

I. PRINCIPIOS DE GENÉTICA HUMANA

Los elementos responsables de la transmisión de los caracteres hereditarios, sean éstos considerados normales o patológicos para el individuo, se denominan genes. El substrato material de los genes, sabemos que están constituidos por el DNA, y que se halla localizado en los cromosomas del núcleo de las células.

Los caracteres hereditarios pueden ser definidos como cualquier característica que presenta el individuo, o bien en su fase de desarrollo, o en el individuo perfectamente evolucionado. Puede tratarse de una propiedad bioquímica, de una forma celular, de un carácter anatómico, etc. Pero no pueden superponerse los conceptos de caracteres de un individuo, aunque estos sean hereditarios y de contenido genético de los núcleos de un individuo dado. Son cosas evidentemente diferentes, y, aunque las características que presente un individuo, derivan directamente de su constitución genética, todas las propiedades y circunstancias que concurren en la acción de los genes, hacen que estos moldeen una determinada apariencia exterior del individuo.

Se ha creado el término de genotipo para referirnos a la constitución génica o genética de un individuo; y el de fenotipo para la apariencia externa. Apariencia que viene condicionada por el genotipo, las leyes de acción de los genes, y las circunstancias exógenas y ambientales que concurren en el desarrollo del ser.

El propósito de este capítulo es el estudio de la acción génica y aunque lo más lógico es que un determinado carácter no se deba a la acción de un solo gen, sino a la interacción compleja de varios genes; e inversamente que un gen influya no sólo en un carácter, sino en varios (acción pleiotrópica), vamos a empezar considerando aquellos casos ideales de herencia simple de un factor único, en los cuales cada carácter depende de un par único de loci; es decir, de dos únicos genes colocados uno en cada lugar idéntico de un cromosoma homólogo. Y además un genotipo dado se expresa en el fenotipo siempre en la misma forma.

Con este sistema de no estudiar al mismo tiempo todas las diferencias genéticas, sino la herencia de las diferencias que dependen de pares únicos de loci, podemos aplicar las leyes de MENDEL de la herencia. Más adelante ya veremos los casos en los cuales esto no es cierto.

Las diferencias entre dos individuos pueden ser en variantes de lo que se considera normalidad, o bien entre rasgos normales o anormales. Las pequeñas diferencias entre variedades normales es frecuente que sean poligenéticas; es decir, que se deban a la acción de varios genes, como la experiencia enseña, en cambio las diferencias muy llamativas que distinguen fácilmente a las personas normales de las anormales, es frecuente que se deban a una diferencia en un sólo par de loci. Esta circunstancia hace que el estudio hereditario de los rasgos anormales sea más difícil que el estudio de los normales, hecho este que tiene gran importancia en el estudio hereditario de las enfermedades humanas.

HOMOCIGÓTICOS Y HETEROCIGÓTICOS.

Como los genes se hallan localizados en los cromosomas, y cada individuo humano presenta los cromosomas iguales entre sí, por parejas, procedentes uno del padre y el otro de la madre; resulta que cada gen en realidad se halla duplicado en el individuo. En un cromosoma procedente del padre y en uno procedente de la madre. A estas dos formas de un determinado gen se les denomina *formas alélicas*, o más simplemente alelos. Cada alelo tiene un lugar determinado en el cromosoma, que naturalmente es el mismo que corresponde a su pareja en el cromosoma homólogo; y que se le denomina *loci*.

La única excepción la presentan los cromosomas sexuales que en la especie humana no son homólogos, y por cuya causa determinan una especial forma de herencia que se denomina *ligada al sexo*.

Las palabras gen y alelo se usan muchas veces sin discriminación, ya que en realidad un alelo es un gen. Pero un gen puede tener más de un alelo. Es decir, los dos genes colocados en un mismo loci de dos cromosomas homólogos pueden dar lugar cada uno de ellos a dos caracteres distintos, aunque generalmente similares. Es distinto el caso de alelos colocados en locis distintos (o genes) que suelen dar lugar a caracteres muy diferenciados. Parece como si la diferencia química de los distintos genes fuera muy importante, mientras que la de los diferentes alelos de un mismo gen fuera sólo de orden menor.

Todo esto nos lleva al concepto de genes homocigóticos y heterocigóticos. Si un gen posee el mismo alelo en sus dos locis, se denomina homocigótico, y el individuo es *homocigótico* para aquel gen; si, por el contrario, presenta alelos distintos en sus dos locis es *heterocigótico*.

A su vez estos genes heterocigóticos lo pueden ser con respecto a caracteres normales pero diferentes para un mismo individuo (como en el caso de los distintos grupos sanguíneos); o con respecto a caracteres que determinan normalidad o anormalidad (como en el caso de la fenilcetonuria, por ejemplo).

Finalmente un individuo puede ser homocigótico o heterocigótico

en uno o en muchos locis, o puede ocurrir que sea homocigótico para un determinado gen o genes y heterocigótico para otros.

HERENCIA DOMINANTE Y HERENCIA RECESIVA. ACCIÓN INTERMEDIA Y CO-DOMINANCIA.

