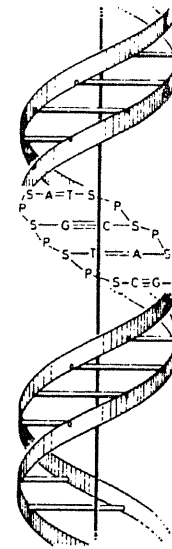


ARSACIO PEÑA VAÑEZ

CATEDRATICO DE PATOLOGIA Y CLINICA MEDICA

400840
MADE IN SPAIN

PREDISPOSICION GENETICA AL DESARROLLO DE ENFERMEDADES

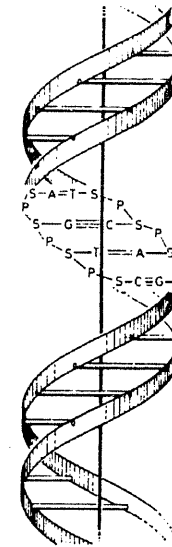


DISCURSO DE APERTURA
UNIVERSIDAD DE GRANADA
CURSO MCMLXXV - MCMLXXVI

ARSACIO PEÑA YAÑEZ

CATEDRATICO DE PATOLOGIA Y CLINICA MEDICA

PREDISPOSICION GENETICA AL DESARROLLO DE ENFERMEDADES



DISCURSO DE APERTURA
UNIVERSIDAD DE GRANADA
CURSO MCMLXXV-MCMLXXVI

Viñeta de la portada: Modelo de Watson y Crick, de la estructura del ADN.

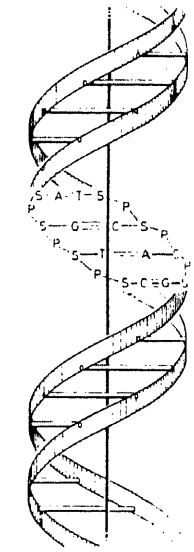
PREDISPOSICION GENETICA AL
DESARROLLO DE ENFERMEDADES

BIBLIOTECA UNIVERSITARIA	
- GRANADA -	
Fecha	6
Folio	88
Número	271

5

PREDISPOSICION GENETICA AL DESARROLLO DE ENFERMEDADES

BIBLIOTECA UNIVERSITARIA
GRANADA
N.º Documento 241752
N.º Copia 241760



DISCURSO DE APERTURA
UNIVERSIDAD DE GRANADA
CURSO MCMLXXV · MCMLXXVI

Excmo. Sr. Rector Magnífico,
Excmos. Ilmos. Sres.,
Señoras, Señores,
Alumnos Universitarios,

PREDISPOSICION GENETICA AL DESARROLLO DE ENFERMEDADES

Desde tiempos remotos y en virtud de una simple observación de los fenómenos naturales, se había reconocido la propensión a contraer determinadas enfermedades por parte de los miembros de una misma familia. En los escritos de Hipócrates se hablaba ya de la existencia de un "terreno" predisponente a desarrollar algunas enfermedades. Siete siglos después, Galeno describía cuatro "temperamentos" (sanguíneo, linfático, bilioso y nervioso), atribuyendo un papel importante a la sangre, la linfa, el hígado o el sistema nervioso en el desarrollo de las diversas enfermedades que padecía el hombre.

A finales del siglo XIX surge el concepto de "diátesis", como un estado constitucional especial, del cual se pueden derivar una serie de procesos patológicos de localización diferente, pero relacionados entre sí. Se habló mucho por aquel entonces de artrismo o constitución artrítica, que favorecería la producción de enfermedades tan heterogéneas como el reumatismo, la gota, la obesidad, la diabetes, la litiasis y otras. Aunque ya

nadie acepte actualmente el famoso artritismo, sin embargo todavía se mantiene la idea de la diátesis alérgica, como predisposición constitucional y hereditaria para padecer enfermedades tan diversas entre sí como el asma bronquial, el eccema y la urticaria.

A lo largo del presente siglo, poco a poco se va desarrollando la idea o concepto de "personalidad bioquímica", que desplazará por completo a las antiguas nociones de terreno, temperamento o diátesis, para significar la singularidad de cada individuo y su forma especial de reaccionar frente a las más diversas agresiones patógenas. Esta personalidad bioquímica nos viene determinada genéticamente y por lo mismo es, en cierto modo, inmutable. De la misma manera que heredamos de nuestros antepasados los caracteres morfológicos de nuestro cuerpo, lo mismo, sucede con las cualidades psicológicas y la disposición para enfermar.

Hace tiempo que, tanto los profanos como los médicos, habían observado la frecuente aparición de diversas anomalías en una misma familia a través de sucesivas generaciones, tales como, por ejemplo, el albinismo, la sordomudez, la ceguera y otras muchas. Sin embargo, hasta avanzado el siglo XX no se inició el estudio científico del papel de la herencia en el determinismo de las más diversas enfermedades. Los médicos, justo es reconocerlo, hemos tardado mucho tiempo en familiarizarnos con las leyes de la herencia descubiertas por Gregor Mendel y hemos caminado siempre a remolque de los biólogos y de los bioquímicos en este campo de la investigación.

A principios del presente siglo se empezó a sospechar que el soporte material de la herencia residía en los cromosomas (Sutton, 1902; Boveri, 1904). Fueron, sobre todo, las investigaciones llevadas a cabo por Morgan y su escuela sobre la mosca del vinagre (*Drosophila melanogaster*), las que demostraron que, efectivamente, los caracteres hereditarios se transmitían

por unas partículas localizadas en los cromosomas, a las que Johansen denominaría genes.

Actualmente sabemos que los cromosomas son realmente moléculas de ácido desoxirribonucleico, conocido por la sigla ADN en castellano (DNA en inglés). Según Crick y Watson, la estructura molecular del ADN está constituida por una especie de escalera de caracol de doble hélice. Los cables laterales están formados por empalmes de radical fosfato y una pentosa (desoxiborribosa), mientras que los travesaños lo están por uniones pares de bases nucleicas (adenina-timina, guanina-citosina). El código genético de todos los caracteres hereditarios de la especie correspondiente se hallan contenidos en las múltiples combinaciones de las bases nucleicas del ADN de cada cromosoma de las células germinales.

Como es sabido, los núcleos de las células del ser humano contienen 46 cromosomas, dispuestos en 23 parejas. El último par, denominado sexual o genoma, es el determinante del sexo; y está formado por dos cromosomas X en la mujer, (cuya fórmula cromosómica sería XX) y por un cromosoma X y un cromosoma Y en el hombre (XY como fórmula cromosómica).

Ahora bien, en toda división celular se produce un desdoblamiento simétrico de cada uno de los 46 cromosomas constitutivos del núcleo celular, recibiendo así cada célula resultante 23 pares de cromosomas exactamente iguales (mitosis igualitaria). Pero esto no sucede en la división celular que precede a la formación de los elementos germinales y ello nos va a ayudar a comprender algunos problemas misteriosos, relacionados con la transmisión de los caracteres hereditarios. En dicha división ocurre que 23 cromosomas pasan a un elemento germinal, y los otros 23 cromosomas pasan al otro elemento germinal (mitosis reductora). En el momento de la fecundación se juntan 23 cromosomas del espermatozoide con 23 cromosomas del óvulo, reuniendo así los 46 cromosomas del nuevo ser.

Es fácil comprender que, según la distribución de los 46 cromosomas en la mitosis reductora, de un mismo ser humano se puedan formar centenares de elementos germinales (espermatozoides y óvulos) dotados de una carga genética diferente. Por lo tanto, el producto resultante de la procreación de una misma pareja humana es en cierto modo imprevisible, algo así como el resultado de una verdadera lotería genética, según los genes que puedan haber tocado a los elementos germinales participantes en la fecundación. Ello explica así las grandes diferencias existentes entre los hermanos, aunque a menudo, por poseer algunos genes comunes, se pueda reconocer en ellos un cierto aire de familia.

Sin embargo, tales diferencias no invalidan la importancia decisiva de la herencia, puesto que en la descendencia, a pesar de sus enormes diferencias genéticas, no hay en ellas nuevos genes, sino aquellos que previamente existían ya en los padres. Es decir que todo su caudal genético, determinante de sus caracteres morfológicos y psíquicos así como de su tendencia a desarrollar enfermedades, procede de la transmisión de una parte del patrimonio genético de ambos padres.

