

1. ¿Qué implicaciones tienen las variaciones genéticas?

La variabilidad genética es una medida de la tendencia de los genotipos de una población a diferenciarse. Los individuos de una misma especie no son idénticos. Si bien, son reconocibles como pertenecientes a la misma especie, existen muchas diferencias en su forma, función y comportamiento. En cada una de las características que podemos nombrar de un organismo existirán variaciones dentro de la especie. Por ejemplo, los jaguares del pantanal en Brasil son casi del doble del tamaño (100 kilos) que los jaguares mexicanos (entre 30 y 50 kilos) y sin embargo son la misma especie.

La variabilidad genética se origina por mutaciones, recombinaciones y alteraciones en el cariotipo (el número, forma, tamaño y ordenación interna de los cromosomas). Los procesos que dirigen o eliminan variabilidad genética son la selección natural y la deriva genética.

Las dos fuentes principales de variación genética son las mutaciones y la combinación de genes que resultan de la reproducción sexual.

Mutaciones: Una mutación es cualquier cambio en una secuencia de ADN. Las mutaciones pueden deberse a errores en la replicación del ADN, a radiaciones o sustancias químicas del medio ambiente. Las mutaciones no siempre afectan el fenotipo de un organismo, es decir, sus características físicas, de conducta y bioquímicas. Por ejemplo, un codón de ADN alterado de GGA a GGU codificará el mismo aminoácido, glicina. Esa mutación no tiene efecto en el fenotipo. Sin embargo en muchas mutaciones, sí afectan en el fenotipo. Algunas, incluso afectan la eficacia biológica de un organismo o la capacidad para sobrevivir y reproducirse en su medio ambiente. Otras mutaciones pueden no afectar la eficacia biológica.

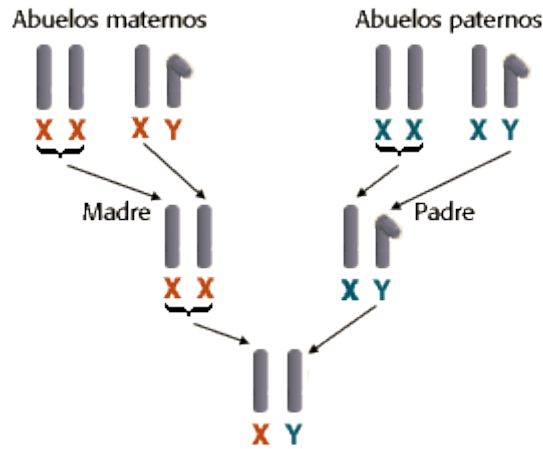
Combinación de genes: Las mutaciones no son la única fuente de variación hereditaria. La mayoría de las diferencias hereditarias se debe a la combinación de genes que ocurre durante la reproducción de gametos. Hay que recordar que cada cromosoma de un par homólogo se mueve independiente durante la meiosis. Por ello, los 23 pares de cromosomas que tienen los humanos pueden reproducir 8,4 millones de combinaciones de genes, todas diferentes. También durante la meiosis ocurre otro proceso, el cruzamiento. El cruzamiento aumenta aún más la cantidad de genotipos distintos que pueden aparecer en la descendencia. Cuando los alelos se recombinan durante la reproducción sexual, pueden reproducir fenotipos muy diferentes. Por ello, la reproducción sexual es una fuente importante de variación en muchas poblaciones.

La variabilidad genética permite la evolución de las especies, ya que en cada generación solamente una fracción de la población sobrevive y se reproduce transmitiendo características particulares a su progenie.

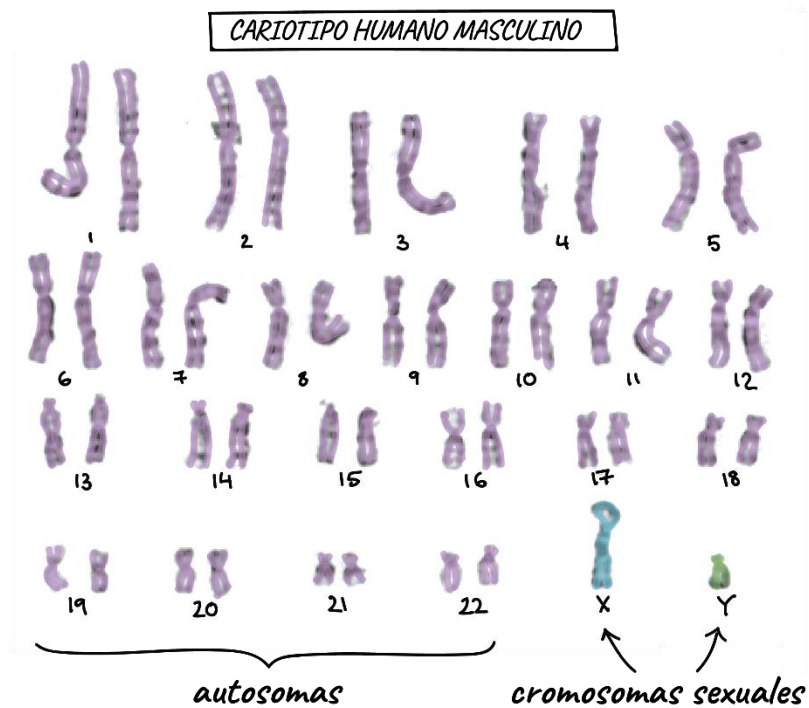
2. ¿Qué cromosoma determina el sexo en la especie humana?

En los seres humanos, la determinación del sexo es cromosómica, ya que depende de los heterocromosomas o cromosomas sexuales. Las personas tenemos en nuestras células 46 cromosomas, 44 autosomas y 2 heterosomas. Las mujeres son XX y los hombres XY. Los

óvulos y espermatozoides se forman por meiosis en las gónadas a partir de las células precursoras.



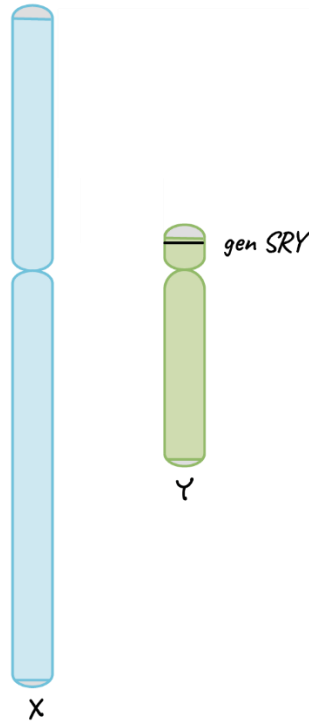
¿Todos tus cromosomas están organizados en pares homólogos? La respuesta depende de si eres varón (cromosómicamente).



- ✓ Un hombre tiene dos cromosomas sexuales, X y Y. A diferencia de los 44 autosomas (cromosomas no sexuales), X y Y no portan los mismos genes y no se consideran homólogos.
- ✓ En lugar de un cromosoma X y uno Y, una mujer tiene dos cromosomas X. Estos cromosomas X sí forman un par homólogo legítimo.

- ✓ Ya que los cromosomas sexuales no siempre vienen en pares homólogos, los genes que portan muestran patrones únicos y distintivos de herencia.

Cromosomas sexuales en los humanos



Los cromosomas X y Y en los humanos determinan el sexo biológico de una persona, XX especifica mujer y XY especifica hombre. Aunque el cromosoma Y contiene una pequeña región de similitud con el cromosoma X para que puedan aparearse durante la meiosis, el cromosoma Y es mucho más pequeño y contiene mucho menos genes.

Para ponerle números, el cromosoma X tiene aprox. 800 – 900 genes codificantes de proteínas con una amplia variedad de funciones, mientras que el cromosoma Y solo tiene 60 – 70 genes codificantes de proteínas y alrededor de la mitad de ellos solo están activos en los testículos.

El cromosoma Y humano juega un papel clave en la determinación del sexo de un embrión en desarrollo. Esto se debe principalmente a un gen llamado *SRY* (región de Y determinante del sexo). *SRY* se encuentra en el cromosoma Y y codifica una proteína que activa otros genes necesarios para el desarrollo masculino.

