrimientos no se realizó hasta al principio de 1900, cuando De Vries, Correns y Tschermak confirmaron sus hallazgos.

Referente a la base cromosómica de la herencia, es de destacar que ya en 1839 Schleiden y Schwann definieron a la célula como la unidad fundamental

de los seres vivos. La transmisión hereditaria a través del espermatozoide y del óvulo no se conoció hasta 1860 y en 1868, Haeckel precisó que el espermatozoide tenía gran cantidad de material nuclear, postulando que el núcleo era el

responsable de la heredabilidad de los caracteres. En 1882 Walter Fleming identificó los cromosomas dentro del núcleo. El término cromosoma fue introducido por Waldeyer en 1888 y en 1903 Sutton y Boveri independiente-

Tabla I. Hechos fundamentales en la historia (pasado) de la genética médica

Año	Autor	Descubrimiento
1839	Schleiden y Scwann	La célula es la unidad fundamental de los seres vivos
1865	G. Mendel	Leyes de la herencia
1882	W. Fleming	Identificación de cromosomas en el núcleo
1888	Waldeyer	Introducción del término cromosoma
1902	Garrod	Estudios de la herencia de la alcaptonuria
1905	Wilson y Stevens	Patrón de cromosomas sexuales
1910	Davenport	1ª clínica de consejo genético en USA
1911	Wilson	La ceguera al color está ligada al X
1944	Avery y McLeod	El material hereditario reside en el ADN
1946	-	1ª clínica de consejo genético en Europa (Londres)
1949	M. Barr	Descubrimiento de cromatina sexual
1949	Pauling	La drepanocitosis se debe a hemoglobina anormal
1953	Watson y Crick	Estructura del ADN
1956	Tjio y Levan	Las células somáticas tienen 46 cromosomas
1956	Ingram	1ª alteración de la secuencia de la hemoglobina
1959	Lejeune	Descubrimiento de trisomía 21
1966	Breg y Steel	Primer estudio cromosómico en líquido amniótico
1967	-	Gen de la timidina kinasa asignado a cromosoma 17
1969	-	Diagnóstico de la 1ª anomalía cromosómica fetal (T.21)
1970	-	Descubrimiento de la primera enzima de restricción
1972	-	1er diagnóstico ecográfico fetal (anencefalia)
1977	-	Clonación del 1er gen (humanos) (lactógeno placentario)
1978	-	Primer estudio molecular prenatal (drepanocitosis)
1990	-	1er intento de terapia génica (ADA)

T.21: trisomía 21; **ADA:** adenosin deaminasa.

mente precisaron el comportamiento de los cromosomas durante la producción de los gametos (a la vez que se presentaban los hallazgos de Mendel). Al principio pues de 1900, se sabía que en los cromosomas humanos estaban los genes, y se sabía que en los cromosomas había ácidos nucleicos y proteínas, pero no se conocía cuales eran los componentes del material hereditario.

En los aspectos químicos de la herencia, en 1944, Avery, MacLeod y McCarty trabajando sobre neumococos demostraron que en los ácidos nucleicos residía el material hereditario. Tras ellos diversos investigadores trabajaron sobre los ácidos nucleicos y en 1953 Watson y Crick descubrieron la estructura doble helicoidal del ácido desoxirribonucleico (ADN).

Desde el punto de vista de las anomalías cromosómicas, hacia 1890 se sabía que el cromosoma X no siempre tenía "un cromosoma compañero" y en 1905 Wilson y Stevens establecieron el patrón de los cromosomas sexuales. Por estas fechas se creía que todas las células somáticas humanas tenían 48 cromosomas. En 1949, Murray Barr descubrió la cromatina sexual (corpúsculo de Barr o masa X). En 1956, Tjio y Levan estudiando células fetales de pulmón y Ford y Hamerton en células de meiosis en testículo, establecieron que las célu-

las somáticas humanas tenían 46 cromosomas. Fue en 1959, cuando Lejeune descubrió la trisomía 21, que fue la primera anomalía cromosómica descrita en humanos. Hacia 1970 se conocían unas 20 anomalías cromosómicas. Hacia los años 1970 comenzó el desarrollo progresivo de las técnicas citogenéticas, sobre todo de bandeado cromosómico. Hacia el año 1977 comenzó el desarrollo de las técnicas citogenéticas de alta resolución y con ello el futuro de la citogenética molecular (combinación de técnicas citogenéticas y moleculares) que nos ha permitido conocer en la actualidad el papel de algunos oncogenes y detectar anomalías cromosómicas muy pequeñas que no eran visibles al microscopio.

