

CENTRO DE ORIENTACION DIDACTICA

PROBLEMAS MODERNOS DE CIENCIAS NATURALES

ESTUDIOS MONOGRAFICOS

Perspectivas genéticas

Por

MARIA SAN MIGUEL ARRIBAS



PUBLICACIONES
DE LA
DIRECCION GENERAL
DE
ENSEÑANZA MEDIA

C 9/14

MINISTERIO DE EDUCACION Y CIENCIA

PERSPECTIVAS GENETICAS

Por

MARIA SAN MIGUEL ARRIBAS
Catedrática-Directora del Instituto
"Sta. Catalina de Alejandría", de Jaén



R. 22896



CUADERNOS DIDACTICOS DE ENSEÑANZA MEDIA

PUBLICACIONES
DE LA
REVISTA "ENSEÑANZA MEDIA"

Director:
DACIO RODRIGUEZ LESMES

© Es propiedad.
Prohibida la reproducción total o parcial.



DEPOSITO LEGAL: M. SEP. 2.029-1958 (N.º 190)
Dirijase toda la correspondencia a: Revista "Enseñanza Media"
Atocha, 81, 2.º - Madrid (12)
Teléfono 230 43 00

Editorial Gráficas Torroba -:- Lago Constanza, 96 -:- MADRID (17)

PERSPECTIVAS GENÉTICAS (*)

DOS fechas marcan el comienzo del estudio de los cromosomas humanos que tanta trascendencia va a tener no sólo en Medicina, sino también en la misma sociedad: 1956, en que Tjío y Levan descubren que el hombre posee 46 cromosomas, de ellos 22 pares autosómicos y dos gonosomas: XX en la mujer y XY en el hombre (figs. 1 y 2). A estos cromosomas se los llamó X en el sentido de incógnita, ya que se había observado que se comportaban de distinta manera que los demás en el mecanismo de la herencia. Posteriormente se independizó el cromosoma Y. 1959, en que Lejeune, Hutier y Turpin descubren la primera anomalía humana de origen cromosómico.

Se dice que el error del número de la guarnición cromosómica humana fue debido al deficiente método de preparación del material. Después los distintos autores se encargaron de repetir el número 48 en todos los libros de texto y tratados de Genética.

El método actual es sencillo, aunque laborioso:

1.º Se extrae sangre periférica, se centrifuga a fin de que queden en el fondo del tubo de centrifugación los hematíes y sobre ellos los leucocitos. Estos se ponen en cultivo, en solución nutritiva para cultivo de tejidos, añadiendo fitohemaglutinina que estimula la mitosis de los leucocitos. El cultivo dura tres días a 370° C. Unas dos o cuatro horas antes de darse por finalizado el cultivo se añade colchicina, que inhibe la división del citoplasma y así se obtiene un mayor número de células en metafase.

Se centrifuga de nuevo para separar las células del líquido de cultivo, se pone en solución hipotónica durante unos diez minutos: citrato sódico al 0,9 por 100, o bien agua destilada; esta solución, por endósmosis hincha el núcleo y los cromosomas se separan más de lo normal, se esparcen, lo que facilita su individualización al evitarse el amontonamiento.

2.º Las células se extienden, una vez centrifugada la solución hipotónica y fijadas las células en fijador de Carnoy (tres partes de alcohol etílico por una de ácido acético) sobre un portaobjetos, poniendo sobre éste una gota de la suspensión de células en el fijador, dejando secar al aire y tiñendo a continuación con orceína acética (2 gr. de orceína en ácido acético al 45 por 100). Después se montan utilizando Euparal como medio de montaje y colocando un cubreobjetos.

(*) Conferencia pronunciada en el ciclo de Extensión Cultural desarrollado en el Instituto "Santa Catalina de Alejandría", de Jaén.

1-3

4-5

6-12

16-19

13-15

19-20

21-22

X X.

LABORATORIO DE GINECICA

N 217



1-3



4-5

6-12



13-15

16-18



19-20

21-22

E. E. . . . 13 años

X Y

3.º) Las metafases se fotografan, ya que es en esta fase donde se pueden contar los cromosomas, comparar su tamaño, la posición del centrómero, etc.

Se hacen copias positivas de las que se recortan los cromosomas. Se pegan sobre una cartulina, ordenándolos según su tamaño, posición del centrómero, etc., por parejas siguiendo la nomenclatura unificada en la conferencia de Denver. Se numeran las parejas del 1 al 22 y aparte los cromosomas sexuales.

