



## GENÉTICA Y HERENCIA ESTUDIAR LOS GENES PARA PREVENIR UNA DISCAPACIDAD

En los últimos años nuestra sociedad ha sido testigo de una verdadera revolución científica en el campo de la genética. La posibilidad de realizar novedosos estudios a los pacientes permite identificar precozmente alteraciones genéticas que causan algún tipo de discapacidad. Los avances en la genética molecular permiten ir más allá del diagnóstico de las alteraciones numéricas o estructurales. A través de ellos, hoy día, es posible diagnosticar afecciones genéticas tomando en cuenta la secuencia de bases del ADN. Estos estudios se llevan a cabo cuando existen criterios de riesgo de patologías genéticas como es el caso de mujeres embarazadas en edades avanzadas o cuando ya se ha tenido algún hijo anterior con problemas genéticos o antecedentes familiares.

La genética es la parte de la biología que se dedica al estudio de la herencia y de todo lo relacionado con ella. La apariencia de una persona, su estatura, color de pelo, de piel o de los ojos son características determinadas por los genes. Estos son los 'manuales de instrucción' para crear unos componentes llamados proteínas que se combinan de muchas maneras para crear todas las partes de nuestro cuerpo. Estas proteínas también ayudan a crear características únicas del cuerpo llamadas rasgos, ya que aunque el genoma humano en su mayor parte es el mismo en todas las personas, existen pequeñas diferencias. Estas variaciones genéticas son minúsculas, ya que tan sólo ocupan algo menos del uno por ciento de materia genética (ADN) en cada persona, pero suficientes para crear diferencias en las apariencias y estados de salud de las personas. Estas diferencias generalmente se heredan, por ello, cuando se dice que una persona tiene un 'riesgo genético' significa que ésta ha heredado la tendencia a desarrollar cierta patología. Pero hay que tener en cuenta que los genes no son las únicas influencias, porque existen otros factores muy importantes a la hora de desarrollar una patología como son la alimentación, el ejercicio físico o el estilo de vida.

Aunque también es posible que un rasgo hereditario anormal no acarree consecuencias en la salud ni en el bienestar de una persona.

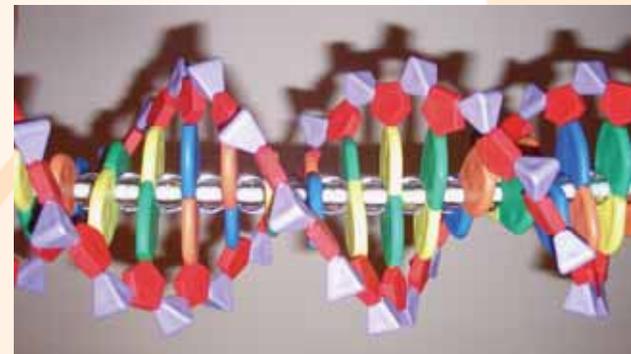
El Genoma Humano es la secuencia completa de ADN de un ser humano y está formado por aproximadamente 30.000 genes que determinan el crecimiento, el desarrollo y el funcionamiento de nuestros sistemas físicos y bioquímicos.



## EL ESTUDIO DE LA HERENCIA

Una patología genética es una situación causada por una mutación en un gen, lo que interfiere generalmente en la producción corporal de una proteína. Los genes están compuestos de una sustancia química, el ácido desoxirribonucleico, conocido por todos como ADN, formado por tiras de sustancias químicas que forman el 'anteproyecto' de los códigos para las miles de proteínas que nuestro cuerpo utiliza para formar las estructuras celulares y realizar las funciones de nuestras células. El ADN se almacena en cordones llamados cromosomas ubicados generalmente en el núcleo de cada célula en el cuerpo. Las copias finales del código de las proteínas las porta en realidad el ARN (ácido ribonucleico), una sustancia química emparentada muy de cerca con el ADN. En su núcleo, la célula convierte el ADN en ARN. Cada código de ARN sale entonces del núcleo de la célula y se convierte en el manual de instrucciones para la fabricación de una proteína fuera del núcleo.

Los efectos de una mutación en el ADN de una persona depende de muchos factores, entre ellos, exactamente la forma en que la mutación afecta a la proteína final y cómo de crucial sea esa proteína en el cuerpo. Las funciones de las proteínas incluyen enviar o recibir señales de las células y dan lugar a funciones como la contracción muscular, la digestión y el metabolismo de los alimentos, la regulación de la presión arterial y de la temperatura, así como el ver, oír, pensar y sentir. Las proteínas involucradas en las patologías genéticas, como por ejemplo la distrofia muscular, se encuentran presentes normalmente en las células nerviosas o musculares, y éstas afectan a la forma en que una célula nerviosa recibe o transmite señales a las otras células, incluso en las células musculares. Al presentarse mutaciones de los genes de estas proteínas nerviosas y musculares, su pérdida o anomalías, causan enfermedades neuromusculares genéticas.