El conocimiento de que la mitocondria tenía sus propios cromosomas y que estos son heredados por todos los hijos desde la madre (solo el óvulo materno tiene mitocondrias y no el espermatozoide paterno) no llegó a ser evidente hasta 1988 cuando se demostró que una mutación en el ADN mitocondrial era responsable de un tipo de ceguera, la Neuropatía óptica de Leber, se heredaba según un patrón Mitocondrial. Este fue el punto de partida del desarrollo de un tipo de herencia no mendeliana o no tradicional, la herencia

mitocondrial. Posteriormente, en los últimos 10-12 años hemos conocido otros muchos trastornos, sobre todo neuromusculares que siguen este patrón hereditario.

Refiriéndonos a los trastornos monogénicos, fue Garrod quien en 1902 presentó sus estudios sobre la alcaptonuria (error innato del metabolismo que cursa con artritis y orinas muy oscuras) y demostró que seguía un patrón hereditario mendeliano, la herencia autosómica recesiva. Éste demostró como se afectaban los homocigotos y como era más frecuente la enfermedad entre las familias con consanguinidad. Fue el punto de partida para el descubrimiento del patrón hereditario de muchos otros trastornos humanos. En 1949 Pauling sospechó que una hemoglobina anormal era la responsable de la drepanocitosis. Fue este el momento cuando se definió pues lo que era una enfermedad molecular. Fue en 1956, cuando Ingram encontró una alteración en la secuencia polipeptídica de la hemoglobina. Ésta fue la primera demostración de que en un organismo una mutación en 1 gen estructural podría producir una secuencia de aminoácidos alterada. En 1959 solo se conocían 2 hemoglobinas anormales; ahora el número excede de 450. Con el desarrollo de la técnica, se fueron

localizando muchos genes. En 1911, Wilson demostró que el rasgo de la ceguera al color ligada al sexo estaba en el cromosoma X. El primer gen autosómico localizado fue el de la timidina kinasa que en 1967 fue asignado al cromosoma 17. En 1970 se descubrió la primera enzima de restricción de secuencia lo que sería el punto de partida para la síntesis de genes in vitro. En 1972 se generó la primera molécula de ADN recombinante, y en 1977 fue clonado el primer gen en humanos (el del lactógeno placentario).

En los trastornos multifactoriales, Galton estudio algunas características humanas continuas que no seguían las leyes de Mendel tales como la inteligencia y la psiquis. Durante un periodo importante de tiempo, hubo una lucha entre los defensores del mendelismo y por otra parte los que seguían a Galton. Al final un estadístico, Fisher, reconcilió ambos bandos demostrando que tal tipo de herencia podría demostrarse por múltiples pares de genes, cada uno de los cuales tendría un efecto aditivo. Los caracteres discontinuos con herencia multifactorial, tales como las malformaciones congénitas, fueron explicadas introduciendo el concepto de un efecto umbral para determinados rasgos, de tal manera que el trastorno sólo se expre-

saría cuando la contribución genética sobrepasara el umbral. Además del umbral genético existirían factores ambientales que interactúan con él. Una vez que fue aceptada este tipo de herencia, se observó que muchas características humanas y enfermedades comunes podrían ajustarse a la misma.

En lo que se refiere al consejo genético, Davenport en 1910 fundó la primera clínica para consejo genético en USA y en Europa fue establecida en 1946 en Londres. Además de los riesgos para una familia el consejo genético tuvo un gran desarrollo cuando se aplicó a las diversas opciones reproductivas y cuando comenzó el diagnóstico prenatal, que permitió la posibilidad de tener hijos sanos a aquellas parejas que tenían un alto riesgo para tener descendientes con enfermedades genéticas graves.

