

GENETICA Y DEFICIENCIAS GENETICAS

Pereira González, S.(*), Pásaro Méndez, E.
Sección de Genética. Hospital Materno Infantil "Teresa Herrera". La Coruña
Departamento de Psicobiología. Universidad de La Coruña.
Campus A Zapateira s/n.

Introducción

La genética es la ciencia que trata de la reproducción, herencia, variación y del conjunto de fenómenos y problemas relativos a la descendencia, así como de la estabilidad, modificación y transmisión del material hereditario.

Las primeras referencias que encontramos en la historia son unos escritos cuneiformes babilónicos, de hace seis mil años, interpretados como árboles genealógicos de caballos, con el fin de mejorar la raza.

Posteriormente Aristóteles e Hipócrates, postularon diversas teorías sobre la transmisión de caracteres de padres a hijos.

Pero fue Mendel en 1865 con sus leyes, el que dio un gran impulso a la genética con sus estudios sobre distintos tipos de flores y guisantes, observando como los caracteres se mezclaban y variaban a lo largo de diferentes generaciones.

Garrod en 1902 fue el fundador de la genética médica y es a partir de este momento cuando se ve que la genética hasta ahora estudiada, sobre todo en el campo de la Biología, tiene gran aplicación y repercusión en el hombre, tanto en sus aspectos morfológicos como conductuales.

Se fue observando en años posteriores, que existían enfermedades que se transmitían de generación a generación o que aparecían en algunos miembros de la familia, es decir, que eran enfermedades hereditarias. Asimismo se fueron descu-

briendo que algunos niños que presentaban ciertas enfermedades, retrasos mentales o determinadas malformaciones eran debidas a una anomalía cromosómica.

Fue de este modo, poco a poco, con nuevos descubrimientos como se fue ampliando el campo de la Genética, alcanzando gran importancia y haciéndose imprescindible para la Medicina y más recientemente para comprender ciertos procesos conductuales sobre los que subyace una alteración fisiológica, derivada de una incorrecta información o expresión genética.

Desde 1956, año en el que Tjio y Levan (1) demostraron que el número de cromosomas en la especie humana era de 46, hasta nuestros días, las técnicas de estudio en genética han ido evolucionando y ampliando desde el estudio cromosómico clásico a los estudios de genética molecular que nos permiten conocer la función del ADN y su aplicación al diagnóstico de enfermedades de localización génica conocida, como la fibrosis quística, talasemias y distrofias musculares además del diagnóstico de portadores de enfermedades hereditarias e incluso a veces diagnóstico prenatal de las mismas.

Las enfermedades genéticas constituyen una patología importante por su frecuencia, entre un 2,5 a 6% de los recién nacidos tienen una anomalía congénita que puede ser detectada en los primeros días de vida (2,3), por la mortalidad precoz que acompaña a más de un 50% y por el gran impacto social y familiar, debido a las deficiencias físicas y/o psíquicas que producen estas enfermedades además de la posibilidad de recurrencia familiar. Todo esto, junto con el elevado coste sanitario y que la mayoría no tienen tratamiento, hace que cada vez se intente actuar más en el campo de la prevención.

Las enfermedades genéticas son aquellas causadas por una alteración o mutación de los genes. Podríamos distinguir tres grandes grupos:

- 1). Alteraciones cromosómicas.
- 2). Alteraciones monogénicas o Mendelianas.
- 3). Alteraciones multifactoriales o poligénicas.

1. Alteraciones cromosómicas

La alteración del número y/o estructura de los 46 cromosomas humanos, da lugar a las aberraciones cromosómicas, las cuales pueden afectar a los cromosomas autosomas y/o a los cromosomas sexuales.

La frecuencia de las cromosomopatías es de 0,7% en los nacidos vivos, la mitad de todos los abortos espontáneos y alrededor del 7,5% de todas las concepciones.

La patología derivada de las cromosomopatías es diversa y depende de los cromosomas a los que afecte. Sin embargo las anomalías fenotípicas producidas

