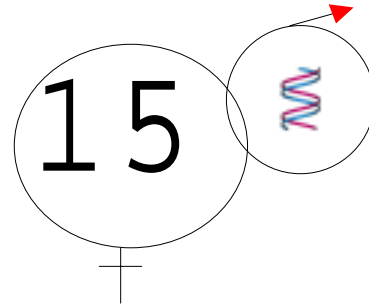


## LOS GENES EN LAS POBLACIONES HUMANAS

Araceli Lantigua Cruz



*Aunque la divulgación de la secuenciación de las bases que componen al Genoma Humano, no permite identificar diferencias biológicas entre la especie humana, que justifiquen diferenciaciones y marginaciones sociales, sí existen diferencias relacionadas con las frecuencias de alelos, las cuales explican variaciones entre estos, que expresando el mismo carácter, difieren en sus cualidades fenotípicas.*

*Así se definen las razas o grupos raciales mayores en caucásicos, negros y asiáticos, cada uno de los cuales tienen a su vez subgrupos.*

*Como ya hemos estudiado las bases de las diferencias entre los alelos surgen de las mutaciones..*

*La selección de mutaciones favorables, en respuesta a condiciones ambientales o a la probabilidad de sobrevivir de mutaciones neutrales o beneficiosas, junto con un grado de aislamiento reproductivo entre los grupos, marcan las diferencias genéticas entre las poblaciones.*

*A esto se añade el paso de los diferentes periodos vividos, como el glacial de hace 100 000 años, que impusieron grandes barreras naturales entre los grupos humanos existentes sobre la Tierra.*

*Con el tiempo cada grupo se subdividió en numerosas subpoblaciones a las que se les denomina grupos étnicos, con sus propias peculiaridades genéticas y ambientales. De ahí que existan tantas diferencias entre las frecuencias de los genes, al comparar, desde este punto de vista, a las poblaciones.*

*Por ejemplo, el alelo que expresa el grupo sanguíneo B, es común en asiáticos, pero esta ausente en la población aborígen americana; la enzima alcohol deshidrogenasa tiene tres loci: ADH1, ADH2, ADH3, la variante de la ADH2 es mucho más frecuente entre los japoneses (90%) que entre los europeos (15%).*

*Al análisis de cómo estudiar los genes en las poblaciones humanas está dirigido este capítulo.*

## LA GENÉTICA POBLACIONAL

La genética poblacional es el estudio de la distribución de los genes en las poblaciones y de cómo las frecuencias de los genes y de los genotipos se mantienen constantes o cambian.

La genética poblacional tiene mucho en común con la epidemiología, el estudio de factores genéticos y ambientales que determinan la frecuencia y distribución de enfermedades en las comunidades humanas.

Estas dos especialidades, la genética poblacional y la epidemiología, se fusionan en la genética epidemiológica que estudia, principalmente, aquellas enfermedades, en las que predomina la combinación de factores genéticos y ambientales, y que generalmente presentan patrones complejos de herencia entre los que se incluyen las enfermedades comunes del adulto.

Ley y factores que rigen la GENÉTICA POBLACIONAL:

- Ley de Hardy Weinberg
- Los factores principales que rompen este equilibrio.
- Las categorías en las que se basa el manejo del estudio de las poblaciones genéticas.

### Ley de Hardy- Weinberg

En 1908 un matemático inglés nombrado George Hardy y el médico alemán Wilhm Weinberg, formularon de forma independiente, la tesis que hoy se conoce como Ley de Hardy-Weinberg. Esta ley enuncia que los genotipos generados por dos o más alelos de un locus, se distribuyen en las poblaciones, en correspondencia con sus frecuencias, y que tanto las frecuencias de los alelos como las frecuencias de los genotipos generados por estos, se mantienen constantes de generación en generación. Esta constancia en dichas frecuencias, de generación en generación, se conoce como Ley de Hardy-Weinberg.

El equilibrio enunciado en la Ley de Hardy-Weinberg se mantiene:

- en poblaciones muy grandes,
- que se caractericen porque los matrimonios sean al azar,
- donde la tasa de mutaciones sea constante,
- y no existan factores de selección, ni de migración.

