

Lo que el médico debe saber sobre los genes

Juan Jaramillo-Antillón¹

El evento más trascendental del campo de la medicina en el siglo 21 y tal vez en la historia humana, será el desciframiento completo del código genético y de la acción de cada gen en la conformación y fisiología de las personas y de las proteínas que producen. En los aproximadamente 40 mil genes en nuestros cromosomas está contenido todo el conocimiento de nuestro cuerpo: cómo se forman los órganos, los tejidos, cómo funciona el organismo a través de la vida, por qué envejecemos, el color de la piel, los ojos, cómo llorar, caminar, reír, cómo reproducirnos e incluso en mucho cuán inteligente seremos. El estudio del genoma nos permitirá predecir la aparición de enfermedades monogénicas y el riesgo aumentado de padecer enfermedades de herencia multifactorial mediante marcadores genéticos. Será posible la prevención y tratamiento de enfermedades como el cáncer que por ahora nos parecen increíbles.

Recibido: 01 de octubre, 2002

Aceptado: 04 de febrero, 2003

Generalidades

El genoma humano es el conjunto de genes y ADN no codificante, organizado en los cromosomas en el interior del núcleo, que transmite la herencia de los progenitores a los hijos. Cada célula tiene 23 pares de cromosomas (la mitad heredada del padre y la otra de la madre). La excepción son los glóbulos rojos que no tienen núcleo y las células germinales que contienen solo 23 cada uno. En la fecundación, al juntarse un óvulo y un espermatozoide se completan los 46, número de cromosomas de todas las otras células normales del cuerpo^{1,2}.

Si un embrión tiene un cromosoma X heredado de la madre y un X del padre, el producto será una niña. Si en cambio tiene un cromosoma X de la madre y un Y del padre, el producto será un niño. El par 23 es el sexual y está formado por XX si la persona es mujer o XY si es hombre². En el cromosoma Y se encuentra el gen SRY que inicia las acciones que conducen a la masculinización del embrión y la diferenciación en los genitales.³ Este gen es muy diferente al que existe en los chimpancés y gorilas. Actuando al unísono, los cromosomas sexuales de los padres señalan el sexo del niño y otras características.

Los progenitores transmiten a los hijos los cromosomas que a la vez heredaron de sus padres, y éstos de sus abuelos y así sucesivamente. Los eventos que aumentan la diversidad es la mezcla de los pares de cromosomas en las gónadas de los progenitores. No se han producido cromosomas nuevos sino recombinaciones de los heredados.

Aunque aun no hay una cifra exacta, se calcula que el número de genes en los cromosomas se encuentra entre 35,000 y 45,000. Los ratones tienen 30,000 genes, la mosca de la fruta 15,000 y las bacterias 3,000. El material de la herencia o genes que se encuentra en los cromosomas, está constituido por ADN (ácido desoxirribonucleico), una larga molécula en forma de escalera. Los escalones son las bases nitrogenadas, Adenina, Citosina, Guanina y Timina, y su sostén está constituido por fosfatos y azúcar. Todos los seres vivos comparten la misma sustancia química como material de la herencia, excepto los virus de ARN. Las cuatro clases de moléculas contenidas en todo organismo vivo son:

1. Los 20 aminoácidos cuyas combinaciones forman las proteínas.
2. Los azúcares.
3. Los lípidos.
4. Los ácidos nucleicos: el ADN (en el núcleo) y el ARN (en el núcleo y en el citoplasma).

Los aminoácidos tienen un grupo amino (NH₃) y un carboxilo (COOH), mientras que las grasas y los azúcares solo están compuestos por carbono, oxígeno e hidrógeno. Todas nuestras moléculas, incluyendo el ADN y ARN, están formadas por átomos. La ciencia actual ha podido demostrar que todos los seres vivos provienen de una única célula primitiva cuyas sucesivas divisiones y mutaciones en el ADN durante millones de años produjo diferentes células que luego se juntaron y dieron lugar a diversos seres multicelulares. Las semejanzas entre el ADN de los diversos organismos permiten reconstruir el origen de los animales y plantas de la Tierra⁴.

