

Este informe recoge la opinión colectiva de un grupo internacional de especialistas y no representa necesariamente el criterio ni la política de la Organización Mundial de la Salud.

ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD

SERIE DE INFORMES TECNICOS

Nº 466

**METODOS PARA
EL ESTUDIO GENEALOGICO
DE LOS FACTORES GENETICOS**

Informe de un Grupo Científico de la OMS

ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD

GINEBRA

1971

© Organización Mundial de la Salud 1971

Las publicaciones de la Organización Mundial de la Salud están acogidas a la protección prevista por las disposiciones sobre la reproducción de originales del Protocolo 2 de la Convención Universal sobre Derecho de Autor. Ello no obstante, los organismos gubernamentales, las sociedades culturales y científicas y las asociaciones profesionales pueden reproducir ilustraciones, datos o extractos de esas publicaciones sin necesidad de pedir autorización a la Organización Mundial de la Salud.

Las entidades interesadas en reproducir o traducir íntegramente alguna publicación de la OMS deberán solicitar la oportuna autorización de la Oficina de Publicaciones y Traducción, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza. La Organización Mundial de la Salud dará a esas solicitudes consideración muy favorable.

Las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que se presentan los datos que contiene no implican, por parte del Director General de la Organización Mundial de la Salud, juicio alguno sobre la condición jurídica de ninguno de los países o territorios citados o de sus autoridades, ni respecto de la delimitación de sus fronteras.

La mención de determinadas sociedades mercantiles o del nombre comercial de ciertos productos no implica que la OMS los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos. Salvo error u omisión, las marcas registradas de artículos o productos de esta naturaleza se distinguen en las publicaciones de la OMS por una letra inicial mayúscula.

PRINTED IN FRANCE

INDICE

	Página
1. Introducción	5
2. Algunas definiciones fundamentales	6
3. Análisis de segregación	7
3.1 Frecuencia de segregación	7
3.2 Frecuencia de casos esporádicos	8
3.3 Probabilidad de detección	9
4. Parámetros de la estructura de las poblaciones	10
4.1 Coeficientes de consanguinidad y de parentesco	11
4.2 Determinación de los coeficientes de consanguinidad	12
4.3 Aplicación de los coeficientes de consanguinidad al análisis genético	13
4.4 La carga genética	15
5. Endogamia y migración	15
6. Determinación del ligamiento en los datos humanos	16
6.1 Valor del ligamiento en genética humana	19
6.2 Detección del estado heterocigótico y otras aplicaciones al asesoramiento genético	20
7. El problema de la detección de los portadores	21
7.1 Medios de detección de portadores	21
7.2 Probabilidad de detectar portadores	23
8. Riesgos de repetición	23
8.1 Cálculo del riesgo	24
8.1.1 Caracteres determinados por uno o más genes reconocibles y transmitidos según las leyes mendelianas	24
8.1.2 Afecciones distintas, pero que no se transmiten según leyes simples	26
8.1.3 Afecciones que obedecen a anomalías cromosómicas fácilmente identificables	26
9. Frecuencias génicas	27
9.1 Naturaleza y origen de la variación génica	27
9.2 Cálculo de las frecuencias génicas	29
9.3 Relaciones entre la variación génica y la salud pública	30
9.4 Variación de la proporción fenotípica con diferentes sistemas de unión	31
9.5 Variación según el lugar	31
9.6 Variación en el tiempo	32
10. El análisis de la herencia de caracteres cuantitativos	33
10.1 Asociación con caracteres mendelianos	35
11. Demografía y genética de las poblaciones humanas	35
12. Vinculación de los registros	36
13. Aplicaciones medicolegales de los datos genéticos	37
14. Elaboración de los datos de genética humana	37
15. Recomendaciones	38

**GRUPO CIENTIFICO DE LA OMS SOBRE METODOS PARA
EL ESTUDIO GENEALOGICO DE LOS FACTORES GENETICOS**

Ginebra, 1-7 de septiembre de 1970

Miembros :