- ✓ Los embriones XX no tienen *SRY*, así que se desarrollan como hembras.
- ✓ Los embriones XY tienen *SRY*, así que se desarrollan como machos.

En casos raros, los errores durante la meiosis pueden transferir *SRY* del cromosoma Y al cromosoma X. Si un cromosoma X que lleva *SRY* fertiliza un óvulo normal, se producirá un embrión cromosómicamente femenino (XX), que se desarrollará como varón. Si un cromosoma Y deficiente de *SRY* fertiliza un óvulo normal, se producirá un embrión cromosómicamente masculino (XY) que se desarrollará como una hembra.

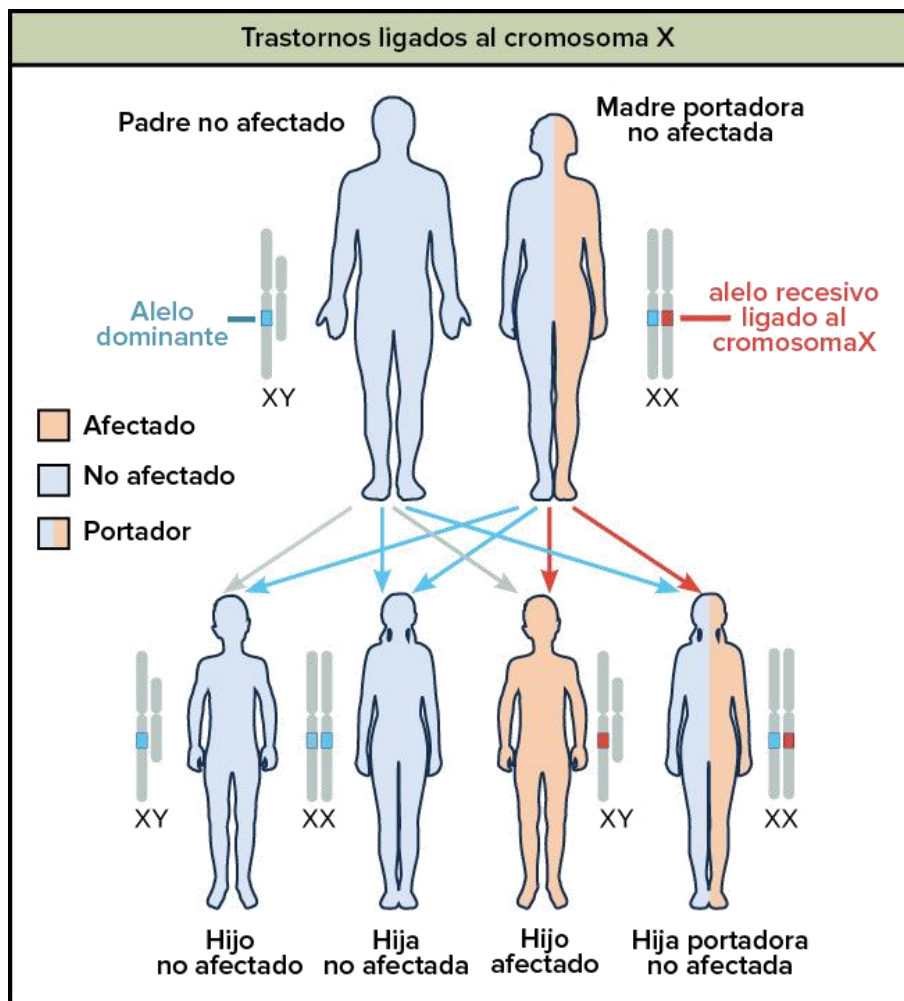
Genes ligados al cromosoma X

Cuando un gen está presente en el cromosoma X, pero no en el cromosoma Y, se dice que está **ligado a X**. Los genes ligados a X tienen diferentes patrones de herencia que los genes en los cromosomas no sexuales (autosomas). Eso es porque machos y hembras tienen un número diferente de copias de estos genes.

Trastornos genéticos ligados al cromosoma X

En los humanos, los alelos para ciertos trastornos (incluso algunas formas de daltonismo, hemofilia y distrofia muscular) están ligados al cromosoma X. Estas enfermedades son mucho más comunes en los hombres que en las mujeres debido a su patrón de herencia ligado al cromosoma X.

¿Por qué pasa esto? Vamos a explorarlo con un ejemplo en el cual una madre es heterocigota para un alelo que causa enfermedad. Las mujeres que son heterocigotas para alelos de enfermedad se llaman **portadoras** y usualmente no muestran síntomas ellas mismas. Los hijos de estas mujeres tienen una probabilidad de 50% de tener el trastorno, pero las hijas tienen poca probabilidad de tener el trastorno (a menos que el padre también lo tenga) y, en cambio, tendrán una probabilidad de 50% de ser portadoras.



¿Por qué pasa esto? Los rasgos recesivos ligados a X aparecen con más frecuencia en machos que en hembras porque si un macho recibe un alelo "malo" de su madre, no tiene oportunidad de obtener un alelo "bueno" de su padre (quien provee un cromosoma Y) para ocultar al malo. Las hembras, por otro lado, a menudo recibirán un alelo normal de su padre, lo que previene que se exprese el alelo de la enfermedad.

3. ¿Cuál es el número y qué diferencias hay en la especie humana de la célula somática y la célula sexual?

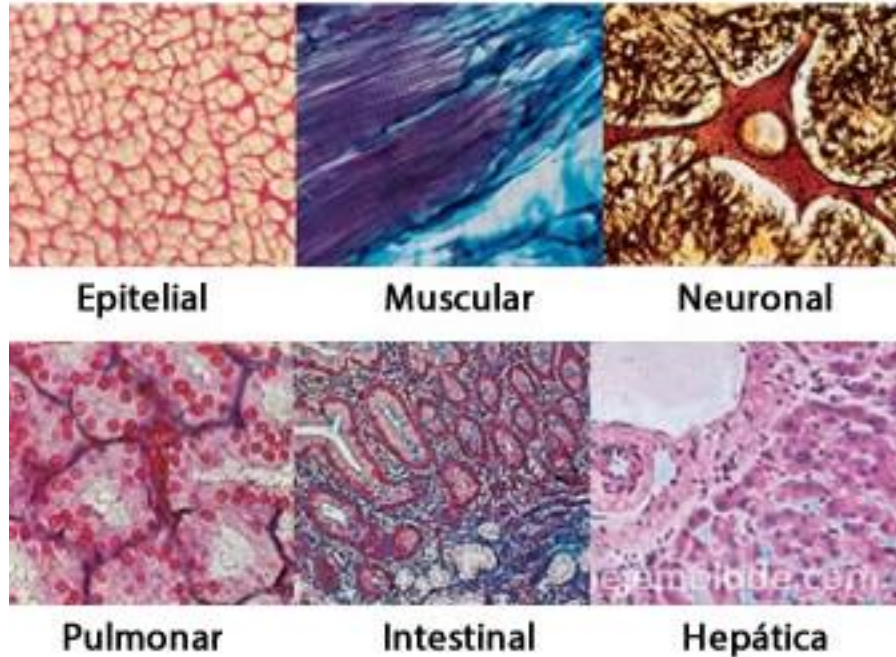
Las células somáticas son aquellas que constituyen la totalidad de los tejidos y órganos del cuerpo de los organismos pluricelulares, en distinción respecto a las células sexuales o germinales (*gametos*) y a las células embrionarias (células madre). Todas las células que integran los tejidos, los órganos y las que circulan por la sangre y otros fluidos no reproductivos son, en principio, células somáticas.

Esta distinción consiste no sólo en la especificidad de sus funciones, sino en que las células somáticas son de tipo diploide, es decir, contienen dos series de cromosomas en los que se encuentra el total de la información genética del individuo.

Así, el material genético de todas las células somáticas es necesariamente idéntico. En cambio, las células sexuales o gametos poseen un contenido genético único, debido al carácter azaroso de la recombinación genética durante su creación, que representa nada más que la mitad de la información total del individuo.