¹ Miembro de Número de la Academia Nacional de Medicina.

Los seres humanos y los chimpancés, con una secuencia de ADN muy semejante, comparten una mano parecida de cinco dedos, dos ojos, el aparato digestivo, el sistema vascular, los mismos huesos, y un cerebro que al parecer produce las mismas sustancias químicas que el nuestro. De ahí que tengamos que reconocer que *el ser humano es algo más que sus genes*.

En el orden de las cuatro letras, los genes contienen la información para producir las proteínas que funcionan como hormonas, anticuerpos, enzimas, neurotransmisores, receptores. Las enzimas a su vez sintetizan los lípidos y azúcares. La formación de cada tejido u órgano de nuestro cuerpo se da mediante la activación coordinada de genes y la producción de múltiples proteínas. Por lo anterior, los genes contienen la información para conformar nuestra anatomía y son responsables de la fisiología o funcionamiento de cada órgano. Sin embargo, en el cerebro, el accionar de su mente y la conducta a la que puede dar lugar, está influenciada indudablemente por los estímulos del medio (experiencias, educación, ejemplos, etc).⁵⁻⁷ Muchos de los genes humanos tienen siglos o millones de años de existir y se encuentran en diferentes especies.

No todos los genes humanos se encuentran en los 23 pares de cromosomas del núcleo, algunos están en el ADN de las mitocondrias que son transmitidos sólo por la madre. Éstas son minúsculos gránulos contenidos en el citoplasma de las células y que proporcionan la energía para ellas ya que contienen las enzimas necesarias para la producción de ATP, la molécula que almacena la energía. Posiblemente los genes de las mitocondrias habitan ahí desde que estas eran bacterias que vivían en libertad hace cientos de millones de años. En las mitocondrias puede estar la clave de la diabetes mellitus que no es insulino dependiente y algunas enfermedades genéticas neuromusculares que parecen deberse a mutaciones del ADN de las mitocondrias, vestigio como ya señalamos de genes de células bacterianas de las que descienden y que se adaptó a vivir en el interior de una célula conservando su propio ADN diferente al del núcleo de la célula. Las enfermedades señaladas sólo se heredan por vía materna, ya que éste es el único medio de transmisión del ADN mitocondrial pues los espermatozoides sólo ceden su cabeza o núcleo con sus cromosomas, pero no proporcionan el resto (citoplasma, mitocondrias, etc) como si lo hace el óvulo o célula materna.

El 95% del ADN nuclear no tiene genes o función conocida y parece estar formado por regiones repetitivas, residuos de virus que se introdujeron al núcleo de las células primitivas y se incorporaron al genoma hace millones de años y trasposones o segmentos de ADN que ocasionalmente saltan de un cromosoma a otro pudiendo activar o desactivar genes⁸. La información básica que contiene el ADN es la misma para todos ser humano (varía en un 0,1%). La igualdad del genoma prueba que todas las personas cualesquiera sean sus rasgos o color, pertenecemos a una sola raza, la humana.

Todas las células de un ser humano tienen la misma información genética. Las diferencias fenotípicas entre las células de los diferentes tejidos dependen de cuales genes están activos o inactivos. Los genes son dinámicos, se activan o desactivan desde la fecundación hasta la muerte de una persona, produciendo constantemente diferentes proteínas para el funcionamiento normal del tejido específico y del organismo.

Enfermedades genéticas

Al revés de lo que piensan algunos autores, los genes no producen enfermedades. Eso sería tan absurdo como decir que el corazón produce infartos, el páncreas diabetes, el hígado cirrosis o el pulmón cáncer. La enfermedad se presenta cuando falta la función de un gen normal como resultado de una mutación o lesión causada por imperfecciones que se producen por azar en el proceso de replicación del ADN (duplicaciones o traslocaciones de cromosomas), o ambientales (agentes físicos o químicos o sustancias tóxicas, virus, etc). Las enfermedades también pueden presentarse cuando sobra un gen o incluso un cromosoma. Finalmente, la enfermedad se puede presentar por una combinación de factores genéticos y ambientales. De esta forma, las enfermedades por defectos genéticos se pueden clasificar en: ¹ Monogénicas o Mendelianas, ² Aberraciones cromosómicas y ³ Multifactoriales o de herencia compleja.