Para conocer las frecuencias de los alelos de un locus específico, así como las frecuencias de los genotipos que estos generan, es necesario realizar estudios que permitan llegar a este análisis. El primer paso es conocer la frecuencia con la que estos alelos se

expresan, a través de la identificación del fenotipo en cuestión, el tipo de herencia y la relación de expresión que existe entre estos alelos.

### ***Frecuencia fenotípica***

Determinar el número de individuos que expresan una cualidad del fenotipo en estudio, en relación con el total de individuos de la población problema, recibe el nombre de frecuencia fenotípica. Este dato se expresa, generalmente en porcentaje.

### ***Frecuencia genotípica***

A su vez, las veces en que aparecen cada uno de los genotipos generados por las combinaciones, dos a dos de los alelos involucrados en el locus en estudio, en relación con el total de genotipos (que será igual al total de individuos contemplados en el estudio), recibe la denominación de frecuencia genotípica. Los resultados de este análisis, se dan tanto en porcentaje como en proporción.

### ***Frecuencia génica***

El término frecuencia génica, se refiere al número de veces que un alelo, se encuentra presente en relación con el número total de alelos, de la población en estudio, para ese locus. Los resultados del análisis de la frecuencia génica, a diferencia de las anteriores, siempre se expresa en proporciones, y la suma de la frecuencia de cada alelo estudiado para ese locus será igual a uno.

En términos algebraicos y teniendo a las letras  $p$  y  $q$  como equivalentes a la frecuencia de dos alelos para un locus específico, lo aquí expresado significa que:

$$p + q = 1$$

Y también que las veces con las que sus combinaciones, dos a dos (por ser organismos diploides) o frecuencias genotípicas, se presenten en la población en estudio, teóricamente, serán igual al desarrollo de un binomio cuadrado perfecto:

$$(p + q)^2 = p^2 + 2pq + q^2$$

Donde  $p^2$  y  $q^2$  se corresponden con los genotipos homocigóticos y  $2pq$  con los genotipos heterocigóticos.

La Genética Poblacional, tiene varios enfoques para su estudio, uno de ellos es de interés médico, cuando al menos uno de los alelos que se estudia corresponde con una

mutación que produce una enfermedad genética, y el conocimiento tanto de la incidencia fenotípica del defecto como de la frecuencia génica del alelo mutado, así como de la frecuencia genotípica  $2pq$ , proporcionará datos de gran importancia y que, tanto las autoridades de Salud, como los médicos de asistencia y muy en especial los Genetistas Clínicos, deben tener presente para el manejo preventivo del defecto.

Otro de los enfoques es de interés genético, antropológico, biológico y también médico legal. Este tipo de enfoque está relacionado con los datos que proporcionan, las frecuencias de alelos producidos por mutaciones que no generan en su expresión, consecuencias médicas, sino más bien, variaciones genéticas representadas por las cualidades alternativas de los caracteres en estudio, y que, contribuyen a la diferenciación fenotípica de los individuos. Los marcadores genéticos estudiados en el Capítulo 14 son ejemplos de ellos.

### **Determinación de frecuencias fenotípicas, genotípicas y génicas entre dos alelos con dominancia completa**

Para los cálculos de las frecuencias fenotípicas, genotípicas y génicas entre alelos con relación de dominancia completa hemos seleccionado como marcador genético, al sistema de grupo sanguíneo Rh.

Protocolo de estudio:

Población hipotética: Ciego de Avila..

Muestra: 600 habitantes de la Ciudad.

Marcador genético: Sistema de grupos sanguíneos Rh.

Objetivos: calcular las frecuencias fenotípicas, genotípicas y génicas del sistema de grupos sanguíneos Rh.

Método de estudio fenotípico, análisis e interpretación de los resultados del pesquiasaje o tamizaje.

Población	Fenotipo	Genotipos
450	Rh +	DD Dd
150	Rh -	<u>dd</u>
600		

La hemoclasificación del sistema Rh, nos ha permitido identificar dos subgrupos poblacionales bien definidas: los individuos que presentan el antígeno Rh y que se clasifican como Rh +, y aquellos que no presentan el antígeno y que se clasifican como Rh -.