- Dr. W. F. Bodmer, Professor of Genetics, University of Oxford, Inglaterra
- Dr. A. E. Boyo, Professor and Head, Department of Pathology, College of Medicine, University of Lagos, Nigeria (*Vicepresidente*)
- Dr. L. L. Cavalli-Sforza, Profesor de Genética, Instituto de Genética, Universidad de Pavía, Italia
- Dr. J. H. Edwards, Department of Human Genetics, University of Birmingham, Inglaterra (*Relator*)
- Dr. G. R. Fraser, Associate Professor of Medicine, School of Medicine, University of Washington, Seattle, Wash., Estados Unidos de América (*Relator*)
- Dr. O. Frota-Pessoa, Laboratorio de Genética Humana, Universidad de São Paulo, Brasil
- Dr. A. Jacquard, Directeur de Recherches, Institut National d'Etudes Démographiques, París, Francia
- Dr. W. J. Schull, Professor of Human Genetics, Department of Human Genetics, University of Michigan, Ann Arbor, Mich., Estados Unidos de América (*Presidente*)

Secretaría :

- Dr. I. Barraï, Jefe del Servicio de Genética Humana, OMS, Ginebra, Suiza (*Secretario*)
- Dr. N. E. Morton, Director, Population Genetics Laboratory, University of Hawaii, Honolulu, Hawaii, Estados Unidos de América (*Consultor*)
- Dr. K. N. Nazarov, Instituto de Genética Médica, Academia de Ciencias Médicas de la URSS, Moscú, URSS (*Consultor*)

METODOS PARA EL ESTUDIO GENEALOGICO DE LOS FACTORES GENETICOS

Informe de un Grupo Científico de la OMS

Un Grupo Científico de la OMS sobre los métodos para el estudio genealógico de los factores genéticos se reunió en Ginebra del 1 al 7 de septiembre de 1970.

Abrió la reunión el Dr. L. Bernard, Subdirector General, que dio la bienvenida a los participantes en nombre del Director General. Indicó que la reunión tenía por objeto examinar los métodos utilizados para los estudios genéticos en el hombre, métodos que se han perfeccionado mucho en los diez años últimos. Señaló que en la esfera de la salud pública, especialmente en relación con la eficacia del asesoramiento genético, es necesario conocer todos los factores que influyen en la transmisión y la expresión de los genes nocivos. Indicó también que, dado el rápido crecimiento de las poblaciones humanas, es muy importante elaborar métodos que permitan descubrir cualquier predisposición hereditaria a la enfermedad e identificar la fecundidad y la mortalidad diferenciales asociadas a determinados genotipos. Expresó la esperanza de que el Grupo examinara de manera más amplia y más crítica que hasta ahora la naturaleza de los métodos empleados para resolver esos problemas.

1. INTRODUCCION

En varios informes anteriores¹ se ha estudiado ya la importancia y las relaciones de la genética con la medicina y la salud pública. A fin de dar todo su valor a esos informes y colocarlos en la debida perspectiva, se consideró pertinente examinar los métodos que se emplean para analizar, con fines genéticos, los datos relativos a las familias y a las poblaciones. El presente informe tiene por objeto examinar la naturaleza de esos métodos y precisar algunos de los conceptos y de las hipótesis en que se basan.

¹ *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1964, N° 282; *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1969, N° 416; *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1970, N° 438.

Condición previa de todo análisis es la determinación del tipo y forma de presentación de los datos que han de recogerse, aunque en genética humana el acopio de datos ha de realizarse muchas veces cuando se presenta la oportunidad y no con arreglo a un plan preconcebido. En realidad, los datos recogidos se refieren más a menudo a individuos que a fratrías, y es más fácil obtener datos acerca de la fratría que de la familia extensa. Sin embargo, conviene obtener datos tomando la familia como unidad, o por lo menos con la posibilidad de establecer agrupaciones familiares, no sólo para el análisis genealógico, sino también para la genética de la población y la demografía.

