

Desarrollo y perspectivas de la genética humana en Costa Rica

Ramiro Barrantes, D.Sc.

Instituto de Investigaciones en Salud (INISA) y Escuela de Biología, Universidad de Costa Rica, Fax: 207-5130 E mail: rabar@cañari.ucr.ac.cr

Acta Pediátrica Costarricense 1998; 12: 87-94.

Se analiza el desarrollo y las perspectivas de la genética humana en Costa Rica, en relación con la investigación, la formación de recursos humanos y de su impacto científico y social. La producción científica de los últimos 25 años muestra un incremento en la investigación sobre las enfermedades hereditarias y la constitución genética de las poblaciones así como un desarrollo de la epidemiología genética, la genética médica y la formación de recursos humanos calificados. Estos resultados se atribuyen principalmente a los recientes avances científicos y técnicos en genética y biología molecular, a la actitud generada por los cambios en el perfil de salud del país y a la acción de iniciativas externas como el Proyecto del Genoma Humano. No obstante, su impacto en el sistema de salud todavía no es significativo y falta integración entre los distintos grupos y campos de investigación. Se sugiere la inclusión de un enfoque orientado hacia la genética humana en los planes de salud y de desarrollo del país.

Palabras claves: genética humana, Costa Rica, salud, bibliografía

La genética humana como ciencia, analiza la diversidad en sus diferentes formas, incluida la enfermedad humana. En las últimas dos décadas la genética en general, y en particular la humana, ha tenido un desarrollo extraordinario, al eliminarse muchos de los impedimentos inherentes a los estudios familiares, principalmente por el auge y desarrollo técnico y metodológico de la genética molecular. Consecuencias de este avance son el proyecto del genoma humano, que implica el conocimiento detallado de todo el genoma con la consiguiente ventaja para el estudio de las enfermedades hereditarias; los avances técnicos tales como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y la secuenciación de ácidos nucleicos; el refinamiento constante de pruebas de estadística

genética y el uso intensivo de sistemas de cómputo; el fortalecimiento de la investigación básica y aplicada, particularmente en genética molecular, epidemiología genética y genética clínica, y el énfasis en un enfoque evolutivo, en el contexto de la variabilidad genética, de la enfermedad humana (1,2).

En términos de investigación y desarrollo tecnológico, en Costa Rica la comunidad científica no ha escapado a esta tendencia y es posible afirmar que en los últimos 10 años el avance fue significativo. Una revisión de la situación de la genética humana antes de 1985, mostraba la existencia de una investigación con un ritmo lento y poco sistemático en sus inicios, pero con signos sustantivos de avance y de la aglomeración en ciertas áreas, tales como la genética clínica, de poblaciones y bioquímica, la aparición del tamizaje genético y de las interacciones de estas con la epidemiología (3); sin embargo, su desarrollo no alcanzaba en ese momento los niveles de avance, con relación a los países desarrollados, de otras naciones latinoamericanas como Brasil, Cuba, Chile y México. A continuación se expondrá un análisis de la situación actual de la genética humana en Costa Rica, su desarrollo en los últimos 15 años y sus perspectivas en el contexto nacional e internacional. Se muestra que la investigación en este campo ha tenido un avance sustancial; que se han fortalecido y desarrollado grupos e instituciones en este período, y que existe un avance lento pero seguro en lo concerniente a la educación y formación de recursos humanos. No obstante, a pesar de contar con bastante infraestructura y suficiencia técnica, todavía es necesaria una integración de recursos, grupos e instituciones que reviertan en función de la salud pública, constituyéndose este en el mayor reto de los próximos años.

Para efecto de describir este avance, se dividió la exposición presentando las áreas de la genética humana más desarrolladas en Costa Rica y, finalmente, se tratará de establecer sus posibles perspectivas. Se tomó como base un concepto amplio de la genética humana, no limitándose a sus aplicaciones en la genética médica, con el propósito de ofrecer una visión más completa de su situación. Para tal efecto se revisaron las publicaciones

aparecidas después de 1982, continuando la revisión mencionada (3).

GENETICA DE POBLACIONES

Probablemente las primeras comunicaciones sobre aspectos genéticos provienen de esta área, debido al interés suscitado por conocer las frecuencias de los grupos sanguíneos (probablemente los primeros polimorfismos identificados), en las poblaciones, inclinación que ha prevalecido durante muchos años (4-8). En las últimas dos décadas se ha intensificado el estudio de las poblaciones costarricenses, utilizando técnicas más modernas para la determinación de distintos marcadores genéticos y el consiguiente análisis de su estructura. Dos grandes estudios destacan estos aspectos. En primer término, el relacionado con la constitución genética, la diversidad y la evolución de los grupos amerindios, las cuales fueron analizadas en varias facetas: la cuantitativa y morfológica, enzimas y proteínas del suero, grupos sanguíneos, el ADN nuclear y el ADN mitocondrial (9-16), incluyendo muchos loci en los genomas de varias tribus de Baja Centroamérica (Costa Rica, Nicaragua y Panamá).

El otro gran estudio realizado, se refiere a las hemoglobinas anormales y trastornos afines (principalmente la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD y las talasemias), tanto por su descripción general de las frecuencias fenotípicas, principalmente de las hemoglobinas S y C en el país (17-20), como en la determinación y descripción de variantes (21-25) y las consideraciones antropológicas sobre la distribución y movimiento de poblaciones, principalmente con un componente genético africano, de diverso origen (25). Las técnicas empleadas van desde la electroforesis de proteínas convencional hasta el estudio de variantes por punto isoelectrónico o el análisis del ADN. Este mismo problema fue estudiado en la población negra de la provincia de Limón, incluyendo, además de los cálculos de frecuencias génicas, estudios familiares de fertilidad y selección natural (26,27).

