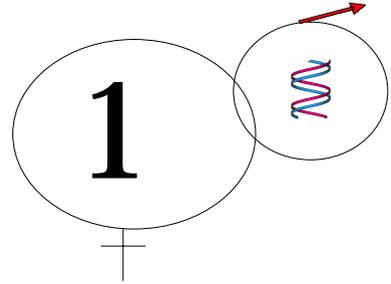


INTRODUCCIÓN

Araceli Lantigua Cruz



Mencionar la relación de hechos históricos que han confluído desde el redescubrimiento de las leyes de Mendel hasta nuestros días, requeriría de largas horas de búsqueda. Cada aporte científico ha sido un importante eslabón en esta larga cadena que nos lleva desde la Genética General hasta la Genética Clínica actual y que sin dudas ha tenido un impacto impresionante en las Ciencias Médicas.

En este primer capítulo exponemos un cuadro que menciona apenas pinceladas sobre hechos relevantes que han dejado una impronta en el desarrollo actual de las disciplinas de las Genética Humana, Médica y Clínica.

ANTECEDENTES

Es práctica habitual comenzar los recuentos sobre la historia de la Genética con los trabajos de Mendel a mediados del siglo XIX y su redescubrimiento en los inicios del siglo XX. Sin embargo, observaciones sobre la herencia biológica en humanos habían sido realizadas desde el siglo XVII, aunque no tuvieron ni el significado ni la trascendencia de los trabajos de Mendel, pues el estudio de la Genética Humana presenta cierto grado de complejidad. Estos intentos pioneros estuvieron mejor encaminados ya a principios del siglo XIX. Como muestra de ello se mencionan los siguientes.

En el año 1814 Joseph Adams, médico inglés, publicó un libro en el que se destacan las siguientes observaciones:

1. Diferencias entre congénito, familiar y condiciones hereditarias.
2. Las enfermedades hereditarias no están presentes al nacimiento sino que se manifiestan por si mismas a diferentes edades.
3. Hay predisposiciones para enfermedades que determinan que estas solo se manifiesten bajo la influencia de factores ambientales.

4. La reproducción de personas afectadas puede estar disminuida y propuso establecer registros de familias con enfermedades hereditarias.

Qué no hubiera hecho este científico con la automatización actual de datos.

El profesor alemán de medicina C. F. Nasse hizo el reconocimiento en el año 1820 de la transmisión de la hemofilia a través de mujeres.

Debe tenerse presente que en el siglo XIX el nivel de reconocimiento de una enfermedad genética en el humano se basaba solamente en el análisis clínico de los signos y síntomas de enfermedades, el reconocimiento del carácter familiar y la historia de la enfermedad, en especial la edad de comienzo de los primeros síntomas.

Sin embargo, Mendel hizo sus experimentos con guisantes de líneas puras lo cual le permitió llegar a sus trascendentales conclusiones. Estas no fueron comprendidas por las limitaciones de conocimientos del momento.

Durante las últimas décadas del siglo XIX se producen algunos descubrimientos importantes. En 1875 Hertwig observó la fertilización animal y la continuidad de células nucleadas. Cinco años después Fleming observa y descubre las cromátidas hermanas de los cromosomas en la mitosis. Ya en 1883, von Beneden establece la regularidad de los cromosomas en los núcleos de células hijas. Y para 1888 Boveri establece la individualidad de cada par cromosómico y en ese mismo año Waldeyer utiliza el término cromosoma (cuerpo que toma color) por las características de tinción de estas estructuras celulares. También para ese año habían culminados los estudios sobre la mitosis. Todos estos acontecimientos hicieron posible la rápida aceptación de los trabajos de Mendel cuando fueron redescubiertos en los albores del siglo XX.

A partir del redescubrimiento de las leyes de Mendel comienzan a emerger nuevos conocimientos sobre la genética de caracteres humanos que vertiginosamente finalizaron el siglo XX con el proyecto Genoma Humano.