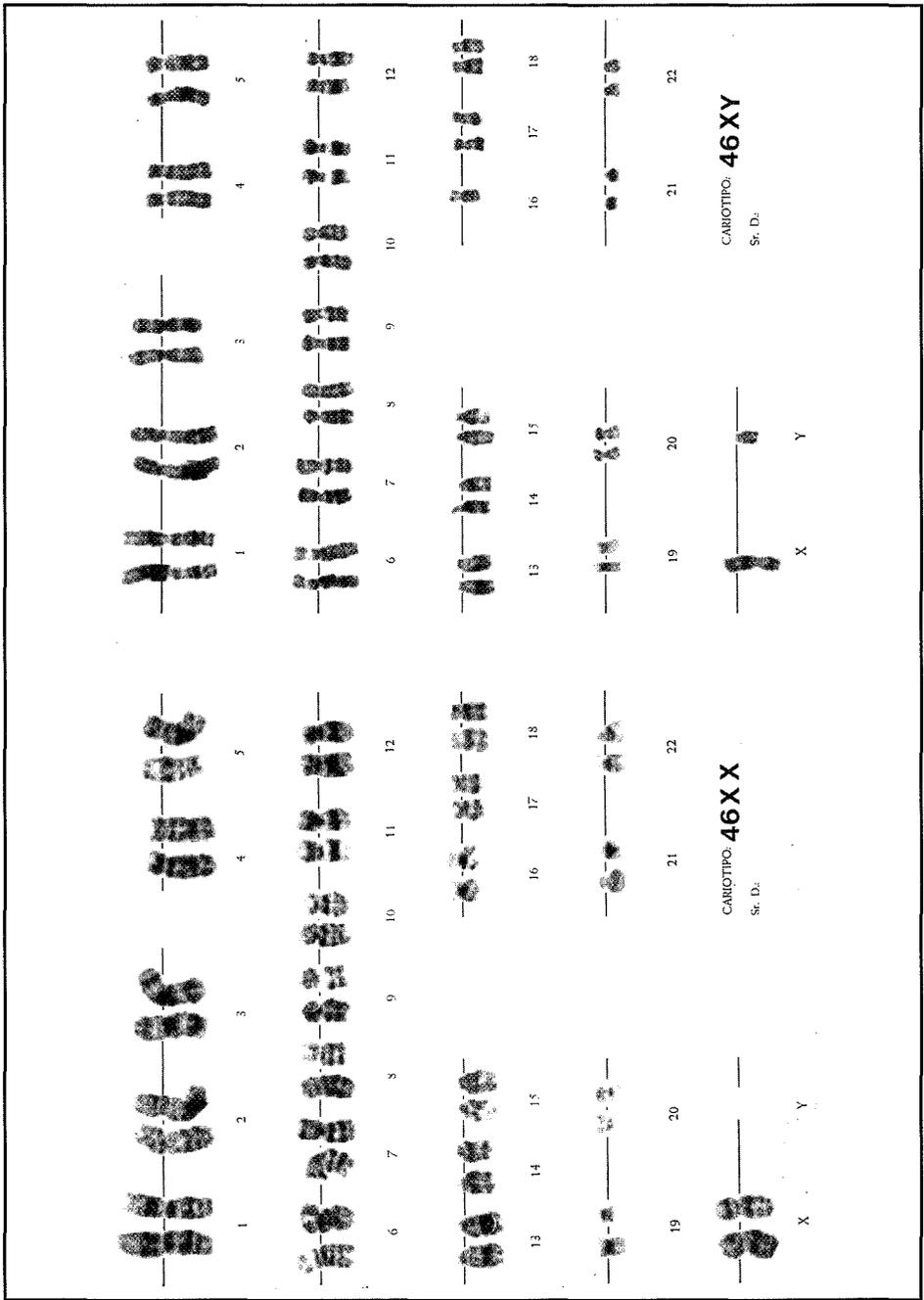


Foto 1.- Cariotipos de individuos cromosómicamente normales, 46, XX y 46, XY

por el desequilibrio genético que altera el desarrollo normal, hace que los pacientes que tienen el mismo tipo de anomalías cromosómicas, tengan características comunes entre sí y a menudo se parecen más a otros pacientes de igual cariotipo que a sus propios hermanos.

De manera general las autosomopatías conllevan una patología más compleja y se acompañan de retraso mental, mientras que las gonosomopatías presentan una mayor repercusión en la vida reproductiva y pueden acompañarse o no de retraso mental.

El diagnóstico de las cromosomopatías se hace por medio de la citogenética, la cual mediante técnicas específicas, permite visualizar los cromosomas, estudiarlos y diagnosticar posibles alteraciones. La citogenética ha evolucionado a lo largo de los años, se han logrado nuevas técnicas de abordaje de estudio cromosómico (de técnicas convencionales a técnicas de bandedo) (4) con lo que se consiguió detectar muchas más anomalías cromosómicas, pequeños reajustes cromosómicos, que en un principio pasaban desapercibidos.

En cuando a la etiología, se ha visto que factores como edad materna elevada, radiaciones o translocaciones equilibradas en los padres, eran predisponentes o responsables de la aparición de cromosomopatías.

1.A). Alteraciones numéricas

Se originan sobre todo a través de un proceso de no disyunción (distribución desigual de un par de cromosomas homólogos entre las células hijas) (5).

Todas las especies presentan un número de cromosomas característico. En la especie humana el número diploide (en las células somáticas) es de $46=2n$ y el número haploide (en los gametos) es de $23=n$. Definiremos como heteroploidía cualquier alteración del número de cromosomas. Cuando una célula tiene un número de cromosomas múltiplo de "n" se llama euploide y cuando no, aneuploide.

Dentro de las **autosomopatías** más frecuentes, se encuentran la trisomía 21 o mongolismo, trisomía 13 y trisomía 18, de las que describiremos sus principales características (6,7), así como las de otros síndromes.

Síndrome de Down (Trisomía 21-mongolismo)

Descrito por Down en 1866 como idiocia mongoloide, fue el primer síndrome en el que se descubrió su etiología cromosómica, siendo Lejeune (8) el primero en demostrar la presencia de un cromosoma extra perteneciente al par 21. La denominación de mongolismo hace referencia a la fisonomía oriental de estos pacientes, causado por pliegues epicánticos que dan un aspecto de oblicuidad. La hipotonía, la cara redonda y aplanada, las orejas pequeñas, el puente nasal deprimido, las manchas de Brushfield, la macroglosia, las manos anchas y cortas, el

occipucio plano etc, destacan entre los signos más característicos de esta trisomía, la cual va acompañada de retraso mental, teniendo en la adolescencia un cociente intelectual medio de 40, las facultades de razonamiento abstracto son las más afectadas, mientras que la afectividad y la sociabilidad están más o menos conservadas.

La pubertad se desarrolla normalmente en la mujer, la cual teóricamente tiene tantas posibilidades de hijos normales como trisómicos; con la madurez se observa un envejecimiento precoz, a menudo, con trastornos psicóticos. La expectativa de vida está condicionada por la existencia de cardiopatías (40-60%), de malformaciones digestivas (estenosis duodenal, páncreas anular, atresia anal...) y la sensibilidad exagerada a las infecciones, así como el riesgo aumentado de leucemias o de cáncer. El diagnóstico clínico es sencillo debido a su fenotipo característico, pero el estudio citogenético es indispensable para determinar si el síndrome de Down se debe a una trisomía regular (95% de los casos), estando influenciado en este caso el riesgo de recurrencia si los padres son portadores de un cariotipo normal, por la edad materna, o a una translocación habitualmente Robertsoniana (5%), en cuyo caso puede tratarse de una traslocación de novo o haber sido heredada de una translocación en uno de los padres. Cuando se trata de una traslocación heredada, el riesgo de recurrencia es alto, variando según los cromosomas implicados y el sexo del portador.

En el cromosoma 21 se han localizado, entre otros, genes de la enfermedad de Alzheimer y la homocistinuria.