Un estudio reciente sobre la constitución genética de la población costarricense (28), muestra que está formada por una amalgama de varias etnias, esencialmente trihíbrida con genes ancestrales de origen africano, amerindio y caucasoide, aunque con inmigraciones relativamente pequeñas de otras etnias (chinos, alemanes, italianos, judíos). Se utilizaron para tal efecto marcadores genéticos convencionales (grupos sanguíneos, enzimas, proteínas del suero). Efectivamente, y confirmando las distintas fuentes etnohistóricas, se muestra que la población mestiza costarricense tiene, de manera general, una mezcla racial acumulada con 10-15% de genes africanos, 30% amerindios y 50-60% caucasoideos (probablemente en su mayoría de origen español).

Estos estudios, además de explicar los orígenes, el movimiento y las relaciones entre las poblaciones, tienen implícita una explicación alternativa sobre la prevalencia de algunas enfermedades hereditarias, en vista de las diferencias de variabilidad genética existentes entre los diferentes grupos étnicos (29).

Vinculados con la situación anterior, están los estudios sobre la estructura de la población, particularmente aquellos relacionados con la consanguinidad, la endogamia y otros parámetros biodemográficos, estimados mediante distintos métodos y vinculados a su vez con determinadas enfermedades hereditarias (30-37). En términos generales la consanguinidad ha descendido significativamente, igual que en la mayoría de países en desarrollo; aunque la endogamia se mantiene con cifras relativamente altas (alrededor del 50%) (38). En varias publicaciones se ha atribuido la aparición de algunas enfermedades hereditarias a la existencia de una supuesta estructura endogámica y de alta consanguinidad, pasada y presente, en Costa Rica (39-42); sin embargo, los resultados obtenidos no confirman esta tendencia y además el fenómeno puede encubrir otros factores no analizados detalladamente como serían la deriva genética en poblaciones pequeñas, incluyendo las fundadoras, con idénticas consecuencias genéticas (homocigosis y fijación o pérdida de genes), además de que no necesariamente una determinada enfermedad hereditaria vinculada con la consanguinidad está relacionada con aquella existente en la población general (30).

EPIDEMIOLOGIA GENETICA

De manera general, se consideran dos componentes principales conformando el concepto amplio de la epidemiología genética: uno, el estudio de la etiología de la enfermedad en grupos de parientes; el otro, indagar sobre las causas heredables de la enfermedad en la población (43). Es obvio entonces su vínculo con los métodos empleados en la genética de poblaciones y la epidemiología; sin embargo, mucho énfasis se dio en los últimos años a los análisis de segregaciones y ligamiento, con miras a establecer mapas genéticos, con un sustento teórico desarrollado bastante tiempo atrás aunque fortalecido por las nuevas técnicas de la biología molecular y de la estadística genética. En Costa Rica con anterioridad se iniciaron y desarrollaron investigaciones poblacionales que incluyen el tamizaje neonatal de errores innatos del metabolismo (44-45) y las malformaciones congénitas (46-49), agregando un registro de malformaciones congénitas (50). Sin embargo, la tendencia visible en este momento es la de desarrollar estudios familiares que permitan la identificación de genes como posibles candidatos determinantes de enfermedades hereditarias o, por otra parte, la identificación o detección de variantes alélicas autóctonas de loci ya conocidos.

Probablemente el primer intento en el sentido antes apuntado fue el análisis de una sordera, determinada como de herencia autosómica dominante (51). En este trabajo se estableció mediante un estudio de ligamiento, la ubicación del posible gene responsable de esta dolencia en el cromosoma 5q31, entre los marcadores ILq y GRL, utilizando 99 parientes informativos. Posteriormente, fue obtenida una secuencia de esta región del cromosoma 5, equivalente a un gene denominado *diaphanous* con actividad en la cóclea (52). Este hallazgo llevó a los autores a concluir que "...La familia M provee una mutación rara que puede revelar una biología universal y aumenta nuestro entendimiento del oído...".

Otro estudio amplio e integral se efectuó con la enfermedad maníaco depresiva o desorden bipolar (BP) (53), incluyendo varios análisis: desequilibrio de ligamiento, asumiendo homogeneidad y un origen de la población en estudio a partir de pocos fundadores (41); el examen de varios marcadores informativos en todo el genoma de dos genealogías (54); simulaciones de ligamiento en series de loci simples (55) y la combinación de varios métodos de mapeo genético (ligamiento, asociación, haplotipos), obteniéndose una fuerte evidencia para la localización de un locus asociado o ligado a la enfermedad en la región 18q22-q23.

Siguiendo también el criterio sobre el aislamiento de la población costarricense y, por lo tanto, la posible presencia de haplotipos fundadores y desequilibrio de ligamiento se estudiaron 27 familias con el propósito de localizar el gene de la ataxia-telangiectasia, utilizando 13 marcadores en la región del cromosoma 11q 22-23 (40,56). Los autores ubicaron el locus principal de la ataxia dentro de una región de 200 kb, entre los marcadores s484 y s535. Otro esfuerzo en este mismo sentido incluye la asociación de una mutación en un tipo de ceguera ligada al cromosoma X en varias familias de origen mestizo en la provincia de Guanacaste. El análisis de ligamiento mediante el uso de marcadores tipo minisatélite evidencia un posible ligamiento en XP 11.23-11.24, correspondiente a la enfermedad de Norrie, aunque presentando diferencias clínicas conspicuas a las descritas para esta dolencia (57). En este caso la mutación es de punto y ocurre en el tercer exon, sustituyéndose la fenilalanina por leucina en la posición 61.