2. ALGUNAS DEFINICIONES FUNDAMENTALES

Cada gameto contiene 22 cromosomas autosómicos o « autosomas » y un cromosoma sexual. Por tanto, el « cigoto » (producto de la fecundación) tiene 22 pares de autosomas y dos cromosomas sexuales. Los dos autosomas que forman un par se denominan « homólogos ». Las determinantes genéticas de un individuo están constituidas por un gran número de unidades capaces de autoduplicación, los « genes », que están distribuidos linealmente en los cromosomas. Sus posiciones se denominan « loci ». Los genes que pueden sustituirse unos a otros en el mismo locus se denominan « alelos », que es una abreviación de « genes alelomorfos ». Se dice que los loci del mismo cromosoma están « ligados ». Los loci que ocupan el mismo lugar en cromosomas homólogos se denominan también « homólogos ».

El « fenotipo » es lo que puede ser observado, a diferencia del « genotipo » o serie de factores genéticos, que por lo general debe deducirse directamente del fenotipo o indirectamente de las modalidades de transmisión hereditaria de los fenotipos en las familias. Lo que consideramos como fenotipo depende de las medidas y los procedimientos empleados para la observación. El perfeccionamiento de esos procedimientos, especialmente en el plano bioquímico, contribuye a establecer una relación más estrecha entre el fenotipo y el genotipo, y permite así una representación más clara de la determinación genética de las diferencias fenotípicas. Esa mayor claridad tiene especial importancia en el caso de afecciones que no siguen las leyes de la herencia mendeliana simple. Es asimismo útil para diferenciar trastornos manifiestamente hereditarios de otros muy semejantes que tienen un modo de transmisión complejo o que son la consecuencia de factores ambientales. Estos últimos se han denominado « fenocopias », pero como el perfeccionamiento de los métodos de observación permitirá finalmente distinguir los trastornos hereditarios de las « fenocopias », se ha preferido no utilizar este término en el presente informe.

3. ANALISIS DE SEGREGACION

Los mecanismos de la herencia dan como resultado final probabilidades fenotípicas, características de un cierto tipo de unión en un ambiente determinado. Esas probabilidades se denominan «frecuencias de segregación» y comprenden no sólo proporciones mendelianas clásicas como $1/4$ y $1/2$, sino también proporciones modificadas por la mortalidad diferencial o por la manifestación parcial de los genes, así como frecuencias empíricas cuya base genética puede ser oscura. En el presente informe se considera que la palabra «segregación» indica la presencia de dos o más fenotipos en una fratría.

Aunque las frecuencias de segregación sean calculadas con arreglo a una hipótesis genética o, empíricamente, partiendo del análisis de una serie de uniones, las proporciones reales observadas en una familia determinada dependen de las frecuencias génicas, del azar, de la manera de recoger los datos y de otros factores. La técnica estadística por medio de la cual se estudian esos factores se denomina «análisis de segregación».

Weinberg (para los detalles véase Crow, 1965) y otros autores han ideado métodos sencillos, suponiendo una frecuencia de segregación uniforme. Esos métodos resultan útiles cuando se trata de un pequeño número de familias o del análisis preliminar de grandes cantidades de datos. Otros métodos más complicados, para descubrir e interpretar la heterogeneidad genética, exigen el empleo de una computadora o de tablas de datos calculados (Morton, 1969); sirven sobre todo para el estudio de grandes cantidades de familias.

3.1 Frecuencia de segregación

Es conveniente considerar sólo dos fenotipos que se excluyen mutuamente, uno «normal» y otro «afectado», lo que no disminuye el carácter general del estudio, ya que pueden examinarse n pares de fenotipos de $n-1$ maneras independientes. Los términos «fratría», «familia» y «apareamiento» se utilizan indistintamente para designar conjuntos de hijos. El número de hijos afectados en una fratría de magnitud s se designa convencionalmente por r , y una fratría en la que $r = 0$ se denomina «no segregante».