### Cálculo de la frecuencia fenotípica

Frecuencia fenotípica para los individuos Rh + de nuestro estudio:  $450/600 \cdot 100 = 75.0\%$

Frecuencia fenotípica para los individuos Rh - de nuestro estudio:  $150/600 \cdot 100 = 25.0\%$

### Cálculo de la frecuencia genotípica

Los fenotipos homocigóticos dominantes DD y los genotipos heterocigóticos Dd están todos contemplados entre los 450 individuos Rh+, sin embargo la frecuencia genotípica de los homocigóticos recesivos dd, coinciden con la frecuencia fenotípica de Rh -, entonces para conocer la frecuencia de los genotipos DD y Dd, ya que hay relación de dominancia completa necesitamos conocer antes las frecuencias génicas de los alelos D y d.

### Cálculo de las frecuencias génicas

Ya que la distribución de los alelos D y d en la población que estudiamos deben combinarse según el binomio cuadrado perfecto  $(p + q)^2 = p^2 + 2pq + q^2$ , entonces en nuestro estudio  $p = D$  y  $q = d$  y a su vez las frecuencias de los genotipos serán equivalentes a:

$p^2 + 2pq$  a los genotipos DD y Dd según la distribución de los gametos D y d en la población:

GAMETOS	D	d
D	DD	Dd
d	dD	dd

$$DD + 2Dd = Rh +$$

Entonces,  $q^2$  será igual a la frecuencia fenotípica y genotípica de los individuos Rh - que representan el 25 %, por lo tanto la frecuencia del alelo d puede ser determinada hallando la raíz cuadrada de la frecuencia fenotípica pero en proporción o sea dividiendo entre 100 (0.25)

$$q^2 = \sqrt{0.25} = q = 0.5 \text{ y esta será la frecuencia génica del alelo d,}$$

entonces si las frecuencias de  $p + q = 1$ , la frecuencia de  $p = 1 - q$ , y finalmente la frecuencia génica del alelo D será igual a 0.5 y las frecuencias de los genotipos DD y Dd se pueden calcular sustituyendo los valores de  $p=D= 0.5$  y los de  $q=d = 0.5$  en:

$p^2 + 2pq$  siendo el valor de los homocigóticos dominantes (DD) igual a  $(0.5)^2 = 0.25$  ó 25 % y los heterocigóticos (Dd) igual a  $2(p,q) = 2(0.5 \times 0.5) = 0.5$  ó 50 %.

### **Determinación de frecuencias fenotípicas, genotípicas y génicas entre dos alelos codominantes**

Para este caso utilizaremos otro grupo sanguíneo. Se trata del grupo MN y del locus con igual denominación. Los antígenos presentes, son también denominados M y N, y sus correspondientes anticuerpos, anti M y anti N.

Los fenotipos que se identifican por simple hemoclasificación, en este caso son tres: M, MN y N.

Un ejemplo de ello utilizando una población de 1419 personas sería:

Fenotipos y No.	Genotipos	Alelos y locus
M (392)	MM (392)	M y N
MN (707)	MN (707)	
N (320)	NN (320)	
1419	1419	

El fenotipo MN se presenta porque los alelos M y N son codominantes, o sea ambos alelos de un par se expresan en el estado heterocigótico igual que cuando están en el estado homocigótico.

La frecuencia fenotípica y genotípica. Cuando los alelos que se estudian son codominantes coinciden. En este caso serían:

Fenotipos	Genotipos	Frecuencias
M = $392 / 1419 \cdot 100 = 27.6$	MM = $392 / 1419 \cdot 100 = 27.6$	27.6 %
NM = $707 / 1419 \cdot 100 = 49.8$	NM = $707 / 1419 \cdot 100 = 49.8$	49.8%
N = $320 / 1419 \cdot 100 = 22.6$	NN = $320 / 1419 \cdot 100 = 22.6$	22.6 %

Las frecuencias génicas serán, de acuerdo con el concepto:

$$\text{Todos los genes M} = (392 \times 2 + 707) / 1419 \times 2 = 0.53$$

$$\text{Todos los genes N} = (320 \times 2 + 707) / 1419 \times 2 = 0.47$$

( Se tiene en cuenta que cada individuo posee dos alelos.)

Se cumple que la frecuencia génica de dos alelos en la población es igual a 1.

### **Determinación de frecuencias fenotípicas, genotípicas y génicas entre alelos múltiples**

El mejor ejemplo para la determinación de las frecuencias fenotípicas, genotípicas y génicas de alelos múltiples es el sistema de grupos sanguíneos ABO.