La trisomía 21 es la autosomopatía más frecuente en la especie humana. Se estima de manera general en 1/700 nacidos vivos, aunque actualmente y debido a las técnicas de diagnóstico prenatal, más de la mitad de concepciones de trisomía 21 no llegan a término (9).

Trisomía 13

Descrita por Patau en 1960 (10) su frecuencia oscila entre 1/3000 y 1/10000 nacidos. Sus características clínicas más destacadas son la microcefalia, la microftalmia con fisuras palpebrales horizontales, cataratas y coloboma de iris. El labio leporino generalmente se acompaña de fisura palatina. La nariz es ancha y aplastada, pies en bastón de alpinista y polidactilia postaxial de manos y pies son otros signos frecuentes en esta trisomía, la cual se acompaña en un 80% de cardiopatías congénitas. Pueden existir malformaciones cerebrales y genitales (criptorquidia, útero bicorne e hipertrofia de clítoris).

El retraso mental es difícil de valorar, pues generalmente fallecen precozmente teniendo una vida media de 130 días.

El 75% de los casos son debidos a una trisomía primaria, un 20% se deben a translocaciones de las cuales sólo un 5% son heredadas. Cuando existe un mosaicismo (5%) la clínica es menos severa.

Trisomía 18

Descrito por Edwards y cols. en 1960 (11). Su incidencia es de 1/8000 recién nacidos con gran predominio de sexo femenino. Probablemente el 95% de los fetos con esta trisomía, son abortados espontáneamente. La dismorfia craneofacial con dolicocefalia y el occipucio prominente, orejas de fauno, el aspecto característico de las manos, el micrognatismo y la pelvis estrecha, son signos propios de esta trisomía, que se acompaña en un 95% de los casos de cardiopatía responsable de la muerte precoz. A veces existen anomalías genitales, siendo la criptorquidea en el varón y la hipertrofia de clítoris con hipoplasia de labios mayores en la mujer las más frecuentes.

Dentro de las GONOSOMOPATIAS describiremos el Síndrome de Turner en la mujer y el Síndrome de Klinefelter en el varón.

Síndrome de Turner

Turner enunció dicho síndrome en 1938 siendo evidenciado el cariotipo por Ford en 1959. La incidencia es de 1/2500 nacidas vivas. La talla baja, junto con la implantación baja del cabello, tórax ancho, mamilas separadas, cubitus valgus y coartación aórtica son características del Síndrome de Turner. El linfedema en manos y pies junto con el bajo peso, son los signos típicos de sospecha de Síndrome de Turner en las recién nacidas. El fenotipo es femenino con genitales externos femeninos, los ovarios habitualmente son sólo una cintilla de tejido conjuntivo, cursan con amenorrea y esterilidad. El cariotipo clásico del Síndrome de Turner es de 45,X por lo que son cromatín negativo, aunque con frecuencia se asocia con mosaicos de una serie de anomalías estructurales del otro cromosoma X. Su inteligencia suele ser normal, aunque se han descrito casos con un nivel medio bajo.

El tratamiento de estas niñas va encaminado a paliar el déficit hormonal, por lo que se les da estrogenoterapia que provoca el desarrollo de mamas y aparición de vello y hormona de crecimiento para alcanzar una talla final más alta.

Recientemente se han conseguido mediante fertilización "in vitro" embarazos en mujeres con Síndrome de Turner.

Síndrome de Klinefelter

Descrito por Klinefelter y cols. en 1942. Su frecuencia es de 1.18/1.000 nacimientos. La ginecomastia junto con la atrofia testicular y la esterilidad son típicos de este síndrome. El fenotipo es variable, algunos tienen aspecto longilíneo, con extremidades largas, otros tienen aspecto masculino normal. En general, la libido y la actividad sexual están disminuidas. Su cariotipo es 47,XXY por lo que es cro-

matín positivo. Aproximadamente el 80% tienen un cariotipo 47,XXY y un 20% presentan mosaicismo. Se ha visto que cuanto mayor es el número de cromosomas X, mayor es la oligofrenia y el fenotipo es más anormal y más afectado está el desarrollo sexual.

1.B) Alteraciones de estructura

Las alteraciones de estructura pueden conducir durante la gametogénesis a pérdida o ganancia de material genético produciendo distintos síndromes. Pueden afectar a cualquiera de los 23 pares de cromosomas y la rotura puede ser a diferentes niveles en brazos cortos y largos, resultando monosomías y trisomías parciales para el par de que se trate.

Las principales anomalías de estructura son:

Delección: Es la pérdida de un fragmento de un cromosoma, ya sea terminalmente a consecuencia de una simple rotura del cromosoma o intersticialmente entre dos roturas. Ejemplo, el Síndrome del Cri du Chat y el Síndrome 4p-.

Duplicación: Es la presencia de un fragmento adicional cromosómico que en general fue originado por un entrecruzamiento genético desigual. Es el producto recíproco de una delección. Son menos nocivas que las delecciones, de hecho las duplicaciones pequeñas (repeticiones) pueden constituir un mecanismo evolutivo para adquisición de nuevos genes.

Inversión: Implica la fragmentación de un cromosoma por dos roturas seguidas de reconstitución con inversión del fragmento de cromosoma entre las roturas. Pueden ser paracéntrica y pericéntrica. El fenotipo de estos individuos es normal, pero la importancia médica de las inversiones se manifiesta en la generación siguiente, dando lugar a veces a una mayor tendencia a abortos espontáneos como ocurre en la inversión pericéntrica del cromosoma 9.

Translocación: Transferencia de parte de un cromosoma a otro cromosoma no homólogo. Las translocaciones Robertsonianas afectan a los cromosomas acrocéntricos verificándose las roturas a nivel de los centrómeros. Este proceso se denomina fusión céntrica.