En una muestra aleatoria de fratrías, la frecuencia de segregación prevista (p) puede ser constante, o puede haber una proporción (h) de familias que no pueden segregar,¹ o una mezcla de dos o más frecuencias de segregación, o una variación continua como en el caso de la herencia

¹ Esa inclusión de familias no segregantes puede obedecer a diversos mecanismos, ampliamente examinados por Morton (1969).

multifactorial. Comparando la distribución observada con las distribuciones previstas a base de esos modelos genéticos, es teóricamente posible aclarar incluso modalidades genéticas muy complejas, y calcular así riesgos de recurrencia específicos y seguros. En la práctica, el reducido tamaño de la familia humana dificulta la diferenciación entre las modalidades más complejas.

En algunos casos, el efecto de un gen nocivo se manifiesta más frecuentemente al elevarse el número de orden de nacimiento del niño (por ejemplo, en la eritroblastosis por incompatibilidad rhesus). Fenómenos de ese tipo pueden falsear los resultados y dar frecuencias de segregación difíciles de interpretar. En esos casos complicados es útil, cuando se estudia un número suficiente de familias, considerar por separado cada dimensión de familia. Hay que señalar también que la limitación de la reproducción después del nacimiento de un niño afectado puede alterar el cálculo de la frecuencia de segregación.

3.2 Frecuencia de casos esporádicos

La heterogeneidad genética produce a veces una mezcla de fratrías con dos frecuencias de segregación diferente, una alta (p) y la otra baja (m). Por ejemplo, si la sordomudez adquirida por factores tales como una infección fetal no es diagnosticada correctamente, será confundida con la sordomudez hereditaria originada por un gen recesivo (en la cual $p = 1/4$ si los padres son portadores normales). Como el riesgo de recurrencia de la sordomudez adquirida (m) es muy pequeño, la mayor parte de los casos serán aislados ($r = 1$). Por azar, sin embargo, muchos casos de sordomudez hereditaria en pequeñas fratrías son también aislados. Por ello, una fratría « multiplex » (con dos o más hermanos carnales afectados) puede ser clasificada, casi con seguridad, en la categoría de riesgo elevado, cuya frecuencia de segregación está dada por p , mientras que una familia « simplex » (con un solo caso aislado) puede corresponder tanto a la categoría de riesgo bajo como a la de riesgo elevado.

La frecuencia de casos esporádicos (x) se define como la proporción de casos que, en una población con bajo riesgo de recurrencia (m), puede ser calculada en fratrías tomadas al azar. Si sólo se registran las familias segregantes, no puede hacerse un cálculo fidedigno de m , pero es posible todavía determinar x si m es insignificante, es decir, si todos los casos de riesgo bajo son casos aislados. Este modelo es aplicable a muchos ejemplos de heterogeneidad genética en que los casos esporádicos obedecen a causas esencialmente adquiridas de naturaleza no identificada, a ilegitimidad o a una mutación.

Si x es apreciable, e incluso cuando el riesgo de recurrencia es elevado después de nacer dos o más niños afectados, un cambio puede ser muy

pequeño para las fratrías con sólo un caso aislado, y disminuir con el número de hermanos carnales normales. El análisis de ese tipo de heterogeneidad tiene evidente importancia, por tanto, a la vez para el asesoramiento genético y como estímulo para la elaboración de procedimientos que permitan el diagnóstico diferencial de casos esporádicos.

3.3 Probabilidad de detección

La complejidad del análisis de los fenotipos raros (y por consiguiente de la genética clínica) obedece en gran parte al muestreo no aleatorio de las familias, omitiendo aquellas en las que no hay un individuo afectado, lo cual elimina las familias no segregantes con progenitores normales portadores. Entre las familias segregantes, la probabilidad de detectar a una familia aumenta con el número de niños afectados.

Es necesario suprimir los factores de parcialidad debidos al carácter no aleatorio de las muestras para poder evaluar correctamente los parámetros genéticos. De esta manera, el análisis permitirá determinar la prevalencia de una afección en la población general, lo que, en el caso de un fenotipo raro, no puede hacerse de otra manera (Barrai y cols., 1965).

