

Figura 1.1 **Trastornos genéticos infantiles causantes de muertes en Gran Bretaña y responsables de ingresos en hospitales en Norteamérica**

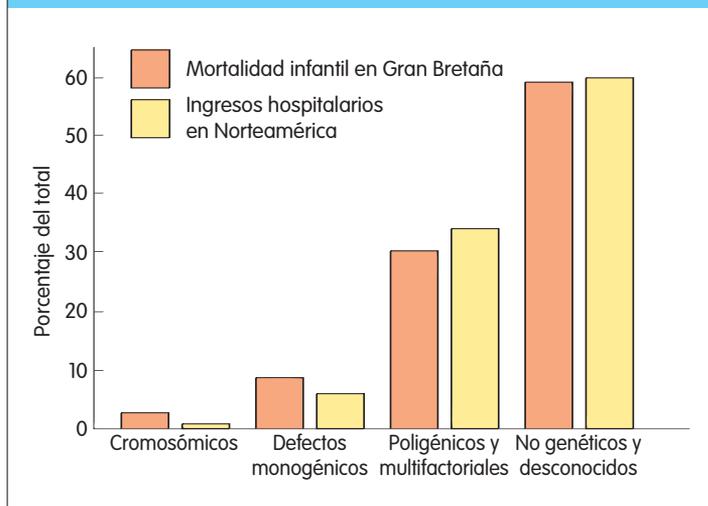
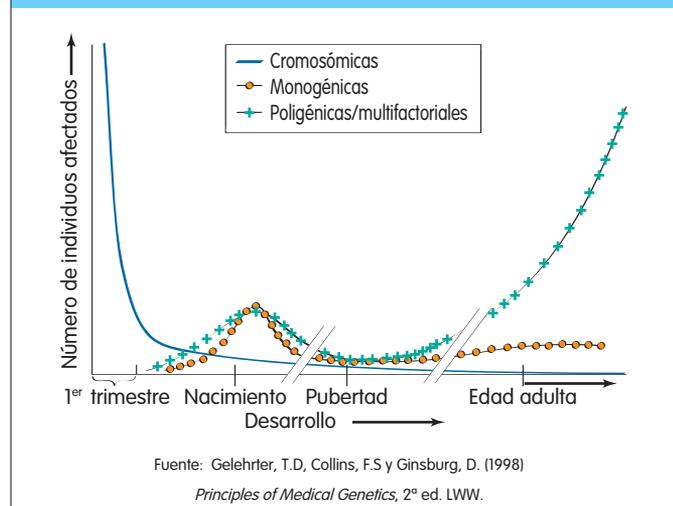


Figura 1.2 **Expresión de las principales categorías de enfermedades genéticas en relación con el desarrollo**



Utilidad de la genética

En los últimos años, la medicina ha vivido en un constante estado de transformación a causa de la convergencia de dos aspectos principales del avance tecnológico: en primer lugar, el imparable desarrollo de la informática y, en segundo lugar, la rápida expansión de la ciencia de la genética. En consecuencia, es probable que en el futuro inmediato asistamos al establecimiento de un nuevo tipo de medicina, la **medicina personalizada**, adaptada a las necesidades específicas de cada paciente. Algunas enfermedades, como la hipertensión, se deben a múltiples causas, para las que existen distintos tratamientos. Si se detecta la etiología concreta, los médicos pueden proporcionar a los afectados consejos individualizados para que eviten determinados estímulos adversos, y proporcionar tratamientos más selectivos de la enfermedad, con los medicamentos más apropiados para cada paciente.

En un estudio de alrededor de un millón de nacimientos consecutivos se observó que por lo menos una de cada 20 personas menores de 25 años presenta una enfermedad grave con un importante componente genético. Las investigaciones sobre las causas de la muerte de más de 1.200 niños británicos apuntan a que casi un 40% fallecieron debido a una enfermedad genética; los factores genéticos constituyen, asimismo, un elemento de importancia en el 50% de los ingresos en hospitales infantiles norteamericanos, e incluso influyen en las enfermedades infecciosas a causa de la variación en el grado de respuesta inmunitaria y en otros mecanismos de defensa del huésped.

La genética constituye la base de todas las materias clínicas y se solapa posiblemente con éstas, pero resulta especialmente relevante para la reproducción, la pediatría, la epidemiología, la terapéutica, la medicina interna y la enfermería. Ofrece opciones sin precedentes para prevenir y evitar una afección, puesto que, con frecuencia, las enfermedades genéticas se pueden predecir mucho antes del inicio de los síntomas. Esto se conoce como **genética predictiva** o **presintomática**. En la actualidad, las familias sanas se pueden someter a un cribado para detectar si poseen un **genotipo** que pueda causar determinados problemas en el futuro, para ellos o para sus hijos.