De hecho, la técnica de la clonación consiste en aprovechar esta carga genética total presente en cualquier célula del cuerpo de un ser vivo, cosa imposible de realizar con un espermatozoide o un óvulo, ya que éstos dependen el uno del otro para completar la información genética de un nuevo individuo.

CÉLULAS SOMÁTICAS



Ejemplos de células somáticas

Miocitos. Se llama así a las células que componen los diversos músculos del cuerpo, tanto de las extremidades como del tórax e incluso del corazón. Estas células se caracterizan por tener una gran elasticidad que les permite distenderse y recuperar su forma original, permitiendo así el movimiento y la fuerza.

Células epiteliales. Recubren la cara interna y externa del cuerpo, formando una masa denominada epitelio o epidermis, que comprende ciertos segmentos de la piel y las mucosas. Protege de factores externos el cuerpo y los órganos, a menudo segregando moco u otras sustancias.

Eritrocitos (glóbulos rojos). Desprovistos de núcleo y mitocondrias en los seres humanos, estas células sanguíneas están provistas de hemoglobina (lo cual le atribuye el color rojo a la sangre) para transportar el oxígeno vital a los distintos confines del cuerpo. Muchas otras especies tienen glóbulos rojos con núcleo, como las aves.

Leucocitos (glóbulos blancos). Células protectoras y de defensa del organismo, encargadas de lidiar con los agentes externos que pudieran ser causantes de enfermedad o infecciones. Normalmente operan fagocitando a los cuerpos extraños y permitiendo su expulsión a través de los distintos sistemas de excreción, como la orina, las heces, los mocos, etc.

Neuronas. Las células nerviosas que integran no sólo el cerebro, sino la médula espinal y las distintas terminaciones nerviosas, son las encargadas de la transmisión de los impulsos eléctricos que coordinan la musculatura del cuerpo y otros sistemas vitales. Forman gigantescas redes neurales a partir de la conexión de sus dendritas.

Trombocitos (plaquetas). Fragmentos citoplásmicos, más que células, irregulares y sin núcleo, son comunes a todos los mamíferos y cumplen roles vitales en el crecimiento y en la formación de trombos o coágulos. Su deficiencia puede resultar en hemorragias.

Bastones o bastoncillos. Células presentes en la retina del ojo de los mamíferos y que cumple con roles fotoreceptores, vinculados con la visión en condiciones de baja luminosidad.

Condrocitos. Son un tipo de célula que integra los cartílagos, en donde producen colágenos y proteoglicanos, sustancias que sostienen la matriz cartilaginosa. A pesar de ser vitales para la existencia del cartílago, componen apenas el 5% de su masa.

Osteocitos. Las células que forman los huesos junto a los osteoclastos, devienen de los osteoblastos y permiten el crecimiento óseo. Incapaces de dividirse, cumplen un rol vital en la segregación y reabsorción de la matriz ósea que las circunda.

Hepatocitos. Éstas son las células del hígado, filtro de la sangre y del organismo. Forman la *parénquima* (tejido funcional) de este órgano vital, segregando la bilis necesaria para los procesos digestivos y permitiendo los distintos ciclos metabólicos del organismo.

Plasmocitos. Se trata de células inmunitarias, como los glóbulos blancos, de los que se distinguen por su gran tamaño y porque se encargan de la secreción de los *anticuerpos* (inmunoglobulinas): sustancias de orden proteínico necesarias para identificar a las bacterias, virus y cuerpos extraños presentes en el cuerpo.

Adipocitos. Las células que forman el tejido adiposo (grasa), son capaces de almacenar grandes cantidades de triglicéridos en su interior, convirtiéndose prácticamente en una gota de grasa. A dichas reservas de lípidos se recurre cuando los niveles de glucosa en la sangre disminuyen y hace falta acudir a los reservorios de energía para continuar con las funciones del organismo. Claro que, acumuladas en exceso, dichas grasas pueden representar un problema por sí mismas.

Fibroblastos. Células del tejido conjuntivo, que estructura el interior del organismo y provee sostén a los diversos órganos. De su ubicación y actividad, vital en la reparación de tejidos, depende su forma heterogénea y sus características; pero en líneas generales son células de renovación de las fibras conjuntivas.

Megacariocitos. Estas células de gran tamaño, varios núcleos y ramificaciones, integran los tejidos *hematopoyéticos* (productores de células sanguíneas) de la médula ósea y otros órganos. Están encargadas de producir plaquetas o trombocitos a partir de fragmentos de su propio citoplasma.

Macrófagos. Células defensivas semejantes a los linfocitos, pero generados a partir de los monocitos que produce la médula ósea. Forman parte de la primera barrera defensiva de los tejidos, engullendo cualquier cuerpo extraño (patógeno o de desecho) para permitir su neutralización y procesamiento. Son vitales en los procesos de inflamación y reparación de tejidos, ingiriendo células muertas o dañadas.

Melanocito. Presentes en la piel, estas células son las encargadas de la producción de melanina, compuesto que da color a la piel y que la defiende contra los rayos solares. De la actividad de estas células depende la intensidad del pigmento de la piel, por lo que sus funciones varían de acuerdo a la raza.

Neumocitos. Células especializadas halladas en los alvéolos pulmonares, vitales en la producción del *surfactante pulmonar*: sustancia que reduce la tensión alveolar en los pulmones durante la expulsión del aire y que además cumple roles inmunológicos.

Células de Sertoli. Ubicadas en los tubos seminíferos de los testículos, brindan soporte y apoyo metabólico a las células encargadas de la producción de los espermatozoides. Segregan una buena cantidad de hormonas y sustancias vinculadas con la preparación de los gametos y controlan la función de las células de Leydig.

Células de Leydig. Estas células se localizan también en los testículos, en donde producen la hormona sexual más importante del cuerpo masculino: la testosterona, necesaria para la activación de la madurez sexual en los individuos jóvenes.

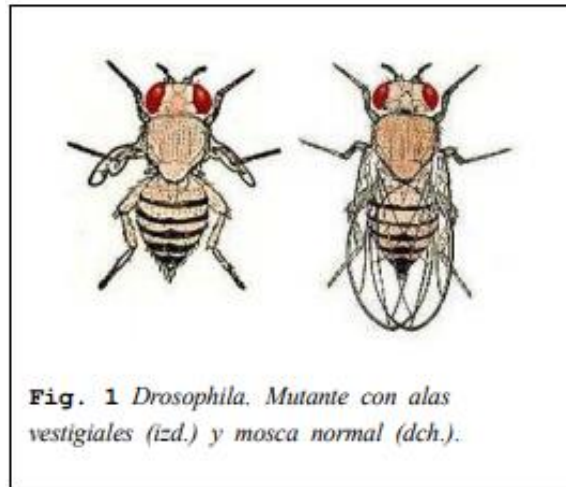
Células gliales. Células del tejido nervioso que proveen de soporte y auxilio a las neuronas. Su rol es el de controlar el estado iónico y bioquímico del ambiente micro celular, defendiendo el correcto proceso de transmisión eléctrica neural.

4. ¿Cómo tiene lugar las mutaciones?

MUTACIONES

Son cambios en la información hereditaria. Pueden producirse en células somáticas o en células germinales (las más trascendentales). La mutación es un cambio en el material genético. Por lo tanto, sólo son heredables cuando afectan a las células germinales; si afectan a las células somáticas se extinguen, por lo general con el individuo, a menos que se trate de un organismo con reproducción asexual.

Pueden ser: naturales (espontáneas) o inducidas (provocadas artificialmente con radiaciones, sustancias químicas u otros agentes mutágenos). Se distinguen tres tipos de mutaciones según la extensión del material genético afectado: -Génicas o puntuales - Cromosómicas estructurales -Cromosómicas numéricas o genómicas



Mutaciones génicas. Son aquellas que producen alteraciones en la secuencia de nucleótidos de un gen. Existen varios tipos:

a) **Sustituciones** de pares de bases. Éstas pueden ser:

- ✓ **Transiciones:** Es el cambio en un nucleótido de una base púrica por otra púrica o de una pirimidínica por otra pirimidínica.
- ✓ **Transversiones:** Es el cambio de una base púrica por una pirimidínica o viceversa.

b) **Perdida o inserción de nucleótidos**, lo que induce a un corrimiento en el orden de lectura. Pueden ser:

- ✓ **Adiciones génicas:** Es la inserción de nucleótidos en la secuencia del gen.
- ✓ **Deleciones génicas:** Es la pérdida de nucleótidos.