En cuanto a la primera anomalía cromosómica descubierta en el hombre, el mongolismo o trisomía 21, hay que advertir que no se trata de ningún descubrimiento, ya que se conocían en el siglo pasado las trisomías en las plantas. Concretamente, el estramonio tiene 24 cromosomas y se conocían ya las 12 trisomías con el fenotipo o síndrome característico de cada una de ellas.



Fig. 3

Lo que no se sabía es que existían también en el ser humano anomalías provocadas por una alteración cromosómica.

Un médico inglés del siglo pasado interpretó la semejanza de la disposición de los ojos de muchos retrasados mentales como el resultado de una hibridación de europeo y mongol, debido a las inmigraciones sucesivas de estos últimos a Centroeuropa. De ahí el nombre de mongolismo.

Las características inequívocas de esta trisomía son: el pliegue de los ojos o *epicantus*, la cabeza pequeña, la lengua engrosada y con muchos repliegues, las manos regordetas, con un repliegue horizontal continuo: *dermatoglicos*, y sobre todo un coeficiente intelectual muy bajo, a lo que se añade casi siempre anomalías en el aparato circulatorio y en el sistema nervioso (fig. 3).

Al pueblo mongol este nombre le hace la misma gracia que nos haría a nosotros el saber que más allá de los Pirineos al imbécil se le llama españolico o

españoloides y españolismo a cierta deficiencia mental. Por ello se extiende cada vez más el nombre de síndrome de Down propuesto por los rusos.

Como ya hemos dicho, en 1959 se descubre que esta dolencia es debida a la no disyunción de la pareja 21; o sea, cuando se van a formar los gametos, las células madres sufren una división especial —meiosis—, en virtud de la cual los gametos o células hijas reducen a la mitad el número de cromosomas, con el fin de que al fusionarse el gameto masculino con el correspondiente femenino, el cigoto tenga la dotación cromosómica típica de la especie. Pero en algunas ocasiones la pareja 21 no se separa. En este caso tendremos dos tipos de gametos: uno con un cromosoma de más y otro con un cromosoma menos. El óvulo al que le falta el cromosoma 21 no es viable; el óvulo que tiene dos cromosomas 21 al unirse con un espermatozoide normal dará lugar a un cigoto con la trisomía 21 (figs. 4 y 5).

Existe también la *trisomía 18*, en cuyo caso aparecen niños muy mal desarrollados que mueren pronto y se caracterizan por tener cráneo dolicocefalo, orejas muy bajas, y es curioso que se dan más trisomías 18 en niñas que en niños, en la proporción de 4/1, desconociéndose la causa.

Se da también la *trisomía 13*, ésta es más grave que la anterior porque también el cromosoma 13 es mayor y a mayor cromosoma, mayor anomalía. Hasta el punto que se supone que lo mismo que en el estramonio, en el ser humano se darían también las 22 trisomías autosómicas; pero en los cromosomas mayores es tal el desequilibrio genético que se produce, que los seres que lo sufren no son viables y darían lugar a otros tantos abortos sin causa conocida, caso de que llegase a formarse el cigoto. Los trisómicos 13 presentan labio leporino, fisura del paladar, manos y pies muy deformes, seis dedos, cardiopatías congénitas y, desde luego, siempre mueren pronto.

Un caso muy curioso descubierto hace escasamente un año es el llamado "maullido de gato", porque una conformación especial de su laringe les produce un timbre agudo y una tonalidad lastimera que recuerda al maullido del gato. Se trata de débiles mentales muy profundos que llevan una vida puramente vegetativa, producida por la pérdida de una fracción del brazo de un cromosoma de la pareja número cinco.

Tal vez el caso más curioso sea el de fractura y traslocación. O sea, cabe la posibilidad de que a un cromosoma se le desprenda un fragmento de un extremo y éste vaya a unirse a otro cromosoma. Esto se da bastante en los cromosomas que presentan satélites y concretamente en el cromosoma 21, al que se le separa un trozo y éste se une al cromosoma 13. Quien presente esta anomalía, como quiera que el patrimonio genético es completo y equilibrado, no manifestará fenotípicamente ninguna anomalía, se trata de seres normales; pero cuando formen sus gametos, cabrá la posibilidad de que presenten estos cuatro tipos respecto de ambos cromosomas y prescindiendo de los demás:

- a) Gametos con un solo cromosoma 13;
- b) con un solo cromosoma 13 y otro 21, por tanto, normal;
- c) con un solo cromosoma, el pegado genéticamente normal, puesto que presenta la dotación de los genes de los cromosomas 21 y 13, si bien en un solo cromosoma;
- d) gameto muy anormal, ya que aparece el cromosoma pegado (el 13-21), y además el 21.