Podemos decir también que todo ser humano posee elementos genéticos transmitidos de sus antepasados. Ahora bien, cada uno de ellos tiene 2 padres, 4 abuelos, 8 bisabuelos, etc., aumentando el número de los antepasados en progresión geométrica, de tal forma que en la octava generación son ya 256 personas y en la décima 1024. Sólo en pequeños núcleos de población, como sucede por ejemplo en los habitantes de ciertas islas y aldeas, el número de antepasados diferente disminuye considerablemente por el matrimonio entre familiares. La consanguinidad facilitará, pues, la acumulación de factores hereditarios en la descendencia, por lo que respecta tanto a las buenas cualidades como a los defectos.

Parece ser que todos los procesos bioquímicos de los seres vivos, tanto en las plantas como en los animales y en el hombre, se encuentran sometidos a un

control genético. El concepto de "un gen = un enzima", establecido por Beadle y Tatum (1959), como base molecular de la herencia, se ha hecho posteriormente extensivo a las proteínas y complejos proteicos no propiamente enzimáticos, para transformarse más recientemente en el concepto de "un cistron = un polipéptido" (*).

Por otro lado, las investigaciones de Jacob y Monod (1961) parecen indicar la existencia de dos clases de genes. Unos serían "genes estructurales", que gobernarían la síntesis de enzimas y de polipéptidos; y otros serían "genes de control o de regulación", que modularían la acción de los anteriores. Todo ello nos revela la extraordinaria complejidad de los fenómenos vitales. Sin embargo, la que podríamos denominar "personalidad bioquímica", privativa de cada individuo, estaría siempre condicionada por los genes constitutivos de sus cromosomas, que le han sido transmitidos por sus progenitores.

CROMOSOMOPATIAS

Mediante técnicas especiales de cultivos de células humanas (linfocitos por ejemplo), ha sido posible realizar estudios sobre la morfología y número de cromosomas existente en cada sujeto. Este análisis cromosómico o cariotipo ha permitido descubrir la existencia de una serie de anomalías cromosómicas en el hombre, que son responsables de la aparición de una serie de enfermedades. Las más importantes se exponen en la tabla núm. 1.

Las anomalías cromosómicas sobrevienen por errores en el reparto de los cromosomas entre las células germinales, en el momento de la división reductora. Teóricamente debía producirse un reparto equitativo y pasar 23 cromosomas a cada una de las células germinales; sin embargo, ocurre a veces que pasan 24 cromosomas a una de las células germinales y 22 cromosomas a

(*) El término de "cistron" se aplica a una secuencia lineal de nucleótidos en la molécula del ADN, que rige la síntesis de una cadena de polipéptidos.

la otra. De esta forma pueden nacer sujetos que tengan un cromosoma supernumerario (trisomía). El caso contrario, el de recibir un cromosoma de menos, resulta generalmente incompatible con la vida.

A veces se puede producir la rotura de un pequeño fragmento de un cromosoma y resultar un cromosoma amputado en una célula germinal, que después se transmite como tal en el curso de las divisiones celulares sucesivas del nuevo ser, tal como sucede en los enfermos con el síndrome del maullido del gato.

En ocasiones, un fragmento de un cromosoma, e incluso todo un cromosoma sufre un proceso de translocación y pasa a unirse a otro cromosoma diferente. La translocación del cromosoma 21 sobre el cromosoma 13 se presenta con alguna frecuencia; las personas portadoras de esta anomalía tienen un desarrollo normal, tanto físico como mental, ya que conservan íntegro el patrimonio genético, aunque su distribución sea anómala (cromosoma híbrido 21-13). En la descendencia de las personas portadoras de la translocación 21-13 habrá tres clases de hijos viables: normales, translocados y trisómicos 21. Estos últimos nacerán con mongolismo.

El mongolismo (síndrome de Down) es una enfermedad relativamente frecuente, pues nace 1 niño mongólico por cada 500-600 sanos. Si ambos padres tienen un cariotipo normal, el riesgo de tener otro hijo mongólico es de 1:500. Pero si alguno de ellos presenta translocación 21-13, el riesgo aumenta a 1:6 si la portadora es la madre y 1:20 si es el padre. Solamente un pequeño porcentaje de mongólicos nacen de padres portadores de una translocación cromosómica.

En medicina interna ofrecen mayor interés los casos de cromosomopatías del genoma o par sexual, especialmente aquellos con el síndrome de Klinefelter. Se trata de varones con un desarrollo que apenas se desvía de la normalidad, con un nivel de inteligencia un poco bajo, con azoospermia e infertilidad. Su

frecuencia es similar o superior al de niños mongólicos, pero su diagnóstico no resulta tan evidente para un clínico poco experto.

Tabla 1

Algunos síndromes relacionados con anomalías cromosómicas (cromosomopatías)

SINDROME	HALLAZGOS CLINICOS
SINDROME DE DOWN Trisomía 21 Translocación G-G, D-G Mosaico	Síndrome mongoloide: retraso mental, facies inexpresiva, disminución del tono muscular, protrusión de la lengua, pliegues en el epicantero, etc.
SINDROME DE PATAU Trisomía 13-15 Translocación D-D Mosaico	Dificultad para el desarrollo, paladar hendido y labio leporino, cardiopatías congénitas, deficiencia mental, polidactilia, microftalmía.
SINDROME DE EDWARD Trisomía 18	Dificultad para el desarrollo, retraso mental, superposición de los dedos, meningomielocela, micrognatia, orejas bajas y deformes, deformidad de flexión de los dedos.
SINDROME DEL MAULLIDO DEL GATO Desaparición de parte del brazo corto del cromosoma B-5	Llanto similar al maullido del gato, cara redonda, micrognatia, microcefalia, hipertelorismo.
SINDROME DE TURNER Desaparición de un cromosoma-X Monosomía 45X0 Mosaico 45X0 46XX	Disgenesia gonadal con infantilismo sexual, cuello palmeado, baja estatura.
SINDROME DE KLINEFELTER Un cromosoma X adicional 47 x 4, 49XXXXY Mosaicismo	Gonadas pequeñas y duras con genitales masculinos normales, impotencia, infertilidad, un cierto grado de retraso mental, proporciones corporales normales.
SINDROME XYY	Mayor agresividad. Tendencia a cometer actos criminales.

ERRORES CONGENITOS DEL METABOLISMO

Fue Garrod (1902-1908) el primer médico que inició el estudio científico de la distribución familiar de las enfermedades y quien estableció el concepto de error congénito del metabolismo, en una época en que aún se desconocía el funcionamiento enzimático de los procesos vitales y la base molecular de la herencia. Por aquel entonces sospechó que la alcaptonuria, enfermedad hereditaria recesiva de rara observación, podía ser el resultado de la falta de un enzima que normalmente metabolizaría al ácido homogentísino, presente en la orina de tales enfermos. Sin embargo, esta hipótesis no recibió una demostración evidente hasta medio siglo después (La Due y cols., 1958).

Si bien Garrod solamente incluía 4 enfermedades dentro de los errores congénitos del metabolismo, actualmente se conocen más de un centenar de *afecciones hereditarias relacionadas con un déficit enzimático*. En la tabla núm. 2 se puede ver una relación de las más importantes.

La demostración del déficit enzimático ha necesitado generalmente el hacer investigaciones a nivel celular en muestras obtenidas mediante biopsias, lo cual entraña una serie de dificultades que no siempre han podido ser superadas. Cabe esperar que este capítulo se vaya ampliando mucho en años sucesivos y que antes de finalizar el presente siglo sean varios centenares las enfermedades hereditarias que reconozcan este origen.

Empezamos a conocer también disturbios hereditarios relacionados con *deficiencias congénitas de las proteínas circulantes*, tal sucede por ejemplo con la analbuminemia, la abetalipoproteinemia, la agammaglobulinemia, el déficit de la globulina portadora de tiroxina, los déficits de diversos factores del complemento y muchas otras.

A veces lo que se transmite hereditariamente no es un déficit enzimático o proteico, sino *"una modificación de la estructura molecular de algunas proteínas o enzimas"*. Un ejemplo de ello lo tenemos en el caso de las hemoglobinopatías, de las cuales se conocen casi un centenar de variantes,

todas ellas transmisibles por herencia. Y es de esperar que este capítulo se ampliará considerablemente en el futuro a medida que se vayan investigando las alteraciones estructurales de otras muchas sustancias proteicas (globulinas, hormonas, proteínas portadoras de enzimas, etc.).