Las sustituciones provocan la alteración de un único triplete y, por tanto, salvo que indiquen un triplete de parada, o un aminoácido del centro activo de una enzima, pueden no ser perjudiciales. Sin embargo, las mutaciones que impliquen un corrimiento en el orden de lectura, adiciones o deleciones, salvo que se compensen entre sí, pueden alterar la secuencia de aminoácidos de la proteína codificada y sus consecuencias suelen ser graves.

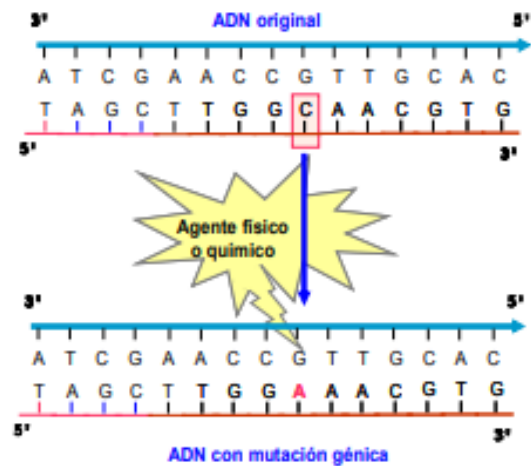


Fig. 2 Mutación génica.

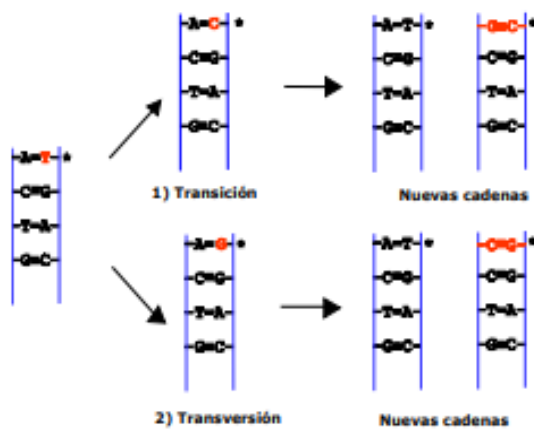


Fig. 3 Mutaciones génicas por sustitución: transición y transversión.

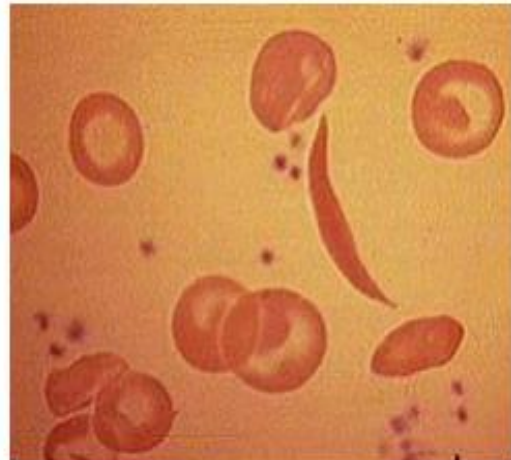
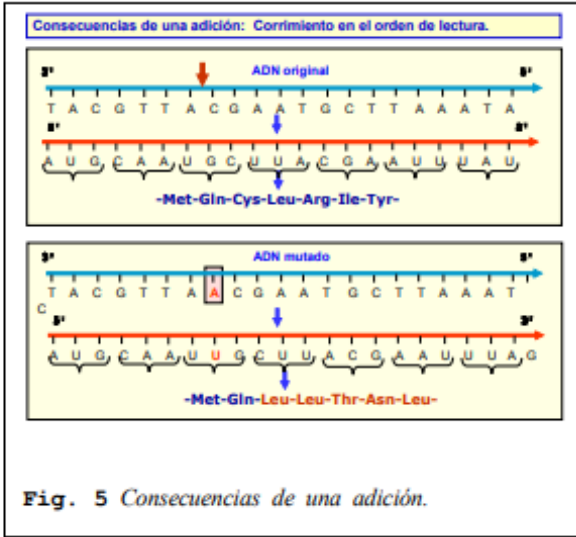


Fig. 4 Glóbulos rojos de una persona con anemia falciforme.

Consecuencias de una sustitución

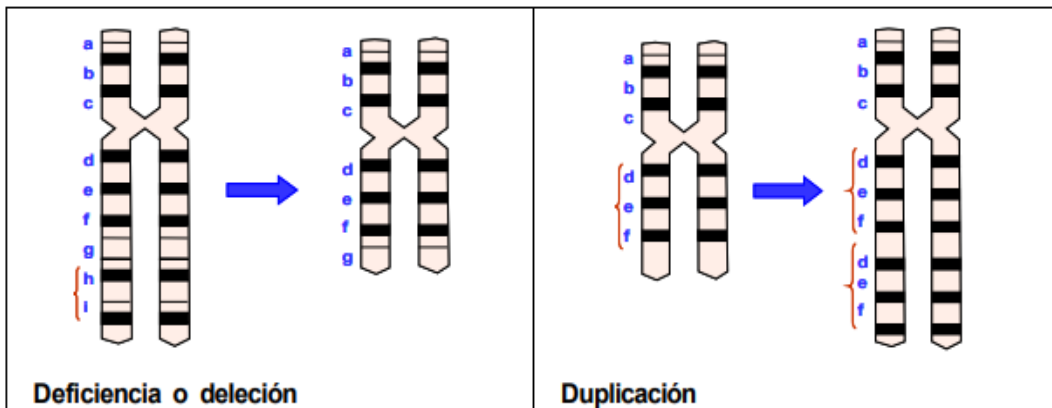
	ADN	ARNm	Aminoácido	Consecuencias
Original	-A-C-A-	-U-G-U-	Cys	Ninguna, pues el codón codifica el mismo aminoácido.
Mutado	-A-C-G-	-U-G-C-	Cys	
Original	-A-C-A-	-U-G-U-	Cys	Sustitución de un aminoácido por otro, pues el codón codifica un aminoácido distinto.
Mutado	-A-C-C-	-U-G-G-	Trp	
Original	-A-C-A-	-U-G-U-	Cys	Generación de una señal de stop.
Mutado	-A-C-T-	-U-G-A-	Stop	

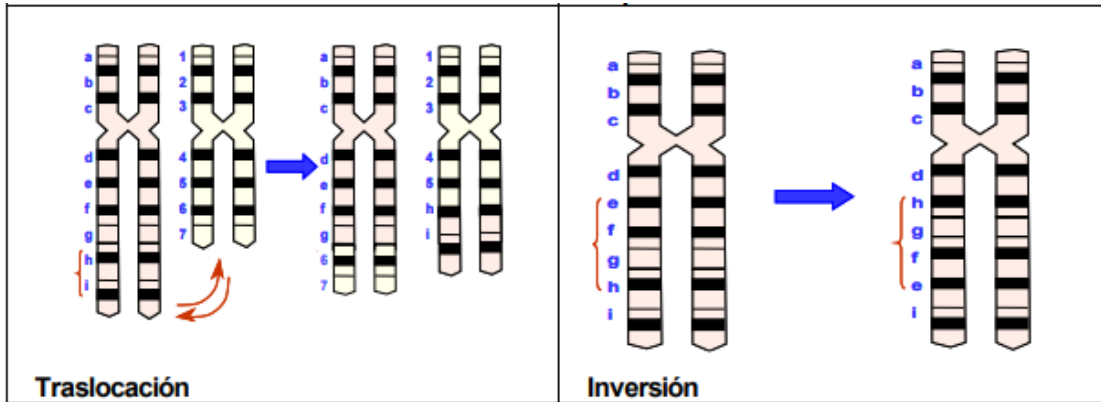
Fig. 6 Consecuencias de una sustitución.