Al existir tres alelos para el locus ABO las posibilidades de combinaciones para estos alelos en la población se extienden al trinomio  $(p + q + r)^2 = p^2 + 2pq + q^2 + r^2 + 2pr + 2qr$ .

Si queremos determinar las frecuencias fenotípicas, genotípicas y génicas en una población de 180 personas y al aplicar la hemoclasificación encontramos una distribución como sigue:

	A	B	AB	O	TOTAL
Fenotipos	74	17	7	82	180
Frecuencia fenotípica	41.11%	9.44 %	3.89 %	44.89 %	
Genotipos	AA + AO	BB + BO	AB	OO	
Frecuencias genotípicas	$p^2 ; 2pr$	$q^2 ; 2qr.$	$2pq$	$r^2$	

En este caso para obtener las frecuencias genotípicas se requiere calcular antes las frecuencias génicas de los alelos p, q y r.

El análisis se inicia por el cálculo de la frecuencia génica de O

$$O = r^2 = 82 / 180 \quad r = \sqrt{82 / 180} \quad r = 0.67$$

Los individuos que tiene los grupos A y O en la población están representados por las combinaciones de los alelos p y r en el binomio

$$(p+r)^2 = p^2 + 2pr + r^2$$

Fenotipos
A
O

(74)
(82)

$$p+r = \sqrt{74 / 180 + 82 / 180}$$

$$p+r = 0.92$$

$$p = 1 - r$$

$$p = 0.92 - 0.67 \quad p = 0.25$$

Entonces si  $p + q + r = 1$

$$q = 1 - p - r \quad q = 1 - 0.25 - 0.675 \quad q = 0.080$$

Las frecuencias génicas de los alelos A, B y O, en la población estudiada de 180 individuos serán:

$$O = r = 0.67 \quad A = p = 0.25 \quad B = q = 0.08$$

Y las frecuencias genotípicas:



Genotipos	AA	AO	BB	BO	AB	OO
Frecuencias genotípicas	$p^2$	$2pr$	$q^2$	$2qr.$	$2pq$	$r^2$
	6.25 %	33.50 %	0.64 %	10.72 %	4.00%	44.89 %

¿Cómo sabemos si una población mantiene sus genes para un locus específico en equilibrio Hardy-Weinberg?

Supongamos que por una investigación previa que data de 20 años, hemos conocido que la frecuencia de los alelos para el sistema de grupos sanguíneos M, N fue de 0.53 para el alelo M y de 0.47 para el alelo N, y deseamos conocer si en esa población se mantienen las frecuencias génicas y genotípicas en equilibrio Hardy-Weinberg.

Si determinamos los grupos sanguíneos M y N en una población de 2000 sujetos, utilizando un test estadístico como el chi-cuadrado ( $X^2$ ) que nos permita establecer si existen o no diferencias significativas entre lo esperado y lo observado, conocer si realmente se mantiene el equilibrio.

Fenotipos	Número de individuos esperados siendo M = p = 0.53 y N = q = 0.47	Número observado Según nueva hemoclasificación
M	$p^2 \times 2000 = 562$	567
MN	$2pq \times 2000 = 996$	998
N	$q^2 \times 2000 = 442$	435
TOTAL	2000	2000

$X^2 = \sum [(O-E)^2 / E] = 0.158$  (No significativo para un grado de libertad). Entonces la población se mantiene en equilibrio Hardy-Weinberg para este marcador genético.

## FRECUENCIAS DE GENES Y GENOTIPOS DE GENES LIGADOS AL CROMOSOMA X

El cálculo en estos casos es relativamente sencillo debido al carácter hemicigótico del sexo masculino, para mutaciones no afectadas por fenómenos de selección.

Basta entonces conocer la incidencia del fenotipo en varones en los que hay solamente dos alternativas que corresponden a las frecuencias génicas de p y q. En las mujeres como pueden ser homocigóticas dominantes o recesivas y heterocigóticas la estimación de las frecuencias genotípicas se hará como corresponde a la distribución de

estos dos alelos según  $(p + q)^2 = p^2 + 2pq + q^2$ , sustituyendo en p y q los valores de frecuencias génicas estimadas a partir de los fenotipos de los varones.