El fenotipo de los individuos viene condicionado por el genotipo que presentan. Entonces, cabe preguntarse cuál será el fenotipo de estos individuos que son heterocigóticos para un gen determinado.

Los fenotipos que se presentan son los siguientes:

1. El individuo manifiesta las propiedades de las personas que tienen uno de los dos alelos.
2. El individuo puede manifestar propiedades intermedias.
3. El individuo puede manifestar propiedades de los dos alelos.

En el primero de los casos, si presenta un alelo A y otro B, y el individuo presenta las características del alelo A, se dice que este alelo A es dominante sobre el B, y que éste, a su vez, es recesivo con respecto al A. Es este un fenómeno del desarrollo resultante de la acción génica, y que no siempre supone un mecanismo competitivo, pues en algunos casos lo que ocurre es que uno de ellos no actúa en presencia del otro.

Vamos a estudiar las características de la herencia dominante y recesiva.

Herencia dominante. — La presencia o ausencia de un alelo dominante se manifiesta siempre por la presencia o ausencia del carácter que determina. El individuo puede ser homocigótico para este carácter, o bien heterocigótico, pero su fenotipo será en todo caso el mismo; el correspondiente al gen dominante.

Las diferentes combinaciones que pueden ocurrir entre dos progenitores son las siguientes:

— Que los dos sean homocigóticos $DD \times DD$. Es una posibilidad remota, por las condiciones familiares que deben concurrir. No necesita aclaración el hecho de que todos los hijos serían afectos.

— Que uno de los padres sea homocigótico DD, y el otro heterocigótico Dd. En este caso las posibilidades de formación son las siguientes:



Todos los hijos, por consiguiente serán afectos. Pero también es una circunstancia muy rara.

— Que uno de los padres sea homocigótico DD, y el otro homocigótico, pero, dd; es decir, para el gen recesivo.



Todos los hijos afectos.



— Que uno de los padres sea heterocigótico Dd, y el otro también Dd:

| | | | |
|----|----|----|----|
| D | d | D | d |
| DD | Dd | dd | dd |

De cada cuatro hijos, tres serán afectos y uno sano.

— Finalmente el caso más corriente, que uno de los padres sea heterocigótico Dd, y el otro homocigótico, dd.

| | | | |
|----|----|----|----|
| D | d | d | d |
| Dd | Dd | dd | dd |

La mitad de los hijos serán sanos y la mitad enfermos.

Al hablar de los hijos sanos e hijos enfermos, no queremos decir, por ejemplo, en este último caso que en una determinada familia la mitad de los hijos sean sanos y la mitad enfermos, ya que la distribución del rasgo está gobernada por las leyes de la probabilidad, pero para poder aplicar éstas posteriormente debemos conocer las posibilidades teóricas.

De lo que acabamos de exponer podemos deducir las normas fundamentales para la herencia dominante:

- El carácter no puede saltar una generación.
- El rasgo no aparece con más frecuencia en un sexo que en otro.
- Los hijos de padres sanos no pueden sufrir la enfermedad.
- La proporción entre hijos sanos e hijos afectos, entre un matrimonio de un heterocigótico portador y uno sano, no se aparta de la proporción 1:1, más que en lo que se esperaría como resultado del azar.

Herencia recesiva. — Se refiere a la transmisión de aquellos caracteres que no se manifiestan en presencia de su alelo dominante, y que por lo tanto, para que aparezcan en la descendencia es necesario que concurren en el individuo de un modo homocigótico.

Las posibilidades que se presentan son las siguientes:

— Que los dos sean homocigóticos RR × RR.

Lógicamente todos los hijos serán afectos.

— Que uno de los padres sea homocigótico RR, y el otro, sano heterocigótico Rr:

| | | | |
|----|----|----|----|
| R | R | R | r |
| RR | Rr | RR | Rr |

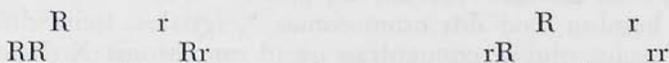
Aparecen dos individuos enfermos y dos sanos pero portadores.

— Que uno de los padres sea homocigótico RR y el otro también, pero rr.

| | | | |
|----|----|----|----|
| R | R | r | r |
| Rr | Rr | Rr | Rr |

Todos los descendientes serán sanos, pero todos serán portadores.

— Que los dos padres sean heterocigóticos, Rr, sanos, pero portadores:



Aparecerá un hijo enfermo, dos sanos pero portadores, y uno sano homocigótico, no portador.

— Que uno de los padres sea heterocigótico Rr, y el otro homocigótico, rr.



Aparecen dos hijos sanos y no portadores, y dos hijos sanos también pero portadores.

Las normas que se deducen para este tipo de herencia son las siguientes:

Ambos padres X de los hijos que presentan algún rasgo recesivo deben portar por lo menos uno de los alelos recesivos específicos.

La unión de enfermo con enfermo sólo puede producir hijos enfermos.

Las uniones entre sanos que originan hijos enfermos (por ser portadores), originan también individuos sanos.

Los rasgos típicos de la enfermedad, sólo suelen manifestarse entre hermanos, y no en los padres ni en otros antecesores.

Pero la aparición de una enfermedad en una descendencia de antepasados sanos, no quiere decir que sea debida siempre a un gen recesivo, pues puede deberse a una nueva mutación.