El conocimiento de la secuencia completa del genoma humano es una potente herramienta para la investigación en biomedicina y genética clínica.

## LA REVOLUCIÓN GENÉTICA

El Proyecto Genoma Humano fue fundado en 1990 por el Departamento de Energía y los Institutos de la Salud de los Estados Unidos, con un plazo de realización de 15 años. El objetivo de esta iniciativa era determinar las posiciones relativas de todos los compuestos orgánicos denominados nucleótidos e identificar los genes presentes en él. El Genoma Humano es la secuencia completa de ADN de un ser humano y está formado por aproximadamente 30.000 genes que determinan el crecimiento, el desarrollo y el funcionamiento de nuestros sistemas físicos y bioquímicos. Éstos se encuentran distribuidos en 46 cromosomas (23 pares) dentro de nuestras células. Los pares del 1 al 22 son iguales en hombres y mujeres y se conocen como autosomas. El par número 23 está compuesto por los cromosomas que determinan el sexo. Las mujeres tienen dos cromosomas X y los hombres un cromosoma X y un cromosoma Y.

El conocimiento de la secuencia completa del genoma humano es una potente herramienta para la investigación en biomedicina y genética clínica. Así se potencia el avance en el conocimiento de la patogenia, es decir, la parte de la medicina que estudia el origen y el desarrollo de las enfermedades, y el desarrollo de nuevos tratamientos y de mejores diagnósticos. No obstante, el conocimiento de la secuencia del genoma es tan sólo un primer paso para la comprensión, en última instancia, de su fenotipo, es decir, de su carácter hereditario.

En el año 2003, los científicos que participaron en el proyecto Genoma Humano completaron la secuencia de las casi 3.000 millones de 'letras' que encierran las ins-

trucciones genéticas humanas. Gracias a proyectos de investigación como éste, se ha conseguido identificar los genes que causan algunas de estas patologías lo que puede ser un primer paso hacia el desarrollo de tratamientos científicos, como nuevos medicamentos o terapias con genes, en las que se utiliza un gen sano para reemplazar uno ausente o defectuoso. De esta forma, saber más sobre nuestra constitución genética seguramente permitirá desarrollar también un método más individualizado de medicina preventiva.

Entre los hallazgos de este grupo de científicos se identificaron mutaciones genéticas específicas responsables de la fibrosis quística, la acondroplasia, la neurofibromatosis, la retinitis pigmentosa o el cáncer de mama, entre otros. Además, se descubrió el responsable de la forma hereditaria de retraso mental más común, el síndrome de X-frágil.

Hasta el momento, los investigadores pueden establecer una relación entre determinados genes y patologías de dos maneras diferentes, bien estudiando la patología o bien estudiando los genes. En el primer caso, se pide a miembros de una familia que participen en un estudio genético, para que así los investigadores busquen una variación genética o combinación de variaciones genéticas que sólo se presentan en personas que tienen cierta enfermedad, y no en miembros de la familia que no la padecen. En el segundo caso, las investigaciones con animales de laboratorio han aportado mucha información básica que conduce a los científicos a sospechar que ciertos genes, y las proteínas que producen, pueden estar ligados a una enfermedad en particular. Generalmente, las variaciones genéticas no causan enfermedades por sí mismas. Las enfermedades complejas que afectan a millones de personas son causadas por variaciones en muchos genes diferentes.

## TIPOS DE ENFERMEDADES GENÉTICAS

Casi todas las patologías tienen un componente genético, pero la importancia de ese componente varía según los casos. Conocer el modo en el que se hereda puede ayudar a determinar cómo se transmite a los hijos. Los riesgos de tener un bebé con un defecto congénito debido a una anomalía genética pueden aumentar cuando los padres tienen otro hijo con un trastorno genético o existen antecedentes familiares. Otra de las situaciones de riesgo se presenta cuando uno de los padres tiene una anomalía cromosómica.

En la actualidad se conocen diversos tipos de patologías genéticas. Las más comunes son las anomalías cromosómicas, los defectos de un único gen, los problemas multifactoriales y los problemas teratogénicos, es decir, que producen malformación congénita. Ninguno de ellos, sin información e investigación genética, podría tratarse ni determinar sus consecuencias.