Se han descubierto algunos casos en que las células muestran una composición aparentemente normal y sin embargo, sus sistemas enzimáticos se muestran incapaces de responder normalmente a los diversos factores de regulación, tanto inhibidores como activadores de la función enzimática. Quizás este nuevo grupo de errores congénitos del metabolismo *"por una defectuosa respuesta a los factores de regulación metabólica"*, sea más numeroso que todos los anteriormente señalados. Es posible que ello pueda depender a menudo de pequeñas alteraciones estructurales de las proteínas enzimáticas, pero también son posibles otros mecanismos.

Es muy curioso el mecanismo de producción del aumento del nivel de colesterol en sangre de los pacientes afectados de hipercolesterolemia familiar, afección hereditaria relativamente frecuente, que predispone al desarrollo de infarto de miocardio a una edad relativamente joven. Para el estudio de la regulación del metabolismo celular se han tenido que emplear células conjuntivas de la piel (fibroblastos), mantenidas en un medio de cultivo artificial. En el microsoma celular hay un enzima (la hidroximetilglutaril-coenzima A-reductasa) que interviene en la síntesis del colesterol. En los sujetos normales se produce una inhibición en la actividad de este enzima, cuando la concentración del colesterol microambiental alcanza un determinado nivel. En cambio, este fenómeno no aparece en el caso de los fibroblastos procedentes de pacientes con hipercolesterolemia familiar, de ahí la sobreproducción celular de colesterol en tales personas, por fallo del mecanismo de autocontrol metabólico. Según los resultados de las investigaciones de Brown y Goldstein (1974), el defecto genético residiría en la ausencia (sujetos homocigotes) o reducción (sujetos heterocigotes) de receptores en la membrana celular para la fijación de lipoproteínas de baja densidad (colesterol). Dicha fijación sobre la membrana celular parece ser esencial para el funcionamiento del mecanismo inhibitorio de regulación metabólica en la producción celular de colesterol.

Tabla 2

Relación de algunos errores congénitos del metabolismo debidos a una deficiencia enzimática conocida

Enfermedad	Déficit enzimático
DESORDENES DEL METABOLISMO HIDROCARBONADO:	
1. Intolerancia a los disacáridos tipo I	Sacarasa
2. Idem, tipo II	Sacarasa, maltasa
3. Idem, tipo III	Lactasa
4. Fructosuria (levulosuria)	Fructokinasa (hígado)
5. Intolerancia a la fructosa	Fructosa-1-fosfato-aldolasa
6. Déficit de fructosa-1-6-difosfatasa	Fructosa-1-6-difosfatasa
7. Fucosidosis	Fucosidasa
8. Déficit de galactokinasa	Galactokinasa
9. Galactosemia	Galactosa-1-fosfato uridil-transferasa.
10. Glucogénesis tipo I (von Gierke)	Glucosa-6-fosfatasa
11. Idem tipo II (Pompe)	Alfa-1-4-glucosidasa
12. Idem tipo III	Amilo-1-6-glucosidasa
13. Idem tipo IV	Amilo-(1,4 a 1,6)-transglucosidasa
14. Idem tipo V (Mc Ardle)	Fosforilasa (músculo)
15. Idem tipo VI	Fosforilasa (hígado)
16. Idem tipo VII	Fosfofructokinasa (músculo)
17. Idem tipo VIII	Fosforilasa kinasa (hígado)
18. Déficit de glucógeno sintetasa	Glucógeno sintetasa
19. Anemia hemolítica tipo I	Hexokinasa
20. Idem tipo II	Fosfohexosa isomerasa
21. Idem tipo III	Triosefosfato isomerasa
22. Idem tipo IV	Difosfoglicerato-kinasa
23. Idem tipo V	Piruvato-kinasa
24. Idem tipo VI	Glucosa-6-fosfato dehidrogenasa.
25. Idem tipo VII	6-Fosfogluconato-dehidrogenasa.
26. Idem tipo VIII	Glutation-reductasa
27. Idem tipo IX	Glutation-peroxidasa
28. Idem tipo X	Glutation-sintetasa
29. Mannosidosis	Mannosidasa
30. Encefalomiopatía necrotizante	Piruvato-carboxilasa
31. Pentosuria	1-Xilosidasa-reductasa
32. Xilosidosis	Xilosidasa
DESORDENES DEL METABOLISMO LIPIDO:	
33. Angiokeratoma difuso (Fabry)	Ceramide-trihexosisidasa
34. Déficit de ésteres de colesterol	Lecitin: colesterol-acyl-transferasa
35. Gangliosidosis G _{m1} (I y II)	Beta-galactosidasa

36. Gangliosidosis G _{m2} (Tay-Sachs)	Hexosaminidasa A
37. Idem G _{m2} tipo II (Sandhoff)	Hexosaminidasa A y B
38. Galactosil-ceramida lipidosis (Krabbe)	Galactocerebrósido-beta-galactosidasa.
39. Glucosil-ceramida lipidosis (Gaucher)	Glucocerebrosidasa
40. Déficit de lipasa	Lipasa (páncreas)
41. Leucodistrofia metacromática	Arilsulfatasa A
42. Almacenamiento de ácido fitánico (Refsum)	Acido fitánico-oxidasa
43. Esfingomielina lipidosis (Niemann-Pick)	Esfingomielinasa
44. Enfermedad de Wolman	Lipasa ácida
DESORDENES DEL METABOLISMO DE LOS AMINOACIDOS	
45. Albinismo	Tirosinasa
46. Alcaptonuria	Acido homogentisínico-oxidasa
47. Argininemia	Arginasa
48. Argininosucínico aciduria	Acido argininosucínico-liasa
49. Aspartilglicosaminuria	Aspartil-glicosamina-hidrolasa
50. Cetoaciduria de cadena	Ceto ácido-decarboxilasa
51. Carnosinemia	Carnosinasa
52. Citrulinemia	Acido argininosucínico-sintetasa
53. Cistationinuria	Cistationasa
54. Bocio endémico (una de las formas)	Iodotirosina-dehalogenasa
55. Histidinemia	Histidasa
56. Homocistinuria	Cistationina-sintetasa
57. Hidroxisovalericaciduria	Meilcrotonil-CoA-carboxilasa
58. Hidroxiprolinemia	Hidroxiprolina-oxidasa
59. Hiperamonemia	Ornitina-transcarbamilasa
60. Hiperlisinemia	Lisina: cetoglutarato: reductasa
61. Hiperoxaluria tipo I	Alfa-cetoglutarato: glioxilato carboligasa
62. Hiperoxaluria tipo II	D-ácido glicérico-dehidrogenasa
63. Hiperprolinemia tipo I	Prolina-oxidasa
64. Hiperprolinemia tipo II	Acido pirrolino-carboxílico-dehidrogenasa
65. Isovalericacidemia	Isovaleril:CoA-deshidrogenasa
66. Intolerancia a la lisina	Lisina: NAD oxidoreductasa
67. Metilmalonic aciduria I	Metilmalonic-CoA-Mutasa
68. Fenilcetonuria	Fenilalanina hidrolasa
69. Propionic acidemia	Propionil-CoA-carboxilasa
70. Déficit de sulfito-oxidasa	Sulfito-oxidasa
71. Tirosinemia tipo I	p-Hidroxifenilpiruvato-oxidasa
72. Tirosinemia tipo II	Tirosina transaminasa
73. Valinemia	Valina transaminasa
74. Aciduria xanturénica	Kynureninasa

DESORDENES DEL METABOLISMO DE LOS
ACIDOS NUCLEICOS

75. Gota primaria (una de las formas)	Hipoxantina-guanina fosforribosil transferasa
76. Anemia hemolítica, tipo XI	Adenosina-trifosfatasa
77. Anemia hemolítica tipo XII	Adenilato-kinasa
78. Aciduria orótica tipo I	Orotidílico-pirofosforilasa y Orotidílico-decarboxilasa
79. Aciduria orótica tipo II	Orotidílico-decarboxilasa
80. Xanturia	Xantina-oxidasa
81. Xeroderma pigmentosum	Endonucleasa

DESORDENES METABOLICOS DIVERSOS:

82. Acatasia	Catalasa
83. Déficit de fosfatasa ácida	Fosfatasa ácida
84. Hiperplasia suprarrenal tipo I	21-hidroxiolasa
85. Idem, tipo II	11-hidroxiolasa
86. Idem, tipo III	3-beta-hidroxiesteroide-dehydrogenasa
87. Idem, tipo IV	17-hidroxiolasa
88. Apnea inducida por anestésicos	Pseudocolinesterasa
89. Síndrome de Crigler-Najjar	Glucoronil-transferasa
90. Déficit de formiminotransferasa	Formimino-transferasa
91. Hipofosfatasa	Fosfatasa alcalina
92. Methemoglobinemia	NAD: Methemoglobina-reductasa
93. Mucopolisacaridosis tipo I (Hurler)	Alfa-L-Iduronidasa
94. Déficit de mieloperoxidasa	Mieloperoxidasa
95. Porfiria aguda intermitente	Uroporfirinógeno I-sintetasa
96. Porfiria congénita eritropoética	Uroporfirinógeno III sintetasa
97. Enfisema pulmonar (una de las formas clínicas)	Alfa-I-antitripsina
98. Déficit de tripsinógeno	Tripsinógeno
99. Edema angioneurótico	Inhibidor del C ₁ esterasa

En la actualidad conocemos una serie de enfermedades hereditarias que, evidentemente, guardan una relación de dependencia con una "alteración en la función de transporte de la membrana celular", sobre todo de las células de la mucosa intestinal, del túbulo renal y de otros elementos celulares. A este grupo pertenecen la mala absorción congénita de glucosa-galactosa, la enfermedad de Hartnup, la glucosuria renal, la acidosis tubular renal, la hipercalciuria idiopática, la esferocitosis hereditaria y otras. Sin embargo, el mecanismo íntimo de los disturbios metabólicos funcionales correspondientes, aún no han podido ser aclarados definitivamente.

HERENCIA POR GENES DOMINANTES

Hasta los profanos perciben fácilmente el papel de la herencia en la transmisión de las enfermedades o anormalidades anatómicas que lo hacen por un gen dominante. La tarea anormal se transmite siempre de un sujeto enfermo a las generaciones sucesivas en línea continua, ("*herencia vertical*"). Es decir, que cuando encontramos una persona tarada, hallamos también afectado a uno de los padres.

Habitualmente el gen anormal reside en un cromosoma no sexual (herencia antosómica). Teóricamente deben padecer la enfermedad el 50 por ciento de los hijos, aproximadamente, sin una diferencia apreciable entre los componentes de uno y otro sexo.

Son pocas las enfermedades que se transmiten de esta manera. Hay algunas que se inician en los primeros años de la vida (anemia hemolítica esferocitaria, enfermedad de Gilbert), otras aparecen en adultos jóvenes (porfirias, edema angioneurótico de Quincke), o después de los 40-50 años (corea de Huntington).

Se conocen, además, numerosos disturbios metabólicos transmitidos por herencia dominante que pueden permanecer latentes durante muchos años y hasta toda una vida. Sólo se manifiestan cuando reciben anestesia por una intervención quirúrgica (hipertermia maligna), o toman ciertos medicamentos (anemias hemolíticas), o algunos alimentos (hipolactasia intestinal primaria).

Hasta ahora solo se conoce una enfermedad transmitida por un gen dominante ligado a un cromosoma sexual (cromosoma X), el raquitismo hipofosfatémico familiar, que puede ser padecido tanto por varones como hembras.

Ahora bien, supongamos que una mujer enferma de tal raquitismo se casa



con un hombre normal, entonces en la descendencia se pueden encontrar 4 clases de hijos diferentes: 1) hijas normales, pues poseen dos cromosomas X (uno del padre y otro de la madre); 2) hijas enfermas con un cromosoma X anormal procedente de la madre; 3) hijos normales que han recibido el cromosoma X normal de la madre; 4) e hijos enfermos con un cromosoma X anormal procedente de la madre. Es decir, que en este caso el comportamiento de la descendencia es igual que en el caso de la herencia autosómica, la mitad de los hijos y de las hijas reciben la enfermedad, por la transmisión del cromosoma X anormal de la madre.

Pero veamos lo que ocurre en el caso de que un hombre enfermo se case con una mujer sana. Entonces todos los hijos nacen sanos, pues reciben del padre el cromosoma Y; y todas las hijas padecen la enfermedad, pues reciben el cromosoma X anormal del padre.

HERENCIA POR GENES RECESIVOS

Se conocen en cambio más de 60 enfermedades en que el gen recesivo va ligado al cromosoma X y en ellas el carácter hereditario es fácilmente ostensible, hasta para el público general. Este tipo especial de herencia ofrece la particularidad de que los hombres se vean afectados con mucha mayor frecuencia e intensidad que las mujeres. Esta desproporción entre hombres y mujeres se hace tanto mayor, cuanto menos frecuente sea el gen anormal en una determinada población.

Un caso extremo sería el de la "hemofilia", donde no se conocen mujeres homocigotes, con dos cromosomas X anormales, que hayan padecido la enfermedad. Las mujeres portadoras de un cromosoma X patológico se comportan como personas sanas, pero la mitad de los hijos reciben la enfermedad y la mitad de las hijas son transmisoras. Ahora bien, los varones

enfermos no transmiten la enfermedad a su descendencia masculina, pero todas las hijas se convierten en portadoras de la enfermedad.

La inmensa mayoría de las enfermedades hereditarias lo hacen por un gen recesivo no ligado a un cromosoma sexual (herencia autosómica recesiva).s, En estos casos resulta difícil el poder descubrir el papel que juega la herencia en el determinismo de las enfermedades, ya que sólo la padecen los sujetos homocigotes con dos cromosomas anormales, que han nacido de padres aparentemente sanos, pues cada uno de los padres sólo posee un cromosoma anormal (sujetos heterocigotes).

Los sujetos heterocigotes son clínicamente normales (gen anormal recesivo, latente) y lo pueden transmitir hereditariamente a muchas generaciones sin que aparezcan enfermos, hasta que casualmente contraen matrimonio dos sujetos heterocigotes provistos del mismo gen patológico. Entonces de este matrimonio aparece de pronto el riesgo de que *un hijo por cada cuatro sufra la correspondiente enfermedad.*

Se puede sospechar el origen hereditario de una anomalía cuando se observa a dos hermanos que son víctimas de una misma enfermedad, aunque no se descubra el menor antecedente familiar en generaciones anteriores ni colaterales ("*tipo horizontal de herencia*"). Como acabamos de indicar, teóricamente 1/4 de los hermanos debe presentar la enfermedad, aunque sólo sea en forma atenuada, pero este hallazgo sólo será posible hacerlo en una familia con muchos hijos.

Conociendo la frecuencia de, homocigotes enfermos que sobrevienen en una masa de población, se puede averiguar la de heterocigotes latentes mediante la aplicación de la siguiente fórmula $2x\sqrt{F}$, o sea, raíz cuadrada de la frecuencia de sujetos enfermos (F) multiplicada por 2.

En la tabla núm. 3 puede verse la distribución de frecuencias de algunas

enfermedades hereditarias de carácter recesivo, según investigaciones llevadas a cabo en algunas áreas de población humana. Dicha frecuencia puede variar notablemente de unas regiones a otras y en ello puede influir la costumbre de matrimonios consanguíneos. El peligro genético de los matrimonios consanguíneos ocurre solamente en aquellos casos en que puede haber un gen anormal en la familia, tanto si es dominante como recesivo.

Pongamos un ejemplo, el comportamiento de la herencia de la sordomudez. Cada uno de nosotros tenemos 1/30 de posibilidades de ser portadores clandestinos del gen anormal recesivo y de encontrar un cónyuge semejante en un matrimonio al azar. Estas dos probabilidades combinadas ($\frac{1}{30} \times \frac{1}{30}$) dan la cifra de $\frac{1}{900}$. Ahora bien, en ese matrimonio al azar existe la oportunidad de que 1 hijo por cada 4 pueda ser homocigote (es decir sordomudo), entonces resultaría de que el riesgo de nacimiento de hijos con esa tara hereditaria sería de $\frac{1}{900} \times \frac{1}{4} = \frac{1}{3.600}$. En cambio en un matrimonio entre primos hermanos, en donde haya habido un caso de sordomudez en la familia, el riesgo se puede hacer cuatro veces mayor, o sea 1/900. Pero si un sordomudo contrae matrimonio con una persona que tenga algún hermano enfermo, entonces el riesgo puede elevarse a 1/6 y si se casan dos sordomudos, todos los hijos también lo serán.