Mutaciones cromosómicas estructurales. Son los cambios en la estructura interna de los cromosomas. Se pueden agrupar en dos tipos:

- a) Las que suponen pérdida o duplicación de segmentos:
 - ✓ **Delección cromosómica:** Es la pérdida de un segmento de un cromosoma.
 - ✓ **Duplicación cromosómica:** Es la repetición de un segmento del cromosoma.
- b) Las que suponen variaciones en la distribución de los segmentos de los cromosomas.
 - ✓ **Inversiones:** Un segmento cromosómico de un cromosoma se encuentra situado en posición invertida.
 - ✓ **Translocaciones:** Un segmento cromosómico de un cromosoma se encuentra situado en otro cromosoma.





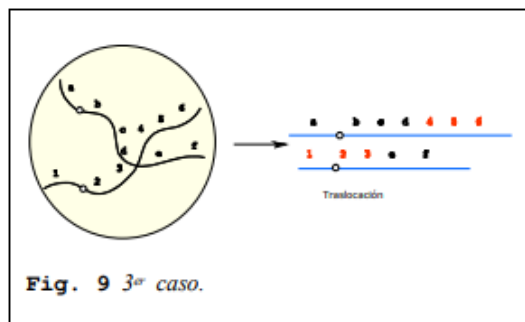
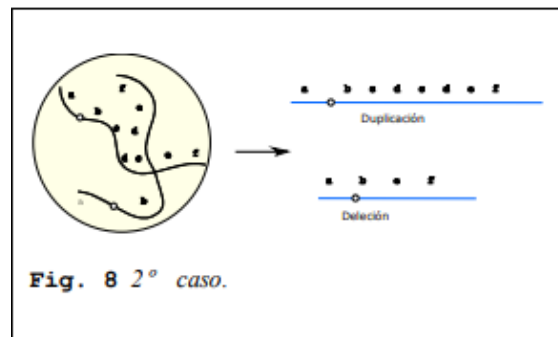
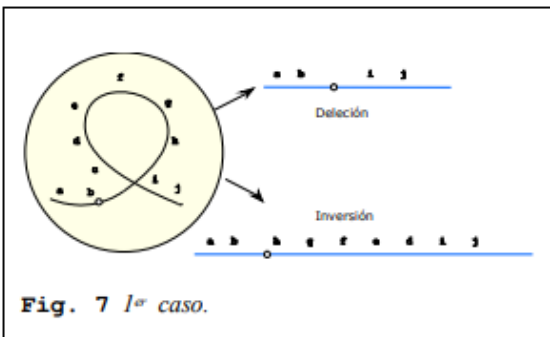
ORIGEN DE ALGUNAS MUTACIONES CROMOSÓMICAS ESTRUCTURALES

Todos los cambios estructurales que se producen en los cromosomas pueden explicarse por la rotura y reunión de sus fragmentos. Podemos considerar 3 casos posibles, el primero se refiere a un solo cromosoma y los dos últimos a parejas de cromosomas.

a) Roturas que afectan a un cromosoma: 1er caso.- Si la rotura se produce dentro de un brazo del cromosoma los fragmentos pueden reunirse dando lugar a una deleción o a una inversión más un fragmento sin centrómero (acéntrico) que se pierde.

b) Roturas que afectan a cromosomas distintos: 2 caso.- Si la rotura afecta a dos cromosomas homólogos simultáneamente. Después de la rotura la reunión de los fragmentos puede producir una duplicación más una deleción.

3er caso.- Afecta a dos cromosomas no homólogos. Después de la rotura se produce un intercambio de fragmentos dando lugar a una translocación entre cromosomas no homólogos: translocación recíproca.



Efecto fenotípico de las mutaciones cromosómicas estructurales: Las deleciones y duplicaciones producen un cambio en la cantidad de genes y por tanto tienen efectos fenotípicos, por lo general deletéreos. Sin embargo las inversiones y translocaciones no suelen tener efecto fenotípico, pues el individuo tiene los genes correctos, aunque de las translocaciones pueden derivarse problemas de fertilidad por apareamiento defectuoso de los cromosomas durante la gametogénesis o la aparición de descendientes con anomalías.

Ejemplo de mutación cromosómica estructural: En la especie humana, una deleción particular en el cromosoma 5 provoca el síndrome " cri du chat" (grito de gato) que se caracteriza por microcefalia, retraso mental profundo y detención del crecimiento.

Importancia evolutiva de las mutaciones cromosómicas estructurales. La deleción apenas tiene importancia evolutiva, mientras que la duplicación en cambio posee una importancia evolutiva grande. A su vez, las inversiones y translocaciones están también asociadas de una forma importante a la evolución, por ejemplo la fusión de dos cromosomas acrocéntricos puede dar lugar a uno metacéntrico, como ha ocurrido con el cromosoma 2 de la especie humana, que es el resultado de la fusión de dos cromosomas de un mono antepasado antropomorfo. Distintos genes de hemofilia se han adquirido por duplicaciones en el transcurso de la evolución.

3) Mutaciones cromosómicas numéricas: Son alteraciones en el número de los cromosomas propios de la especie. Pueden ser: Euploidías y Aneuploidías.

a) Euploidía: Cuando afecta al número de juegos completos de cromosomas con relación al número normal de cromosomas de la especie.

Las euploidías se pueden clasificar por el número de cromosomas que se tengan en:

- ✓ **Monoploidía o haploidía:** Si las células presentan un solo juego (n) de cromosomas.
- ✓ **Poliploidía:** Si presentan más de dos juegos; pudiendo ser: triploides ($3n$), tetraploides ($4n$), etc.

También se pueden clasificar por la procedencia de los cromosomas en:

- ✓ **Autopoliploidía.** Si todos los juegos proceden de la misma especie.
- ✓ **Alopoliploidía.** Si los juegos proceden de la hibridación de dos especies.

Origen de las euploidías. Si durante la meiosis se produce en algunas células la no disyunción de todos los cromosomas homólogos se originarán dos gametos con $2n$ cromosomas y dos gametos sin cromosomas (0). La unión de estos gametos entre sí o con gametos n , puede producir cigotos haploides, triploides o tetraploides ($n+0$, $n+2n$, $2n+2n$). En las plantas pueden conseguirse tetraploides, experimentalmente, por tratamientos con colchicina.

Efectos fenotípicos de las euploidías. En general, las anomalías en los euploides son menores que en los aneuploides, en los que los efectos fenotípicos son mayores al no mantenerse equilibradas las dosis relativas de genes.