Acción intermedia. — Es el hecho de que el gen heterocigoto dé lugar a individuos que presentan características intermedias entre las de los dos teóricos homocigotos.

En la especie humana es difícil encontrar ejemplos; sin embargo, se describe una acción intermedia en la voz de los cantantes. Un barítono es el heterocigótico y los tenores altos y bajos los homocigóticos.

Codominancia. — En los grupos sanguíneos del hombre, el individuo que presenta el alelo A y el alelo B, y por tanto es heterocigoto AB, no presenta ni una acción intermedia, ni dominancia para el grupo A o el grupo B.

HERENCIA LIGADA AL SEXO.

Lo que acabamos de estudiar hasta aquí se refiere a los genes situados en los cromosomas homólogos. Pero el individuo humano, además de los 22 pares de cromosomas homólogos, o autosomas presenta dos cromosomas heterólogos, que no pueden aparearse morfológicamente, y que son precisamente los dos cromosomas sexuales o gomosomas. El



cromosoma X, que ha recibido de la madre o del padre, y el cromosoma Y que sólo puede haberlo recibido del padre.

Una hembra, con dos cromosomas X iguales, tiene dos alelos de todos los genes que se encuentran en el cromosoma X (ligados al cromosoma X), y, por lo tanto, puede ser homocigótica o heterocigótica. Pero un varón, como sólo posee un cromosoma X, sólo posee un alelo de los genes ligados al cromosoma X, y se le denomina *hemicigoto*. Esto condiciona las características de la herencia ligada al sexo, que a su vez puede serlo al cromosoma X, o al cromosoma Y; y naturalmente con carácter dominante o recesivo.

HERENCIA LIGADA AL CROMOSOMA Y.

El varón es hemicigótico para los genes, o mejor dicho para los alelos que se hallan localizados en el cromosoma Y. Por otra parte el hecho de que sólo el varón pueda presentar el cromosoma Y confiere unas características típicas, que la hacen inconfundible a este tipo de herencia.

Aquí no cabe la posibilidad de que se trate de herencia dominante o recesiva, puesto que aun en el caso teórico de que se trate de un gen recesivo, no podría manifestarse tal condición por falta del otro alelo "equilibrador".

Los genes localizados en la parte no homóloga del cromosoma Y pasarán directamente de padre a hijo varón, y estos a su vez, sólo podrán transmitirla a los varones.

Las hembras, por otra parte, no pueden sufrir la enfermedad, ni naturalmente transmitirla a su descendencia.

Pero como hay rasgos que sólo se manifiestan en el varón (el tono de la voz) y que sin embargo no están sus genes localizados en el cromosoma Y, sino en un autosoma, para estar seguros de que un gen está ligado al cromosoma Y, de que no dependen en igual forma de los alelos transmitidos por los padres.

HERENCIA LIGADA AL CROMOSOMA X.

Los varones reciben el cromosoma X de sus madres, y las hembras lo pueden recibir de la madre o del padre. A su vez los varones sólo pueden transmitirlo a las hijas, mientras que las hembras lo mismo lo pueden transmitir a los hijos varones como a las hembras.

Estos genes ligados al cromosoma X pueden ser a su vez de tipo dominante o de tipo recesivo.

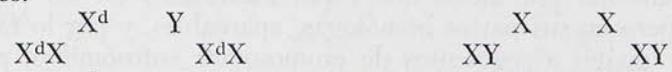
Si se trata de un gen dominante la enfermedad la pueden transmitir lo mismo los varones que sólo poseen un cromosoma X, y son por tanto hemicigóticos para ese gen; como las hembras que poseen dos cromosomas X, son heterocigotas, pero como el gen es dominante, están enfermas, de todos modos.

Así,



Aparecerán enfermos un hijo varón y uno hembra. Los otros dos hermanos serán sanos.

Los mismos resultados se obtienen en el caso de que se trate de un varón X^dY con una hembra XX , solo que entonces sólo estarán enfermos los hijos hembras y lógicamente no podrán recibir el cromosoma X^d , los varones.



Si se trata de una hembra enferma homocigótica X^dX^d , con un varón sano, todos los hijos, sean varones o hembras, se hallarán afectos.

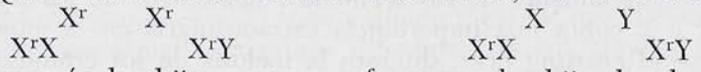
Este tipo de herencia es muy raro, pero en algunas familias un defecto del esmalte dental se hereda como un gen dominante ligado al cromosoma X.

Si el gen ligado al cromosoma X es de tipo recesivo, pueden darse las siguientes combinaciones:

— Que se trate de dos progenitores enfermos, homocigotos X^rX^r , y hemicigoto X^rY .

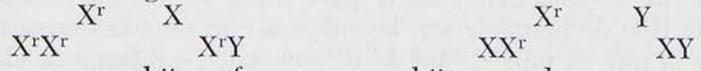
Se trata de un hecho casi sólo teórico. Pero en este caso, todos los hijos varones o hembras se hallarían enfermos.

— Que se trate de una hembra enferma X^rX^r , con un varón sano XY .