El examen de muestras aleatorias de familias elegidas en función de los padres y sin tener en cuenta los fenotipos de los hijos se denomina « identificación completa ». La selección de familias en función de los hijos con exclusión de las familias no segregantes se denomina « identificación incompleta » y su análisis se funda en el concepto del « probando »; se da este nombre a una persona afectada que es descubierta en cualquier momento independientemente de los otros miembros de la familia y cuya detección, por tanto, sería suficiente para asegurar la selección de la familia en ausencia de otros probandos. El término « propositus » se ha utilizado alguna vez como sinónimo de probando y en otras ocasiones se ha limitado su empleo al primer probando descubierto (el « caso indicador »). Los probandos pueden ser descubiertos mediante los archivos de los hospitales, los certificados de defunción, las encuestas entre los médicos, el examen de una muestra de población u otros medios directos. Los individuos afectados no representados en esas fuentes primarias y descubiertos sólo mediante el estudio de las familias de los probandos se denominan « casos secundarios ». El número de probandos de una familia se designa por a , de modo que el número de casos secundarios es $r-a$.

El concepto de probando lleva directamente al de « probabilidad de identificación ». Si en una población hay R individuos afectados, A de los cuales son detectados como probandos, entonces la probabilidad de identificación es definida como $\pi = A/R$; es la probabilidad de que un miembro afectado de la población sea detectado como probando. Cuando la identificación es incompleta resulta indispensable calcular el valor de π

para que sea válido el análisis de segregación y para determinar R . En el caso general de « identificación múltiple », puede haber entre 1 y r probandos en una familia caracterizada con r afectados, y cada probando puede tener $t > 0$ características. Los dos casos límite son la « identificación truncada » ($\pi = 1$), en que las familias segregantes son muestreadas al azar, de modo que las familias con muchos hijos afectados no son seleccionadas con mayor probabilidad que las familias con un solo niño afectado; y la « identificación única » (π casi cero), en que la probabilidad de identificación es tan pequeña que casi no existe riesgo de tener dos probandos en la misma familia, y la probabilidad de que una familia sea identificada es proporcional al número de hijos afectados. La información acerca de los casos esporádicos aumenta con π . El análisis del número de probandos (a) y de características por probando (t) da un cálculo de π que es fidedigno si las identificaciones son independientes. Hay métodos para calcular π cuando las identificaciones no son independientes, pero sus resultados son menos seguros. Por ello, el investigador deberá tratar de definir correctamente los probandos y las características y utilizar ambas fuentes de información en el análisis de segregación, teniendo presente siempre el problema de la identificación. La definición de los probandos y de las características puede ser difícil con ciertos métodos de identificación, por ejemplo, los que se fundan en la afiliación a sociedades de inválidos. Afortunadamente, las pequeñas desviaciones respecto del modelo de identificación no alteran mucho el análisis de segregación, pero un error craso como el de tomar por identificación truncada lo que es en realidad identificación única, o viceversa, puede llevar a conclusiones falsas.

4. PARAMETROS DE LA ESTRUCTURA DE LAS POBLACIONES

Por lo menos un tercio de los loci cuyos productos pueden ser estudiados en el hombre tienen dos o más alelos frecuentes, que se denominan « polimorfos ». El origen y el mantenimiento de esa variabilidad son problemas fundamentales de la genética de las poblaciones. De primordial importancia es la medida en que son necesarias las presiones selectivas contemporáneas, especialmente la ventaja heterocigótica, para mantener ese alto nivel de variabilidad. Si todos los alelos polimorfos de una población están, independientemente, sujetos a la ventaja heterocigótica, de ello resulta una carga selectiva global imposible. Sin embargo, gran parte de la variabilidad podría obedecer en principio a genes neutros que por azar hubieran alcanzado proporciones polimórficas. El problema, en su forma más sencilla, consiste en evaluar las aportaciones relativas de esos dos factores, es decir, la selección y el desplazamiento genético aleatorio (al azar).