El otro enfoque importante, actualmente en sus etapas iniciales, examina detalladamente loci ya ubicados y bien conocidos de enfermedades hereditarias, con cierta prevalencia en el país. Tal es el caso de la fenilcetonuria donde Santos et al (58) hicieron un análisis molecular de mutaciones mediante la utilización de STR, VNTR, y sistemas polimórficos XmnI, descubriendo algunas variantes

de origen europeo, pero también posibles mutaciones autóctonas, totalizando cinco mutaciones diferentes y cinco polimórficas, resultado que sugiere un considerable grado de heterogeneidad en el locus PAH. En esta misma línea también se han analizado por varios años las hemoglobinas anormales (S y C), probablemente la enfermedad de herencia recesiva más frecuente en Costa Rica (la frecuencia del gene S oscila entre 0.5 y 3%) y recientemente la hipercolesterolemia (59), las distrofinopatías (60) y la enfermedad de Wilson (42).

CITOGENÉTICA

La investigación en citogenética, y su aplicación en el diagnóstico clínico, fueron de los primeros campos que se desarrollaron en Costa Rica y ha mantenido su vigencia, aunque con un declive relativo en esta década, debido probablemente al aumento de las actividades y aplicaciones de la genética molecular (Cuadro 1). Como era de esperar, en sus inicios predominó el análisis de cariotipos, incluyendo su aplicación en el diagnóstico (61-63); seguido de la aplicación de bandeos cromosómico (64) malformaciones congénitas (65), el estudio de sitios frágiles (66-68) y leucemias (69). Cabe destacar el inicio del diagnóstico prenatal con la aplicación de técnicas citogenéticas a partir de 1985 (70).

ENSEÑANZA E INVESTIGACION

La mayor parte de la investigación en genética humana se ha efectuado en la Universidad de Costa Rica por medio de sus unidades docentes y de investigación. Su Sistema de Estudios de Posgrado tiene el énfasis en genética en la Escuela de Biología y también se promueve esta disciplina en el Sistema de Ciencias Biomédicas; se ofrecen varios cursos específicos y existe la colaboración entre diversas unidades académicas, principalmente las de Biología, Medicina y Microbiología; los centros de Biología Molecular (CIBCM), Hemoglobinas Anormales (CIHATA) y la Sección de Genética Humana del Instituto de Investigaciones en Salud (INISA). Como parte de este desarrollo se han hecho varias tesis de grado vinculadas con la genética humana, en campos tales como la constitución y variabilidad genética humana de las poblaciones (71-74); consanguinidad (75), citogenética (76,77); enfermedades hereditarias (78-81) y pruebas de identidad (82).

La enseñanza de grado ofrece licenciaturas con énfasis en genética en la Escuela de Biología de la UCR, donde se imparten cursos de servicio para otras unidades académicas (Odontología, Educación, Microbiología, etc.). La Escuela de Medicina imparte un curso de Genética Médica en el cuarto año de la carrera y contempla además la enseñanza de la genética en otras partes de su

programa, incluyendo el consejo genético. Aunque existen cursos formales de genética humana en el área biomédica desde 1973, cabe mencionar que es a partir de la primera mitad de los ochentas donde se promueve sistemáticamente el desarrollo de esta disciplina. Fuera de la Universidad de Costa Rica, además del Hospital Nacional de Niños (HNN), destaca la labor desarrollada por el Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en Nutrición y Salud (INCIENSA).

Las unidades mencionadas antes mantienen algunas líneas de investigación semejantes, pero en otros casos complementarias. La aparición ya referida de nuevas técnicas de genética molecular hacen el enfoque más uniforme y tiende a sustituir formas tradicionales del análisis genético. Juzgando las publicaciones aparecidas en los últimos 5 años, es posible afirmar que existe una clara tendencia en casi todos los centros e institutos hacia la investigación de enfermedades hereditarias. Debe agregarse una cierta tradición en citogenética en el HNN y en el INISA, que incluyen en este último el diagnóstico prenatal en el INISA. Resalta también el enfoque epidemiológico genético, con énfasis en la población (incluido el tamizaje de determinadas enfermedades) en el CIHATA, el INISA y el HNN. En este contexto cabe señalar también el esfuerzo en términos de vigilancia y análisis epidemiológicos del Registro de Malformaciones Congénitas del INCIENSA. Por otra parte, se enfatiza, particularmente en el CIBCM y el INISA, en aplicaciones de la genética molecular en el diagnóstico, especialmente las huellas genéticas ("fingerprinting"), para su aplicación en medicina forense. Esta última actividad también se realiza en el Organismo de Investigaciones Judiciales (OIJ).

Mucho del desarrollo experimentado en la investigación y docencia en genética humana, puede atribuirse al aumento en la última década en el personal calificado experimentado. Por ejemplo, las instituciones mencionadas tenían en 1995 un total de 21 investigadores activos, incluyendo 9 PhD, 6MSc y 6 médicos. No se incluyen aquí profesionales graduados (especialmente biólogos y microbiólogos) que constituyen un importante apoyo en esta labores. Todo esto muestra una clara tendencia al aumento en los próximos años. Finalmente, cabe mencionar la aparición de asociaciones u otros grupos vinculados con diversos aspectos de la genética humana, incluyendo enfermedades hereditarias específicas. Así, en 1990 fue creada la Asociación Costarricense de Genética (ACOGEN); posteriormente las de Bioquímica y Biología Molecular, Costarricense de Biología Molecular y la Asociación Costarricense para el Tamizaje y la Prevención de Discapacidades en el Niño (ASTA), que últimamente le ha correspondido la conducción del Programa Nacional de Tamizaje Neonatal.