Hemos indicado anteriormente que cuando nace un niño enfermo de un matrimonio, las probabilidades de que puedan nacer otros hijos patológicos es bastante elevada (1/4). Uno de los avances más notables de la Medicina de nuestros días ha sido el de lograr en algunos casos el poder descubrir durante el embarazo, mediante el cultivo y análisis del líquido amniótico, si el nuevo ser nacerá tarado con enfermedades metabólicas graves determinantes por ejemplo de un retraso mental profundo.

El diagnóstico de los sujetos heterocigotes, portadores de genes anormales y patológicos, encierra un enorme interés en Medicina, al objeto de prevenir la aparición de enfermedades hereditarias en la descendencia. Pero, salvo algunos casos aislados de errores congénitos del metabolismo, no disponemos aún de métodos adecuados para descubrirlos.

TABLA 3

Frecuencia de algunas enfermedades hereditarias transmitidas por un gen recesivo, en determinadas masas de población.

Enfermedad dependiente de un gen recesivo	Frecuencia de enfermos	Frecuencia de transmisores
Alcaptonuria	1:1.000.000	1:500
Enfermedad de Laurence-Moon	1:1.000.000	1:500
Enfermedad de Tay-Sachs	1:1.600.000	1:385
	1: 30.000	1: 38
	(en hebreos)	(en hebreos)
Pseudoxantoma elástico	1: 160.000	1:200
Idiicia amaurotica familiar	1: 40.000	1:100
Galactosemia	1: 40.000	1:100
Thalasemia	1: 40.000	1:100
Enfermedad de Gaucher	1: 30.000	1 85
	(en hebreos)	(en hebreos)
Fenilcetonuria	1: 25.000	1: 80
Sordomudez	1: 3.600	1: 30
Enfermedad fibroquística del páncreas (mucoviscidosis)	1: 3.000	1: 27

HETEROGENEIDAD GENETICA Y HERENCIA POLIGENICA

Una determinada alteración bioquímica o clínica no siempre obedece a un solo gen patológico. A menudo sucede que tal disturbio ocurre por causa de diversas mutaciones localizadas en un solo punto de una molécula de ADN o de mutaciones ocurridas en varios puntos, que, incluso pueden situarse en cromosomas diferentes. Tal ocurre por ejemplo con la glicogenosis hepática, el albinismo y otras afecciones patológicas, que realmente constituyen cada una de ellas una agrupación de distintos procesos cada una de los cuales puede ofrecer diferentes patrones de transmisión hereditaria ("Heterogeneidad genética").

Consideremos por ejemplo "el caso de la gota", enfermedad hereditaria que

afecta principalmente a varones adultos, caracterizada por hiperuricemia y eventualmente por depósitos de ácido úrico en diversos tejidos. Recientemente ha podido descubrirse que no es una única enfermedad o entidad nosológica, sino un conjunto de entidades diferentes, algunas de ellas aún no bien definidas, pero que se transmiten con arreglo a pautas hereditarias diversas. Así se ha individualizado el síndrome de Lesch-Nyhan, caracterizado por síntomas neurológicos y sobreproducción de ácido úrico, debido a un déficit del enzima hipoxantina-guanina-fosforribosiltransferasa, que se transmite por un gen ligado al cromosoma sexual X. Se han descrito algunos casos de gota, relacionados con un aumento en la actividad enzimática de la fosforribosil-pirofosfato-sintetasa, cuya transmisión hereditaria parece realizarse con carácter autosómico dominante. También en los niños que sobreviven de la glucogenosis hepática, tipo I, hay una excesiva producción de ácido úrico que puede conducir al desarrollo de una artritis gotosa. Sin embargo, en la mayoría de los enfermos gotosos aún no se ha llegado a descubrir la causa o causas bioquímicas determinantes de la hiperuricemia.

Lo que acabamos de indicar referente a la gota, probablemente sea también aplicable a muchas enfermedades corrientes con un probable substrato hereditario, tales como la llamada hipertensión arterial esencial, la arteriosclerosis, la úlcera gastroduodenal, la litiasis, la diabetes, las enfermedades mentales, la demencia senil y muchas otras. Hay razones fundamentadas para sospechar que cada una de ellas sean en realidad un grupo complejo de entidades bioquímicas diferentes, cuya transmisión hereditaria pueda ser también variable.

El estudio científico de la disposición al desarrollo de las enfermedades hereditarias se hace aún mucho más difícil y complicado en los casos de "herencia poligénica", que posiblemente sean muy numerosas. Ocurriría en tales casos que *la enfermedad* (fenotipo patológico) *estaría producida no por un solo gen patológico, sino por dos o más genes aditivos*, los cuales pueden

estar situados sobre focos distintos de un mismo cromosoma o sobre cromosomas diferentes.

En tales casos, el descendiente de una persona enferma sólo puede heredar uno o algunos de los genes anormales, lo cual sería insuficiente para desarrollar la enfermedad del antecesor. Pero si por casualidad contrajera matrimonio con otra persona semejante a él, entonces podría ocurrir que hubiera algún hijo que recibiera suficientes genes patológicos de ambos padres para desarrollar la enfermedad correspondiente.

Aquí no se cumpliría la regla de la herencia por un solo gen patológico recesivo, según la cual una cuarta parte de los hijos de un matrimonio de heterocigotes desarrollarán la enfermedad. En la herencia poligénica, el problema de la transmisión de la enfermedad es muy complejo y variable de unas afecciones a otras.

EXPLORACION DE LA DISPOSICION GENETICA EN EL DESARROLLO DE LAS ENFERMEDADES

Uno de los métodos seguidos para investigar el papel de la herencia en la producción de las enfermedades, ha sido el estudio del comportamiento de los hermanos gemelos.

Como es sabido hay dos clases de gemelos. Unos derivan de una verdadera poliovulación, en el sentido de que dos óvulos son fecundados por dos espermatozoides, resultando dos nuevos seres completamente diferentes entre sí, puesto que disponen de un patrimonio genético desigual; y por ello reciben el nombre de *gemelos dizigóticos o bivitelinos*.

Hay otros que derivan de un solo óvulo fecundado por un solo

espermatozoide. El óvulo resultante se desdobra posteriormente y se forman así dos embriones que llevan idéntico patrimonio genético, ya que proceden de unos mismos elementos germinales. Reciben el nombre de *gemelos monozigóticos o univitelinos*.

Si en la producción de una enfermedad interviniera solamente el factor genético, entonces la concordancia en los gemelos univitelinos debería ser del 100 por ciento; es decir que si uno de ellos desarrolla una enfermedad de origen hereditario, también debe aparecer en el otro. Una concordancia menor traduciría, en cambio, la influencia de otros factores (ambientales, dietéticos, procesos infecciosos intercurrentes o de otra índole) en la producción de la enfermedad.

Para que una anomalía anatómica o una enfermedad puedan ser consideradas como hereditarias, es menester que sean comprobadas con mayor frecuencia en los gemelos univitelinos que en los bivitelinos. Así por ejemplo, en la urticaria se ha señalado una concordancia del 78 por ciento en los primeros, frente a una concordancia del 20 por ciento en los segundos. En la jaqueca se ha observado una concordancia del 53 por ciento y de 12 por ciento, respectivamente. Porcentajes similares han sido encontrados en muchas otras enfermedades (artritis reumatoide, lupus eritematoso, asma bronquial, hipertensión arterial, enfermedad celiaca, diabetes, etc. etc.).

Aun en las enfermedades evidentemente hereditarias, como son las enfermedades moleculares, en las cuales existe una disposición genética fácilmente demostrable, también el medio ambiente entendido en un sentido amplio (clima, temperatura, alimentación, género de vida, disgustos, preocupaciones, etc. etc.) juega un papel indudable en la aparición de síntomas clínicos.