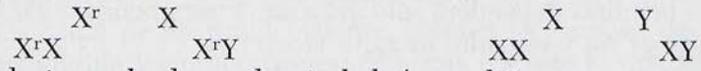
Aparecerán los hijos varones enfermos, y las hijas hembras sanas, pero portadoras.

— Que se trate de una hembra sana, heterocigota X^rX , con un varón enfermo hemicigoto X^rY .



Aparecen una hija enferma, y una hija portadora pero sana, y un varón enfermo y un varón sano.

— Finalmente el caso más corriente, si se trata de una hembra sana pero heterocigota, portadora, con un varón sano, lo que ocurre es lo siguiente:



Es decir, en la descendencia habrá una hija sana, pero portadora una hija sana y no portadora, un hijo varón enfermo y un hijo varón sano.

Debido a la dificultad para localizar las hembras portadoras es el ejemplo típico de esta clase de herencia.

Las hembras no sufren la enfermedad pero la transmiten a sus hijos varones.



Los varones enfermos no pueden transmitir la enfermedad a sus hijos varones.

Las hembras no sufren la enfermedad, pero puede recibir el gen anómalo lo mismo de su padre como de su madre.

HERENCIA PARCIALMENTE LIGADA AL SEXO.

Hay una modalidad de herencia ligada al sexo que se equipara bajo todos los conceptos a la herencia autosómica. Se trata de la herencia que se transmite por alelos que están localizados en los cromosomas sexuales, pero en sus partes homólogas, apareables, y por lo tanto prácticamente iguales a segmentos de cromosomas autosómicos, para estos efectos.

Se trata de la primera excepción a las reglas de la herencia ligada al sexo.

Otra excepción a este tipo de herencia lo constituye el problema del ligamiento al sexo parcial.

Resulta que, como se ha demostrado mediante estudios en algunos mamíferos (en la rata), los cromosomas sexuales X e Y, no se comportan como dos cromosomas no apareables por completo, sino que durante la meiosis se aparean en una determinada sección de cada uno. Resulta entonces que los segmentos que se aparean son genéticamente homólogos, y sólo son heterólogos aquellos segmentos que no se aparean.

Este apareamiento de los segmentos homólogos de los dos cromosomas X e Y cobra una importancia extraordinaria en el momento de producirse el *crossing over*, durante la meiosis de los cromosomas. De este modo un determinado alelo que se halle íntimamente asociado con el cromosoma X puede aparecer en la descendencia en el cromosoma Y, y viceversa.

A partir de este momento, y para todos los efectos, las leyes que rigen este tipo de herencia son las mismas que para la herencia autosómica, de la que es muy difícil de diferenciar. Se diferencia claramente sin embargo del ligamiento completo al cromosoma X o al Y.

Veamos unos ejemplos de la importancia de esta herencia.

Si A es el gen dominante, unido a un autosoma, ya sabemos que la unión Aaxaa, producirá números iguales de hijos Aa y aa, y el que sean varones o hembras dependerá sólo del azar. Y esto ocurrirá así lo mismo si la madre es Aa y el padre es aa, o viceversa.

Pero si A es un gen que está incompletamente ligado al sexo, en el caso de que Aa sea la madre y aa sea el padre, la proporción de varones o de hembras afectos será la misma, ya que el A incompletamente ligado al cromosoma X lo mismo puede pasar en la descendencia al hijo varón o a la hembra. Sin embargo, si los padres son Aa el varón, y aa la hembra, deben esperarse frecuencias diferentes en los genotipos Aa y aa

en los dos sexos. Pues bien, estas frecuencias que pueden esperarse en ambos casos son las que deben variar en forma inversa a la frecuencia con que se intercambian los alelos A y a entre los segmentos homólogos de los cromosomas X e Y de los padres.

Supongamos dos padres $X^a X^a \times X^A Y^a$. Los gametos que se formarán serán:

X^a por parte de la madre, y $X^A Y^a$, y $X^a Y^A$, por parte del padre, como consecuencia del fenómeno del *crossing over*, entre estos segmentos homólogos del cromosoma X y del cromosoma Y del padre. El resultado será:

| | | |
|-----------|--------------------------|--------------------------|
| X^a | $X^A Y^a$ | $X^a Y^A$ |
| | sin <i>crossing over</i> | con <i>crossing over</i> |
| $X^a X^A$ | $X^a X^a$ | $X^a Y^a$ $X^a Y^A$ |
| hijas | | hijos |

Si en el 90 por ciento de los espermatozoides no se producen cambios, el 90 por ciento de las hijas heredarán el A, y el 90 por ciento de los hijos heredarán el a de su padre. En el 10 por ciento restante, como se ha producido el *crossing over* el 10 por ciento de las hijas heredará el a, y el 10 por ciento de los hijos heredará el A de su padre.

Como ya sabemos que, en circunstancias normales un individuo $X^A Y$ heredará el gen dominante de su madre, y lo transmitirá solamente a sus hijas. Pero en el caso de que se produzca este fenómeno estudiado resulta que lo heredarán también sus hijas en la misma proporción en que se efectúe el intercambio. Los individuos en los que ha ocurrido el intercambio son aquellas hembras diferentes de sus abuelas paternas, y aquellos varones que son como ella. Y viceversa. De tal modo que se puede decir que se trata de aquellos individuos no afectados y que son del mismo sexo que el abuelo no afectado.