La **terapia génica** persigue el ambicioso objetivo de corregir los errores asociados a deficiencias hereditarias mediante la introducción de versiones “normales” de los genes en las células. El progreso en este campo ha sido más lento de lo que se pensaba, pero actualmente se ha expandido con

fuerza a áreas relacionadas. Algunas personas son hipersensibles a las dosis normales de medicamentos recetados habitualmente, mientras que otras muestran una escasa respuesta. La **farmacogenética** estudia la diversidad de respuestas a elementos bioquímicos inusuales, y sus descubrimientos sirven de guía a los médicos para recetar la dosis correcta.

Función de los genes en el desarrollo

Los genes no sólo causan enfermedades, sino que definen el estado normal y condicionan todas las características de nuestro cuerpo. Por lo habitual, cada célula contiene un par de cada uno de nuestros 20.000-25.000 genes que, en términos moleculares, se controlan y expresan **a nivel celular**. Durante el desarrollo embrionario, las células de las distintas partes del organismo se ven expuestas a influencias diferentes, y adquieren propiedades divergentes a medida que comienzan a expresar combinaciones distintas de los genes que contienen. Algunos de ellos determinan componentes estructurales, pero la mayoría definen las secuencias de aminoácidos de las enzimas que catalizan reacciones bioquímicas.

Los genes son, de hecho, mensajes codificados escritos en larguísimas moléculas de **DNA** distribuidas en 23 pares de **cromosomas**. La forma de interpretar esta información contenida en el DNA resulta tan esencial para nuestra comprensión que se ha convertido en el “dogma central” de la biología molecular, plasmado en la frase “*el DNA fabrica RNA, y el RNA, proteínas*”, o más correctamente, “*el DNA fabrica RNA nuclear heterogéneo, que su vez elabora RNA mensajero, el cual fabrica un polipéptido, y este último forma una proteína*”.

Durante la producción de los gametos, los 23 pares de cromosomas se dividen en 23 cromosomas simples por óvulo o espermatozoide, y la dotación normal se restablece en el **cigoto** mediante la fecundación. El cigoto prolifera hasta convertirse en una esfera hueca que se implanta en el útero materno. El desarrollo prenatal continúa hasta el nacimiento, que se produce normalmente alrededor de las 38 semanas, pero todos los órganos del cuerpo están presentes ya en miniatura entre la semana 6 y la 8. A partir de entonces, la embriogénesis consiste principalmente en el crecimiento y diferenciación de los tipos de células. Durante la pubertad, se estimula de nuevo el desarrollo de los órganos reproductores, y el individuo alcanza la

madurez física. En el lenguaje corriente no se habla de 38 semanas, sino de 9 meses, divididos tradicionalmente en tres **trimestres**.

Genotipo y fenotipo

El **genotipo** es un concepto usado por los genetistas para referirse a la constitución genética heredada por una persona. El **fenotipo** alude, por su parte, al conjunto anatómico, fisiológico y psicológico que constituye un individuo. El hecho de que las personas posean fenotipos diversos se debe en parte a que han heredado genotipos diferentes, pero el factor que podemos describir vagamente como “ambiente” también tiene un gran peso. En la siguiente ecuación se resume un valioso concepto:

Fenotipo = genotipo × ambiente × tiempo

Debemos recordar que prácticamente todos los aspectos del fenotipo tienen tanto componentes genéticos como ambientales. Así pues, que se diagnostique una predisposición alta a padecer una “enfermedad genética” no significa necesariamente una condena irrevocable a la enfermedad. En algunos casos, se puede mantener una salud óptima evitando los riesgos ambientales específicos para ese genotipo.

Genética en medicina

La base de ciencia de la genética es un conjunto de principios de la herencia, descubiertos a mediados del siglo XIX por un monje agustino llamado Gregor Mendel. Estos principios dan lugar a patrones característicos de herencia de los **alelos** (versiones distintas de los genes), dependiendo de si el alelo inusual es dominante o recesivo con respecto al alelo común o natural. Dentro de una población pueden existir múltiples alelos distintos de un gen, de los que sólo algunos causan una enfermedad. El descubrimiento del patrón de herencia del alelo de una enfermedad resulta crucial para predecir el riesgo que tiene una pareja de engendrar un hijo afectado. Por tanto, en su primera visita al médico se suele construir un árbol genealógico.