No se necesita que un gen esté lesionado importantemente, con sólo que se altere una base (letra) de la cadena que forma un gen se puede producir una enfermedad genética. Las enfermedades por mutaciones en los genes pueden ser heredadas (se viene con ellas desde el nacimiento aunque la manifestación clínica a veces sea posterior) o adquiridas, por mutaciones de algunos genes que se van acumulando durante la vida (ver genes y cáncer más adelante). Normalmente, las lesiones en el ADN causadas por mutágenos ambientales (radiaciones, sustancias químicas, virus, etc.) son corregidas por un sistema de reparación⁹. Si una célula está enferma de forma irreparable, un gen propio le ordena destruirse dando lugar a una clara eutanasia celular, conocida como apoptosis¹⁰.

a) Enfermedades Mendelianas:

Las enfermedades hereditarias pueden ser transmitidas por la madre, por el padre o por ambos. Un trastorno es autosómico dominante cuando se debe a la lesión de uno de los dos genes que tenemos en los autosomas (cromosomas no sexuales, uno del padre y uno de la madre) y autonómica recesiva cuando los genes en ambos cromosomas homólogos están afectados. Algunos ejemplos son la alcaptonuria que da orina oscura y artritis, y la fenilcetonuria, en la que el exceso de fenilalanina causa retraso mental y se controla con una dieta libre en fenilalanina¹¹. El síndrome de Wolf-Wirschhorn¹⁰ se presenta en las personas en las que falta un gen del cromosoma 4. Estos niños presentan retraso mental profundo y la mayoría mueren tempranamente.

Hay enfermedades que son ligadas al sexo, en las que la mujer las transmite pero se manifiestan en el hombre al no tener otro X con una copia no dañada del gen. La hemofilia es un trastorno hemorrágico familiar debido a deficiencias de los factores VIII, IX y XI de la coagulación. Los dos primeros factores se localizan en el cromosoma X; por ello, la hemofilia afecta en su mayoría a varones, cuando estos genes están lesionados.

Algunas enfermedades son por mutaciones en los genes mitocondriales por lo que se transmiten por la madre a hijos como ya se señaló. Las enfermedades hereditarias con un patrón de herencia simple como el descrito son conocidas como Mendelianas o monogénicas, ya que siguen la herencia descrita por Mendel, y se deben a la ausencia o lesión de sólo un gen (uno o ambas copias o alelos).

Otros trastornos dependen del sexo de los progenitores que transmite el gen defectuoso. En el síndrome de Prader Willi¹² nacen niños con retraso mental y otras anomalías físicas por falta de un fragmento del cromosoma 15 cuando el padre transmite la enfermedad. Por otro lado, en el síndrome de Angelman, la ausencia del mismo segmento pero en el cromosoma materno causa los llamados “niños marionetas”. Este fenómeno se conoce como “*imprinting*” genético (en inglés) y se refiere a la presencia de regiones inactivas en un cromosoma ya sea materno o paterno.

Otro tipo de mutación recientemente descrito es aquel en el que se amplifica una región de tripletas en un gen por inestabilidad. En la corea de Huntington, el gen presenta una amplificación en una región que se hereda de forma dominante y un 50% de los hijos la padecen al entrar en la edad adulta debido a exceso de glutamina en la proteína codificada por el gen que se acumula en el cerebro. Este tipo de mutación explica el fenómeno de anticipación genética en el que los hijos manifiestan la enfermedad a edades más tempranas o en forma más severa debido a que la mutación se amplifica de generación en generación.

b) Aberraciones Cromosómicas

Las aberraciones cromosómicas como la trisomía 21 son otro tipo de trastorno hereditario. Cuando un óvulo se forma dentro del ovario recibe solo uno de cada par de cromosomas (no los dos) de los padres de la mujer. Si en la meiosis no se logran separar el cromosoma 21 paterno y materno, el embrión tendrá tres copias de ese cromosoma (dos de la madre y uno del padre) después de la fecundación, lo cual frecuentemente produce abortos o dará lugar a un niño con el síndrome de Down. La amniocentesis de todas las madres mayores podría señalar si el embrión sufrirá este síndrome.