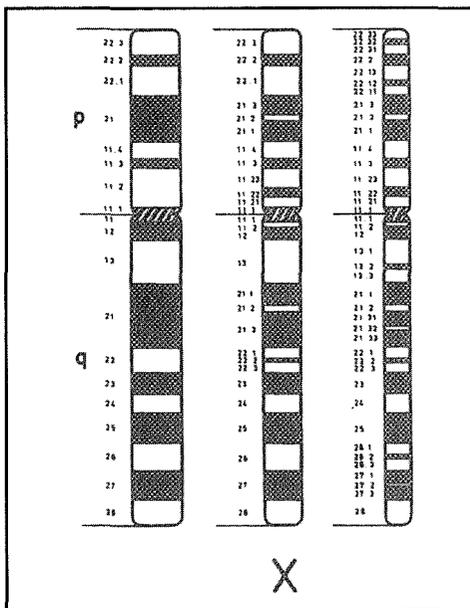


Foto 2.- Idiogramas del cromosoma X humano, mostrando bandas G en diferentes niveles de resolución.

Inserción: Se trata de un tipo de traslocación en que la parte rota del cromosoma se inserta en un cromosoma no homólogo. Este proceso requiere tres roturas y es relativamente raro aunque se ha identificado en el hombre.

Isocromosomas: Es una anomalía de estructura que ocurre cuando en la división celular, el centrómero de un cromosoma se divide erróneamente, separándose los dos brazos en vez de las cromátidas. Los cromosomas, así formados, son isocromosomas y en la especie humana el más común, es el isocromosoma de brazos largos del X.

Dicéntrico: Es un cromosoma de estructura anormal que posee dos centrómeros.

Anillo: Los fragmentos terminales son deleccionados uniéndose los extremos rotos del cromosoma para formar un anillo.

Síndrome del cromosoma X-frágil.

Descrito por Martin y Bell en 1943 (11), se trata de un punto frágil localizado en los brazos largos del cromosoma X a nivel de la banda Xq27.3. Actualmente se considera este síndrome una de las causas hereditarias que más frecuentemente suponen retraso mental. También se ha comprobado que aproximadamente un 40% de los sujetos con comportamiento autista, presentan un porcentaje importante de células con fragilidad del cromosoma X. Las técnicas convencionales sugieren un patrón de penetrancia dominante incompleta, que no permiten mediante diagnóstico prenatal una fiabilidad alta de diagnóstico e imposibilitan la detección de varones transmisores no penetrantes. Existen técnicas de análisis molecular, que permiten el estudio y diagnóstico de este síndrome con el uso de polimorfismos en el tamaño de los fragmentos de restricción del ADN (RFLPs), de gran utilidad como marcadores genéticos.

Se conoce un número cada vez mayor de RFLPs, y aquellos que están genéticamente ligados al gen responsable del síndrome serán útiles para el diagnóstico.

Hay considerable evidencia a favor de la existencia de diferencias familiares en el ligamiento entre el gen del factor IX de coagulación y el gen X-FRA (12), maximizándose la probabilidad de los datos ($p < 0.0005$) bajo el supuesto de un 20% de familias que presentan un fuerte ligamiento entre el factor IX (F9) y el X-FRA y un 80% donde el ligamiento es menor, aproximadamente 35 cM.

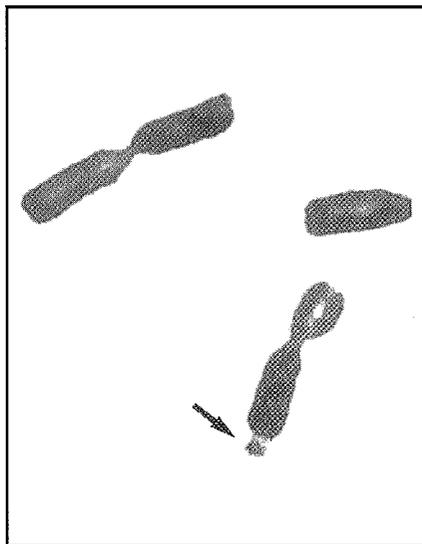


Foto 3.- Cromosoma X en metafase, mostrando la zona frágil.

2). Alteraciones monogénicas o mendelianas

Son producidas por una única mutación o lesión genética. Las lesiones moleculares en el ADN producen un cambio en la secuencia normal de bases de un determinado gen, lo que da lugar a una alteración en la producción y estructura de una determinada proteína estructural o enzimática, manifestándose patología en los órganos y funciones en los que está presente y es necesaria dicha proteína. Las enfermedades monogénicas reciben el nombre de desórdenes mendelianos, porque se transmiten según un patrón hereditario de las Leyes de Mendel y que se han recopilado en Mendelian inheritance in man (12).

Se puede distinguir tres grandes grupos de enfermedades monogénicas según el modo de transmisión.

- 1). Enfermedades autosómicas dominantes.
- 2). Enfermedades autosómicas recesivas.
- 3). Enfermedades ligadas al sexo:
 - a) Recesivas
 - b) Dominantes

2A). Herencia autosómica dominante

La enfermedad se manifiesta en estado de heterocigoto, es decir, basta una dosis simple de la información genética correspondiente para que la tara se ponga de manifiesto. Las características de esta transmisión son que la tara se transmite a la mitad de los hijos, que es independiente del sexo del portador, aparece en todas las generaciones (exceptuando que se trate de nuevas mutaciones o cuando varía la penetrancia y expresividad del gen). Las personas que no padezcan la enfermedad no la pueden transmitir (son homocigotos del alelo normal). Ejemplos de este tipo de transmisión son la acondroplasia y la corea de Huntington.