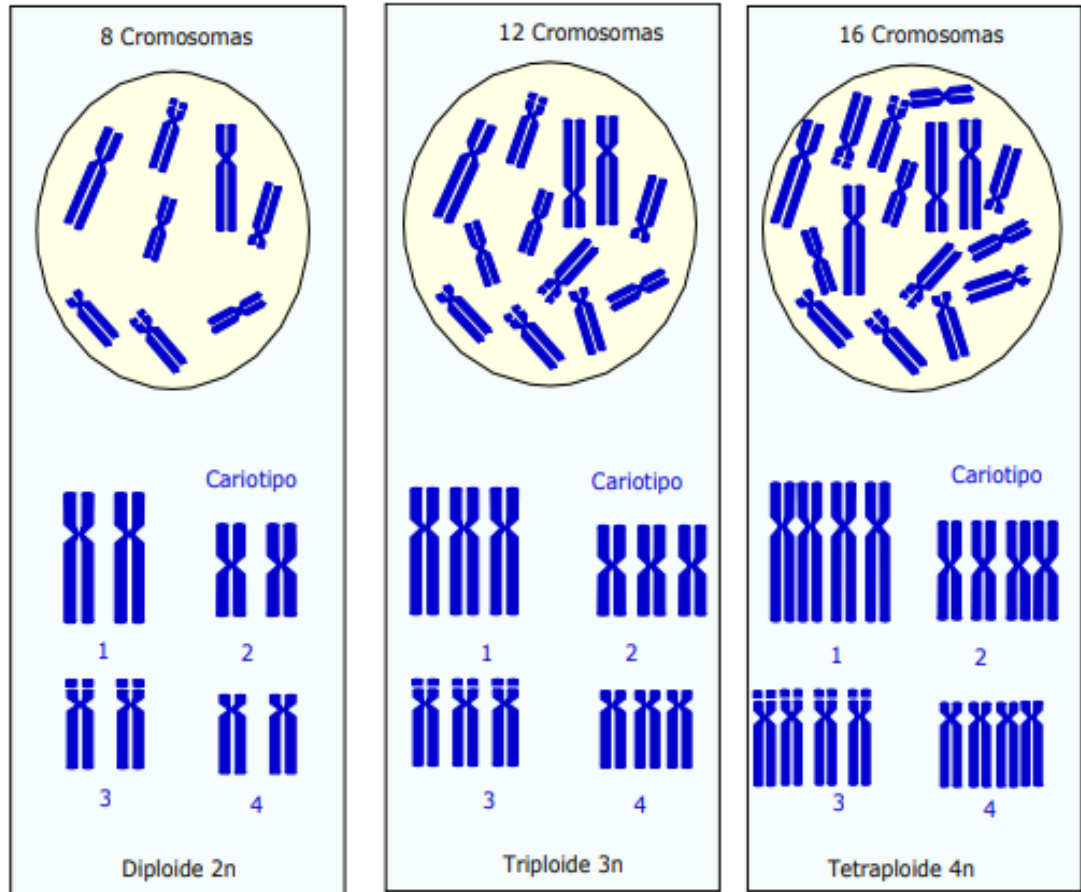


Fig. 10 Autopoliploidias en una especie con $2n=8$ cromosomas.

b) Aneuploidias: Se dan cuando está afectada sólo una parte del juego cromosómico y el cigoto presenta cromosomas de más o de menos. Las aneuploidias pueden darse tanto en los autosomas (por ejemplo: el Síndrome de Down), como en los heterocromosomas o cromosomas sexuales (por ejemplo: el síndrome de Turner o el síndrome de Klinefelter).

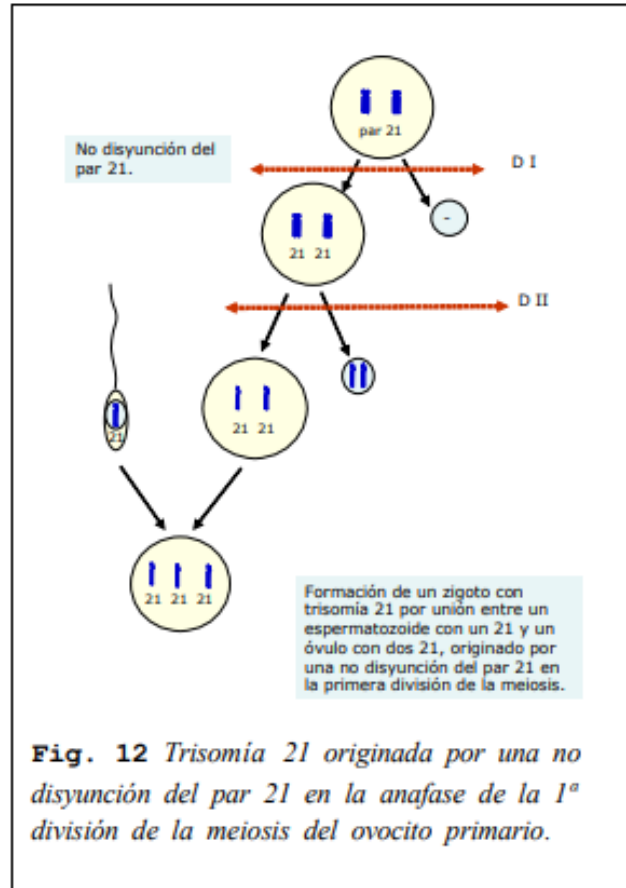
Estas alteraciones se denominan:

- ✓ **Monosomías:** si falta uno de los cromosomas de la pareja de homólogos.
- ✓ **Trisomías:** si se tienen tres cromosomas en lugar de los dos normales.
- ✓ **Tetrasomías:** si se tienen 4. Etc.

Ejemplo de trisomía: el Síndrome de Down o trisomía 21.

Existe un tipo de trisomía particularmente corriente en la especie humana, es la llamada trisomía 21 o síndrome de Down (también conocida como mongolismo). Las personas que presentan este síndrome se caracterizan por tener retraso mental, cuerpo corto, dedos cortos y gruesos, lengua hinchada y un pliegue en el párpado parecido al de las razas mongólicas. Está demostrada la relación entre el síndrome de Down y una avanzada edad en la madre. En ciertos casos de mongolismo el individuo presenta una placa metafásica normal con 46 cromosomas, pero uno de los cromosomas del grupo 13-15 es mayor, por lo que se cree que lo que ha sucedido es una translocación de uno de los cromosomas 21 en

exceso a uno de los cromosomas del grupo 13-15. Parece ser que las trisomías se originan por una no disyunción de los cromosomas en la primera división de la meiosis (ver figura).



LAS ANEUPLOIDÍAS MÁS IMPORTANTES EN LA ESPECIE HUMANA Y SUS EFECTOS

Aneuploidías en los autosomas

Síndrome	Mutación	Características fenotípicas
Síndrome de Down	Trisomía del par 21	Ojos oblicuos, retraso mental, cabeza ancha y cara redondeada.
Síndrome de Edwards	Trisomía del par 18	Boca y nariz pequeñas, deficiencia mental, lesiones cardíacas, membrana interdigital. Poca viabilidad.
Síndrome de Patau	Trisomía del par 13	Labio leporino, paladar hendido, deficiencias cerebrales y cardiovasculares. Poca viabilidad

Aneuploidías en los cromosomas sexuales

SÍNDROME	DE	Mutación	Características fenotípicas
SÍNDROME KLINEFELTER	DE	Uno o más cromosomas X en exceso (XXY, XXXY,..).	Sexo masculino. Esterilidad, deficiencias mentales y algunos caracteres sexuales secundarios femeninos.
SÍNDROME TURNER	DE	Monosomía del cromosoma X.	Sexo femenino con un sólo cromosoma X, esterilidad, baja estatura, tórax ancho.

SÍNDROME DOBLE Y	DE	Dos cromosomas Y (XYY)	Varones de estatura elevada, se relaciona con una mayor agresividad, bajo coeficiente mental.
SÍNDROME TRIPLE X	DE	Tres cromosomas X	Sexo femenino con órganos genitales atrofiados, fertilidad limitada. Bajo coeficiente mental.

5. ¿Qué incidencia tiene el medio ambiente sobre mutaciones genéticas de la vida?

La idea de un gen-enfermedad (como antes se creía un gen-una proteína) ya no es correcta ni puede aplicarse a la gran mayoría de las enfermedades. La mayoría de las enfermedades, y las enfermedades complejas en particular, son producidas por el fallo de la interacción de múltiples genes entre los que uno o varios de esos genes hayan mutado. Y junto a ello está la acción del medio ambiente que influye en esa interacción. Aun cuando haya raras enfermedades producidas por la mutación de un solo gen, como parece ser el caso de la Alcaptonuria, la mayoría de las enfermedades son POLIGENICAS, es decir son producto de la participación de muchos genes.

Tomemos el caso de una enfermedad compleja como es la Esquizofrenia. En ella son muchos los locus genéticos que parecen conferir susceptibilidad para padecerla. Por ejemplo locus en varios cromosomas incluyendo el 1q21-22, 1q32-43, 6p24, 8p21, 10p14, 13q32, 18p11, y el 22q11-13. “La existencia de múltiples locus confirmando susceptibilidad a padecer la esquizofrenia sugiere que la enfermedad está causada por ambas cosas, tanto por la interacción de muchos componentes genéticamente diferentes como por una contribución del medio ambiente” (Akira y Snyder 2002).