Un buen ejemplo es la frecuencia de la ceguera para el color (mutación que se expresa como daltonismo y que individualiza muy bien el carácter en hombres) en una población. Supongamos que cada 1000 hombres, 80 sean daltónicos, la frecuencia génica de q será igual a 80 entre mil, o sea 0.08 y la de p de 0.92. Ya con las frecuencias génicas se pueden estimar las frecuencias genotípicas en las mujeres haciendo la sustitución pertinente según  $p^2 + 2pq + q^2$ .

## **FACTORES QUE PUEDEN ALTERAR EL EQUILIBRIO DE HARDY-WEINBERG EN UNA POBLACIÓN**

### **Matrimonios no al azar**

Cuando en una población grande los matrimonios son al azar los alelos pueden combinarse por la segregación de ellos en los gametos con igual probabilidad y esto permite una contribución de sus frecuencias en la población de forma aleatoria, sin embargo aun cuando las poblaciones sean suficientemente grandes, en ocasiones existen fenómenos sociales de estratificación según grupos raciales que interfieren con la selección azarosa de las parejas, por ejemplo la división entre negros y blancos. Por otra parte, en ocasiones la selección clasificada de las parejas por su inteligencia, forma y color del cabello, la estatura, algunas características conductuales, habilidades para la música o para el deporte o buscar pareja con características de defectos similares como ceguera, sordera o bajas tallas también interfieren en que los matrimonios no sean totalmente al azar y la distribución de los alelos en la población tampoco sea aleatoria, lo que no contribuye a mantener el equilibrio de Hardy-Weinberg en una población.

La consanguinidad es otro fenómeno que interfiere con la formación de parejas al azar, aun cuando se pueda suponer que toda pareja tiene al menos un ancestro común. La probabilidad de que un niño sea homocigótico para una enfermedad genética autosómica recesiva rara, es menor cuanto más alejada sea la relación de parentesco entre sus padres. La consanguinidad es un fenómeno presente en todas las poblaciones humanas. Las leyes de cada país prohíben los matrimonios entre familiares de primer y segundo grados y algunas religiones incluyen la prohibición matrimonios entre familiares de tercer grado.

Hay una tendencia a la disminución de estos tipos de matrimonios sobre todo en países desarrollados y en vías de desarrollo. Los matrimonios consanguíneos más frecuentes se producen entre primos hermanos, doble primos hermanos, medios primos hermanos.

La probabilidad de compartir genes similares es mayor en la medida en que la relación entre consanguíneos sea más cercana.

Muchas personas homocigóticas para mutaciones recesivas raras han heredado estas mutaciones de sus padres quienes tienen un ancestro común, sin embargo sólo la consanguinidad cuando es muy alta en una población afecta el equilibrio genético.

En la investigación clínico genética efectuada recientemente en nuestro país, se observó que la frecuencia de consanguinidad entre los padres de personas con retraso mental fue más alta en las regiones geográficas extremas de la nación, donde todavía existen grupos poblacionales más aislados en los que hay muy pocas variaciones de apellidos.

## **Mutaciones**

La presencia de nuevas mutaciones puede afectar el equilibrio de Hardy-Weinberg cuando la tasa de ellas aumenta por razones específicas.

La tasa de mutaciones de un locus se expresa como el número de nuevas mutaciones por locus por generación.

Una vía directa de estimar la tasa de mutaciones en una población es a través de la detección de la prevalencia al nacimiento de enfermedades genéticas autosómicas dominantes o ligadas al cromosoma X, ya que en estos casos el efecto de la mutación se detecta directamente por el fenotipo. Un ejemplo de estimación de la tasa de mutación con efecto dominante sería la de observar defectos tales como la acondroplasia en parejas que no presentan el fenotipo de esta forma de osteocondrodisplasia.

En el equilibrio genético de las poblaciones, estas mutaciones tienen diferentes posibilidades de repercusión.

- Que se pierdan inmediatamente por ser letales para las personas que las reciben, bien porque sean incompatibles con la vida o porque nunca puedan transmitirse a la siguiente generación.
- Que sobrevivan con pocas probabilidades de mantenerse de generación en generación.
- O que no sólo sobrevivan, sino que se transmitan de generación en generación, pudiendo incluso convertirse en un alelo predominante.

Todo depende de la aptitud reproductiva (fitness) de la persona afectada en términos de sobrevivir, de posibilidades de encontrar pareja y tener relaciones y de las posibilidades de fertilidad.