Vamos a poner un ejemplo indicativo de esta interacción entre disposición genética por un lado, e influencia del medio interno y ambiental por otro,

en el desarrollo de síntomas clínicos. La porfiria aguda intermitente es una enfermedad metabólica rara, pero que se transmite por un gen dominante autosómico. Tiene por substrato molecular el déficit de un encima, la uroporfirinógeno- I- sintetasa, lo cual da lugar a la sobreproducción de algunos metabolitos especiales que se eliminan en cantidades excesivas por la orina. Las personas afectadas pueden ser diagnosticadas por la dosificación de porfobilinógeno en la orina de 24 horas. Aunque el disturbio metabólico aparece desde el momento del nacimiento y se distribuye por igual entre personas de ambos sexos, sin embargo las primeras manifestaciones clínicas aparecen generalmente entre los 15 y 30 años en las mujeres y unos diez años después en los hombres, en los cuales sobrevienen síntomas mucho más atenuados. La enfermedad se manifiesta clínicamente por ataques inesperados de dolor abdominal de uno o varios días de duración, y/o parálisis musculares. Hay personas que pueden morir a edades avanzadas, sin haber presentado síntoma alguno, a pesar de padecer el disturbio metabólico correspondiente. Hay también pacientes que únicamente desarrollan síntomas clínicos cuando intervienen determinados factores precipitantes o agravantes como pueden ser por ejemplo la menstruación, un ayuno más o menos prolongado, una gripe o la ingestión de algunos medicamentos (especialmente barbitúricos). En cambio, otros sujetos sufren de repetidas crisis dolorosas abdominales cada 1-6-12 meses, a intervalos generalmente irregulares, sin la intervención de factores exógenos conocidos.

Otro método usado para investigar el papel de la herencia y del ambiente socio-económico en el determinismo sobre todo de la inteligencia y del carácter, ha sido el estudio de aquellos casos raros de *gemelos univitelinos adoptados*. Se trata de gemelos univitelinos que, por una u otra razón, fueron separados en los primeros años de su vida y por lo tanto han sido criados y educados en ambientes familiares diferentes. En cambio, este método ha tenido menos aplicación en Medicina por el escaso número de observaciones habitualmente recogidas.

ANTIGENOS LINFOCITARIOS DE HISTOCOMPATIBILIDAD Y PREDISPOSICION GENETICA A ALGUNAS ENFERMEDADES

El sistema linfoide juega un papel decisivo en la respuesta inmunológica del organismo frente a los más variados antígenos, tanto exógenos (bacterianos, virales, micóticos o de transplante) como endógenos (antígenos tumorales y resultantes de la descaracterización de las propias proteínas tisulares).

Los llamados linfocitos -T (timodependientes) son responsables de las funciones de "inmunidad celular", que comprenden el rechazo de injertos, la hipersensibilidad retardada, la defensa frente a organismos intracelulares y frente a tumores. En cambio, los llamados linfocitos-B (bursa-dependientes) participan principalmente en la "inmunidad humoral", colaborando en la formación de inmunoglobulinas y anticuerpos circulantes por la sangre.

Los antígenos presentes en los linfocitos varían considerablemente de unas personas a otras, pero en cambio son constantes y permanentes en cada individuo, pues vienen determinados genéticamente. El sistema HL-A (Human Leukocyte locus A) es actualmente bien conocido. Cada individuo es portador de cuatro antígenos HL-A, dos proceden del padre y dos de la madre, y se los puede encontrar en la membrana de las células integrantes de los más diversos tejidos y órganos. La investigación de los antígenos linfocitarios propios de los donantes y receptores de transplantes de órganos, han cobrado un interés especial al objeto de evitar fenómenos de rechazo por incompatibilidad celular.

El estudio del comportamiento de los antígenos linfocitarios ofrece un especial interés en el grupo de las enfermedades llamadas "autoinmunes", que parecen derivar de un trastorno de esencia inmunológica. En este grupo se incluyen afecciones tan heterogéneas como artritis reumatoide, espondiloartritis anquilopoiética, lupus eritematoso diseminado, esclerodermia, dermatomiositis, síndrome de Reiter, síndrome de Sjögren, miastenia grave, glomerulonefritis membranosa, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Basedow, esclerosis en placas, púrpura trombopénica idiopática, anemia hemolítica autoinmune, hepatitis crónica agresiva y muchas otras.

Los estudios epidemiológicos han demostrado la frecuente presentación familiar de las enfermedades autoinmunes. Entre los padres y colaterales, se encuentran a menudo estigmas biológicos de la enfermedad aún no declarada o con manifestaciones clínicas atenuadas.

El comportamiento de los antígenos linfocitarios de histocompatibilidad en el grupo de las enfermedades autoinmunes ha sido investigado en estos últimos años, pensando en la posibilidad de que en la producción de las mismas pudiera intervenir un factor genético, relacionado con un posible disturbio de naturaleza inmunológica. Los primeros resultados obtenidos en algunas de las enfermedades del grupo, han causado una verdadera sorpresa que parece confirmar la hipótesis antes mencionada. En la tabla núm. 4, pueden apreciarse algunos de los hallazgos aparecidos en la literatura médica, que tomamos de una publicación reciente de Mç Devitt y Bodmer (1974).

Destaca sobremanera la susceptibilidad de los sujetos portadores del antígeno HL-AW27 para enfermar de espondilitis anquilopoiética y de enfermedad de Reiter.

La espondilitis anquilopoiética es una enfermedad poco frecuente, de presentación a veces familiar, que se desarrolla en varones jóvenes, lleva un curso progresivo y termina generalmente por causar una rigidez total de la columna vertebral. Caffrey y James (1973) encontraron que el 90 por ciento de los pacientes poseían un antígeno leucocitario especial que es poco frecuente en el resto de la población. Esta observación confirmada posteriormente por otros investigadores, revela la importancia de la disposición genética para el desarrollo de esta enfermedad de naturaleza inflamatoria, pero de causa desconocida. Sin embargo, la presencia de tal antígeno leucocitario no es suficiente para la aparición de la enfermedad, pues solamente un 5 por ciento aproximadamente de las personas portadoras de dicho antígeno llegan a contraer la enfermedad. De 14 parejas de gemelos univitelinos comunicadas por haber presentado la enfermedad, en 13 hubo

una evolución concordante, o sea en el 93 por ciento de los casos (Drostle y Felimann, 1972).

Algo semejante ocurre con el síndrome de Reiter (uretritis o enteritis aguda, uveitis y poliartritis), que se consideran como una reacción patológica especial de algunas personas jóvenes (preferentemente hombres), a una infección exógena (¿mycoplasmas? ¿bacilos disentéricos?). Ante dicha infección exógena, posiblemente sólo responden con esa triada sintomática especial aquellas personas dotadas de una disposición genética especial, los portadores del antígeno HL-AW 27.

Con el desarrollo de la uveitis aguda anterior parece ocurrir algo parecido. En los casos de uveitis asociados a espondiloartritis anquilopoiética o a enfermedad de Reiter, el antígeno W 27 se encuentra en el 90 por ciento de los enfermos, mientras que en los casos no asociados a dichas enfermedades, la incidencia baja al 53 por ciento (Brewerton y colabs., 1974).

Es notable igualmente la elevada proporción de antígeno HL-A8 en los pacientes de enfermedad celiaca y dermatitis herpetiformis. Aunque se trata de dos enfermedades aparentemente muy distintas en sus manifestaciones clínicas, recientemente se ha descubierto por las investigaciones fundamentales de Rubin y colabs. (1971), que en ambas existe una intolerancia intestinal al gluten (proteína del trigo y otros cereales), de origen aún indeterminado.

También se demuestra una mayor susceptibilidad genética para el desarrollo de la psoriasis, miastenia gravis, lupus eritematoso, hepatitis crónica agresiva, fiebre de heno, asma infantil y otras enfermedades, a juzgar por los resultados obtenidos de estas investigaciones.

Tabla núm. 4

Distribución de Antígenos de Histocompatibilidad en diversas enfermedades

Enfermedad	nº de estudios	Antígeno	Frecuencia en pacientes (°/o)	Frecuencia en los controles (°/o)
Espondilitis anquilosante	5	HL-W27	90	7
Enfermedad de Reiter	3	HL-W27	76	6
Uveitis anterior aguda	2	HL-W27	55	8
Psoriasis.....	6	HL-A13	18	4
	6	HL-W17	29	8
	4	HL-W16	15	5
	1	HL-A8	47	21
Enfermedad de Graves	1	HL-A8	47	21
Enfermedad celiaca	6	HL-A8	78	24
Dermatitis herpetiformis	3	HL-A8	62	27
Miastenia gravis	5	HL-A8	52	24
Esclerosis múltiple	4	HL-A3	36	25
	4	HL-A7	36	25
Lupus eritematoso	2	HL-W15	33	8
Hepatitis crónica	1	HL-A8	68	18
Fiebre de heno	1	HL-A7	50	7
Leucemia linfática aguda	7	HL-A2	63	37
	7	HL-A1	39	32
	7	HL-A8	26	22

PREDISPOSICION GENETICA Y ENFERMEDADES MENTALES

Existen algunas enfermedades mentales que son claramente de origen exógeno, tales como las encefalopatías alcohólicas, las secuelas de encefalitis virales y la parálisis general de origen sifilítico. Hay también enfermedades encefálicas cuyo origen hereditario nadie discute, como por ejemplo, la epilepsia, la corea de Huntington (produce demencia hacia los 50 años y se transmite por gen dominante), las llamadas demencias preseniles (la enfermedad de Alzheimer de herencia recesiva; y la enfermedad de Pick, de transmisión dominante), así como diversos tipos de oligofrenias e idiocias infantiles.