SITUACION ACTUAL Y SUS PERSPECTIVAS

La presente revisión muestra, en conclusión, que en la última década la investigación y la formación de recursos humanos en la genética humana ha mostrado un avance considerable en lo cuantitativo y lo cualitativo. Una ilustración de esta situación se presenta en el Cuadro 1, donde se incluye y compara la producción científica, en términos de los artículos publicados, en tres períodos (1972-1976, 1982-1986 y 1992-1996). Claramente se perciben dos tendencias: primero, una aglomeración de publicaciones en ciertas áreas que a su vez se pueden agrupar en dos principales: la constitución genética de las poblaciones y aquella que refleja el creciente interés en las enfermedades hereditarias. Segundo, se nota una tendencia al aumento de las publicaciones conforme avanzan los períodos pero, si se analiza la naturaleza de las referencias, se percibe un avance cualitativo sustantivo en el tercer período, atribuible al rigor existente en la aceptación y revisión de las publicaciones por parte de comités editoriales más exigentes.

Cuadro 1: Publicaciones científicas relacionadas con la genética humana en Costa Rica, en tres periodos.

	1972-1976	1982-1986	1992-1996	Total
Citogenética	1	7	3	11
Hemoglobinas y afines	4	7	2	13
Malformaciones congénitas	2	3	1	6
Enfermedades hereditarias	3	2	13	18
Tamizaje, errores innatos	1	2	2	5
Estructura genética de poblaciones y marcadores genéticos	5	10	14	29
Total	16	31	35	82

El resultado anterior es atribuible a orígenes y causas de orden externo e interno. En primer término, como ya fue mencionado, avances técnicos, particularmente en genética molecular, fomentaron logros significativos, impulsando la consolidación de este campo como una ciencia compleja y de la mayor importancia. En este sentido, el Proyecto del Genoma Humano, con todo el impulso científico y comercial que representa, ha marcado una pauta a seguir ya que esta revolucionado muchos aspectos del estudio de la variabilidad humana, incluyendo principalmente la enfermedad y la salud, obligando a repensar y rehacer muchos enfoques sobre la investigación y su aplicación en genética, sin excluir los aspectos éticos y filosóficos. Sin duda, este impacto se refleja en la investigación que se efectúa en este momento en Costa Rica. En segundo término, se han hecho grandes esfuerzos, particularmente en instancias universitarias y de salud estatales para promover y

mejorar el estudio de la genética humana; acciones que han permitido el impulso de la investigación, la consecución y formación de recursos humanos y la agrupación de profesionales en sociedades o grupos de interés. Una vez descrita y analizada la situación actual, conviene ahora investigar las perspectivas o las tendencias predecibles como consecuencia del trabajo desarrollado, particularmente en la última década, a saber:

1. Sin duda, y siguiendo la tendencia generada por el proyecto Genoma, seguirá el énfasis en la detección de loci supuestamente responsables de dolencias hereditarias siguiendo el esquema clásico, adaptándose siempre las nuevas metodologías y técnicas, con una proyección hacia el diseño y elaboración de mapas físicos; seguirá también la tendencia actual, al entrarse a una nueva fase de investigación, de analizar las características y las funciones de mutaciones ocurridas en loci específicos, vinculados a una determinada dolencia. Un ejemplo de este último enfoque es el de la sordera presente en una familia costarricense ya descrito (52). Cabe puntualizar que, hasta el momento, la mayoría de estos estudios han sido de carácter colaborativo, generalmente en asociación con laboratorios de los Estados Unidos y, si se toma como referencia las publicaciones existentes, todavía el liderazgo de las investigaciones es externo; sin embargo, es posible que esta situación cambie en un futuro cercano e incluso existe la eventualidad de estar inmersos en este momento en un proceso de transición en este sentido. Lo cierto es que, si se consulta un catálogo de enfermedades hereditarias como el de Mc Kusick (OMIM <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>), a la fecha aparecen cinco entradas con investigadores costarricenses como primeros autores. Como marco de referencia, en 1993 aparecían 228 referencias de autores latinoamericanos en esta condición (83).
2. Es posible, y muy deseable, que mucha de la investigación y su aplicación se dedique al estudio más detallado de loci ya conocidos y presentes en familias o poblaciones en cierta frecuencia, para analizarlos en todos sus alcances, incluyendo como propósito principal, sus efectos e implicaciones en la salud. Es previsible además, la transferencia tecnológica y su aplicación en determinados campos, tales como la medicina forense incluyendo la determinación de perfiles genéticos individuales. Esta última acción traería como consecuencia (y ya está ocurriendo) la formación y adiestramiento continuo de profesionales de nivel medio, el que participará activamente en los sistemas de salud estatales y privados.
3. La formación de recursos humanos en distintos niveles se consolidará mediante el fortalecimiento de los currícula en las universidades y con el fortalecimiento de grupos de investigación y docencia estatales y privados. A su vez distintos grupos y asociaciones con intereses específicos (asociaciones científicas, formación de grupos en torno a determinadas dolencias, etc), tenderán a desarrollarse.
4. Es previsible un debate ético y político sobre las implicaciones de la genética humana en la sociedad costarricense, como ha ocurrido en otros países, sobre temas vinculados a la manipulación genética y la prevención o el consejo genético, incluyendo el tema del diagnóstico prenatal y el aborto terapéutico, así como la esterilización.