Se supone que la solución de ese problema se encuentra en la estructura de las poblaciones. Esa estructura puede ser definida aquí, en términos

sencillos pero generales, como la resultante de todos los factores que contribuyen a la persistencia, a la pérdida o a la difusión de la variación genética. Tres aspectos de esa estructura parecen especialmente importantes para el hombre y para el estudio del problema antes mencionado; son *a*) el efecto de la migración y de la endogamia sobre las frecuencias génicas, *b*) la relación entre las frecuencias génicas, por una parte, y las frecuencias de los fenotipos y de los uniones, por la otra, y *c*) la estática y la dinámica de la variabilidad genética, conforme se manifiestan por la endogamia y la exogamia. Esos problemas pueden describirse mediante una serie de parámetros, entre los que destacan los siguientes: los coeficientes de migración, de parentesco y de consanguinidad; la magnitud efectiva de la población; los coeficientes de selección; las frecuencias génicas, y las tasas de mutación.

4.1 Coeficientes de consanguinidad y de parentesco

Se dice que están biológicamente emparentados los individuos que tienen uno o más ascendientes comunes conocidos. Los matrimonios entre esas personas se denominan « consanguíneos » y la descendencia de los mismos se califica de « endogámica » con referencia a una población ideal de magnitud infinita en la que los gametos se aparean al azar; se califica esa población de « panmíctica ». Las desviaciones con respecto a la asociación aleatoria de los gametos, si no obedecen a la selección, se miden por el coeficiente de consanguinidad, que fue definido por Wright (1922) como la correlación entre gametos que se unen; ese coeficiente puede variar entre -1 y $+1$. Más recientemente, Malécot (1948) definió el coeficiente de consanguinidad (F) como la probabilidad de que, en una población infinita, un individuo diploide posea en un determinado locus dos genes que sean idénticos por descendencia, es decir, que deriven de un mismo gen ancestral; el citado autor demostró que esa probabilidad es igual al « coeficiente de parentesco » (a veces denominado coeficiente de « co-ascendencia ») de los progenitores del individuo. El coeficiente de parentesco es una medida de la semejanza genética entre dos individuos cualesquiera, y es la probabilidad de que dos alelos, uno de cada individuo, procedan del mismo gen. Esas definiciones, a pesar de las diferencias de interpretación, llevan a resultados idénticos al calcular el coeficiente de consanguinidad, basado en los árboles genealógicos, que se llama « línea ancestral F ».

Si se promedia una muestra representativa de diversos coeficientes de consanguinidad de una población, se llega al coeficiente medio de consanguinidad de dicha población. Esa media puede utilizarse como uno de los parámetros de la estructura de la población (véase Wright, 1965); como tal parámetro, sin embargo, no tiene precisión más que con respecto

a los loci en que no hay diferencias selectivas significativas entre los genotipos posibles. En la práctica, el simple promedio de una muestra de coeficientes de consanguinidad generalmente indica una cifra inferior a la verdadera media, por la declaración sistemáticamente insuficiente de los parentescos lejanos. A causa de ello suelen preconizarse otros métodos de cálculo (Li y Horvitz, 1953; Yasuda, 1968).

4.2 Determinación de los coeficientes de consanguinidad

El cálculo del coeficiente de consanguinidad de un individuo requiere en definitiva algún tipo de análisis de su árbol genealógico. Se puede hacer de una manera explícita estableciendo ese árbol genealógico y analizándolo, o de manera implícita según los informes facilitados sobre su parentesco por el individuo o los individuos en cuestión, informes probablemente fundados en su conocimiento de la familia. Es evidente que pueden producirse muy diversos errores, desde la aceptación de las indicaciones de una persona bien intencionada pero mal informada acerca de una no maternidad o de una no paternidad, hasta la omisión sistemática de parentescos lejanos por ignorancia o falta de interés. En todo caso, conviene determinar el puesto que ocupa realmente cada individuo en un árbol genealógico, en vez de emplear para designar un parentesco lejano términos que suelen emplearse de una manera biológicamente imprecisa.