Como en los otros tipos de herencia, los genes incompletamente ligados al sexo pueden ser de tipo dominante o de tipo recesivo, y en ambos casos siguen las reglas generales para cada tipo de herencia. Sin embargo, como su identificación es muy difícil, en la actualidad y pasada una fase de falsa euforia, no puede reconocerse ningún caso concluyente de herencia recesiva o dominante incompletamente ligada al sexo.

La transmisión de los caracteres hereditarios en el ser humano no siempre siguen estas reglas que hemos dado hasta este momento. Por un lado, a causa de los problemas que plantea la genética de poblaciones, el estudio de las proporciones genéticas (ya que lo que interesa no es el número teórico que debe aparecer de afectos, sino la probabilidad de que lo sea un individuo determinado), las interacciones prenatales y la determinación del sexo. Y por otro lado los mismos genes objeto del estudio de las leyes de la herencia presentan variaciones que influyen notablemente en la manifestación de los caracteres que determinan.



GENES LETALES Y SUBLETALES.

Aun en el caso más simple de que un carácter venga determinado por un par de loci único, la variabilidad normal de muchos rasgos humanos se debe a la presencia de alelos diferentes en los distintos individuos. Así hay alelos cuya concurrencia dota de condiciones favorables a un individuo, y otros que lo dotan de condiciones desfavorables (por ejemplo para sufrir una enfermedad) dentro de la normalidad.

Pero es que además hay alelos denominados letales que no permiten la supervivencia del embrión. Otros denominados subletales conducen a la muerte en la primera fase de la vida del individuo. En los dos casos puede tratarse de genes de tipo dominante o de tipo recesivo. En el primer caso ha de tratarse de una mutación, ya que por definición el individuo afecto de un gen letal no puede tener descendencia.

La presencia de estos genes impide la normal transmisión hereditaria dentro de una determinada familia.

VARIACIONES EN LA EXPRESIÓN DE LOS GENES.

Un genotipo determinado no se expresa siempre del mismo modo; es decir, con un fenotipo determinado. Estas diferencias de expresión no se deben a mutaciones que sufren los genes, pues está comprobado que éstos son muy estables, sino que se deben a la variabilidad del complejo de reacciones con que estos genes se manifiestan. Es decir, se trata de consecuencias variables de genes constantes.

En ocasiones un gen de tipo dominante no llega a manifestar plenamente sus efectos, sino que lo hace en una forma más larvada o menor de la que él deberá ser normal. Un gen que puede o no puede manifestarse plenamente se llama incompletamente penetrante.

Puede ocurrir que ni siquiera llegue a manifestar sus efectos, como el caso de la camptodactilia; o bien las manifiesta sólo en parte, como en el caso de la enfermedad de las escleróticas azules y la fragilidad ósea.

Otras veces la enfermedad sólo se manifiesta en la edad adulta, y es también una variación en la expresividad del gen. Ejemplo típico es la corea de Huntington, que a pesar de que suele manifestarse a partir de los 40 años, muchas veces lo hace en los primeros años de la vida, o en edades muy avanzadas.

Finalmente un mismo alelo dominante puede causar grados distintos de una misma acción. Esto ocurre por ejemplo con la braquidactilia del quinto dedo. Todos los individuos poseen, pero en grado muy distinto.

El término de penetración queda reservado así, para expresar la presencia o ausencia de la expresión de un gen, y la expresividad se aplica a la variabilidad de esta expresión.

Los factores que pueden ocasionar una variación de la expresión génica pueden ser internos o externos, aunque sea difícil identificarlos.



GENES MODIFICADORES.

Se trata de unos genes, cuyo mecanismo real de actuación se desconoce, pero que tienen un efecto determinante sobre la penetrancia y la expresibilidad de otro gen importante para la especie.

Estos genes modificadores no tienen ninguna acción sobre el rasgo que controle este gen principal, y su presencia o ausencia no depende de ellos directamente, sino que aquéllos sólo actúan mediatizando la acción del gen determinante y principal.

En la especie humana son muy difíciles de demostrar, pero deben ser tenidos en cuenta para no establecer juicios equivocados.

GENES SUPRESORES.

En estos genes un gen determinado suprime el efecto de un gen. Pueden producir situaciones genéticas que parece contradecir los hechos establecidos.

RASGOS LIMITADOS AL SEXO.

Son genes limitados al sexo, en sus efectos. Ya hemos citado anteriormente que no deben ser confundidos con la herencia ligada al sexo, ya que lo que ocurre es que solamente se expresan fenotípicamente en un sexo determinado. En el caso menos extremo de que se manifiesten en los dos sexos, pero de forma algo diferente, se llama herencia controlada por el sexo, o modificada por el sexo. Por ejemplo, la penetración del labio leporino es más alta en los varones que en las hembras y lo mismo la gota.

ALELOS MÚLTIPLES.