### Anomalías cromosómicas

Aunque pueden ser hereditarias, las anomalías cromosómicas en ocasiones aparecen sin que haya antecedentes familiares. Los problemas cromosómicos más frecuentes son:

- **Aneuploidia**, en la que la cantidad de cromosomas es superior o inferior a la normal. Aquí se encuadran patologías como el síndrome de Down o el menos conocido síndrome de Turner.
- **Delección**, donde falta parte de un cromosoma o parte del código de ADN.
- **Inversión**, en la que un cromosoma se rompe y la parte del cromosoma que se desprende se invierte y se vuelve a insertar.
- **Translocación**, donde los genes dentro de los cromosomas se reordenan, produciendo un resultado genético completamente diferente.
- **Mosaicismo**, es la presencia de dos o más patrones cromosómicos en las células de un individuo, que origina dos o más líneas celulares.

### Defectos de un único gen

En estos trastornos, que normalmente tienen mayores riesgos de ser heredados, un solo gen es responsable de la anomalía. También conocidos como trastornos hereditarios mendelianos, pueden ser de tipo:

- **Dominante**. Se produce una anomalía cuando sólo uno de los genes de uno de los progenitores no es

normal. Si el padre tiene un trastorno, el bebé tiene un 50 por ciento de posibilidades de heredarlo. Algunos de los ejemplos de este tipo de patologías genéticas son la acondroplasia –desarrollo imperfecto de los huesos que causa problemas de crecimiento– o el síndrome de Marfan –trastorno del tejido conectivo que provoca extremidades largas y defectos cardíacos–.

- **Recesivo**. En este caso sólo se produce una anomalía cuando ambos padres tienen genes anormales. De esta forma, el bebé tiene un 25 por ciento de posibilidades de desarrollar el trastorno. Esto ocurre en el caso de la fibrosis quística –trastorno que produce exceso de mucus en los pulmones y problemas en la función pancreática y la absorción de los alimentos–, en la anemia drepanocítica –trastorno que produce glóbulos rojos anormales–, o en la enfermedad de Tay Sachs –trastorno hereditario que produce la degeneración progresiva del sistema nervioso central–.
- **Trastorno ligado al cromosoma X**. En este caso, el género masculino es el principal afectado. La distrofia muscular de Duchenne –enfermedad de debilidad y desgaste muscular– y la hemofilia –trastorno hemorrágico causado por bajos niveles o ausencia de una proteína de la sangre que es esencial para la coagulación– son algunos ejemplos de patologías de este tipo.

### Problemas multifactoriales

Éstos se refieren a la interacción entre el ambiente y los demás factores inherentes al individuo que predisponen a diferentes patologías. Algunos defectos congénitos no siguen el patrón de un único gen ni de anomalía cromosómica, sino que se deben a varios problemas o al efecto combinado de los genes y el ambiente. Es difícil predecir la herencia de anomalías causadas por factores múltiples. Algunos ejemplos son los problemas cardíacos, el paladar hendido y las anomalías del tubo neural que afectan a la columna o al cerebro.

### Problemas teratogénicos

Muchos defectos congénitos se producen durante el primer trimestre del embarazo, es decir, cuando los órganos están en formación. Entre los más conocidos destacan algunos medicamentos, el alcohol, la exposición a altos niveles de radiación, el plomo o determinadas infecciones.

## FACTORES DETERMINANTES

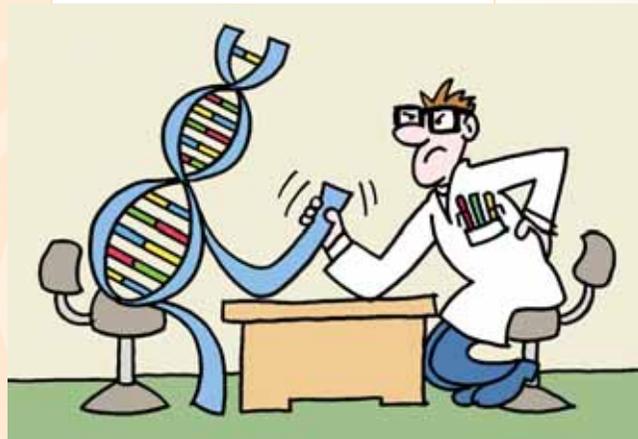
La herencia juega un papel fundamental como factor determinante de la gran mayoría de las causas de discapacidad intelectual, con un porcentaje aproximado del 30 por ciento sobre todas las causas globales. Entre ellas se encuentra el síndrome de Down, cuyo cromosoma extra del par 21 es responsable de las alteraciones de tipo morfológico, bioquímico y funcional que se producen en diversos órganos, especialmente en el cerebro, influyendo sobre el aprendizaje y la conducta de las personas afectadas.