1-3



4-5



6-12



13-15

16-18



19-20



21-22

X

Y

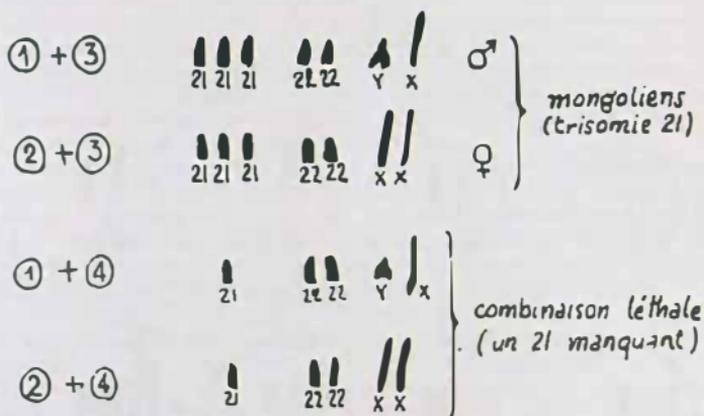
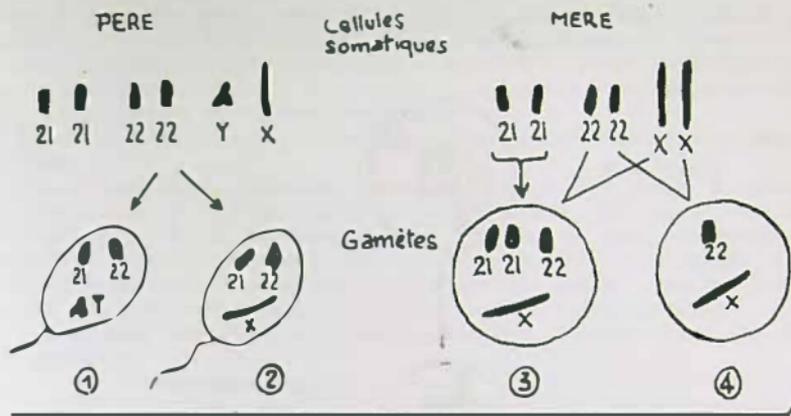


Fig. 5

El primer óvulo no es viable, el segundo al fecundarse dará lugar a un cigoto normal, el tercero dará un cigoto de dotación genética normal, pero no cromosómica. Por tanto, será portador de una aberración cromosómica que se manifestará posiblemente en los hijos, y el cuarto es el que es portador del síndrome de Down por tener la trisomía 21 (fig. 6).

Si la no disyunción tiene lugar en los gonosomas, aparecen los síndromes de Turner y Klinefelter como los más importantes. El primero se da cuando al formarse los óvulos no se produce la disyunción de los cromosomas X, lo cual provoca la aparición de dos clases de óvulos: uno sin cromosoma X y otro con dos cromosomas X.

somas X. El primero no es viable si fecunda con un espermatozoide portador del cromosoma Y; pero si es fecundado con un espermatozoide con cromosoma X, el cigoto resultante es viable, dando lugar al síndrome de Turner. Estos individuos, con la dotación cromosómica XO, son fenotípicamente hembras, la mayoría estériles y casi siempre infradotadas intelectualmente.

Se da también el caso de superhembras XXX, que, sin embargo, son siempre estériles.

En el síndrome de Klinefelter aparece la dotación XXY porque al formarse los gametos no se da la disyunción de los cromosomas X en los óvulos y ello da lugar a óvulos con dos cromosomas X y óvulos sin estos cromosomas. Al fabricarse los primeros originan seres de dotación XXY. El cromosoma Y les confiere el ser fenotípicamente varones, pero también estériles y con insuficiencia mental que, como vemos, suele ser el factor común de estas anomalías.

Todos estos casos de aberraciones cromosómicas nos proporcionan una serie de enseñanzas:

1.º Un exceso de material hereditario, aunque normal, es perjudicial. La razón de esta nocividad reside en que los genes situados en los cromosomas dirigen la fabricación de enzimas que a su vez controlan las reacciones bioquímicas, gracias a las cuales las células viven y se multiplican. Un exceso de cromosomas y, por tanto, un exceso de genes, aumenta la actividad de los enzimas controlados por estos genes, de donde se sigue la perturbación del metabolismo celular.