c) Enfermedades multifactoriales o poligénicas

La mayoría de las características humanas son multifactoriales: en su etiología participan una combinación de genes y factores ambientales. Aunque no se ha demostrado aún la existencia de genes que predisponen a que una persona sea

más inteligente que otra, todos sabemos que esto existe y que algunos razonan mejor, tienen más memoria, son mejores para las matemáticas, las artes o los idiomas que otras, y es indudable que estas personas existen incluso dentro de una misma familia. Aunque la educación y la experiencia son fundamentales, todo parece señalar que la intuición (conocimiento o forma de actuar sin experiencia previa) la poseen muchos individuos, especialmente los genios, que deben tener alterado uno o más genes de un campo específico de la creatividad humana⁶. Algunos incluso hablan de inteligencias múltiples (*Gardner*) o de tipos diferentes de inteligencia (*Sternberg*): creativa, analítica y práctica. En todo caso, los genes de la inteligencia requieren de estímulos (experiencias, ejemplos, etc.) del medio para que ésta se desarrolle.

En diferentes cromosomas, hay unos genes llamados APOE, cuyos productos están relacionados con el colesterol y los triglicéridos.^{13, 14} El gen APOE codifica por una proteína que hace que el colesterol y los triglicéridos se desprendan en los tejidos a partir de la lipoproteína que lo transporta en la sangre desde el hígado. Si no funciona, el colesterol y los triglicéridos se quedan en la sangre y se acumulan en las paredes de las arterias provocando arterioesclerosis. Lo más interesante es que en la enfermedad de Alzheimer, que provoca grave pérdida de la memoria y la personalidad en algunos viejos, el gen APOE condiciona la acumulación de una proteína amiloide en las neuronas dañándolas^{13, 15}.

¿Tienen algo que ver los genes con el estrés o las emociones? Por supuesto, aunque la respuesta a una situación externa se debe siempre a la función del cerebro, sus genes, su interrelación entre sí y con otras glándulas y órganos del cuerpo. En el cromosoma 10 hay un gen (entre otros) llamado CYP17 que produce una enzima que convierte el colesterol que ingresa al organismo en: cortisona, testosterona, estradiol, progesterona y aldosterona. Su falta o lesión causa serios problemas¹⁰. Los problemas nos causan estrés en menor o mayor cantidad y la cortisona que se produce como consecuencia de ello, nos inducen a luchar o a huir en una situación de emergencia o a actuar de alguna otra manera (la presión aumenta, el corazón late de prisa, los músculos se tensan). El problema es que la cortisona que se produce en las suprarrenales por acción de diferentes genes, se debe a estímulos provocados por la hormona ACTH secundaria a la acción hipotálamo-hipófisis por estímulos de las emociones externas o por recuerdos internos sobre la corteza. Aunque este mecanismo nos ayuda responder al estrés, a su vez suprime en parte el funcionamiento del sistema inmunológico (disminuye la cantidad de linfocitos circulantes) y si el estrés es constante o permanente, nos hace más susceptibles a las enfermedades¹⁶.

La conducta humana y el comportamiento de las personas están íntimamente relacionados con la función cerebral que produce lo que conocemos como mente o capacidad de pensar y actuar. Los diferentes estímulos externos que llegan a nuestros sentidos, son llevados por los nervios hasta la corteza cerebral mediante señales eléctricas que activan genes en las neuronas, y que a nivel de las sinapsis se producen

neurotransmisores o señales químicas (se conocen más de 50), que a su vez producen señales eléctricas. Cuando hay escasez de dopamina, (el brazo corto del cromosoma 11 contiene el gen DRD4 que produce uno de los receptores de dopamina), por estar lesionado o que otros genes que la producen estén inhibidos, se producen trastornos en la personalidad y en el caso extremo, la enfermedad de Parkinson. Los niveles bajos de serotonina en el cerebro tienden a convertir a las personas en impulsivas, violentas, o deprimidas incluso hasta llegar al suicidio¹⁷. El Prozac y el Paxil corrigen el desbalance y mejoran a las personas. En el cromosoma 17 hay un gen llamado transportador de serotonina que se ha relacionado con parte del problema pero en esto participan otros muchos genes¹⁵.