Pero veamos ahora lo que sucede con las enfermedades mentales, sin substrato anatómico, de más frecuente observación, como la esquizofrenia, la depresión endógena y la psicosis maniaco-depresiva.

Desde tiempos remotos dominaba la creencia de que se trataba de enfermedades hereditarias, por la acumulación de casos en algunas familias. Sin embargo, numerosos psiquiatras a lo largo del presente siglo han pretendido encontrar la causa en factores psicológicos. Sin dejar de reconocer la presentación familiar de estas enfermedades pensaban que podría influir la educación recibida durante la infancia, la convivencia con familiares más o menos desequilibrados, etc.

El presunto carácter hereditario ha quedado demostrado en las investigaciones llevadas a cabo en gemelos univitelinos. En la esquizofrenia se han encontrado una concordancia de un 85 por ciento, aunque el modo de transmisión de la enfermedad aún no ha podido ser aclarado. Se ha señalado, sin embargo, que los hijos de un paciente esquizofrénico tienen un riesgo de 1/10 de desarrollar la enfermedad.

Los estudios intrafamiliares realizados en la psicosis maniaco-depresiva sugieren la posibilidad de que pueda tratarse de una herencia vinculada al cromosoma X. En cambio, en la depresión recurrente monopolar parece tratarse de una herencia autosómica.

Los estados depresivos pueden sobrevenir en forma espontánea, pero a veces son desencadenados por factores somáticos (una infección gripal, una operación, un traumatismo) y sobre todo por factores psico-reaccionales (la muerte de un ser querido, la marcha desfavorable de los negocios, un disgusto sentimental, etc.). Estas depresiones fisiológicas reactivas desaparecen y son rápidamente superadas, cuando se trata de sujetos sanos; pero se prolongan meses y años en personas con predisposición genética. Por lo

general, cuanto antes se manifiesta una depresión, mayor importancia tienen los factores hereditarios y la predisposición bioquímica.

El substrato genético de estas enfermedades mentales aún no ha sido aclarado definitivamente, pero posiblemente se halle relacionado con algunas anomalías bioquímicas en el funcionamiento cerebral, quizás ligadas a algunas alteraciones enzimáticas.

La esquizofrenia podría guardar alguna conexión con una mayor concentración de aminas biógenas, especialmente dopamina. Las fenotiazinas, que mejoran las manifestaciones clínicas de estos pacientes, poseen una acción bloqueante sobre los efectos de la dopamina cerebral. Las anfetaminas, que a veces desencadenan síntomas esquizofrénicos, son activadores de la acción de la dopamina cerebral. Recientemente se ha sugerido que un descenso en la concentración de monoamino-oxidasa de las plaquetas podría indicar la presencia de una susceptibilidad genética a la esquizofrenia (Wyatt y colabs., 1973). También se ha emitido la hipótesis de que pueda tratarse de un déficit de metilentetrahidrofolato-reductasa (Freeman y colbs., 1975).

En cuanto a la hipótesis lanzada por Schildkrant y Kety (1967) de que los estados depresivos pueden guardar relación con un déficit absoluto o relativo de catecolaminas cerebrales, conserva aún todo su vigor, a pesar de que no hayan podido aclararse las causas determinantes de tal disturbio bioquímico. Los síntomas de estos enfermos mejoran notablemente con la administración de fármacos inhibidores de la monoamino-oxidasa; pero también mejoran con el empleo de triciclínicos que aumentan la cantidad de aminas biógenas libres en el cerebro, aunque por distinto mecanismo de acción.

Tal vez en el futuro sea posible demostrar la existencia de diversas entidades bioquímicas en los esquizofrénicos y deprimidos como resultado de anormalidades enzimáticas diferentes, al igual que ha sucedido con otras enfermedades metabólicas (glucogenosis hepática, gota, anemias hemolíticas,

albinismo, etc.). Tal vez llegue un día en que antes de iniciar un tratamiento de estas enfermedades, se empiece por el estudio encaminado a identificar la anomalía bioquímica de cada paciente, para poder seleccionar así los fármacos y medidas dietéticas más adecuadas a cada caso clínico.

REACCIONES MEDICAMENTOSAS Y PREDISPOSICION GENETICA

Existe una gran variabilidad individual en el modo de responder a ciertos medicamentos, así como en la eventual aparición de síntomas adversos después de su administración.

Empezamos a conocer que las respuestas excesivas o anormales frente a los medicamentos obedecen a peculiaridades de la personalidad bioquímica de los pacientes de origen genético.

Pongamos algunos ejemplos. La administración de sulfamidas para combatir una infección, determina en algunas personas la aparición de una anemia de tipo hemolítico, por destrucción exagerada de glóbulos rojos. Las investigaciones realizadas en estos pacientes, con respuesta medicamentosa anormal, como por ejemplo la llamada Hb Zurich. Hay en ellos una modificación en la estructura de la molécula hemoglobínica y esta anomalía genética se transmite en forma hereditaria. Los portadores de esta hemoglobinopatía son individuos heterocigotes completamente sanos, hasta el día que reciben una sulfamida u otro medicamento (quinina, etc.), que les desencadena una enfermedad como es la anemia hemolítica. Otras veces se trata de personas portadoras de otras anomalías genéticas, como pueda ser un déficit enzimático de sus glóbulos rojos, que son consideradas como normales, hasta que sobreviene una crisis hemolítica desencadenada por un medicamento.

La hidracida del ácido isonicotínico es un poderoso medicamento antituberculoso. Hay algunas personas que, cuando reciben un tratamiento prolongado, desarrollan un cuadro clínico de polineuritis. Se ha podido comprobar que tal complicación sólo surge en personas especialmente predisuestas para ello, por inactivar la medicación con gran lentitud (acetiladores lentos); en cambio, no se desarrollan entre las personas que son acetiladores rápidos.

En el curso de una anestesia general puede ocurrir alguna vez que sobrevenga una brusca elevación de la temperatura a 40 ó 41 grados, acompañada generalmente de una cierta contractura muscular. Esta hipertermia suele tener un desenlace fatal y sobreviene en personas aparentemente sanas, cuyo examen más minucioso no descubre nada anormal. Sin embargo, se ha descubierto hace muy pocos años que tales personas son portadoras de una anomalía bioquímica del sistema muscular, de carácter genético. Tanto en las personas que han sufrido un ataque de hipertemia maligna, como en sus familiares, se han podido encontrar tasas elevadas de creatinfosfoquinasa (enzima abundante en los músculos), como expresión de una posible miopatía bioquímica latente, de naturaleza aún indeterminada.

Los anestesiólogos usan a menudo una medicación curarizante (suxametonium), para conseguir una mayor relajación muscular durante el acto operatorio, que facilite la labor del cirujano. En ocasiones encuentran sujetos que reaccionan anormalmente a la anestesia con la presentación de una apnea prolongada, es decir con un fallo de la respiración, que puede ser mortal. Se ha podido averiguar que dichas personas, aparentemente sanas, tenían una anomalía genética con la presencia de un enzima anormal (pseudo colinesterasa) y son capaces de contrarrestar la acción curarizante del suxametonium. Hay sujetos heterocigotes y homocigotes siendo estos últimos los que desarrollan una apnea más prolongada, que puede poner en peligro su vida.

MUTACIONES GENÉTICAS ESPONTÁNEAS

Ocurre de vez en cuando y sin que sepamos generalmente el motivo, que *la estructura de un gen se ha modificado en el seno de una célula reproductora*. Se ha producido lo que llamamos una mutación y si dicha célula germinal participa en la fecundación y entra en la constitución de un nuevo ser, éste desarrollará una enfermedad o una anomalía genética que no existía previamente en los progenitores, pero que transmitirá a su descendencia.