2B). Herencia autosómica recesiva

En este tipo de transmisión, los individuos que padecen la enfermedad descienden generalmente de padres sanos heterocigotos, es decir, que poseen una dosis simple del gen en cuestión. La transmisión y la probabilidad de enfermar son independientes del sexo. En las familias, se presenta una relación 1:3 entre enfermos y sanos. No podemos decir que una enfermedad no es hereditaria por el mero hecho de que no podamos encontrar otros enfermos dentro de la familia, pues el gen patológico de las enfermedades hereditarias autosómicas recesivas puede ser transmitido a través de numerosas generaciones sin que se dé a conocer. En este tipo de herencia es importante el problema de la consanguinidad, pues un matri-

monio consanguíneo al provenir de un ancestro común, tienen genes comunes y si en éstos va un gen patológico al juntarse ambos genes patológicos recesivos puede dar lugar a la aparición de un niño enfermo. En algunos casos podemos descubrir mediante una exploración clínica cuidadosa, microsíntomas en los heterocigotos; son precisamente el despistaje de heterocigotos, es decir, de personas sanas portadoras, lo importante en este tipo de herencia y claro ejemplo de esto lo tenemos en enfermedades como la fenilcetonuria. En esta enfermedad los portadores presentan un aumento de la concentración de fenilalanina y un menor aumento en la concentración de tirosina, pues la enfermedad está basada en un defecto enzimático que impide el catabolismo normal de la fenilalanina a tirosina. Posteriormente nos referiremos a ella.

2C) Herencia ligada al sexo recesiva

Cuando es la madre la portadora heterocigota y el padre normal, el riesgo teórico de descendencia será la mitad de los varones enfermos y todas las hijas normales, pero la mitad portadoras como su madre.

Si se trata de un matrimonio en el cual el padre es un heterocigoto enfermo y la madre homocigoto normal, en su descendencia todos los varones serán normales y todas las hijas serán heterocigotas.

En el caso de que se tratase de una pareja, en la cual la mujer fuese homocigota enferma y el marido sano, la probabilidad de afectación en los varones sería del 100%, asimismo todas las mujeres serían portadoras.

Generalmente en la transmisión recesiva ligada al X sólo se presentan hombres enfermos, especialmente cuando se trata de enfermedades poco frecuentes. Sin embargo la transmisión sólo se realiza a través de las hijas sanas de padres enfermos y a través de la mitad de las hermanas sanas de hombres enfermos. El típico ejemplo de enfermedad con este tipo de transmisión es la hemofilia A; en esta enfermedad podemos tener una información más exacta con la determinación de la globulina antihemofílica (GAH) para detección de mujeres portadoras, pues cuanto menor sea el valor de la GAH en la mujer consultante, tanto mayor será su probabilidad de ser heterocigoto.

2D). Herencia dominante ligada al X

Se diferencia de la transmisión hereditaria recesiva ligada al X porque la enfermedad no sólo se manifiesta en los homocigotos varones, sino también en los heterocigotos hembras. Cuando se trata del riesgo en la descendencia de una pareja en la cual el varón es afecto, todos los varones serán sanos y todas las mujeres serán enfermas. Cuando la afectada es la mujer, la mitad de los varones estarán enfermos y la mitad de las hembras también. A veces es difícil distinguir este tipo de transmisión de la autosómica dominante. Ejemplos de enfermedades ligadas al

X dominantes son el raquitismo, vitamina D resistente con hipofosfatemia, formas de displasia ectodérmica anhidrótica, así como defectos genéticos de la enzima glucosa 6 fosfato deshidrogenasa.

3). Enfermedades pologénicas o multifactoriales

Son causadas por factores ambientales y varias lesiones genéticas que actúan conjuntamente. La mayoría de las malformaciones congénitas aisladas, presentan esta etiología. Existe generalmente una dificultad para indicar la probabilidad de recurrencia en la familia. Esta dependerá del grado de parentesco con el individuo afecto, incidencia de esta anomalía en la población, así como del número de afectos y gravedad de la anomalía (13).

4.) Técnicas de diagnóstico prenatal

La Ecografía, a través de ultrasonidos es la mas inócua de todas ya que no invade la cavidad del feto, pero su posibilidad de diagnóstico se limita a las anomalías morfológicas fetales.

La Ecocardiografía es una modificación de la cardiografía para el estudio del corazón fetal.

El Doppler-color es una variante tecnológica de la ecografía, con la que se puede estudiar el flujo y dirección de la sangre en los vasos sanguíneos de distintos órganos. Es muy útil para el diagnóstico de algunas cardiopatías congénitas.

La Biopsia de vellosidades coriales (MCV), a través del cuello uterino (vía transcervical) o mediante punción abdominal (vía transabdominal), se pueden determinar el cariotipo, análisis bioquímicos y secuenciación de ADN, a través de sondas génicas. Se efectúa a las 8-9 semanas (vía transcervical) o a las 10-11 semanas (vía transabdominal). Este método ofrece la posibilidad de evitar la ansiedad causada por la larga espera de otros tipos de diagnóstico que precisan de espera hasta cerca del quinto mes del embarazo.

La Amniocentesis consiste en una punción transabdominal de la cavidad uterina para obtener líquido amniótico. Su análisis permite un diagnóstico preciso de anomalías cromosómicas o metabólicas, aunque implica riesgos fetales y maternos. Se realiza entre la 14 y 16 semanas de gestación. Este método aplicado al 5% de las mujeres embarazadas detecta más del 60% de individuos con el Síndrome de Down (13).

La Fetoscopia consiste en la introducción a través de la pared abdominal de un sistema óptico que permite identificar algunas malformaciones. Su uso es limi-

tado y puede utilizarse para sencillas pero vitales operaciones intrauterinas del feto. Presenta un riesgo mayor, debido a que se trata de la prueba mas invasiva y por ello el riesgo de provocar un aborto espontáneo es mayor.

El Diagnóstico preimplantatorio se encuentra en fase de experimentación. Consiste en la realización de un cariotipo antes de su implantación en la cavidad uterina. Solo es posible su uso en los casos de reproducción con técnicas de fertilización "in vitro" (fecundación asistida).

En las técnicas de fecundación asistida es factible el diagnóstico posconcepcional y preimplantativo, al ser posible el acceso al blastómero (preembrión) en un estadio de 8 o 16 células (14) o desde el trofocitodermo de blastocitos expandidos (15), permitiendo el estudio de la información genética contenida en los mismos. Actualmente se ha sugerido la biopsia del corpúsculo polar, que se puede aplicar con éxito en la predicción de la constitución genética del oocito a fertilizar (15).