Las experiencias externas o adquiridas (sociales o de otro tipo) generan estímulos que actúan sobre la conducta a través de la activación y desactivación de genes en las células cerebrales y de otras áreas del sistema nervioso. Vemos pues que el cerebro, su mente y el cuerpo forman una sola unidad en la cual, la biología ayuda a determinar la conducta y, ésta está determinada por los estímulos del medio en razón de los problemas ahí surgidos.

Debo señalar que hasta hace pocos años los psicólogos, sociólogos, antropólogos, etc. sostenían que la influencia genética sobre la conducta no existía. Hoy sabemos que esta afirmación es incorrecta y se acepta que los genes ciertamente influyen en la conducta, aunque el medio y las experiencias (la herencia social) son probablemente más importantes que los genes (la herencia genética) en la mayoría de los comportamientos humanos.

Las investigaciones muestran que la elevación de la testosterona aumenta la agresividad de animales y personas. El asunto está en saber si los niveles de testosterona se elevan como una respuesta de adaptación a un problema del medio, o si los genes en determinados animales o personas están hiperactivos manteniendo niveles elevados de esta hormona sin causa justificable. También esta hormona debilita el sistema inmunológico y al parecer las infecciones, el cáncer y las cardiopatías son más frecuentes en el hombre. Tal vez éste sea uno de los mecanismos por los cuales la mujer vive más que el hombre. Aunque por vivir más años, ahora tienen una mayor frecuencia de la patología ya citada.

Genes y cáncer

La oncogénesis consiste en los cambios que se presentan a nivel del ADN para convertir una célula normal en una cancerosa. Los genetistas, oncólogos y los biólogos moleculares saben que el cáncer no está formado por un grupo de 100 o más enfermedades como opinan algunos, sino que parece haber un origen único muy similar para que una célula se vuelva cancerosa en cualquier parte del cuerpo. Mutaciones o alteraciones en la expresión de diferentes genes del desarrollo, de la división celular o de la inhibición de la división a nivel del núcleo de una célula pueden transformar una célula en maligna^{9, 18, 19}. La confusión se debe a que existen 100 o más

formas de expresión clínica del cáncer según el órgano donde se produce que da lugar a diferentes métodos para diagnosticarlo y tratarlo. En el fondo, todos tienen un origen común, trastornos de algunos genes en respuesta a agentes cancerígenos del ambiente como las radiaciones, los virus, sustancias químicas inhaladas o ingeridas, etc. También esto puede ocurrir espontáneamente y en un 5 a 10% los cánceres pueden ser hereditarios.

Cuando esos genes (preoncógenos) no están mutados, son necesarios para que las células crezcan y proliferen normalmente a lo largo de la vida del individuo.

Los genes cuyas alteraciones producen proteínas anormales y pueden causar cáncer son llamados oncogenes. Se conocen más de 100 que son importantes en la división celular, el crecimiento y el desarrollo. Pese a estar algunos mutados, si los genes supresores de la división celular (se conocen unos 15) están sanos, se impide que la célula se convierta en neoplásica. En el desarrollo del cáncer también participan otros genes como los de apoptosis, angiogenesis, de activación o inhibición de los telómeros, etc. En el cromosoma 14, un gen llamado TEPI produce una proteína para replicar los telómeros situados en los extremos de los cromosomas. Si fallan, las células envejecen al acortarse los telómeros durante cada división celular (proceso que normalmente se da en menor grado). Si la enzima está sobreactiva, la célula se duplica incontroladamente. En el caso del cáncer, hay una telomerasa que repara los extremos gastados de los telómeros²⁰. En los viejos, los telómeros de los cromosomas son muy pequeños comparados con los de los jóvenes.