2.º En todas estas afecciones el déficit más grave, más dramático, recae sobre la inteligencia. Todos estos sujetos son débiles mentales profundos y algunos ni siquiera sobrepasan el nivel de la vida vegetativa.

Sería completamente ilusorio el suponer que los genes de los cromosomas 13, 18 y 21 son los que regulan la inteligencia. Lo que ocurre es que la manifestación de la inteligencia humana es la resultante armoniosa de factores extremadamente complejos, y que toda afectación que recaiga en el mecanismo íntimo de la célula repercutirá casi siempre sobre ella. No cabe duda que este problema de la debilidad mental es uno de los más importantes de la medicina moderna y precisamente la Citogenética abre una vía amplia para su estudio.

Hasta aquí no hemos tratado más que las anomalías ultraprecoces ya inscritas en el huevo y que, por consiguiente, se volverán a encontrar repetidas en todas las células del individuo. Pero puede ocurrir que este desorden se produzca en las primeras divisiones del embrión y un blastómero la presente. Si esta célula subsiste, dará lugar a una generación de células con la misma anomalía y al final el individuo la presentará también, pero en mosaico. Las manifestaciones externas serán menores y menos acusada también la deficiencia mental.

Pero aún hay más. Este desorden cromosómico puede producirse en una célula de un individuo adulto. Si es demasiado grave e incompatible con la supervivencia celular, la célula muere y es reemplazada por células vecinas. En algunas ocasiones la anomalía cromosómica es viable, la célula se multiplica y todos sus descendientes reciben la combinación cromosómica anormal. El conjunto de estas células formará un clon; o sea, un conjunto homogéneo de células que provienen todas de un antecesor común y que poseen un patrimonio genético diferente del resto del individuo. Si el cambio cromosómico confiere a las células correspondientes una cierta ventaja selectiva en relación con las células normales del individuo, el clon se desarrolla y se hace invasor, transformándose en una neoplasia, un cáncer. En

efecto, este proceso se ha comprobado en casos de leucemia mieloide crónica: al comienzo de esta enfermedad, algunas células de la medula ósea pierden un fragmento del cromosoma 21. El pequeño cromosoma supernumerario que resulta de esta pérdida es conocido con el nombre de "cromosoma de Filadelfia o Ph 1", del nombre de la ciudad en que fue observado por vez primera. Conviene anotar que todas las células leucémicas llevan este cromosoma y no se le encuentra jamás en las células normales. Cuando la enfermedad evoluciona hacia la fase aguda terminal, después de un tiempo más o menos largo de cronicidad, se ven aparecer nuevas anomalías cromosómicas que vienen a acumularse en las células invasoras. En los otros cánceres, los tumores sólidos en especial, el cuadro es actualmente mucho menos claro. Sin embargo, se ha podido observar que la acumulación progresiva de desórdenes cromosómicos preexiste a la fase de invasión.

En los cánceres provocados por virus parece ser que éstos inhiben la formación de sustancias reguladoras de la mitosis, y al carecer la célula de estas sustancias se dividen sin cesar y sin ningún orden, son células anárquicas que se han emancipado de toda ley genética. Se ha visto claramente que un primer cambio de estructura cromosómica introduce una inestabilidad en la separación de todos los cromosomas para la fabricación de las células sexuales y este efecto intercromosómico explica la observación de algunas familias en las que se encuentra una acumulación de enfermedades cromosómicas muy superiores a la proporción esperada si estos accidentes fueran independientes unos de otros.

Estos estudios han dado lugar a dos orientaciones bien marcadas: una, de selección del germen; otra, bioquímica. Así, por ejemplo, más allá de la causa primaria ya bien establecida en el caso de la trisomía 21, las investigaciones en curso tienden a averiguar qué reacciones químicas se aceleran o frenan a causa de tal anomalía cromosómica. En efecto, si logramos saber qué reacciones químicas se controlan por el cromosoma 21 y se aceleran por la presencia de tres cromosomas 21 en lugar de dos, será posible afrontar el bloqueo parcial de la actividad de estas reacciones para llevarlas a un equilibrio normal. Por de pronto, ya se ha observado en todos los trisómicos 21 un exceso de leucofosfatasa alcalina y una serie de anomalías en los leucocitos granulocitos. Pues bien, si logramos dar con alguna sustancia frenadora de la acción de estos fermentos, lograremos poder modificar el destino desgraciado de estos niños, condenados por un error de la mecánica cromosómica. Error tan trágico como es la imbecilidad, la deformidad y el no poder gozar de la amistad de sus semejantes.