Es evidente el interés manifiesto por efectuar estudios genéticos en familias y poblaciones de Costa Rica. Esta atención tiene varias causas. Primero, los perfiles de salud del país indican la importancia de las enfermedades de origen genético en términos relativos y absolutos; abandonándose así la discusión de los 70s y 80s sobre su importancia con relación a otros problemas de mayor incidencia o prevalencia. Segundo, es posible encontrar con relativa facilidad familias grandes, escasas en países desarrollados, que favorecen ciertos tipos de análisis genético como la detección de mutantes, el ligamiento y la construcción de mapas. Tercero, se ha promovido la idea sobre una supuesta homogeneidad de la población costarricense, especialmente en el Valle Central, que favorecería la averiguación genética retrospectiva. Aunque los dos primeros puntos no ameritan discusión, el tercero presenta dificultades que deben resolverse en el futuro. Existen estudios mostrando la heterogeneidad de la población costarricense, con una tendencia al aumento aun si se incluyen los efectos de las subdivisiones internas que la caracterizan. No obstante, también es cierto que desde la colonia prevalece un componente español significativo, posiblemente manteniendo algún aislamiento genético por efecto de pequeños tamaños de los grupos colonizadores, favoreciendo la presencia actual de haplotipos fundadores. Este argumento también sería válido para los otros componentes étnicos principales de la población (africano e indígena) y por las mismas razones.

Realmente la genética humana ha tenido, o tiene, un impacto en la solución de los problemas de salud en Costa Rica? Es un hecho que esta ciencia, mediante el desarrollo de la investigación y el componente aplicado que la distingue, juega un papel importante en el sistema de salud costarricense. Cada vez más se reconoce su acción directa o indirecta en este sentido (84). No obstante, estas iniciativas no han tenido un carácter sistemático e integral. Pareciera que el desarrollo

tecnológico y metodológico existente alcanzó primero, al menos con un relativo volumen, los centros de investigación y de salud sin obedecer a una planificación global en términos de prevención o desarrollo. Eso es válido para lo que puede considerarse la culminación de la caracterización y diagnóstico correcto de una enfermedad hereditaria, como es el consejo genético. Esta actividad es aún incipiente y limitada (39), posiblemente porque no se han logrado integrar las distintas disciplinas y los profesionales que constituyen una verdadera unidad de consejo genético. Tampoco se ha obtenido consenso ni interacciones en temas integrados en este sentido, como sería el caso del diagnóstico prenatal, del tamizaje genético y de la inclusión de tecnologías apropiadas en el sistema de salud. Existe actualmente una tendencia a darle al análisis genético, especialmente a la caracterización molecular, una importancia que oscurece un abordaje integral al problema. Si bien el enfoque molecular (llamado a veces reduccionista o determinista) ha tenido un éxito indiscutible, también es cierto que una vez ubicado un gene en un segmento específico de un cromosoma, los problemas de interpretación de su acción son difíciles, incluyendo la casi permanente heterogeneidad y la múltiple, difícilmente cuantificable, interacción con otros loci. El modelo genético cuantitativo que implica la interacción, en diferentes medidas, entre herencia y ambiente, entre genotipo y fenotipo, es tan válido aquí como siempre, aunque con la ventaja muchísimo más evidente ofrecida por los avances de las técnicas moleculares. Esto nos lleva a plantear la existencia de omisiones importantes en la actualidad y en el futuro, en la consideración de áreas importantes de desarrollo, en términos de salud pública, vinculadas a estas interacciones (85). Así, no debe perderse de vista que la variabilidad genética está en constante interacción con los cambios ambientales, algunos asociados a modificaciones de orden socioeconómico en su mayoría poco conocidos, analizados o atendidos. Muchas veces, el control de estos factores tiene consecuencias de mucho mayor impacto que la detección o en el conocimiento de alguna enfermedad hereditaria en particular. Pero todavía su importancia es mayor cuando se logra interpretar la interacción del componente genético en determinada condición ambiental, de ahí la urgencia de enfoques multidisciplinarios que integren profesionales e investigadores de diversas áreas de las ciencias biomédicas y sociales.

Las consideraciones anteriores llevan a plantear la necesidad de estructurar un proyecto nacional de genética humana integrado al plan general de salud propuesto para el país. Esto constituiría una acción política definida, pero respaldada por el avance obtenido en los últimos años y la urgencia de unificar e integrar las acciones dispersas de instituciones y grupos existentes. Esta idea no es nueva y se ha organizado en otros países

latinoamericanos (86,87), precisamente en aquellos donde las enfermedades hereditarias constituyen, principalmente por la disminución de otro tipo de dolencias, un factor esencial incidiendo en los perfiles de salud. En Costa Rica las condiciones geográficas, políticas y el desarrollo en sus sistemas de salud y educación favorecerían la toma de decisiones y su relativamente fácil organización. El gran impulso que tiene la llamada nueva genética a estas alturas de la centuria es un incentivo para cumplir con esta meta, de indudable importancia en cualquier abordaje de la salud y la enfermedad humana en Costa Rica. Definitivamente el enfoque que en este sentido tiene y propone la genética humana será de vital importancia en los próximos años.

AGRADECIMIENTOS

A los Drs Jorge Azofeifa Navas y Carlos de Céspedes por la revisión, corrección y lectura crítica del manuscrito original.