En un 55% de todos los cánceres humanos el gen TP53 supresor, situado en el brazo corto del cromosoma 17, está inactivo. Se puede nacer con el gen mutado lo que aumenta la susceptibilidad a tener cáncer del colon. Para que un cáncer se presente, se requiere de múltiples mutaciones de diferentes genes, por lo que cuanto más tiempo vivamos (más viejos nos hagamos), mayor acumulación de mutaciones en nuestros genes y más frecuente es el cáncer.

Gracias al proyecto del genoma humano que permitirá identificar todos los genes, proteínas y sus funciones, será posible señalar el papel de éstos en las diferentes enfermedades que nos afectan y posiblemente prevenir en un futuro una parte importante de ellas. La información genética crece cada día y los conceptos sostenidos hasta hace poco tiempo se vuelven rápidamente obsoletos, por lo que esperamos que al publicarse este trabajo aún estén vigentes los postulados aquí señalados.

Abstract

The most important scientific medical breakthrough in the 21st century and probably during the history of humanity will be the complete decoding of the human genome, its genes and proteins, and its actions on human physiology. Information for how organs and tissues are formed, why we grow old, the color of our skin and eyes, feeling like crying and laughing, and how intelligent we are is written in the approximately 40,000 genes on our chromosomes. The study on our genome will allow us to predict monogenic disorders and increased risk to multifactorial disorders with genetic markers. The prevention and treatment of disorders like cancer that now seems incredible, will be possible.

Agradecimientos

Mi agradecimiento para la Dra. Henriette Raventós Vorst, por las sugerencias hechas para mejorar el documento.

Referencias

1. Cookson W. Cazadores de genes. Madrid: Editorial Pirámide, 1994.
2. Hamilton WD. Extraordinary sex ratios. *Science* 1967; 156:477-488.
3. Jegalian K y Lahn TB. Why the Y is so weird. *Scientific American* 2001. Vol. 284.No.2, February; 42-47.
4. Woese C. The universal ancestor. *Proceeding of the National Academy of Science of the USA*. 1998; 95:6854-6859.
5. Hamilton WD. Narrow roads of gene land. Vol. 1 : Pub. Basingstoke, W.H. Freeman. 1995.
6. Jaramillo J. El cerebro y la mente. En: Las Paradojas de la Ciencia. San José: Editorial Universidad de Costa Rica, 1995: 279-331.
7. Pinker S. How the mind works. London: Penguin, 1998.
8. Kazazian HH y Moran JV. The impact of L1 retrotransposon on the human genome. *Nature Genetics*. 1998; 19 : 19-24.
9. Varmus H. The Mechanics of Cancer. Illuminating the role of genetic mutations. *New York Academy of Science Magazine* June/July. 2002: 6-7.
10. Ridley M. Genome. London: Fourth Estate Limited, 1999.
11. Scazzocchio C. Alkaptonuria: from humans to moulds and back. *Trends in genetics* 1997; 13: 125-7.
12. Holm Vince et al. Prader-Willi syndrome: consensus diagnostic criteria. *Pediatric* 1993; 91: 398-401.
13. Bickeloller H, et al. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: genotypic-specific risks by age and sex. *Am J Hum Gen* 1997; 60: 439-446.
14. Ridley M. The Red Queen. Sex and evolution of human nature. London: Viking, 1993.
15. Ridley M. The Year of the Genome. *DISCOVER* 2002; 22(1): 50-53.
16. Martin OP. The sickening mind: brain, behavior, immunity and disease. London: Harper Collins, 1997.
17. Raleigh MJ y McGuire MT. Serotonin, aggression and violence in vervet monkeys. In. Master.R.D. and McGuire, M.T. Edition, 1994.
18. Jaramillo AJ. El Cáncer. Vol. I. San José: Editorial Universidad de Costa Rica, 1991.
19. Yan Hai, Kinzler, W Kenneth y Vogelstein B. Genetic Testing Present and Future. *Science* 2002; 289: 1890-1892.
20. Slagboom PE, Droog, S y Boomsma DI. Genetic determination of telomere size in humans: a twin study of the three age groups. *Am J Hum Gen* 1994; 55:876-882.