Desde la perspectiva de esta interacción entre genes y medio ambiente el problema con respecto a las enfermedades complejas es todavía mucho más complejo. Por ejemplo, es muy raro que la mutación de varios genes de lugar a un conjunto idéntico de características o síntomas en una enfermedad siguiendo la ley de la herencia mendeliana. En las enfermedades complejas como puede ser la esquizofrenia (de la que ya se habla de un conjunto de enfermedades y no de una sola enfermedad) hay locus genéticos que parecen conferir susceptibilidad a padecer esta enfermedad que son comunes con los que aparecen en otras enfermedades psiquiátricas como la enfermedad bipolar (manía-depresión) o la propia enfermedad de Alzheimer (Akira y Snyder 2002).

Lo anterior, nos llevan a la idea de que estas mutaciones interaccionan unas con otras y con el medio ambiente y el estilo de vida desarrollado por el individuo y es ello lo que eventualmente determina la aparición de la enfermedad. Es así que en el ADN, nuestros genes, interactúa inevitablemente con el medio ambiente, directa o indirectamente, y con ello podemos tener predisposición o protección a las enfermedades. Ello parece ser así aun cuando hoy, la especificidad molecular de estas interacciones no está probada.

Los seres humanos, tanto en su individualidad “sana” como en sus “enfermedades”, son cada uno el producto de su genoma, único, y el conjunto, también único, de experiencias. Ambos necesitan ser igualmente conocidos y estudiados. De ahí que al igual que la biología molecular está dando un sobrehumano impulso al entendimiento del GENOMA Y EL PROTEOMA debe dedicarse un esfuerzo similar al estudio, en términos científicos, del AMBIOMA (“AMBIOMA (ambiom), (del latín ambiens-ambientis), conjunto de elementos no genéticos, cambiantes, que rodean al individuo y que junto con el genoma conforman el

desarrollo y construcción del ser humano o pueden determinar la aparición de una enfermedad.”) (Mora y Sanguinetti 2004). El AMBIOMA constituirá, o lo está constituyendo ya, una nueva área de conocimiento poderosa que nos llevará a UNA MEDICINA REVOLUCIONARIA QUE SERA MAS VERDADERAMENTE PREDICTIVA. Es decir, aquella medicina que nos lleve a conocer los múltiples genes mutados que en su interacción y en cualquier combinación con factores del medio ambiente puedan dar lugar a una enfermedad y por lo tanto prevenirla antes de que esta aparezca. Estos conocimientos sobre genes y medio ambiente tienen todavía más largo alcance. Y es que manifestaciones subclínicas de estas interacciones, y por tanto sin una expresión patológica, ocurran en la población y con grados diferentes a lo largo del tiempo, dando lugar a esa disparidad del concepto de salud, en particular salud mental, de los seres humanos y que se viene ya a denominar diversidad humana.

Todas estas reflexiones tienen una realidad biológica y médica basada en los múltiples estudios sobre GEMELOS UNIVITELINOS. Sobre la base de estos estudios todas las enfermedades tienen una base genética y una interacción con el medio ambiente, y esta combinación puede variar en grados e intensidades. Desde un componente genético que podríamos denominar "**ligero**" para el caso de CIERTOS CANCERES Y LA ESCLEROSIS MULTIPLE, a "**moderado**" como sería el caso para la DIABETES Y ENFERMEDADES CARDIACAS Y ASMA hasta "**muy alto**" para enfermedades como LA PSORIASIS (Chakravarti and Little 2003).

Conocer el medio ambiente y los estilos de vida que influyen en la aparición de las enfermedades es un capítulo difícil. Pero en ese camino andamos. Y hoy se están haciendo esfuerzos renovados en esos estudios particularmente en las enfermedades genéticamente complejas en donde ese medio ambiente frecuentemente juega el factor más importante. Por ejemplo factores ambientales (estilos de vida y hábitos nutricionales) se piensa que pueden ser primariamente responsables de los grandes cambios en la incidencia que ha ocurrido en los últimos 50 años en enfermedades como la diabetes mellitus tipo 2, enfermedades de las arterias coronarias, asma, hipertensión, varios tipos de cánceres y enfermedades autoinmunes. Algunas estadísticas señalan que una dieta inapropiada, falta de actividad física y el tabaco han podido influir entre un 50 y un 75% en la incidencia de aparición de enfermedades cardiovasculares. (Wright et al. 2002)

Y es así como se ha podido poner de manifiesto, por ejemplo, que el efecto combinado de la píldora contraceptiva en mujeres con la mutación del Factor V de Leiden (lo sufren aproximadamente el 5% de la población) aumenta la incidencia de trombosis venosa de 0.8 (10.000 personas/año) a 28.5, comparada con el 3.0 y el 5.7 respectivamente para la toma de la píldora oral sola o el factor V de Leiden mutado solo” (Wright et al. 2002). Igualmente se ha podido relacionar las mutaciones de un determinado gen como el gen de la glutathion-S-transferasa y el tabaco que aumentan la incidencia de cáncer de pulmón. En los poseedores de un determinado alelo (el M235T) del gen que codifica para el angiotensinogeno (AGTN) de la familia RAAS (renin angiotensin system) se desarrolla más fácilmente una hipertensión relacionada con la ingesta de sal.

De igual modo la deficiencia de la alfa-1-antitripsina conduce a la aparición temprana (30-40 años) de EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica y/o enfermedad hepática). Esta deficiencia está producida por la mutación del gen PI (proteínase inhibidor) localizado en el cromosoma 14. El mayor riesgo está en los individuos que poseen el alelo Z (entre más de 70 alelos de dicho gen) (PIZ). Pues bien, el riesgo de EPOC en estas personas crece exponencialmente en relación con el tabaquismo. Por otra parte, el tabaquismo en

ausencia del gen M1 de la familia GSTM (glutathion S transferasa) favorece la aparición del cáncer de pulmón. (Dicho gen está ausente en más del 50% de los individuos caucásicos). Así mismo en pacientes carentes de este mismo gen (M1) la artritis reumatoide es significativamente más invalidante y con peor evolución clínica y radiológica en pacientes que fuman o han fumado. Precisamente el Factor Reumatoide también se encuentra en titulaciones más altas en los individuos carentes del gen. Otros ejemplos son el del cáncer de colon (que se relaciona con el alelo RAPID del gen NAT-2 [N-acetyltransferase-2] y la ingesta de carne en la dieta) y el cáncer de vejiga (que se relaciona con el alelo SLOW de ese mismo gen y el uso de tintes permanentes para el cabello).

6. ¿Qué diferencia hay entre mellizos y gemelos, desde el punto de vista genético? ¿Influye la herencia genética?

Existen los hermanos gemelos y los hermanos mellizos, la diferencia entre ellos se encuentra en cómo ha sido fecundado el óvulo o los óvulos. El embarazo de gemelos, los que se conocen como monocigotos o univitelinos, se produce cuando se fecunda un solo óvulo con un espermatozoide y se forma un cigoto que posteriormente se divide en dos, desarrollando dos fetos. Dependiendo del momento de la división, es decir, si ocurre entre el primer y cuarto día tras la fecundación, cada feto tendría su placenta y su propia bolsa amniótica, pero si la división sucede entre el cuarto y el octavo día (el 75% de los casos), cada feto tendrá su propia bolsa pero compartirán la placenta. Cada uno se desarrolla de forma independiente, pero al ser formados por el mismo óvulo y el mismo espermatozoide, comparten la misma carga genética y son físicamente casi idénticos.

En cambio, el embarazo de mellizos, bicigóticos o bivitelinos, se produce por la fecundación de dos óvulos y dos espermatozoides, dando como resultado dos embriones diferentes que coinciden en el tiempo. Cada feto tiene su bolsa amniótica y su placenta y podrá ser del mismo sexo o no. Su parecido será como el de dos hermanos que hayan nacido en diferentes partos. También se llaman gemelos fraternos. Los embarazos múltiples se dan de manera natural con una incidencia de 1 cada 80 embarazos en el caso de los gemelos o mellizos, 1 de 6400 si son triples y 1 de 52000 si son cuádruples (según el instituto Dexeus).



La idea de estudiar los gemelos para medir la influencia de la herencia partió del científico inglés Francis Galton. Para estudiar la influencia que la genética tiene en la variabilidad que presentan los gemelos monocigóticos, se utiliza un concepto estadístico llamado heredabilidad (h^2).