REFERENCIAS

1. Bodmer W, McKle R. The book of Man. Oxford University Press: 1994.
2. Vogel F, Motulsky A. Human Genetics. Springer: 1997.
3. Barrantes R. La genética humana en Costa Rica. Situación actual y sus perspectivas. Rev. Med. Hosp. Nal Niños 1985; 20:199-210.
4. Echandi CA. Grupos sanguíneos en Costa Rica. Rev. Biol. Trop. 1953; 1:15-16.
5. Barrantes R, Azofeifa J, Mata L. Grupos sanguíneos, Rh y proteínas séricas en una población amerindia de Matambú, Costa Rica. Rev. Biol. Trop. 1985;33:13-16.
6. Marín RA, Solano EM, Espinoza M et al. Distribución de genotipos y fenotipos del sistema ABO en la población de Costa Rica. Rev. Cost. Cienc. Méd. 1986;7:55-58.
7. Marín RA, Solano EM, Espinoza M. Distribución de genotipos y fenotipos del sistema Rh-Hr en la población de Costa Rica. Rev. Cost. Cienc. Méd. 1986;7:59-63.
8. Marín RA, León R. Distribución de los genotipos del sistema MNSs en la población de Costa Rica. Rev. Cost. Cienc. Méd. 1996;17:24-29.
9. Barrantes R. Una hipótesis evolutiva sobre la ausencia del antígeno Diego (Di-a) en los amerindios chibchas. Rev. Biol. Trop. 1990;38:277-282.
10. Barrantes R. Evolución en el trópico: los amerindios de Costa Rica y Panamá. San José. Editorial de la Universidad de Costa Rica, 1993.
11. Barrantes R., Smouse PE, Mohnweiser HW et al. Microevolution in Lower Central America: Genetic characterization of the Chibcha-speaking groups of Costa Rica and Panamá, and a consensus taxonomy based on genetic and linguistic affinity. Am. J. Hum. Genet. 1990;46:63-84.
12. Azofeifa J, Barrantes R. Genetic variation in the Bribri and Cabecar Amerindians from Talamanca. Costa Rica. Rev. Biol. Trop. 1991;39:253-258.
13. Azofeifa J, Barrantes R, Cremer M. Lack of a BgIII site at the 5' region of the PGK 1 locus: a new variant discovered in two Chibchan Amerindian groups from Costa Rica. Hum. Genet. 1995;96:626-627.
14. Santos M, Ward R, Barrantes R. mtDNA variation in the Chibcha Amerindian Huetar from Costa Rica. Hum. Biol. 1994;66:963-977.