La Detección de proteínas feto-placentarias (AFP, PAPP-A, SP-I) entre las 8 y 10 semanas de la gestación es otro método que se está iniciando como indicador de la salud fetal. En los casos de aneuploidía fetal los niveles de los marcadores se encuentran por debajo de la distribución normal en un 90% de los casos (16). Esta prueba es una de las que tiene mayores posibilidades de convertirse en un futuro cercano en la de uso más extendido en el diagnóstico prenatal.

A pesar de las muchas cuestiones que pueden surgir en relación con este tema, tanto técnicas como éticas, las posibilidades de conocer el grado de afectación de un individuo antes del nacimiento en las familias de alto riesgo, constituye un avance importante en la investigación sobre genética humana.

El Diagnóstico prenatal es consecuencia del deseo y derecho del matrimonio a tener un hijo sano, y del resultado de un adecuado Consejo Genético, primer eslabón en la cadena de actos que conducen al conocimiento del estado fetal. El criterio actual es limitar la oferta de diagnóstico genético a los casos mencionados en el presente artículo, dadas las escasas disponibilidades de los laboratorios existentes y que probablemente no sufran un gran incremento en el futuro. No obstante existen pruebas de bajo coste que pueden tener un efecto beneficioso en la identificación de embarazos de alto riesgo. Los datos obtenidos hasta la fecha apoyan la correlación entre valores anormales, en el suero, de alfa-fetoproteína (AFP), gonadotropina coriónica humana (GCH) y estriol no conjugado (uE3), a comienzos del segundo trimestre y trisomías fetales viables.

En España se estima que nacen actualmente alrededor de 25.000 niños con anomalías o malformaciones congénitas diversas.

Las técnicas de Diagnóstico prenatal vienen realizándose en nuestro país aproximadamente desde el año 80, con una experiencia limitada a muy pocos centros, a los cuales es necesario potenciar debido al futuro incremento de la demanda social. La demanda de este servicio tiende a colapsar los Laboratorios de Genética

de los diferentes Hospitales. Aún así, se puede decir que en los países cuya demanda es ya muy alta corresponde al 20-30% de las mujeres que quedan embarazadas por encima de los treinta años. En cambio las parejas que han tenido un hijo anterior afectado suelen consultar, en la mayoría de los casos, cuando se produce un nuevo embarazo.

En el caso de cromosomopatías el diagnóstico fundamentalmente es citogenético, pero de manera general se precisa un diagnóstico clínico o historia clínica del individuo afecto, el estudio del árbol genealógico y exploraciones complementarias (como determinadas pruebas analíticas, pruebas de detección de heterocigotos en las enfermedades recesivas o estudios de genética molecular según sea la enfermedad a estudiar).

5). Errores congénitos del metabolismo (ECM)

Los errores congénitos del metabolismo (ECM) ó metabopatías son trastornos bioquímicos de origen genético, debidos a un defecto específico en la estructura o función de las moléculas de proteínas.

El origen de los ECM es siempre una modificación en la estructura de las moléculas de ácido desoxirribonucléico (DNA) que codifica la síntesis de una molécula proteica. La mayoría de las mutaciones que modifican la estructura del DNA no afectan sustancialmente a la estructura espacial de las proteínas que codifican. Pero cuando la mutación incide sobre algunos aminoácidos que ocupan en la secuencia un lugar clave para una disposición estéricamente activa de la proteína, puede disminuirse, e incluso anularse la capacidad funcional de la molécula de DNA. Si es de suficiente entidad como para desequilibrar el conjunto, se producirá una alteración del fenotipo y se manifestará, entonces, la enfermedad. La severidad de la afección es muy variable y dependerá de varios factores, fundamentalmente, del grado de incapacidad de la nueva proteína sintetizada, de la importancia metabólica de la vía afectada y de la existencia o no de vías alternativas.

La sintomatología clínica de los ECM es muy diversa, como diversos son los procesos metabólicos afectados. Pueden manifestarse como síntomas aislados o diferentes combinaciones que impliquen a diferentes órganos.

La transmisión genética de los ECM es en el 95% de los casos de la forma autosómica recesiva. Los heterocigotos, portadores del gen mutante presentan un fenotipo normal (17). En este tipo de herencia, los padres de los individuos afectados tienen que ser, necesariamente, portadores ambos del gen mutante. En cada nuevo embarazo que se produzca entre dos portadores tendrán el 25% de probabilidades de tener un hijo afectado, un 25% de que sea absolutamente normal y un 50% de que sea portador, igual que los padres. En aquellos ECM en los que el modo de herencia sea recesivo ligado al cromosoma X, si la madre es portadora, cada hijo varón tendrá un riesgo del 50% de padecer la enfermedad y como prome-

dio, la mitad de los hijos serán portadores. Por último, en aquellos que se heredan con carácter dominante, el 50% de los hijos de un sujeto enfermo padecen también la enfermedad.

CONSECUENCIAS CLINICAS DE ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO Y QUE AFECTAN A LOS SISTEMAS NERVIOSO Y CARDIOVASCULAR:

1. Retraso psicomotor: en la mayoría de los errores innatos del metabolismo (fenilcetonuria).
2. Manifestaciones neurológicas: convulsiones, ataxia, parálisis, alteraciones en tono muscular, letargo y coma (defectos metabólicos del piruvato).
3. Ojo: ceguera (Tay-Sachs), catarata (galactosemia), luxación del cristalino (homocistinuria), cristales en córnea (cristinosis), opacidad corneal (mucopolisacáridosis).
4. Neurona motora inferior (leucodistrofia metacromática, deficiencia de B-metil-crotonil-CoA carboxilasa).
5. Trastornos de la conducta (síndrome de Lesch-Nyhan, porfiria intermitente aguda).
6. Anemia (deficiencias en enzimas glicolíticas y de la vía de pentosas en eritrocito, sangrado por trastornos de coagulación).
7. Cardiomegalia, insuficiencia cardíaca (glucogenosis de Pompe).
8. Aterosclerosis y enfermedad coronaria (hipercolesterolemia familiar).