La heredabilidad de un rasgo mide hasta qué punto las diferencias entre los miembros de una población se deben a la diferencia de sus genes. Además, esta estrategia de estudio de gemelos y mellizos ha sido de gran ayuda para todos aquellos caracteres que están determinados por multigenes o poligenes, tales como la diabetes, la espina bífida, la inteligencia, la esquizofrenia, etc. Puesto que los hermanos gemelos tienen genomas idénticos, se supone que si un carácter o comportamiento es igual entre ambos, es muy probable que tenga algún componente genético significativo. Si el carácter o comportamiento, sin embargo, entre dos hermanos gemelos es diferente, podemos suponer que el componente significativo es ambiental. El problema de este razonamiento es que los hermanos gemelos comparten también la mayor parte de los factores ambientales durante su infancia: nacen a la vez, viven en la misma casa, comparten alimentos, costumbres, educación, etc. ¿Cómo es posible separar los factores ambientales de los genéticos en los hermanos gemelos entonces?

Se han desarrollado dos formas de solventar este problema. El primero es comparar, utilizando un índice estadístico llamado concordancia, poblaciones de hermanos gemelos con hermanos mellizos (dicigóticos), o incluso hermanos nacidos en otros partos. Los hermanos mellizos comparten todos los factores ambientales que comparten los gemelos, pero solo comparten la mitad de sus genes, al igual que los hermanos de otros partos. Si la concordancia de algún carácter es mayor entre los gemelos que entre los mellizos, podemos suponer que el carácter tiene una influencia genética apreciable. El segundo va más allá, y es estudiar grupos de hermanos gemelos que han sido separados tras su nacimiento, normalmente dados en adopción a diferentes familias. Podemos suponer que en este caso, los caracteres de estos hermanos gemelos criados por separado que coincidan, han de tener un fuerte componente genético.

Dentro de este tipo de estudios podemos destacar el caso de “los gemelos Jim”, descubierto por el Grupo de Estudios de Gemelos de la Universidad de Minnesota. Dados en adopción al nacer a dos familias de Ohio separadas por 60 km, Jim Arthur Springer y Jim Edward Lewis no se conocieron hasta los 39 años, en 1979. Primeramente, sus familias adoptivas escogieron el nombre de James para bautizarlos a los dos. Pesaban exactamente lo mismo y tenían la misma estatura. En el colegio les gustaban las matemáticas y se les daba mal la lengua. Ambos tuvieron un perro llamado Toy. Se habían casado con mujeres llamadas Linda, divorciados de ellas y vueltos a casar con mujeres llamadas Betty. Tuvieron cada uno un primer hijo al que llamaron James Allan. Bebían la misma marca de cerveza y eran intensos fumadores de la misma marca de cigarrillos. Ambos se mordían las uñas y tenían migrañas. Tenían afición por la carpintería con talleres en el sótano de su casa. Habían tenido el mismo coche Chevrolet y habían trabajado durante un tiempo en la oficina del sheriff de condados vecinos. Ambos veraneaban en la misma playa de Florida y les gustaban las carreras de coches de serie. Los tests de personalidad (que constan de cientos de preguntas) que realizaron durante el estudio parecían que los hubiera hecho la misma persona dos veces, según los expertos. Simplemente increíble. ¿Es genética o es coincidencia?

La posibilidad de tener gemelos idénticos no está marcada por la herencia genética (aunque esto todavía no está demostrado al 100%). En la posibilidad de tener mellizos (de forma

espontánea) sí que influye que en la familia haya antecedentes, así los tratamientos de fertilidad, o la edad, el tamaño o raza de la madre.

Los investigadores han sabido desde hace mucho tiempo que las mujeres cuyas familias incluyen gemelos fraternales (mellizos) tienen más probabilidades de dar a luz a los gemelos mismos, y finalmente están comenzando a averiguar por qué. Después de escanear datos de casi 2000 madres de gemelos fraternales, científicos de ocho países encontraron dos genes que aumentan la probabilidad de que una mujer tenga gemelos, uno que afecta a los niveles hormonales y otro que puede alterar la forma en que los ovarios responden a ellos. El segundo de éstos puede también tener implicaciones para porqué algunas mujeres responden mejor que otras a la fertilización in vitro.

A diferencia de los gemelos idénticos -que son genéticamente iguales- los gemelos fraternales no se relacionan más estrechamente en términos de ADN que los hermanos normales. Pero a menudo a los científicos les gusta comparar gemelos idénticos y fraternales para entender cuánta variación en un rasgo se debe al ambiente versus la genética. Debido a eso, varias bases de datos grandes rastrean a los gemelos a medida que envejecen. En 1987, un joven genetista de comportamiento en Vrije Universidad de Ámsterdam llamado Dorret Boomsma inició el Twin Register de los países bajos, que ahora contiene más de 75.000 gemelos, trillizos y otros niños de nacimientos múltiples. Todos los padres de los participantes tenían la misma pregunta: ¿por qué tenían gemelos? "la gente quiere entender", dice Boomsma.

Investigadores como Boomsma tienen algunas ideas, especialmente porque los partos de gemelos fraternos están en aumento en los países occidentales; por ejemplo, Estados Unidos vio un aumento del 76% de 1980 a 2011. La fertilización in vitro, para la cual la demanda ha aumentado, es más probable que gemelos de rendimiento. Las mujeres mayores, que están teniendo más hijos que en el pasado, también tienen más probabilidades de liberar más de un óvulo, lo que aumenta sus posibilidades de dar a luz a gemelos fraternos.

Para desentrañar definitivamente el misterio, un nuevo equipo dirigido por Hamdi Mbarek, genetista molecular de Vrije Universiteit, combinó datos de casi 2.000 madres de gemelos fraternales provenientes de bases de datos en los Países Bajos, Australia y Minnesota, y los comparó con mujeres que no tenían gemelos, o mujeres que habían tenido gemelos idénticos. Los investigadores buscaron bases de ADN individuales llamadas polimorfismos de un solo nucleótido, o SNP, que pueden variar de persona a persona, específicamente, aquellos que aparecen más a menudo en las madres de gemelos fraternos y no en los demás. Una vez que se les ocurrieron algunos SNP potenciales, volvieron a realizar el análisis en una base de datos separada de Islandia, reduciendo sus hallazgos clave a solo dos SNPs. Tener una copia de cada SNP aumentó las probabilidades de una madre de tener gemelos fraternos en un 29%, informan hoy en *The American Journal of Human Genetics*.

El primer SNP está cerca de un gen llamado FSHB, que está involucrado en la producción de hormona foliculoestimulante (FSH). Los niveles de FSH fluctúan a medida que los óvulos en los ovarios maduran: si los niveles permanecen demasiado altos durante demasiado tiempo, los ovarios liberan múltiples óvulos, el primero de una serie de eventos que podrían conducir a un parto gemelar fraterno. Por lo tanto, no sorprende que el gen FSH se asocie con gemelos.

El segundo SNP fue más una sorpresa. Estaba en un gen llamado SMAD3. Al modificar la forma en que las moléculas se señalan entre sí, SMAD3 cambia la forma en que los ovarios responden a la FSH, al menos en ratones. Aunque el rol de SMAD3 es algo así como un misterio aquí, Mbarek dice que SMAD3 podría ser un candidato para entender por qué algunas mujeres responden mejor que otras a la fertilización in vitro. "Esa es un área más nueva de la biología que se ha descubierto en este documento", dice Anna Murray, genetista de la Universidad de Exeter en el Reino Unido, que no participó en el estudio. Ella acepta que esta es una vía intrigante para explorar, pero enfatiza que el estudio es solo un primer paso.

Mbarek luego planea estudiar si las mujeres que tienen la variante SMAD3 tienen más probabilidades de quedar embarazadas por la fertilización in vitro. Pero por ahora, es emocionante saber algo sobre la genética en absoluto. "Esta es la primera demostración sólida de los genes que están involucrados con [gemelos fraternos]", dice Murray. Por su parte, Boomsma está encantada de haber visto la historia durante sus 30 años completos, desde la primera inscripción en el registro holandés hasta los hallazgos de hoy.