En los casos de gen dominante, las mutaciones son fáciles de reconocer por la aparición de un caso aislado de enfermedad en una familia hasta entonces indemne, si se excluye naturalmente la posibilidad de una ilegitimidad. Se comprenderá, en cambio, que en los casos de gen recesivo autosómico puede ser difícil o imposible el reconocimiento del momento en que se ha producido una mutación.

En 1935 se inició el estudio de las mutaciones espontáneas de los genes, con las investigaciones de Haldane sobre la hemofilia y de Penrose sobre la esclerosis tuberosa, continuadas después por muchos otros investigadores, que han permitido conocer la frecuencia de aparición de algunas mutaciones.

En la tabla núm. 5 ofrecemos unos ejemplos de la incidencia de mutaciones espontáneas para algunas enfermedades por gen dominante y por gen recesivo ligadas al cromosoma X. Los valores se hallan comprendidos entre 1:10.000 (10^{-4}) y 1:1.000.000 (10^{-6}). Pero ello no significa que todas las mutaciones se verifiquen con esa frecuencia, pues se conocen otras enfermedades hereditarias con gen dominante (corea de Huntington, por ejemplo), cuya cifra de mutaciones parece ser mucho más baja.

Se ha señalado que la incidencia de mutaciones se eleva algo a medida que aumenta la edad de los padres, aunque este fenómeno no ha sido observado por todos los investigadores. La edad del padre parece tener más influencia

que la de la madre. Así por ejemplo, un padre con más de 35 años ofrece 1,26 veces más de ocasiones de tener un hijo con una mutación, que un padre de 30 años.

La tasa de mutaciones aumenta notablemente por la exposición de las gónadas a la acción de radiaciones ionizantes. Es posible que una gran parte de las mutaciones espontáneas tengan su origen en la actividad radioactiva de base en nuestra atmósfera, y cabe pensar que un aumento de esa actividad radioactiva pueda aumentar apreciablemente la tasa de mutaciones genéticas en el futuro.

Tabla 5

Frecuencia aproximada de algunas mutaciones espontáneas transmitidas por un gen dominante o por un gen recesivo ligado al cromosoma X.

Enfermedades de origen hereditario	Frecuencia de mutaciones	nº de mutantes por un millón de gametos
TRANSMITIDAS POR UN GEN DOMINANTE		
Síndrome de Marfan	5.10-6	5
Retinoblastoma	6.10-6	6
Distrofia miotónica	8.10-6	8
Condrodisplasia	1.10-5	10
Poliposis intestinal	1,2.10-5	20
Neurofibromatosis	1.10-4	100
Riñón poliquístico	12.10-5	120
TRANSMITIDAS POR UN GEN RECESIVO LIGADO AL CROMOSOMA X		
Hemofilia	22.10-6	22
Distrofia muscular progresiva	43.10-6	43

Una de las medidas a adoptar en la lucha de las enfermedades hereditarias, reside precisamente en la protección del ser humano contra los agentes mutágenos. Conocemos la influencia deletérea que ejercen algunos agentes mutágenos físicos., tales como los rayos X y otras radiaciones ionizantes. Pero sabemos todavía muy poco de *la acción mutágena que puedan desarrollar distintas substancias químicas, que puedan estar contenidas en nuestros alimentos o que usemos como medicación o como drogas.*

DETERIORO DEL PATRIMONIO GENETICO DE LA ESPECIE HUMANA

Hay motivos suficientes para pensar que merced a los progresos científicos de la humanidad se pueda estar deteriorando el patrimonio genético de la misma.

Nos hemos referido antes a un probable aumento en la tasa de mutaciones genéticas espontáneas, debido a una mayor exposición a substancias radioactivas, a un mayor consumo de substancias químicas empleadas para la producción y conservación de los alimentos, y sobre todo al uso y abuso de toda clase de medicamentos y de drogas, incluidos el alcohol y el tabaco. Pero el mayor peligro nos viene dado, precisamente, de los progresos científicos de la propia Ciencia Médica, los cuales han hecho posible la supervivencia de una mayor proporción de sujetos con taras hereditarias importantes que antes fallecían en los primeros años de la infancia y que ahora llegan a edades avanzadas y tienen descendencia, facilitando así una mayor difusión de las mismas. Señalamos algunos ejemplos demostrativos.

Hasta el siglo XX, los niños que nacían con una estenosis congénita del píloro morían en pocas semanas. Pero desde que se introdujo el tratamiento quirúrgico de esta enfermedad, los pacientes pueden vivir largamente y sin molestias. Como consecuencia se ha producido un notable incremento de

esta enfermedad hereditaria que, en algún país, ha llegado a multiplicarse por 50 en el curso del presente siglo (Handler).

Veamos otro ejemplo, el de la fenilcetonuria, enfermedad que produce un retraso físico y mental en la infancia, con desenlace fatal en los primeros años de la vida. Actualmente es posible descubrir fácilmente esta afección, haciendo una prueba diagnóstica, sencilla, en la orina de los recién nacidos; y con un tratamiento adecuado durante unos cuantos años, los pacientes se convierten en adultos aparentemente normales. Resultado de todo ello, un aumento de la enfermedad en progresión geométrica en las sucesivas generaciones.

Si se piensa en la gran cantidad de enfermos que tienen una predisposición genética (bronquitis crónica de infantes y escolares, diabetes juvenil, oligofrenias y otras tantas), nos produce un cierto temor el aumento de su propagación en un futuro próximo, lo que constituye una seria amenaza sobre el porvenir genético de la especie humana.

Se calcula que aproximadamente un 10 por ciento de la población actual posee un patrimonio genético de ínfima calidad, ya que son portadores de mutaciones degradantes, cuya reproducción es desaconsejable.

Quizás en el momento actual de nuestros conocimientos y de nuestra situación cultural, aún sea todavía prematura la intervención activa y decidida de los nuevos avances de la Genética para mejorar el porvenir biológico del hombre, mediante la inseminación artificial. Habrá que esperar algunos años, para ver si las esperanzas concebidas en la introducción de dicho método, reciben una confirmación satisfactoria.

Pero al menos, sería de desear que en nuestro país empezaran a funcionar Consultorios especializados de Genética que, gratuitamente, y en beneficio de toda la sociedad, pudieran aconsejar a los enfermos y familiares sobre la

propagación de las enfermedades de origen hereditario, que son la mayoría de las enfermedades crónicas. Es de prever, sin embargo, que muchas personas de las más necesitadas de asesoramiento genético no acudirán a tales Centros o no aceptarán sus recomendaciones, debido a su bajo coeficiente intelectual. En algunos de tales casos, cabe la posibilidad de que las autoridades sanitarias, al igual que se ha hecho en otros muchos países, consideren la necesidad de imponer medidas encaminadas a evitar su procreación.

*

No queremos concluir estas reflexiones sobre la predisposición genética a las enfermedades sin recordar la aguda intuición de un famoso clínico inglés del siglo XVIII, Sydenham, que fue el iniciador del estudio de la Patología Médica, venía a decir que las enfermedades agudas tenían su origen en Dios, mientras que las enfermedades crónicas tenían su origen en nosotros mismos. En efecto, las enfermedades agudas (una infección, una intoxicación, una insolación o un traumatismo, por ejemplo) dependen principalmente de factores exógenos que actúan por azar. En cambio, las enfermedades crónicas dependen sobre todo de la intervención de factores endógenos y constitucionales, que están dentro de nosotros mismos y nos vienen generalmente transmitidos por nuestros antecesores. Sin embargo, lo que no podía prever Sydenham es que la aparición de accidentes tóxicos por la administración de medicamentos también depende de nosotros mismos, e incluso, que las defensas frente a las infecciones agudas pueden variar según la constitución genética de cada paciente.

A pesar de las numerosas lagunas todavía existentes, se confirma cada vez más la importancia que juega la predisposición genética (y la personalidad bioquímica) en el desarrollo de las más diversas enfermedades. Y como prueba de tal afirmación, hemos sometido a vuestra consideración algunos ejemplos que pueden ser demostrativos.

BIBLIOTECA UNIVERSITARIA DE GRANADA



900241760

BIBL. GENRAL UNIVERSITARIA