Factores como morir antes de la pubertad disminuyen la aptitud reproductiva para un genotipo específico, a la inversa un tratamiento médico puede incrementar la aptitud reproductiva de un genotipo particular. De igual forma el diagnóstico prenatal y la terminación selectiva de un embarazo disminuye la aptitud reproductiva de un genotipo particular.

### **Selección contra mutaciones dominantes**

La selección de un genotipo específico distorsiona el equilibrio de Hardy-Weinberg

En el caso de mutaciones autosómicas dominantes la selección actúa contra los genotipos en los cuales la mutación es severa, eliminándolas en una simple generación, en estos casos la presencia de la enfermedad es siempre el resultado de una nueva mutación. Hay muchos ejemplos de enfermedades genéticas dominantes con estas características en las que la severidad del defecto produce la muerte antes de la etapa reproductiva o aun llegando a esta etapa de la vida estos individuos no son aptos para la reproducción.

Por el contrario si una nueva mutación no invalida la posibilidad de reproducción, puede ser que la aptitud reproductiva sea reducida o igual que la del alelo no mutado.

El equilibrio de la frecuencia de genes específicos es el resultado del balance entre dos fuerzas, la selección que elimina las mutaciones de la bolsa de genes o "pool" de genes de la población y la producción de nuevas mutaciones que las añade de nuevo a la bolsa.

La aptitud reproductiva sorprendentemente mejorada por tratamientos de personas afectadas, puede dar lugar a un incremento de la contribución de ese genotipo y producirse un cambio en el equilibrio genético de la población. De igual forma si las personas afectadas disminuyeran su aptitud reproductiva al renunciar a su descendencia, la frecuencia del alelo mutado podría caer a casi cero y mantenerse solamente en la bolsa de genes de cada generación, a expensas de la producción de nuevas mutaciones.

### **Selección contra mutaciones recesivas**

Para estos tipos de mutaciones las fuerzas selectivas son menos efectivas ya que sólo una pequeña proporción de genes están presentes en el homocigótico recesivo que son los que se exponen a fuerzas selectivas, pero además su repercusión sobre el equilibrio aun mejorando sus posibilidades de aptitud reproductiva, podría ser muy lenta y se necesitarían muchas generaciones para incrementar su frecuencia génica.

### **Selección contra mutaciones recesivas ligadas al cromosoma X**

En estos casos el masculino hemicigótico resulta ser el afectado mientras que la mujer es heterocigótica asintomática como regla.

La aptitud reproductiva depende de la gravedad de la afección. Si la mutación es muy severa el varón no se reproduce, tales enfermedades se conocen como letales genéticas ligados al X, y la contribución de la mutación se produce por la segregación de la mutación en los gametos de la mujer portadora y la tasa de nuevas mutaciones. Sin embargo cuando la mutación no afecta la aptitud reproductiva del varón la distribución de genotipos se comporta con una relación de varones afectados a mujeres portadoras de 1:2. La posibilidad de mujeres portadoras de mutaciones severas, que padecen la enfermedad por defectos de lyonización (la inactivación no azarosa de un cromosoma X en la mujer), contribuyen poco con su baja aptitud reproductiva a la inestabilidad del equilibrio genético sin embargo, enfermedades como la hemofilia A cuyo tratamiento mejora considerablemente la aptitud reproductiva del varón afectado, puede esperarse que eleve la frecuencia del gen mutado y se establezca un nuevo equilibrio genético para esta mutación.

### **Ventajas selectivas de heterocigóticos**

Hasta ahora hemos analizado la frecuencia de mutantes raros como un balance entre la pérdida por selección y la ganancia por nuevas mutaciones.

Ahora analizaremos el caso de heterocigóticos para algunas enfermedades que tienen una ventaja selectiva en comparación con ambos genotipos homocigóticos, el dominante y el recesivo.

Estos tipos de ventajas selectivas para un genotipo heterocigótico cuyo homocigótico recesivo produce enfermedades genéticas muy severas, pueden incrementar la frecuencia de la mutación específica en una población. Un ejemplo de ello es la ventaja selectiva del heterocigótico para la anemia por hemáties falciforme (AHF) o "sickle cell anemia" para la malaria.