En lo que hemos venido considerando hemos supuesto que cada carácter venía regido sólo por dos alelos. Pero no es así en muchos casos. Muchos genes tienen más de dos formas alélicas; es decir, no sólo existe un alelo para lo normal, y otro para lo anormal, sino que puede haber múltiples alelos para diversas formas de un mismo carácter. A veces los efectos son de tipo cuantitativo, otras veces son de tipo cualitativo. Un ejemplo fundamental en la especie humana lo constituyen los grupos sanguíneos.

De todos modos como los alelos no son más que variedades de un gen que ocupan siempre un locus determinado, las reglas de la transmisión de los alelos múltiples son las mismas que cuando se trata de un par único de loci.

HERENCIA POLIGÉNICA.

Hasta aquí hemos supuesto que un carácter determinado venía regido por un solo gen, tuviera éste un par único de alelos, o bien, se tratara de alelos múltiples. Pero es que la mayoría de los rasgos hereditarios



no se manifiestan sólo como pares de fenotipos determinados (es decir, estatura alta o baja, por ejemplo), sino que abarcan una amplia variación.

Algo de esta variabilidad se debe a la influencia del medio interno o del medio externo. También un componente importante es la presencia de alelos múltiples. Pero todo esto no puede explicar la amplia variedad de la extensión.

Estos hechos que ya llamaron la atención de MENDEL trabajando con unas flores blancas y rojo-púrpuras, le sugirieron la explicación de que más de un par de genes estaba involucrado en las variaciones que aparecían en el color de las células hijas.

La primera vez que esta teoría fue estudiada en la raza humana se aplicó al color de la piel. Las variaciones que se presentaron se interpretaron al principio a causas de que el color de la piel se hallaría controlado por dos loci independientes cada uno con los otros alelos. Un determinado color tendría lugar por la acción aditiva de los alelos que lo controlan, y al ser sustituido uno de estos alelos por otro que controla otro color, en la generación resultante de un cruce de hombres y mujeres de colores distintos, aparece un heterocigoto que produce una cantidad intermedia de la de los homocigotos.

Investigaciones posteriores han señalado discrepancias que requieren modificaciones. Así al estudiar todos los tipos humanos de color, se vio que la clasificación en sólo cinco grupos no era cierta, sino que había un continuo abanico de gradación de colores.

Se obtiene una mayor interpretación de los hechos si se supone que las diferencias de color son controladas por un número mayor de genes de naturaleza igual y efectos aditivos. En concreto, para explicar las diferencias entre los africanos y caucásicos, se necesita la acción de cinco grupos de genes, o de seis en algunos casos.

La aparición de unos determinados fenotipos que lo hacen con más frecuencia que otros en los casos de herencia poligénica, hace que todo el conjunto adopte la forma de la denominada curva normal. Esta presenta un máximo número de frecuencias de un determinado fenotipo, mientras que las demás se van alejando de la máxima en ambos sentidos. Un ejemplo especialmente significativo es la distribución de alturas entre una agrupación humana determinada.

Esta distribución puede venir condicionada por el propio mecanismo de la herencia poligénica, pero también puede aparecer motivada por factores puramente ambientales, que modifican la manifestación fenotípica de un mismo genotipo. Lo más probable es que esta distribución de frecuencias se produzca por dos motivos a la vez. La distribución de un fenotipo será el resultado de la variabilidad de ambas influencias: genéticas y ambientales.

La acción de la herencia poligénica tiene una importancia capital

en la obtención de híbridos que son mejores que los padres que los producen.

En efecto, supongamos el cruzamiento de dos individuos $AABB \times aabb$, en los cuales A y B son dominantes y de acción aditiva, de tal modo que cuando está presente A, lo mismo que en forma homocigótica como en forma heterocigótica, hace que el rasgo que sea aumente en diez unidades imaginarias el valor, por encima de cuando aparecen aa. Y de la misma manera actúa B, en relación con bb.

Así el ab padre $AABB$ valdrá 120, si por ejemplo aceptamos que $aabb$ vale 100.

En la primera generación aparece descendencia $AaBb$ que vale por lo que hemos dicho 120; es decir, igual que uno de los padres.

Pero en la generación posterior ya aparecerán tres tipos de fenotipos que serán 100, 110 y 120. Pero a partir de aquí, y cruzando los padres $AABb \times aaBB$ que tienen un valor de 110, se obtienen hijos $AaBb$ que valen 120; es decir, más que sus padres.

Lo que aparece, es pues que un determinado rasgo es más aparente en los heterocigotos poligénicos que en sus mismos homocigotos.

Pero la herencia poligénica no siempre se refiere a rasgos que sean variables en forma continua, sino que puede controlar rasgos llamados alternativos. Es decir, un defecto determinado, por ejemplo, no sólo puede existir o no existir, sino que puede adoptar una serie de modalidades intermedias o menos acusadas, o más acusadas, pero siempre perfectamente independientes. Por ejemplo a partir de un esbozo se pueden formar los dedos normales, o más o menos.

Esto es lo que ocurre posiblemente con mucha frecuencia en el ser humano, con una serie de defectos que evidencia una base genética, pero que no podemos encontrar su mecanismo hereditario. Puede ser que un defecto raro sólo aparezca cuando un individuo cuente con, por ejemplo, siete alelos aditivos que potencialmente puedan causar defectos, de cada ocho alelos que tienen cuatro pares de genes determinados.