En cuanto a la otra vertiente, la de selección del germen, lo comprenderemos mejor exponiendo el mecanismo de la herencia ligada al sexo. Todas aquellas cualidades, positivas o negativas, producidas fenotípicamente por genes situados en el cromosoma X seguirán necesariamente una ley hereditaria especial. Las enfermedades de carácter recesivo sólo se manifestarán en la mujer cuando aparezca en cada cromosoma X el gene correspondiente; pero en el hombre se manifestará con carácter dominante con que sólo posea un gen en el único cromosoma X que posee. Por ello, en la enfermedad del daltonismo, por ejemplo, la mujer es portadora, pero es el hombre quien lo manifiesta fenotípicamente (fig. 7).

En el caso de la hemofilia no aparecen mujeres hemofílicas porque se produce un aborto. El cariotipo $X_h X_h$ es letal (fig. 7).

Pues bien, el hombre tiene la ambición de lograr distinguir entre los gametos portadores del cromosoma X y los portadores del cromosoma Y. Esto tal vez nos parezca una gran osadía, una ambición excesiva. Pero pensemos que la natu-

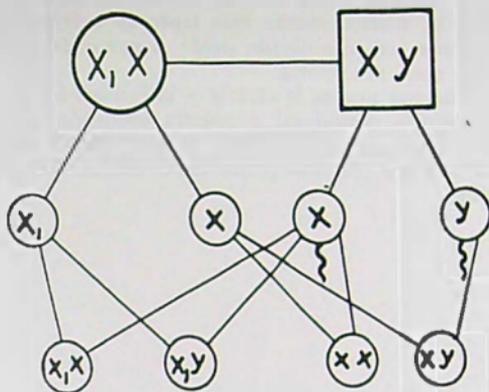


Fig. 6

raleza sí tiene su medio de distinguirlos ya que los selecciona para lograr el equilibrio estadístico de varones y hembras.

En efecto, según las Leyes de Mendel se tendría que dar en todas las poblaciones y, por tanto, también en la humana, mitad de hembras y mitad machos. Sin embargo, sabemos por las estadísticas que nacen más varones que mujeres para compensar el número de varones que mueren en la primera infancia y aun en el período prenatal, superior al de mujeres. Este equilibrio lo logra la naturaleza, sin duda, seleccionando y dando una mayor prioridad a los espermatozoides con cromosoma Y.

¿Cómo se lleva esto a cabo? Lo desconocemos por completo. Pero en el momento en que se haya arrancado a la naturaleza un secreto que tan celosamente oculta, competirá a un médico genético de un laboratorio de "Antropotecnia", como ya —no sin cierta ironía— se está llamando, el seleccionar los gametos del individuo que desee dicha selección y se dispondrán éstos en un medio líquido tal que asegure al interesado no pueda provocar mutaciones. Este ser, como es lógico, no podrá tener hijas, ya que los gametos con cromosoma X van a ser eliminados; pero aportará un gran bien a la sociedad al contribuir a que desaparezca de la población humana la enfermedad correspondiente.

La genética ha pasado a primer plano y se propone no sólo que cada individuo tenga su propio cariotipo o microfotografía de sus cromosomas, sino también que los futuros matrimonios pasen previamente por un gabinete de genética donde un consejero genético les orientará sobre su posible descendencia.

En todos los países se darán normas genéticas y es fácil comprender que éstas estarán teñidas de la moral que prevalezca en aquel país. Los consejeros genéticos no pueden perder de vista que no somos sólo cuerpos. Que no nos puedan dar consejos como se darían a un simple ganadero que desee mejorar la raza de su ganado.

Pensemos en tantos seres tarados que han hecho un gran bien a la Humanidad. Pienso ahora en Elena Keller, sorda, ciega y muda, que llega a idear un medio

de comunicación para los que, como ella, ha disminuido hasta tal grado la naturaleza. A la sociedad le interesa mucho más tener un enfermo artista, investigador, etc., que un hombre bien equilibrado desde el punto de vista sanitario, pero egoísta y amoral que nada nos aporta.

En la misma medida que avanza la ciencia y la técnica, ha de avanzar nuestro civismo, nuestra conciencia profesional y nuestra evolución espiritual, para que estos descubrimientos estén presididos por la caridad, por el amor al prójimo y al progreso, que es lo único que nos puede hacer felices, con aberraciones cromosómicas o sin ellas.