Diagnóstico de los ECMs

Existen varios niveles en el *diagnóstico de los ECMs*. La **medida de los metabolitos** que se acumulan en los fluidos biológicos (orina, sangre, líquido cefalorraquídeo, sudor, etc) como consecuencia del defecto enzimático suele ser la forma más fácil de diagnóstico y la que se usa en los programas de selección masiva neonatal.

Durante los últimos años (18), los **estudios enzimáticos** en linfocitos o fibroblastos humanos obtenidos por biopsia de piel o de otros tejidos post-mortem, han sido de enorme interés para la caracterización de la proteína deficiente. Los avances recientes en las **técnicas de DNA recombinante** han supuesto la posibilidad de estudiar estas enfermedades a nivel molecular y en muchos casos se puede saber ya qué tipo de mutación o mutaciones son las responsables de un ECM determinado, lo que es de gran importancia para su aplicación tanto de diagnóstico genético directo como para la terapia génica (19). Mediante estudios de polimor-

fismos en los fragmentos de restricción (20) del gen de la Fenilalanina Hidroxilasa (PAH) es ahora posible detectar heterocigotos dentro de una familia que tenga un hijo afectado de fenilcetonuria. En un futuro, cuando conozcamos las mutaciones específicas en el gen que afecta a la población fenilcetonúrica española, se podrá determinar directamente, en una muestra de sangre impregnada en papel de filtro, el genotipo del individuo y saber si es o no portador del gen mutado.

La fenilcetonuria como ejemplo de error congénito del metabolismo

La Fenilcetonuria (PKU; Mckusick 26160) es una enfermedad genética humana de transmisión autosómica recesiva. La primera descripción de la PKU fue hecha por Fölling en 1934, observando la excreción en exceso de ácido fenilpirúvico en pacientes oligofrénicos, por lo que se le llamó, en un principio, oligofrenia fenilpirúvica. Posteriormente, se descubrió que estos pacientes eran incapaces de convertir la fenilalanina en tirosina y se localizó el defecto molecular a nivel de la proteína enzimática Fenilalanina Hidroxilasa (PAH).

Las aportaciones de Bickel sobre la prevención del daño neurológico en la Fenilcetonuria mediante la eliminación del aminoácido fenilalanina de la dieta, cuanto antes después del nacimiento hizo que el diagnóstico precoz de la PKU fuera el primer problema a resolver con vistas a la prevención. Los portadores obligados de la enfermedad, los padres, no presentaban ninguna anomalía visible, ni siquiera a nivel bioquímico, puesto que aunque su capacidad para metabolizar la fenilalanina estaba disminuida al 50%, la cantidad de PAH que poseen tiene actividad enzimática suficiente para que sus niveles de fenilalanina plasmáticos se mantengan dentro de la normalidad. Es necesario, por tanto, analizar a todos los recién nacidos para seleccionar aquellos con niveles plasmáticos elevados. Con este fin, se organizaron, durante la década de los sesenta, programas de detección precoz masiva en los países más desarrollados. Hoy son más de 50 millones los niños que han sido analizados con estos programas y más de 5.000 fenilcetonúricos los que se han beneficiado de ellos. Incluso en los casos que presentan patología cromosómica se observan elevaciones del C.I. y un mejor tipo de relación familiar.

Existe una base biológica clara que explica este hecho y es que la fenilalanina, independientemente de su efecto sobre la mielinización, que es la que va a producir el daño neurológico irreversible, tiene un efecto sobre la neurotransmisión dopaminérgica y serotoninérgica que desaparece cuando desaparece el exceso de fenilalanina de fluidos fisiológicos.

Existe una gran heterogeneidad entre pacientes fenilcetonúricos, como ocurre en otras enfermedades genéticas. Sin duda, depende del grado de disfuncionalidad de la proteína responsable del defecto, en este caso de la PAH. El reconocimiento de estas diferencias a nivel molecular permite un diagnóstico y un pronóstico más efectivo.

Los avances de la biología molecular en los últimos años y la aplicación de las técnicas de DNA recombinante al estudio de la genética humana está posibilitando el conocimiento de las bases genéticas de la enfermedad hereditaria mediante la localización de los genes responsables (21). La fenilcetonuria no es, afortunadamente, una excepción. Hace aproximadamente 6 años el grupo de Savio Woo en Houston consiguió clonar el gen de la PAH mediante purificación de la proteína PAH, obtención del anticuerpo y búsqueda en una genoteca del cDNA correspondiente. La obtención de esa sonda de cDNA, que representa la parte codificante del gen de la PAH, ha supuesto un avance enorme en el conocimiento de la enfermedad. Se sabe por ejemplo, que este gen está localizado en el brazo largo del cromosoma 12, que a los pacientes no les falta el gen, no hay por tanto, delección total del gen en PKU.

Mediante el estudio de polimorfismos en los fragmentos de restricción (RFLPs) del DNA genómico (20,22), en familias con al menos un hijo afectado, se puede conocer el genotipo de cada uno de los miembros de la familia, los que son portadores y lo que es más importante, este tipo de estudio posibilita el diagnóstico prenatal, que en esta enfermedad no era factible a nivel metabólico, por ser la PAH un enzima que se expresa únicamente en hígado. Ni en amniocitos, ni en tejido coriónico hay actividad PAH.

Para conocer el tipo de PKU que afecta a nuestra población, se han determinado **los diferentes fenotipos** de acuerdo con los niveles plasmáticos de fenilalanina al diagnóstico y la tolerancia a la ingesta de fenilalanina alrededor de los 5 años. En la población española estudiada existe afortunadamente, una clara prevalencia de la forma suave de la enfermedad (57%) frente a la forma clásica o severa (16%). Las hiperfenilalanemias ligeras, también por deficiencia en PAH, pero que no requieren tratamiento, representan el 27%.