En el año 1902 Archibald Garrod publicó un trabajo titulado "La incidencia de la alcaptonuria: Un estudio en individualidad química". Con este trabajo se da inicio al análisis de las leyes de Mendel en humanos e hizo las siguientes observaciones:

1. Una persona tiene o no alcaptonuria, son dos alternativas claras.
2. El defecto metabólico está presente desde el nacimiento.
3. Se observa en hermanos, no en los padres.
4. Los padres con frecuencia son primos hermanos.
5. Existen, además de la alcaptonuria, otros defectos de este tipo, como el albinismo que puede estar en esta categoría.

En el año 1900 Landesteiner descubre el sistema de grupos sanguíneos ABO y en 1911 se comprueba su herencia mendeliana.

En 1908, el matemático inglés Hardy y el médico alemán Weinberg al mismo tiempo fundamentan la ley de la distribución de los genes en las poblaciones humanas, conocida actualmente como Ley de Hardy Weinberg.

En 1924 Bernstein demuestra que los caracteres A, B y O están determinados por genes de un mismo locus o alelos múltiples

Entre los años 1910 y 1930 los resultados de investigaciones genéticas en la mosca de la fruta (*Drosophila melanogaster*) aportan nuevos e importantes conocimientos como ligamiento, no disyunción, tasa de mutaciones.

Aparecen al estudiar la herencia en el humano conceptos como pleiotropía del gen, heterogeneidad genética y variación en la expresión de los genes.

Las preguntas a partir de ¿qué se considera raro? y ¿por qué es raro? han sido el eje central de los descubrimientos genéticos en el humano.

La Genética Humana se inicia con la alcaptonuria y se define como tal porque estudia rasgos que se distinguen como variaciones normales del desarrollo, pero es muy difícil delimitar el momento en que surge la Genética Médica aunque para algunos historiadores fue a partir de 1950 cuando se unen a los conocimientos anteriores la epidemiología genética y se investiga la prevalencia de enfermedades genéticas, su modo de herencia, heterogeneidad y tasa de mutación.

Los avances en áreas especializadas como la citogenética, la genética bioquímica y molecular y la aplicación de estos conocimientos al diagnóstico y cuidado del enfermo promueven la aparición de la Genética Clínica.

La citogenética se hace fuerte en la Genética Médica a partir del año 1959 pero es bueno señalar que la historia de este campo de desarrollo técnico de la genética se ha dividido en cinco periodos:

- 1882-1959 cuando se descubre el número correcto de cromosomas humanos, y se introducen elementos técnicos que permiten visualizar mejor la estructura de los cromosomas. En este periodo se inicia el descubrimiento de las aberraciones cromosómicas.
- 1956-1966 se considera el periodo de oro de la citogenética en el mismo se descubren nuevos tipos de aberraciones y se delinean síndromes cromosómicos.
- 1966-1969 se considera una etapa de receso en el desarrollo técnico de la citogenética.
- 1969-1977 se considera el periodo del desarrollo de técnicas de bandas y se produce el descubrimiento de nuevos síndromes cromosómicos.
- 1977 hasta nuestros días comienza la era de la citogenética molecular.

El año 1956 marca el inicio de la Genética Clínica ya que paralelo al desarrollo de la citogenética se producen nuevos descubrimientos de defectos metabólicos y se produce un importante avance en la Genética Bioquímica. Entre ellos se destaca el descubrimiento del defecto bioquímico de la sicklemia por Pauling y sus colaboradores en el año 1949.

En 1953 se produjo un hecho trascendental no sólo para la Genética sino para toda la Biología, cuando aparece el modelo molecular del ADN propuesto por Watson y Crick. A partir de ese momento el gen dejó de ser sólo una intuición para tomar materialidad en una molécula específica. Este trabajo, considerado por muchos, como la hipótesis más brillante de la Biología contemporánea, no sólo aportó el conocimiento sobre la estructura del ADN sino que además dejó demostrado fehacientemente que esta molécula era la portadora material de la información genética.