### DIAGNÓSTICO GENÉTICO PREIMPLANTATORIO

El Diagnóstico genético preimplantatorio (DGP) es una opción de diagnóstico temprano para parejas con alto riesgo de descendencia con patologías genéticas. Los resultados que se obtienen con este estudio, concluyentes y precisos, se pueden comparar con los obtenidos mediante los estudios genéticos del embarazo. La diferencia es que el DGP no implica un riesgo para el embarazo, dado que aún éste no se ha producido, lo que permite evitar la interrupción electiva del embarazo ante la presencia de afectación fetal.

### ¿A QUIENES ESTÁ DESTINADO EL DGP?

- ✓ Edad materna avanzada.
- ✓ Antecedentes de infertilidad sin causa aparente.
- ✓ Hijo previo con patología genética.
- ✓ Antecedentes de algún familiar de patología genética.
- ✓ Antecedentes de pérdidas fetales o abortos espontáneos sin causa aparente.



Más de siete millones y medio de niños nacen cada año con malformaciones genéticas o congénitas graves en todo el mundo. El 90 por ciento de éstos nacen en países de ingresos medios o bajos. Según los investigadores, resulta difícil reunir datos precisos sobre la prevalencia, sobre todo en los países en desarrollo, debido a la gran diversidad de enfermedades y a que muchos de los casos no llegan a diagnosticarse. En el mundo desarrollado, los trastornos genéticos y congénitos son la segunda causa más frecuente de mortalidad infantil.

Informes esperanzadores de la OMS indican que algunas de las enfermedades genéticas más

El autismo es otro ejemplo de enfermedad genética. Según un estudio, una mutación del gen 'met' puede llegar a incrementar el riesgo de sufrir este trastorno. Pero la genética no sólo es una referencia en la discapacidad intelectual sino también en la física. Un ejemplo de ello lo encontramos en la fibrosis quística, la enfermedad genética más común en la raza blanca.

La amplia difusión de la genética y el avance en sus diferentes metodologías, permiten actualmente a las parejas de alto riesgo prevenir el nacimiento de hijos con patologías hereditarias. Aproximadamente entre un dos y un cuatro por ciento de todos los recién nacidos vivos presentan algún problema de nacimiento. Por ello, los médicos recomiendan lo que se conoce con el nombre de 'consejo genético' que consiste en proporcionar información detallada sobre el riesgo de que ocurra o se repita una enfermedad genética en una familia. Éste se realiza mediante la elaboración de una cuidadosa historia clínica y de un árbol genealógico.

Según un informe realizado por la Organización Mundial de la Salud (OMS), las patologías genéticas presentan diversa gravedad, desde las que son mortales antes del nacimiento hasta las que requieren un tratamiento continuado y pueden manifestarse en cualquier etapa de la vida. Ahora bien, las que se manifiestan ya en el momento del nacimiento son especialmente graves, pues pueden provocar una muerte prematura.

comunes como son las talasemias, fibrosis quística, hemofilia o fenilcetonuria, pueden manejarse con notable éxito. Los tratamientos eficaces redundan no sólo en una mayor esperanza de vida, sino también en una mayor calidad de la misma. Tratamiento y prevención son complementarios y permiten reducir el gasto sanitario. Asimismo, se confía en que la concesión por las autoridades nacionales de la denominación de medicamento 'huérfano' para tratamientos de enfermedades raras, como por ejemplo las distrofias musculares o la enfermedad de Huntington, fomentará iniciativas encaminadas a promover el desarrollo de medicamentos apropiados y reportará beneficios terapéuticos a los pacientes.

La eficacia de las estrategias preventivas contra las enfermedades genéticas ha quedado demostrada en países como Chipre, Grecia e Italia, donde la mayoría de las parejas en riesgo de un tipo de anemia hemolítica hereditaria son identificadas con antelación suficiente para poder ofrecerles un diagnóstico precoz en las primeras fases del embarazo, y la mayoría de ellas se sirven de este diagnóstico y tienen hijos sanos. Asimismo, la OMS afirma que es necesario respaldar este tipo de programas mediante la educación social y mediante organismos reguladores a fin de capacitar a los individuos para que tomen decisiones informadas y velar por que las personas no sufran discriminación como consecuencia de los resultados de las pruebas.