Hasta el momento se han descrito 55 haplotipos diferentes en la población mundial deducidos del estudio RFLPs. La relación entre haplotipos y fenotipos está demostrando la existencia de diferentes mutaciones asociadas al gen de la PAH responsables de formas más o menos graves de la enfermedad y de diferente frecuencia en las distintas poblaciones estudiadas. Dentro de la población europea, parece claro que los países mediterráneos no tenemos la misma frecuencia de haplotipos que la población centroeuropea, cosa nada extraña por otra parte, puesto que el origen de las poblaciones ha sido diferente a lo largo de los años. Esto puede significar que nuestras mutaciones sean también diferentes.

Conocer las mutaciones específicas de cada población es de gran interés por su aplicación directa al diagnóstico genético de esta enfermedad. La aplicación, muy reciente, de la técnica de amplificación del DNA genómico de hasta un millón de veces, mediante la reacción de polimerización en cadena (PCR), está facilitando la búsqueda de nuevas mutaciones en las diferentes poblaciones (22).

La aplicación de esta técnica de PCR (en instalación en estos momentos en el

Dpto. de Psicología, área de Psicobiología de La Coruña) va a permitirnos también, una vez que dispongamos de las sondas específicas de cada una de nuestras mutaciones, la amplificación del DNA contenido en 5µl de sangre y mediante estudios de hibridación conocer el genotipo para el gen de la PAH de cada individuo. Esto significará la detección, no solo de homocigotos PKU, sino de portadores. Esta técnica pensamos aplicarla a múltiples alteraciones conductuales con una base genética (esquizofrenia, depresión... etc). En un futuro próximo, gracias a los avances de las técnicas de DNA recombinante, en especial la muy reciente de amplificación de DNA con Taq-polimerasa (PCR), se podrán detectar con la metodología descrita anteriormente, a nivel genético directo, más de 20 enfermedades metabólicas.

Por último, mencionar que también estos avances metodológicos están facilitando la investigación en animales de experimentación de la terapia de sustitución del gen mutado por el normal, lo que puede significar, en un futuro, la curación definitiva de las enfermedades genéticas.

No obstante y desgraciadamente las enfermedades genéticas generalmente son graves y no tienen tratamiento curativo eficaz, por lo que la prevención es un campo fundamental en la actuación biomédica, de ahí la importancia del consejo genético, mediante el cual se le informa a la pareja sobre el riesgo de recurrencia de un desorden genético.

Este proceso incluye los siguientes aspectos:

- 1). Ayuda psicobiológica a nivel individual o familiar.
- 2). Explicación médica del proceso incluyendo diagnóstico, pronóstico y posible tratamiento.
- 3). Explicación de las características de la anomalía y su riesgo de recurrencia.
- 4). Información sobre las soluciones más apropiadas.

BIBLIOGRAFIA

- 1). Tjio JH, Levan A. (1956). The chromosome number of man. *Hereditas* 42:1-16.
- 2). Emery A, Rimoin D. (1983). *Principles and Practice of Medical Genetics*. New York: Churchill Livingstone.
- 3). Warkany J. (1971). Congenital Malformations. Notes and Comments. Chicago: *Year Book Medical Publishers Inc*.
- 4). Seabright M. (1971). A rapid banding technique for human chromosomes. *Lancet* 971-972.
- 5). Hamerton JL, Ciannelli F, Polani PE. (1965). Cytogenesis of Down's syndrome. I data on a consecutive series of patients referred for genetic counseling and diagnosis. *Cytogenetics* 4:171.
- 6). Jean de Grouchy and Catherine Turleau. (1978). *Atlas de las enfermedades cromosómicas*.
- 7). Buysse ML. (1990). *The birth defects encyclopedia*.
- 8). Lejeune J, Gautier M, Turpin R. (1959). Etude des chromosomes somatiques de neuf enfants mongoliens. *Comptes rendus de l'Academie des Sciences*. Paris 248:1721.
- 9). Sordo MT y de Carrillo. (1991). Síndromes malformativos de etiología cromosómica. *Medicine Genetica* 20-28.
- 10). Patau K, Smith DW, Therman E et al. (1960). Multiple congenital anomaly caused by an extra autosome. *Lancet* 7128:790.
- 11). Martin J.P., Bell, J. (1943). A pedigree of mental defect showing sex-linkage. *J. Neurol. Neurosurg Psychiatry*. 6:154-157
- 12). Brown, W.T. et al. (1988). Multilocus analysis of the fragile X syndrome, *Human Genetics*. 78:201-205.
- 13). Edwards JH, Hardnen DG, Cameron AH et al. (1960). A new trisomic syndrome. *Lancet* 1:787-790.
- 14). Victor A. McKusick. (1990). Mendelian inheritance in man. *Catalogs of autosomal dominant, autosomal recessive and X-linked phenotypes*. Ninth Edition.
- 15). Ayuso C, Ramos C, Ibañez A, Benitez J y Sánchez Cascos A. (1991). Las enfermedades genéticas. *Medicine Genetica* 29-40.
- 16). Childs, Holtzman, Kazazian, Jr & Valle (1988). *Eds. Progress in medical genetics*. Vol.7. Elsevier."Molecular Genetics in Medicine".

- 17). Scriver, C.R., Kaufman, S., and Woo, S.L.C. (1988). *Ann. Rev. Genet.* 22: 301-21, "Mendelian Hyperphenylalaninemias".
- 18). Scriver, Beaudet, Sly and Valle. (1989). Eds. Sexta Edicion. Mac Graw-Hill Inc. "*The Metabolic Basis of Inherited Disease*".
- 19). Nichols, E.K. (1988). *National Academy of Sciences. Harvard University Press.* "Human Gene Therapy".
- 20). Polfs, Schumacher and Marx. (1991). *Eds. Springer-Verlag*, "PCR Topics. Usage of Polymerase Chain Reaction in Genetic and Infectious Diseases".
- 21). Knoppers B.M. and Laberge, C.M. Eds. (1990). *Excerpta Medica.* Amsterdam "Genetic Screening. From newborns to DNA typing".
- 22). Erlich, H. A. (1989). *Ed. M.Stockton Press*, "PCR Technology. Principles and Applications for DNA Amplification".