En el Africa Occidental hay altas frecuencias de esta anomalía de la beta hemoglobina, donde los heterocigóticos tiene mayor aptitud reproductiva que los homocigóticos. Los heterocigóticos son resistentes a la malaria producida por el protozoo Plasmodium vivax que a su vez es transmitido por el mosquito Anopheles, este protozoo pasa parte de su ciclo de vida alojado en el eritrocito de los vertebrados, sin embargo, los eritrocitos de los heterocigóticos para la AHF no permiten que este protozoo culmine su ciclo de vida exitosamente y las personas parasitadas que tienen esta condición genética resisten mejor a la malaria que los homocigóticos para el alelo A (AA), o que los homocigóticos para el alelo S (SS) por este motivo a través de generaciones los individuos heterocigóticos AS han incrementado su frecuencia en estas regiones. Este es el resultado de una desviación explicable por fuerzas de selección sobre un genotipo en particular.

Cuando las fuerzas selectivas operan en ambas direcciones manteniendo o eliminando a un alelo mutado la situación se describe como un polimorfismo balanceado.

Otro fenómeno que pueden repercutir en afectaciones del equilibrio genético en las poblaciones es el de las migraciones.

En la historia de las migraciones se produce un fenómeno denominado *deriva genética*. Como ya hemos analizado cuando ocurre una mutación, su presencia inicial se debe a una simple copia entre todos los alelos de ese locus en la población en estudio. La probabilidad de que esta mutación eleve su frecuencia por generaciones depende como ya se ha analizado, de su aptitud reproductiva y de las fuerzas de selección natural que operan sobre ella. Si un individuo que presenta esta mutación migra hacia una región de una pequeña población, la frecuencia de esa mutación en esa región puede, al paso de varias generaciones ser mayor que la existente en el país de origen, fenómeno al que se le denomina deriva genética ya que, mientras que la población se mantenga pequeña, puede haber una considerable fluctuación en la frecuencia génica.

Si ocurriera que uno de los fundadores originales de un nuevo grupo fuera portador de un alelo relativamente raro, y este queda fijo en el nuevo grupo con una frecuencia relativamente alta estaremos en presencia de lo que se conoce como *efecto fundador*. En la literatura genética hay múltiples ejemplos de este fenómeno. En Cuba la Ataxia Espino Cerebelosa tipo 2 (SCA 2) autosómica dominante, que tiene una alta frecuencia en la provincia de Holguín es el resultado de un efecto fundador debido al asentamiento de un español que portaba esta enfermedad en esta región de Cuba.

Otro fenómeno dentro de las migraciones es el denominado flujo genético, que a diferencia de la deriva genética involucra a un grupo poblacional que migra hacia otra población con su propia frecuencia génica incorporándola gradualmente a la bolsa de genes de la población donde se instalan. Las frecuencias de los alelos del sistema de grupos sanguíneos ABO muy estudiado en numerosas poblaciones presentan evidencias de este fenómeno. La transferencia de genes entre grupos raciales es también un ejemplo de flujo genético. En Cuba la trata de esclavos por los españoles desde las regiones africanas endémicas de malaria y los propios asentamientos de los españoles en nuestro país han originado nuestra propia bolsa genética en la que por ejemplo la frecuencia genotípica de heterocigóticos AS para la AHF alcanza en la población general valores de 3.08 % y de 6.2 % en la población negra y mestiza.

## **RESUMEN**

El propósito de este Capítulo ha sido identificar la importancia para la Genética Médica, del estudio de los genes en las poblaciones humanas, no solo para el conocimiento del origen de nuestra mezcla racial sino para tomar medidas preventivas específicas y com-

prender el origen y la frecuencias genotípicas y génicas de mutaciones raras una vez que se hayan realizado estudios epidemiológicos de sus frecuencias fenotípicas. Conocer las características del equilibrio genético de una población además ofrece la posibilidad de analizar las causas de sus desviaciones y de elaborar pronósticos de sus cambios en la medida en que se introduzcan nuevos tratamientos que mejoren la aptitud reproductiva de las personas afectadas o que a través del diagnóstico prenatal y el aborto selectivo se disminuya la aptitud reproductiva de un genotipo específico. La genética poblacional humana además pone en manos de genetistas dedicados a la epidemiología instrumentos que permiten caracterizar las frecuencias génicas y de esta forma identificar polimorfismos de marcadores genéticos y analizar sus relaciones como posibles genes susceptibles o incluso candidatos, para enfermedades comunes o características conductuales o funcionales complejas como se expresan en el Capítulo 16.