Desde el punto de vista del diagnóstico prenatal es importante señalar que la primera amniocentesis y estudio cromosómico prenatal se realizó en 1966 por Breg y Steel. La primera anomalía cromosómica que se detectó prenatalmente fue la trisomía 21 en 1969. Posteriormente la amniocentesis fue desarrollándose y comenzó a utilizarse para otros estudios. Así, como anomalía bioquímica, se detectó por primera vez en 1968 un feto con Síndrome de Lesch-Nyham.

Este fue el punto de partida del desarrollo de los innumerables test bioquímicos que en las décadas siguientes se realizaron en líquido amniótico. El estudio de muestras fetales para análisis molecular (del ADN fetal), se realizó por primera vez en 1978 en un feto con riesgo de drepanocitosis. En el diagnóstico prenatal fueron muy importantes el desarrollo de técnicas para poder visualizar el feto y así detectar defectos congénitos. En los primeros momentos se usaba la fetoscopia, para visualizar el feto, pero fue sustituida por la ecografía prenatal. El primer diagnóstico ecográfico fetal se realizó en 1972 en un feto que presentaba anencefalia.

En lo que se refiere al tratamiento y prevención de las enfermedades genéticas, fue en 1990 cuando por primera vez se intentó la terapia génica como terapéutica de una enfermedad monogénica (déficit de adenosin deaminasa). En la prevención de las enfermedades genéticas se comenzó a trabajar hace unos 30 años. El screening neonatal, comenzó con el estudio bioquímico de fenilcetonuria en 1961. El estudio del screening de alfafetoproteína, realizado por primera vez en 1972, fue el punto de partida para el screening prenatal primero de defectos abiertos del tubo neural y luego del triple screening.

Situación actual

Desde el punto de vista clínico, en la actualidad disponemos de medios y conocimientos avanzados para el desarrollo de la genética clínica. Sin embargo, en nuestro país son pocos los hospitales que disponen de unidades de Genética Clínica apoyados por laboratorios de genética de calidad (citogenética y molecular). Hay que recordar que la herencia monogénica es la responsable de muchas enfermedades que afectan a niños y también a adultos que acuden a nuestras consultas. El conocimiento de la herencia monogénica autosómica (dominante y recesiva) y ligada al sexo (dominante y recesiva) puede explicarnos como se agrupan ciertos procesos en determinadas familias. Según el catálogo on line de McKusick en la actualidad hay descritas 13.260 entradas de descripciones de fenotipos, genes establecidos o locus de fenotipos y otros loci o fenotipos que siguen herencia monogénica o mitocondrial. Hoy sabemos que además de la herencia mendeliana hay otro tipo de herencia, la llamada herencia poligénica o multifactorial que es la responsable de un grupo de enfermedades comunes (defectos del tubo neural, cardiopatías congénitas, luxación congénita de cadera, etc.). En los últimos años se ha descrito otros tipos

de herencia no tradicional o no mendeliana. Entre ellos tenemos el imprinting genómico, la disomía uniparental, las mutaciones dinámicas, el mosaicismo germinal y la herencia mitocondrial. El imprinting genómico que contradice la teoría de Mendel, nos ha enseñado como la expresión de ciertos caracteres es diferente si la información proviene de un progenitor u otro (padre o madre.) La disomía uniparental nos explica como en ocasiones un individuo puede haber heredado los 2 cromosomas homólogos (o una doble copia de uno de los 2 cromosomas homólogos) de un par cromosómico de 1 sólo progenitor y ninguno del otro. Las mutaciones dinámicas son otro mecanismo, mediante el que se expanden ciertos tripletes de nucleótidos que son responsables de algunas enfermedades genéticas (fragilidad del cromosoma X, distrofia miotónica, corea de Huntington, etc). El mosaicismo germinal nos explica como algunas enfermedades genéticas no se expresan o casi no se expresan en aquellos pacientes que sólo tienen la mutación en las células germinales. En la actualidad conocemos más sobre las enfermedades mitocondriales, y ya hay descritas un gran número, sobre todo de enfermedades neuromusculares que siguen este patrón hereditario.