Existen numerosas razones por las que los genes se expresan de forma distinta según el sexo, pero la más importante desde el punto de vista genético se asocia a la presencia de un único cromosoma X en los varones. La mayor parte de las enfermedades hereditarias relacionadas con el sexo se deben a la expresión de alelos recesivos situados en el cromosoma X de los hombres.

Las enfermedades genéticas se pueden clasificar en tres categorías principales: **monogénicas**, **cromosómicas** y **multifactoriales**. La mayor parte de los defectos monogénicos se manifiestan tras el nacimiento, y son responsables de entre el 6 y el 9% de la **morbimortalidad** temprana. A principios del siglo XX, Archibald Garrod acuñó el término “**errores congénitos del metabolismo**” para describir trastornos hereditarios del funcionamiento normal del organismo. Si los consideramos de forma individual, todos son infrecuentes, pero, en su conjunto, los 350 errores congénitos del metabolismo que se han descubierto suponen el 10% de todos los trastornos monogénicos conocidos.

Dado que los cromosomas contienen una media de unos 1.000 genes, la ausencia o el exceso de cromosomas causan graves anomalías, la mayoría de las cuales son incompatibles con la vida. Los defectos cromosómicos pueden provocar importantes alteraciones fisiológicas, y la mayor

parte son incompatibles incluso con la supervivencia prenatal. Estos trastornos dan cuenta de más del 50% de las muertes durante el primer trimestre del embarazo, y de aproximadamente el 2,5% de las muertes durante la infancia.

Los “rasgos multifactoriales” se deben a la acción conjunta de varios genes, así como de factores ambientales. Resultan de vital importancia, puesto que en este grupo se incluyen la mayor parte de las **enfermedades comunes durante la edad adulta**. Suponen alrededor del 30% de las enfermedades de la infancia, y en la madurez y la vejez desempeñan un papel fundamental en las enfermedades comunes por las que mueren la mayor parte de las personas.

Aplicaciones de la genética

Si dos genes se sitúan al lado en el mismo cromosoma, se dice que están “**ligados genéticamente**”. Si uno de ellos es el gen de una enfermedad pero no resulta fácil detectarlo, mientras que sí se puede localizar el gen contiguo, entonces los alelos de este último se pueden usar como marcadores del alelo de la enfermedad. Este método permite llevar a cabo evaluaciones prenatales, tomar decisiones fundamentadas sobre el embarazo, seleccionar embriones fecundados *in vitro* y realizar diagnósticos presintomáticos.

Las enfermedades genéticas difieren entre los grupos étnicos, pero el término “**polimorfismo**” hace referencia a variantes genéticas comunes en una población y sin consecuencias relevantes para la salud, como los grupos sanguíneos. El concepto de polimorfismo resulta de especial importancia para las transfusiones sanguíneas y el trasplante de órganos.

La **mutación** del DNA implica una serie de cambios que pueden deberse, por ejemplo, a la exposición a rayos X. Existen mecanismos de reparación que corrigen algunos tipos de cambio, pero algunas veces se crean alelos nuevos en las **células germinales**, y éstos pueden transmitirse a la descendencia. Los daños que se producen en el DNA de las células somáticas pueden provocar **cáncer**, cuando una célula comienza a proliferar de forma descontrolada. Algunas familias poseen una tendencia hereditaria a padecer cáncer, por lo que resulta necesario que dispongan de asistencia especial.

Es posible que un sistema inmunitario sano elimine varios miles de células potencialmente malignas cada día, además de deshacerse de microorganismos infecciosos. La maduración del sistema inmunitario se asocia con una reordenación única del material genético, y la **inmunogenética** se ocupa de su estudio.

El estudio de los cromosomas, conocido como **citogenética**, se basa en el examen microscópico de las células, y proporciona una visión general del genoma del paciente. Por el contrario, en el ámbito de la **genética molecular**, las pruebas se dirigen a uno o uno o varios alelos específicos de la enfermedad. El enfoque molecular recibió un enorme impulso a finales del milenio gracias al mapeo detallado del genoma humano.

La aplicación actual de la genética a la salud humana resulta compleja. Dado que se centra en la reproducción, puede ir en contra de ciertas convicciones sociales, religiosas y éticas profundamente arraigadas, que a menudo varían según la cultura. Por tanto, cuando traten asuntos genéticos, los médicos tienen que ser extremadamente conscientes en todo momento de que es posible que ofendan al paciente, y deben adoptar medidas para evitar tal situación.