Aunque se trate de un individuo enfermo, se casará lógicamente con una hembra que tenga pocos o ninguno de estos alelos que originan un defecto poco frecuente. Entonces los hijos serán normales porque no tendrán el número de alelos necesarios para que se manifieste el defecto. Estos a su vez lo más posible es que se casen con individuos que no tengan tampoco este raro defecto. Y así sucesivamente serán todos con fenotipo normal hasta que encuentren a un individuo que posea en su genotipo, estos alelos, procedentes de otra familia, o de una rama alejada de la misma. Entonces la suma de los alelos de los dos cónyuges alcanzará el número necesario para que se manifieste su efecto aditivo en forma de la aparición del defecto.

Vemos pues que la herencia poligénica nos ayuda a comprender hechos que no pueden ser explicados por medio del concepto de gen con



dos únicos loci. Nos permite aclarar algunas causas de la variabilidad de los hechos humanos. Sin embargo en la transmisión hereditaria quedan factores que influyen en los resultados. Vamos a repasar la consanguinidad, y la influencia que puede tener el medio ambiente. La importancia del *crossing over* ya fue acentuada al hablar de la herencia incompletamente ligada al sexo. Y la aparición de una mutación; es decir, la aparición de un alelo nuevo a partir de uno existente tiene el interés de que plantea áridos problemas para averiguar si verdaderamente es un alelo nuevo, mutado, o se trata de un alelo con una penetración incompleta, y por eso no se había manifestado, o se trata de un alelo recesivo, que hasta aquel momento había sido portado de forma heterocigótica, y finalmente que fuera ligado al sexo y no se haya manifestado hasta la aparición de un macho.

CONSANGUINIDAD.

En genética humana tiene una importancia capital los matrimonios entre personas de una misma familia. Cuando se afecta el cruzamiento entre dos parientes las leyes que se aplican para el cálculo de probabilidades dejan de ser útiles, ya que la posibilidad de que en los hijos de estos matrimonios aparezcan o se encuentren unos alelos determinados es mucho mayor que en los hijos de individuos que no guarden ningún parentesco. Los hijos de estos matrimonios es muy fácil que sean homocigóticos para muchos alelos.

Al hablar de parentesco nos referimos a parentescos de tipo "genético", ya que por ejemplo el matrimonio entre un individuo y un hermano de su difunto cónyuge no es un matrimonio consanguíneo, aunque desde el punto de vista social sí lo sea. E inversamente entre individuos de un determinado ambiente o círculo social puede ocurrir que haya consanguinidad aunque ellos no se reconozcan parientes. Tal es el caso de ciertas comunidades religiosas, de ciertas tribus o pueblos de algunos países en los que el aislamiento hace que siempre se produzcan matrimonios entre un mismo círculo y al final todos tengan muchos antepasados comunes. Afortunadamente debido a las nuevas condiciones culturales y de comunicación de masas van desapareciendo de estos hechos la consanguinidad en general.

Otro hecho que interesa resaltar es que el matrimonio entre consanguíneos no es malo en sí mismo. Es decir, la consanguinidad no condiciona la aparición de un alelo determinado, que ya existía en los padres, lo que hace es que éste se pueda manifestar más fácilmente. De resultados de éstos, y como en genética humana con lo más fácil de trabajar es con las enfermedades o con los defectos hereditarios, resulta que se asocia la consanguinidad con la aparición de taras para la raza, cuando lo mismo puede ocurrir que lo que en realidad ocurra es que se produzca un beneficio al hacer coincidir a unos alelos que posiblemente son

favorables y beneficiosos. Es decir, el entrecruzamiento tiende a sacar a la luz alelos recesivos que pasaban desapercibidos en forma heterocigótica, y que es más fácil que ahora se manifiesten al ser mucho mayor la posibilidad de que aparezca un hijo homocigótico. Como los fenotipos homocigóticos desfavorables son más evidentes, se valora más esta posibilidad; sin embargo, es lógico que la posibilidad de que aparezca una homocigosidad favorable, tenga también una probabilidad muy alta.

La frecuencia con que las uniones consanguíneas conducen a la aparición de determinadas homocigosidades, depende del tipo de unión que se trate y su fórmula cuantitativa depende a su vez del mecanismo de transmisión alélica, ya sea dominante, recesiva o ligada al sexo, o cualquiera de las variantes.

De todos modos está claro que el riesgo de aparición de un defecto en un hijo de unos padres que lo sufren es mucho mayor que lo normal si hay consanguinidad entre éstos. En padres consanguíneos, pero normales, también debe de aceptarse que la probabilidad de aparición de un defecto común que se transmita por un gen recesivo, en uno de sus hijos es mayor, ya que aunque se consideren normales es muy difícil poder demostrar que una persona no es portadora de un gen recesivo en forma heterocigótica. El hijo tiene más posibilidad de ser homocigótico que un hijo de un matrimonio de no consanguíneos.