Acerca de las técnicas de laboratorio en genética, es muy importante destacar la importancia que tiene el conocimiento de los laboratorios de citogenética y de molecular y su aplicación a la clínica. Las técnicas actuales del laboratorio de citogenética son fundamentalmente el cariotipo, la hibridación fluorescente *in situ* (FISH) y la hibridación genómica comparativa (CGH). Mediante el cariotipo podemos conocer si el paciente presenta una anomalía cromosómica numérica o estructural. Con el desarrollo de las técnicas de laboratorio, cada día podemos obtener cromosomas más largos (prometáfásicos) donde es más fácil ver pequeñas alteraciones que años atrás no podíamos detectar. Por ello, señalamos que debe realizarse cariotipo de alta resolución si el paciente a pesar de tener un cariotipo previo realizado normal, presenta retraso mental, rasgos dismórficos y otros datos sugerentes de cromosomopatía. En el laboratorio de citogenética existen otras técnicas mixtas de citogenética-molecular. Estas son la FISH (hibridación Fluorescente *in situ*) y la CGH (Hibridación genómica comparativa). La FISH es una técnica mixta de citogenética molecular que nos permite el diagnóstico rápido de anomalías cromosómicas muy pequeñas en metafase e interfase. La CGH es otra técnica mixta, mediante

la que podemos realizar un rastreo completo del genoma y nos permite identificar deleciones o duplicaciones, traslocaciones no balanceadas y marcadores cromosómicos. En lo que se refiere a los aspectos de la genética molecular, conocemos los diferentes tipos de mutaciones que pueden producirse en determinados pacientes, y disponemos cada día de más herramientas para trabajar con el ADN. En la actualidad y de forma esquemática, podemos realizar 2 tipos de estudios moleculares. En primer lugar los estudios indirectos (estudios de ligamiento), que se utilizan cuando no conocemos el gen y los directos cuando conocemos el gen de la enfermedad en cuestión (estudios para mutaciones conocidas y desconocidas). Todo esto tiene hoy mucha más importancia pues en febrero del 2001 se publicó el primer borrador de la secuencia del genoma humano. Ahora sabemos que genoma humano tiene de 30.000-35.000 genes y que la secuencia del genoma humano es común en el 99,9% del total para todos los individuos (la variabilidad individual es del 0,1%). Con todo ello podremos identificar todos los genes ligados a las enfermedades y comprender su función lo que permitirá el diagnóstico presintomático, el desarrollo de tratamientos específicos y nuevas estrategias preventivas.

A nivel del diagnóstico prenatal, disponemos de medios que nos permiten por una parte estudiar morfológicamente al feto con diagnóstico precoz de defectos congénitos y de numerosas técnicas, ya sea de screening o seleccionadas para determinados individuos que tienen riesgo para una enfermedad genética. A nivel de screening, el conocido triple screening que se puede aplicar a todas las mujeres embarazadas en sangre periférica (alfa feto proteína, estriol no conjugado y beta gonadotropina coriónica) con motivo de seleccionar a aquellas mujeres embarazadas que tienen riesgo para tener un hijo afecto de una cromosopatía o un defecto del tubo neural y realizar amniocentesis. Las técnicas invasivas, (como amniocentesis, biopsia de corión y fetoscopia) para el diagnóstico de anomalías cromosómicas, defectos abiertos del tubo neural, trastornos bioquímicos y anomalías génicas (ADN) se han extendido y perfeccionado. En la actualidad se está comenzado con las técnicas preimplantación y con el estudio de células fetales obtenidas de sangre materna.

El consejo genético es el proceso por el que un paciente o familiares del mismo con riesgo de un trastorno que puede ser hereditario, son advertidos de las consecuencias de dicho trastorno, de la

probabilidad de tenerlo y/o transmitirlo y de la forma en que esto puede ser evitado o mejorado. El consejo genético, comienza en la actualidad a realizarse de forma más generalizada y ya existen profesionales que pueden realizarlo correctamente. No obstante, es necesario, en nuestro país, mayor formación para estos profesionales.