La última década del siglo XX ha desbordado la imaginación en recursos técnicos, automatización, nuevos conocimientos, nuevas posibilidades para personas afectadas, familiares y para la sociedad. La manipulación del Genoma Humano ha requerido incorporar a la Ética Médica principios Bioéticos, surgidos por la necesidad de tomar decisiones que no dañen la integridad de nuestra propia especie.

El futuro de las Genética Humana, Médica y Clínica es difícil de predecir. La incertidumbre sobre nuevos tratamiento y utilización de nuevos fármacos dirigidos a enfermos con genotipos específicos, bajo el control de las grandes industrias farmacéuticas, pone en peligro el principio ético de la justicia, pues los recursos financieros para la producción de estos fármacos es muy elevada y habría que preguntarse que personas con un tipo específico de defecto genético tendrían la posibilidad de ser tratados. ¿Qué nuevos recursos técnicos se inventarán? ¿Qué nuevos conocimientos surgirán? ¿Beneficiarán o perjudicarán esos nuevos conocimientos a las poblaciones del Tercer Mundo?

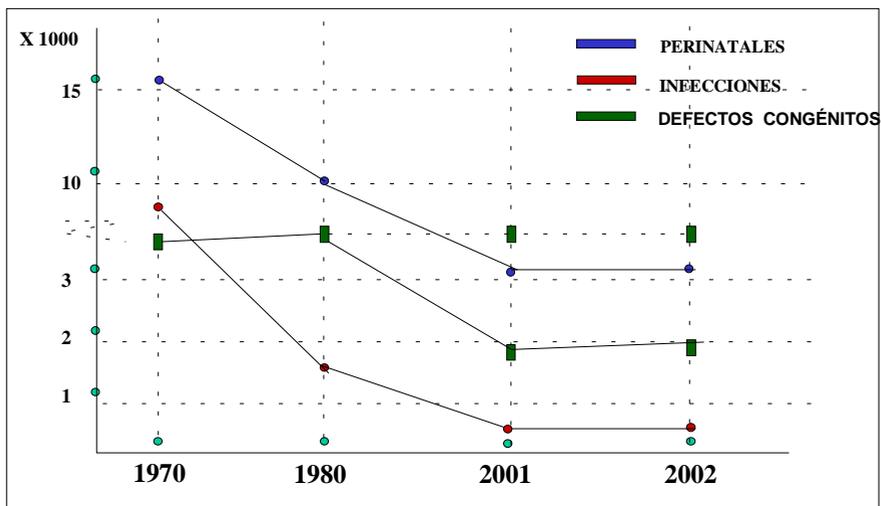
Una verdad se abre, para contribuir en lo adelante al desarrollo del Proyecto Genoma Humano, es necesario tener presente que el punto de partida de ahora en lo adelante es conocer la epidemiología de lo que es raro y tener el consentimiento de estudio de las personas afectadas a fin de dar la respuesta a ¿por qué es raro? y para eso se requiere del desarrollo de la Genética Comunitaria, que será el pilar del futuro desarrollo de las Genética Humana y Médica y que dará respuesta a las exigencias de diagnóstico, tratamiento, prevención y pronóstico que comprometen al desarrollo de la Genética Clínica. Las Ciencias Médicas no escapan a tan elevado volumen de información y de exigencias prácticas tanto a nivel preclínico como a nivel clínico. Es necesario prepararse para enfrentar un futuro insospechado en el campo de la Genética del siglo XXI y la repercusión que es de esperar en la atención médica.