Hoy, el desarrollo científico en el campo de la genética ofrece una amplia gama de posibilidades para la prevención. La búsqueda de métodos para el perfeccionamiento de la descendencia y evitar el riesgo genético también ha entrado en el campo de la inseminación artificial donde se acude a donantes, tanto de espermatozoides como de óvulos para la fecundación *in vitro*.

Consideración especial merece la amniocentesis, ya que permite tomar una muestra de líquido amniótico y poder realizar una amplia gama de investigaciones sobre el estado de salud del feto y complicaciones como las anomalías cromosómicas, los trastornos metabólicos, los defectos del tubo neu-

ral, las hemoglobinopatías y los trastornos ligados al cromosoma X. El inconveniente de esta técnica está en que es un proceder invasivo, aunque no se emplea de rutina, sino basado en criterios de riesgo; permite, además, el estudio citoquímico y virológico del líquido amniótico.



### ¿QUÉ ES EL ASESORAMIENTO GENÉTICO?

El asesoramiento genético ayuda a las personas a identificar y a entender qué rasgos pueden transmitir a sus hijos y la probabilidad de que así ocurra. El asesor es un profesional de la salud especializado que trabaja con personas o familias que corren el riesgo de tener una enfermedad hereditaria o un embarazo anormal. Por ello este tipo de consultas resulta interesante para:

- ✓ Mujeres embarazadas o que tienen pensado quedar embarazadas después de los 35 años.
- ✓ Parejas que ya han tenido un hijo con enfermedad mental, un trastorno hereditario o un defecto de nacimiento.
- ✓ Parejas cuyos bebés padecen una enfermedad genética diagnosticada mediante una prueba neonatal de rutina.
- ✓ Mujeres que han tenido tres o más abortos espontáneos o bebés que murieron al poco tiempo de nacer.
- ✓ Hombres y mujeres que estén preocupados por que su trabajo, estilo de vida o historia clínica pueda representar un riesgo para un embarazo actual o futuro.
- ✓ Parejas formadas por primos directos o parientes de sangre cercanos.
- ✓ Mujeres embarazadas a las que se les ha confirmado que su embarazo podría tener un riesgo elevado de complicaciones o defectos congénitos.



La OMS recomienda que el personal de los servicios de genética médica esté integrado por médicos de atención primaria con formación básica orientada a problemas concretos en genética aplicada.

## LA IMPORTANCIA DE LA ATENCIÓN PRIMARIA

El Informe realizado por la OMS sobre el control de enfermedades genéticas indica que la prestación de servicios genéticos debería estar integrada en todos los niveles de la atención sanitaria. De esta forma, el paciente se beneficiaría plenamente de los recursos existentes y se maximizaría su eficiencia. La educación de la sociedad sobre genética, el registro y posterior estudio de los antecedentes familiares en todos los contactos de los pacientes con el sistema sanitario, el asesoramiento genético prematrimonial y el fomento de la reproducción a edades maternas óptimas son algunos ejemplos de intervenciones emprendidas por la OMS. Asimismo, recomienda que el personal de los servicios de genética médica esté integrado por médicos de atención primaria con formación básica orientada a problemas concretos en genética aplicada.

Una medida necesaria y factible a nivel mundial es la integración del asesoramiento genético básico en la atención primaria, esencial para proteger la autonomía del individuo y la pareja, así como para hacer realidad su derecho a disponer de información completa sobre un posible trastorno y las soluciones existentes. Según las instituciones sanitarias, este asesoramiento genético debe hacerse teniendo en

cuenta los valores culturales, religiosos y éticos del individuo o la pareja. El principal objetivo es que los individuos con riesgos genéticos estén capacitados para tomar sus propias decisiones, informados de acuerdo con sus propios valores, y ofrecer los medios que posibiliten esas decisiones. Un aspecto fundamental de ese asesoramiento es su carácter educativo, voluntario y no prescriptivo.

En este sentido, la OMS reclama una mayor concienciación tanto sobre las patologías genéticas como de conocimientos suficientes sobre el impacto de los genes en la salud, ya que esta falta de sensibilización supone un obstáculo para la aplicación de programas de control eficaces. Por ello, la educación genética es una base indispensable para instaurar programas de control de enfermedades genéticas y trastornos congénitos. En general, según los expertos, es preciso que los países mejoren la información y la sensibilización de la sociedad en materia de genética. Así, desde la OMS se recomienda que todos los cursos de educación y formación médica abarquen la genética e incluyan módulos sobre el asesoramiento genético, la aplicación de la genética a la salud pública y los aspectos éticos, jurídicos y sociales relacionados. ●