La terapia génica consiste en una serie de medidas que permiten la modificación de la carga genética de un individuo con fines terapéuticos a través de la transferencia de nuevo material genético a la célula. Los ensayos comenzaron alrededor del año 1990 (en algunos cánceres y en la deficiencia de adenosina desaminasa). Se han utilizado muchos vectores para la transferencia de genes, desde métodos físico químicos a factores virales (adenovirus, virus asociados adenovirus y retrovirus). Se ha utilizado la terapia génica en enfermedades diversas, tales como cánceres, enfermedades lisosomales, inmunodeficiencias, fibrosis quística etc., pero los resultados no han sido los esperados. Sabemos que la terapia génica está progresando, pero se precisan vectores más efectivos y seguros. Parece que hay resultados prometedores recientes: Hemofilia B e IDCS (inmunodeficiencia combinada severa).

El futuro

Se ha hablado mucho del conocimiento del genoma. Todos piensan que estará totalmente secuenciado para el 2005. Cuando todos los genes hayan sido encontrados, mapeados y secuenciados, no habremos llegado al fin. En el futuro está por conocer la función de los genes, y como trabajan y se relacionan con el resto del genoma. Al identificar toda nuestra secuencia de ADN, podremos saber mucho más acerca de la variación humana y ello nos ayudará a comprender la evolución del hombre. El conocimiento de los genes y su función nos permitirá saber como funciona la mente humana y como se programa el desarrollo. Asimismo, estos descubrimientos permitirán el diagnóstico presintomático, el desarrollo de tratamientos específicos y nuevas estrategias preventivas. A nivel diagnóstico, sobre todo de diagnóstico prenatal,

se perfeccionará y extenderá el diagnóstico preimplantacional. También dispondremos de técnicas de screening más seguras y precoces (primer trimestre de embarazo) para aplicar a todas las mujeres embarazadas. El perfeccionamiento de técnicas no invasivas, nos permitirá estudiar las células fetales obtenidas de sangre de la madre. El conocimiento de las mutaciones y de las alteraciones en células somáticas, serán sin duda herramientas para actuar sobre el cáncer y las malformaciones congénitas (oncogénesis y teratogénesis). Todo ello dará lugar a una nueva medicina, la medicina preventiva, al desarrollo de la farmacogenómica (utiliza la información de la variación genética para predecir las respuestas a los tratamientos), y todos esperamos que la terapia génica (utilizando vectores más eficaces) cumpla con las expectativas que muchos depositamos en ella.

Bibliografía

– Boyer SH (ed). *Papers in Human Genetics*. 1963. Prentice Hall. New Jersey.

– Childs B. *The logic of disease*. In Scriver CR, Beaudet AI, Sly WS, Valle (eds): *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 1995. McGraw-Hill. New York.

– Fields C, Adams MD, White O, Venter JC. *How many genes in the human genome*. *Nature Genet* 1994; 7: 345-346.

– Ford CE, Hamerton JC. *The chromosomes of man*. *Nature* 1956; 178: 1020-1023.

– Lejeune J, Gautier M and Turpin R. *Etude des chromosomes somatiques de neuf enfants mongoliens*. *C R Acad Sci Paris* 1959; 248: 1721-2.

– McKusick VA. *The anatomy of the human genome*. *Am J Med* 1980; 69: 267-276.

– McKusick VA. *Human Genetics: the*

last 35 years, the present and the future. *Am J Hum Genet* 1992; 50: 663-670.

– McKusick VA. *Medical genetics: a 40-year perspective on the evolution of a medical speciality from a basic science*. *JAMA* 1993; 270: 2351-2356.

– *Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM™*. McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University (Baltimore, MD) and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine (Bethesda, MD), 2000. World Wide Web URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>

– Rushton AR. *Genetics in Medicine in the United States 1800 to 1922*. Johns Hopkins University Press, 1994. Baltimore.

– Tjio HJ, Levan A. *The chromosome number of man*. *Hereditas* 1956; 42: 1-6.

– Watson D and Crick FHC. *Molecular structure of nucleic acids – a structure for deoxyribose nucleic acid*. *Nature* 1953; 171: 737-8.