LAS ENFERMEDADES GENÉTICAS

Los datos que ofrece la epidemiología de las enfermedades genéticas y defectos congénitos se caracterizan por su estabilidad en el tiempo en regiones específicas, Sus variaciones obedecen fundamentalmente a la edad del grupo poblacional que se estudie ya que muchos defectos genéticos se ponen de manifiesto a diferentes edades o causan mortalidad en diferentes periodos de la vida, pero la tendencia una vez realizados los estudios y conocida su epidemiología es a permanecer con prevalencias similares durante años. Solamente varían si se producen factores ambientales que cambien la tasa de nuevas mutaciones o por la ocurrencia de otros factores que pueden estudiarse en el capítulo 16; de ahí la importancia de los registros de enfermedades genéticas y de defectos genéticos ya recomendados por científicos desde el siglo XIX.

Ocurre con frecuencia que dentro de los indicadores de mortalidad infantil se miden los defectos congénitos, pero las frecuencias de estos, cuando hay otros factores ambientales que elevan las causas de mortalidad, impiden reconocer exactamente que las variaciones en las frecuencias de los defectos congénitos son casi constantes. Es por eso que cuando se trata en el tema de Salud, el análisis epidemiológico los defectos congénitos no alcanzan a identificarse como un problema principal cuando existen otros con frecuencia mucho más elevadas. Solamente después de resolver la prevención de la mortalidad a expensas de enfermedades infecciosas y perinatales y de disminuir la incidencia de éstas, es que los defectos congénitos manifiestan un aumento relativo de ellas que pueden incluso causar alarma.

Un ejemplo puede apreciarse en el gráfico en el que se analizan los tres primeros factores de mortalidad en Cuba en el primer año de vida desde el período de 1970 al 2002



Tanto los factores perinatales como las infecciones experimentaron una disminución gradual en el periodo 1970-1980 reflejo de acciones preventivas concretas. Si observamos la frecuencia de mortalidad por defectos congénitos en ese periodo observaremos que estas se mantuvieron constantes como era de esperar. A partir del año 1987 hasta el 2002 comenzaron a realizarse en Cuba medidas preventivas prenatales para la detección temprana de defectos congénitos y ofrecer a las parejas involucradas la opción de discontinuar la gestación. Con esta intervención y la incorporación de los servicios de Genética Clínica a todo el país, se ha logrado disminuir la tasa de mortalidad debida a defectos congénitos. Si no hubiese existido acción de prevención alguna, las frecuencias se hubieran mantenido similares a las experimentadas en los años anteriores. Nuestros indicadores de mortalidad infantil en el primer año de vida, exhiben tasas muy bajas a expensas de problemas perinatales y muchísimo menores por infecciones. Estas últimas en los dos últimos años, inferiores a la mortalidad causada por defectos congénitos.

Los defectos congénitos por si mismos pueden manifestar variaciones en las frecuencias al nacimiento porque sus causas no siempre son de etiología genética. Muchas veces son el resultado del efecto de un agente ambiental, es por eso que los registros de defectos congénitos ofrecen la posibilidad de tener el papel de vigilancia epidemiológica ya que permiten identificar con rapidez si existe algún agente físico químico o biológico que se encuentre actuando como teratógeno. La identificación de un fenómeno de este tipo ofrece la oportunidad de tomar las medidas preventivas pertinentes.

Por su parte las enfermedades genéticas obedecen a una serie de afectaciones del ADN que se pueden clasificar en tres grandes grupos atendiendo al tipo de defecto:

- Simples mutaciones que generalmente son hereditarias
- Anormalidades de los cromosomas que pueden ser diagnosticadas por el examen microscópico aplicando técnicas citogenéticas.
- Anormalidades de grupos de genes y el resultado de la interacción ambiental en ellos.

Cada una de estas alteraciones tienen sus peculiaridades al ser analizadas y diagnosticadas.

En los siguientes capítulos, los lectores interesados encontraran conocimientos e instrumentos que le permitirán su comprensión etiológica y la motivación hacia su diagnóstico, pronóstico, prevención y tratamientos.