15. Deka R, Jin L, Shriver MD et al. Dispersion of the Y chromosome haplotypes based in five microsatellites in global populations. *Genome Research* 1996;6:117-1184.
16. Deka R, Majumder PP, Shriver MD. Distribution and evolution of CTG repeats at the myotonic kinase gene in human populations. *Genome Research* 1996;6:142-154.
17. Chaves M, Sáenz GF, Quintana E. Polimorfismo de la deshidrogenasa de la glucosa-6-fosfato (G6PD) eritrocítica en Costa Rica. *Sangre* 1988;33:12-14.
18. Beutler E, Khul W, Sáenz GF, Rodríguez WE. Mutation analysis of G6PD variants in Costa Rica. *Hum. Genet.* 1991;87:462-464.
19. Sáenz GF. Hemoglobinas anormales y talasemias en Costa Rica, otros países de Centroamérica y Panamá. *Bol. Of. Panam.* 1988;105:101-119.
20. Sáenz GF. Hemoglobinopatías en la cuenca del Caribe. *Rev. Biol. Trop.* 1988;36:361-372.
21. Sáenz GF, Chaves M, Grant S. Hemoglobinas anormales, alfa talasemia y deficiencia de la G6PD eritrocítica en recién nacidos de raza negra. *Sangre* 1984;29:467-469.
22. Sáenz GF, Chaves M, Barrantes A. et al. A glucose-6-phosphate dehydrogenase variant, Gd(-) Santamaría found in Costa Rica. *Acta Haemat.* 1984;72:37-40.
23. Sáenz GF, Chaves M, Rodríguez W et al. Frecuencia de la beta talasemia y otras hemoglobinopatías en población costarricense de raza negra. *Rev. Cost. Cienc. Méd.* 1990;11:3-11.
24. Rodríguez W, Castillo M, Chávez M et al. Hb Costa Rica or 12b277 (EF1)His—Arg : the first example of a somatic cell mutation in a globin gene. *Hum. Genet.* 1996;97:829-833
25. Rodríguez W, Sáenz GF, Chaves MA. Haplotipos de la hemoglobina S: importancia epidemiológica, antropológica y clínica. *Bol. Of. Panam. Salud: (en prensa).*
26. Madrigal L. Hemoglobin genotype, fertility, and the malaria hypothesis. *Hum. Biol.* 1989;61:311-325.
27. Madrigal L. Differential fertility of mothers of twins and mothers of singletons: Study in Limón, Costa Rica. *Hum. Biol.* 1995;67:779-787.
28. Morera B, Barrantes R. Genes e historia: el mestizaje en Costa Rica. *Revista de Historia* 1995;32:43-64.
29. Schull WJ. The Raymond Pearl Memorial Lecture; 1992: Ethnicity and disease—More than familiarity. *Am. J. Hum. Biol.* 1993;5:373-385.
30. Handal N, Barrantes R. Esquizofrenia y estructura genética de la población de Costa Rica. *Acta Med. Cost.* 1988;31:108-112.
31. Handal N, Barrantes R, Montenegro A. Esquizofrenia y consanguinidad en dos regiones de Costa Rica. *Rev. Psiquiatr. Cuba* 1993;35:1-5.
32. Kaufmann J, Barrantes R. Demografía genética de la población judía de Costa Rica. *Acta Med. Cost.* 1986;29:26-30.
33. Madrigal L. Menarcheal age and spontaneous abortion: Further evidence for a connection. *Am. J. Hum. Biol.* 1991;3:625-628.
34. Madrigal L. Differential sex mortality in a rural nineteenth-century population: Escazú, Costa Rica. *Hum. Biol.* 1992;64:199-213.
35. Madrigal L. Lack of birth seasonality in a nineteenth-century agricultural population: Escazú, Costa Rica. *Hum. Biol.* 1993;65:255-271.
36. Madrigal L. Twinning rates in admixed Costa Rican populations. *Am. J. Hum. Biol.* 1994;6:215-218.
37. Madrigal L, Ware B. Inbreeding in Escazú, Costa Rica (1800-1840, 1850-1899): Isonymy and ecclesiastical dispensations. *Hum. Biol.* 1997;69:703-714.
38. Zumbado L, Barrantes R. Consanguinidad en las provincias centrales de Costa Rica. *Acta Med. Cost.* 1991;34:75-82.
39. Saborio M. Experiencia de la prestación de servicios de genética en Costa Rica. *Bol. Of. Sanit. Panam.* 1993;115:25-31.
40. Uhrhammer N, Lange E, Porras O. Sublocalization of an Ataxia-Telangiectasia gene distal to D11S384 by ancestral haplotyping in Costa Rican families. *Am. J. Hum. Genet.* 1995;57:103-111.
41. Escamilla MA, Spesny M, Reus VI. Use of linkage disequilibrium approaches to map genes for bipolar disorder in the Costa Rican population. *Am. J. Med. Genet.* 1996;67:244-253.
42. Shah AB, Chernov I, Zhang OT et al. Identification and analysis of mutation in the Wilson disease gene (TPTB) : Population frequencies, genotype-phenotype correlation, and functional analysis. *Am. J. Hum. Genet.* 1997;61:317-328.
43. Morton N. Genetic epidemiology. *Annu. Rev. Genet.* 1993;27:223-238.
44. De Céspedes C, Santiesteban I, Rojas E, Ortiz D. Detección de fenilcetonuria y otros errores congénitos del metabolismo en centros de educación especial en Costa Rica. *Rev. Cost. Cienc. Med.* 1984;5:17-25.
45. De Céspedes C, Trejos R, Artavia E et al. Tamizaje neonatal masivo de hipotiroidismo congénito y enfermedades metabólicas hereditarias en Costa Rica: 1990-1995. *Rev. Cost. Salud Pública* 1996;5:1-12.
46. Pacheco G, Piza J, Arauz C, Fallas P. Frecuencia de las malformaciones congénitas en las autopsias del Hospital Nacional de Niños (1974-1981). *Rev. Cost. Cienc. Méd.* 1986;7:7-17.
47. Barrantes R. Las malformaciones congénitas en Costa Rica. II. Estudio hospitalario de caso-control. *Acta Méd. Cost.* 1985;28:49-56.
48. Barrantes R. Las malformaciones congénitas en Costa Rica. III. Síndromes y malformaciones múltiples. *Acta Méd. Cost.* 1987;30:114-118.
49. Cuenca P, Arias E. Malformaciones congénitas en el Hospital Calderón Guardia: frecuencia y estudio citogenético. *Rev. Med. Hosp. Niños* 1985;20:97-110.
50. Umaña L, Achoy R, Celada R, Meseguer M. Informe sobre malformaciones congénitas 1993. Centro de Registro de Malformaciones Congénitas, INCIENSA, Costa Rica:1994.
51. León P, Raventos H, Lynch E et al. The gene for an inherited form of deafness maps to chromosome 5q31. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1992;89:5181-5184.
52. Lynch ED, Lee MK, Morrow JE et al. Nonsyndromic deafness DFNA1 associated with mutation of a human homolog of the *Drosophila* gene *diaphanous*. *Science* 1997;278:1315-1318.
53. Freimer NB, Reus VI, Escamilla, MA et al. Genetic mapping using haplotype, association and linkage methods suggest a locus for severe bipolar disorder (BPI) at 18q22-q23. *Nature Genetics* 1996;12:436-441.
54. McInnes LA, Escamilla MA, Service SK et al. A complete genome screen for genes predisposing to severe bipolar disorders in two Costa Rican pedigrees. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1996;93:13060-13063.
55. Freimer NB, Reus VI, Escamilla M. An approach to investigating linkage for bipolar disorder using large Costa Rican pedigrees. *Am. J. Med. Genet.* 1996;67:254-263.
56. Lange E, Borresen A, Chen X et al. Localization of an Ataxia-Telangiectasia gene to an-500-kb interval on chromosome 11q23.1: linkage analysis of 176 families by an international consortium. *Am. J. Hum. Genet.* 1995;57:112-119.