La primera deducción es que deben de impedirse los matrimonios consanguíneos, pero hay una consideración que no debe ser pasada por alto. Si se evita este matrimonio se evita la aparición de un homocigótico, pero no debe olvidarse que cuantos más heterocigotos existan más posibilidades hay de que se encuentren en generaciones sucesivas (una vez perdido el control del parentesco) y entonces aparecen todavía más homocigóticos; el otro modo con la aparición del homocigoto ya en la primera generación es fácil que ya dos alelos recesivos (según de que enfermedad se trate) sean ya eliminados por falta de descendencia. Se trata de consideraciones genéticas y en modo alguno éticas, pero que ayudan a romper el equívoco de la común asociación que se tiene entre la unión consanguínea y la aparición de una tara para la raza.

HERENCIA Y MEDIO.

Ya sabemos que dos mismos genotipos pueden dar lugar a distintos fenotipos a causa de la acción del "medio". Por medio entendemos todas aquellas influencias no genéticas que influyen en la expresión de los caracteres que determinan los genes y que actúan antes, durante o después del nacimiento.

Ningún rasgo puede ser determinado sólo por la acción genética o sólo por la influencia del medio. Por eso es imposible de averiguar si un rasgo se debe al medio o se debe a una influencia genética de un modo



cuantitativo. Lo que puede intentarse averiguar entre dos individuos que es lo que se debe a las variaciones ambientales a que están sometidos.

Por otra parte la acción que efectúa un medio dado sobre un genotipo, no siempre es la misma que la que efectúa sobre otro. Es decir, un determinado genotipo puede adoptar una expresión externa por la influencia de cierto medio, y una expresión completamente distinta en otro medio.

Desde el punto de vista práctico esto es fácil de demostrar en animales, en los cuales se pueden conseguir individuos isogénicos (es decir, con el mismo genotipo) y unos medios ambientales perfectamente controlables. En el hombre no es posible en la mayoría de los casos controlar la circunstancia en la que se desenvuelve un genotipo dado. Hay ciertos casos en los cuales nos acercamos a las condiciones teóricas. El ejemplo más significativo es el de la gemelaridad. En el caso de que los gemelos sean idénticos se puede estudiar la influencia de un medio distinto sobre un mismo genotipo. Y en caso de que sean gemelos no idénticos se puede estudiar la influencia de unas mismas condiciones ambientales sobre un genotipo distinto.

En todas las circunstancias se ha podido demostrar la interacción que existe entre constitución genética y medio externo en el cual este se desarrolla.

BIBLIOGRAFÍA

- ALLAN, T. M.: *ABO blood groups and sex ratio at birth*. Brit. Med. J. 1, 553 (1959).
- ANDERSON, R. C. y S. G. REED: *The likelihood of recurrence of congenital malformations*. Lancet, 74, 175 (1954).
- BOOK, K. J. A.: *Prospects of biochemical genetics in man*. Ann. Human, Genet. 20, 251 (1956).
- DEWEY, V. J. y I. BARRAI: *Recessive genes in severe mental defect*. Amer. J. Human Gen. 17, 237 (1965).
- EATON, O. N.: *A summary of letal Caracteres in animals ands man*. J. Hered. 28, 320 (1937).
- FRASER, F.: *Medical genetics in pediatrics*. J. Pediatrics. 44, 85 (1954).
- GEDD, L.: *Studio dei Gemelli*. Ed. Orizzonte Medico. Roma (1951).
- HALDANE, J. B. S.: *A method for investigating recessive caracteres in man*. J. Genet. 25, 251 (1932).
- HOWELLS, W.: *Linkage studies in morphological traits*. Am. J. Human. Genet. 8, 154 (1956).
- LECIT, S. G.: *The problem of dominance in man*. J. Genet. 33, 411 (1936).
- MORTON, N. E.: *Empirical risks in consanguineous marriages birth Weight, gestation time, and measuraments of infants*. Am. J. Human. Genet. 10, 334 (1958).
- MOTULSKY, A. C.: *Genetic prognosis and counseling*. Amer. J. Obst. Gynec. 90, 1227 (1964).

- MURPHY, E. A.: *The rationales of genetic counseling*. J. Pediat. 27, 121 (1968).
- PENROSE, L. S.: *Parental age and mutation*. Lancet. 269, 312 (1955).
- ROBERTS, J. A.: *An introduction to medical genetics*. Oxford University Press London (1959).
- SÁNCHEZ CASCOS, A.: *Curso de genética Humana*. Fundación Giménez Diaz. Madrid.
- STEINBERG, A. G.: *Methodology in human genetics*. Am. J. Human. Genet. 11, 315 (1959).
- STERN, C.: *Principios de genética humana*. Ed. El Ateneo. Barcelona (1963).
- STERN, C.: *Le daltonisme lié au chromosome X a-t-il une localisation unique ou double*. J. Genet. Hum. 7, 302 (1958).
- STEVENSON, A. C.: *Heredity of deaf mutism with particular reference to Northern Ireland*. Am. Human. Genet. 20, 177 (1956).
- TANBAH, L.: *Le niveau intellectuel des enfants d'une meme famille*. Ann. Human. Genet. 19, 120 (1954).
- WARKANY, J.: *Congenital malformations*. Conference on teratology. Pediatrics. 19, 719 (1957).