57. Rhem HL, Gutiérrez-Espeleta GA, García R et al. Norrie disease gene mutation in a large Costa Rican kindred with a novel phenotype including peripheral vascular disease. *Human Mutation* 1997;9:402-408.
58. Santos M, Kuzmln AI, Eisensmith RC et al. Phenylketonuria in Costa Rica: Preliminary spectrum of PAH mutations and their associations with highly polymorphic haplotypes. *Hum. Hered.* 1996;46:128-131.
59. Kotze JK, Thiar R, Loubser O, de Villiers JP et al. Mutation analysis reveals an insertional hotspot in exon 4 of the LDL receptor gene. *Hum. Genet.* 1996;98:476-478.
60. Azofeifa J, Voit T, Hubner C, Cremer M. X chromosome methylation and manifesting and healthy carriers of dystrophinopathies: concordance of activation ratios among first degree female relatives and skewed inactivation as cause of the affected phenotypes. *Hum. Genet.* 1995;96:167-176.
61. Cruz F, Camacho JS, Rivera JC, Saborío M. La trisomía 21: estudio retrospectivo de 658 casos. *Rev. Cost. Cienc. Méd.* 1985;6:51-71.
62. Castro I, Jiménez J. Diagnóstico prenatal de aberraciones cromosómicas en Costa Rica. *Rev. Med. Hosp. Nal. Niños (Costa Rica)* 1985;20:111-120.
63. Solís V. Patrón de las asociaciones satélites en mujeres postparto y en neonatos. *Rev. Biol. Trop.* 1985;33:51-56.
64. Cuenca P. Estudio de heteromorfismos cromosómicos en diferentes grupos étnicos de Costa Rica y su significado para la genética de poblaciones. Ph.D. Thesis. Facultad de Biología, Universidad de Hamburgo, Alemania 1992:160 p (en alemán)
65. Castro I, Cuenca P. Tamizaje del sitio frágil en el cromosoma X en una población de retardados mentales. Hallazgos preliminares. *Rev. Med. Hosp. Nal. Niños* 1987;1:1-14.
66. Castro I, Cuenca P. Frecuencia del cromosoma X frágil en la Escuela de Enseñanza Especial "Fernando Centeno Güell". *Acta Pediátrica Costarricense* 1996;10:99-106.
67. Handal N, Matamoros MC, Cruz ME, Barrantes R. Estudio de sitios frágiles cromosómicos en una población de esquizofrénicos de Cartago, Costa Rica. *Acta Med. Cost.* 1988;31:103-107.
68. Castro I, Montero C, Jiménez G. Características cromosómicas asociadas con leucemias y otras hematopatías en Costa Rica. *Rev. Biol. Trop.* 1993;41:49-56.
69. Campos M. Diagnóstico molecular del cromosoma filadelfia en pacientes afectados por leucemia mieloide crónica. Tesis M.Sc., Sistema de Estudios de Posgrado, Universidad de Costa Rica, 1996.
70. Castro I, Mata L. El diagnóstico prenatal de trastornos genéticos. *Acta Méd. Cost.* 1985;28:84-91.
71. Azofeifa J. Estructura genética y demografía de la población amerindia de Talamanca, Costa Rica. Tesis, M.Sc., Sistema de Estudios de Posgrado, Universidad de Costa Rica, 1987.
72. Santos M. Análisis de la variación genética del ADNmt y nuclear de una población amerindia huetar de Costa Rica. Tesis M.Sc., Sistema de Estudios de Posgrado, Universidad de Costa Rica, 1992.
73. Batista O. Variación en el ADN mitocondrial del grupo amerindio cuna de Panamá. Tesis M.Sc., Sistema de Estudios de Posgrado, Universidad de Costa Rica, 1995.
74. Morera B. Caracterización étnica de la población costarricense mediante marcadores genéticos. Tesis M.Sc., Sistema de Estudios de Posgrado, Universidad de Costa Rica, 1995.
75. Zumbado L. La consanguinidad en Costa Rica. Tesis M.Sc., Sistema de Estudios de Posgrado, Universidad de Costa Rica, 1989.
76. Cuenca P. Recién nacidos con malformaciones congénitas, citogenética y aspectos epidemiológicos. Hospital Dr. Rafael Angel Calderón Guardia, 1982-1983. Tesis M.Sc., Sistema de Estudios de Posgrado, Universidad de Costa Rica, 1986.
77. Castro I. Búsqueda del sitio frágil en el cromosoma X en tres grupos de riesgo. Tesis de M.Sc., Sistema de Estudios de Posgrado, Universidad de Costa Rica, 1995.
78. Vargas C. Un estudio de ligamiento génico en una sordera hereditaria autosómica, dominante y de expresión tardía. Tesis de M.Sc., Sistema de Estudios de Posgrado, Universidad de Costa Rica, 1985.
79. Raventós H. Localización cromosómica del gen de la sordera de los Monge. Tesis M.Sc., Sistema de Estudio de Posgrado, Universidad de Costa Rica, 1993.
80. Leal A. Diagnóstico molecular en dos familias afectadas con retinosis pigmentaria autosómica recesiva. Tesis M.Sc., Sistema de Estudios de Posgrado, Universidad de Costa Rica, 1996.
81. Ramírez L. Luxación congénita en la cadera de diagnóstico tardío, distribución regional en Costa Rica, 1986 a 1990. Tesis de Maestría, Salud Pública, Sistema de Estudios de Posgrado, Universidad de Costa Rica, 1992.
82. Rojas E. Análisis de marcadores polimórficos de ADN para pruebas de identidad. Tesis de M.Sc., Sistema de Estudios de Posgrado, Universidad de Costa Rica:1995.
83. Figuera LE, Cantú JM. El aporte de América Latina al conocimiento del genoma humano. *Bol. Of. Sanit. Panam.* 1993;115:13-18.
84. De Céspedes C, Umaña L, Yock I et al. Frecuencia y demanda de atención médica de las enfermedades genéticas en el Hospital Nacional de niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera". *Acta Pediátrica Costarricense* 1996;10:53-60.
85. Schull WJ, Hanis CL. Genetics and public health in the 1990s. *Annu. Rev. Public Health* 1990;11:105-125.
86. Heródero L. Un programa de genética en un país en desarrollo: Cuba. *Bol. Of. Sanit. Panam.* 115;1993:32-38.
87. Panchaszadeh VB. Establecimiento de servicios integrales de genética en los países en desarrollo: América Latina. *Bol. Of. Sanit. Panam.* 1993;115:39-47.

ABSTRACT

The development and perspectives of human genetics in Costa Rica are analyzed in relation to research, human resources formation, and social and scientific impact. A review of the scientific literature during the last 25 years showed an increase in the number of publications mainly in the areas of hereditary diseases and genetic constitution of populations as well as an advance in the development of the areas of genetic epidemiology, medical genetics, and human resources formation. These results are associated with technical and scientific advances in genetics and molecular biology during the past 10 years, with significant changes in the country's health profiles, and with the influence of external activities such as the Human Genome Project. Nevertheless, the influence of human genetic research on public health is not intense and a lack of integration between related fields and research groups is apparent. It is recommended that a human genetics approach should be included into governmental health and development programs.