Al tratar de comprobar la exactitud de los datos sobre consanguinidad obtenidos en entrevistas se observa que suele determinarse correctamente la existencia de un parentesco, pero no siempre los grados de ese parentesco. Aunque es evidentemente arriesgado extrapolar en escala mundial las observaciones realizadas en algunos países, esas observaciones parecen indicar que en los estudios en gran escala en los que pueden realizarse economías mediante el empleo de entrevistas, los datos así obtenidos serán razonablemente precisos si se tiene suficiente cuidado al recogerlos.

Los efectos de la declaración sistemáticamente insuficiente de los parentescos remotos han sido evaluados directamente mediante el cálculo, según los árboles genealógicos, de la contribución porcentual de un parentesco remoto (definiéndose arbitrariamente «remoto») al coeficiente medio de consanguinidad, e indirectamente comparando el coeficiente medio de consanguinidad basado en los árboles genealógicos con el obtenido al analizar la estructura de las poblaciones y las frecuencias de ciertos grupos sanguíneos. Si se considera remoto el parentesco cuyo coeficiente de consanguinidad es inferior a $1/32$, entonces los parentescos remotos contribuyen al coeficiente medio de consanguinidad con 10% en el Japón, 18-26% en el Brasil y 51% en Wisconsin. Un ejemplo de evaluación indirecta es el cálculo de que, en Suiza, el coeficiente medio de consanguinidad basado en los grupos sanguíneos ABO coincide bastante con el derivado

de los datos genealógicos; por tanto, la cantidad de consanguinidad remota que no se detecta en los árboles genealógicos parece ser insignificante. Tampoco en este caso se conoce el valor general de esas observaciones y se necesitará evidentemente una experiencia más amplia, basada en mayor número de países y niveles de organización social y económica.

Los coeficientes «medios» de consanguinidad son en general *a*) calculados como la media de una serie de coeficientes individuales que se suponen representativos, con o sin corrección para tener en cuenta parentescos remotos no identificados, *b*) deducidos de la divergencia entre la distribución observada de los fenotipos, o tipos de unión gámica, y la prevista en una población numerosa por uniones al azar, es decir, deducidos de un examen de la estructura de la población (Li y Horvitz, 1953; Yasuda, 1968), o *c*) basados en la frecuencia de los matrimonios isónimos, es decir, los matrimonios entre personas del mismo apellido (Crow y Mange, 1965). Los errores inherentes a esos diversos procedimientos son distintos. Ya se han descrito los propios de los cálculos del primer tipo. Los cálculos basados en las frecuencias de fenotipos individuales y de tipos de unión gámica son sensibles a los defectos del muestreo, a la selección diferencial, a la ilegitimidad y a la errónea clasificación fenotípica. Los errores inherentes a los cálculos basados en la isonimia están relacionados en gran parte con las prácticas seguidas para llevar los apellidos. Se trata en particular de los cambios de apellido o de ortografía, la adopción, la ilegitimidad y el posible origen polifilético de un apellido determinado. La importancia de cada uno de esos factores varía de una cultura a otra. El cálculo basado en divergencias respecto a los valores de Hardy-Weinberg,¹ ya sean frecuencias de los fenotipos o de los tipos de unión gámica, requiere una muestra importante para que la varianza sea pequeña.

4.3 Aplicación de los coeficientes de consanguinidad al análisis genético

En general, los coeficientes de consanguinidad se utilizan para tener una idea de la estructura de la población o para evaluar las consecuencias que el aumento de la homocigosidad tiene sobre la mortalidad, la morbilidad y la fecundidad. En el primer caso, el coeficiente de consanguinidad (o de parentesco) puede utilizarse, por ejemplo, para determinar la importancia del aislamiento por la distancia en poblaciones continuas, o para investigar la tasa de disminución de la heterocigosidad en una población caracterizada por un tipo particular de unión gámica. Esas aplicaciones no suponen necesariamente la identificación de uniones consanguíneas particulares; el coeficiente de consanguinidad se deduce de consideraciones

¹ Si la frecuencia del alelo A es p y la frecuencia del alelo a es q en una población cuyas uniones son aleatorias, y si $p + q = 1$, entonces las frecuencias de los genotipos AA, Aa y aa serán respectivamente, p^2 , $2pq$ y q^2 . Los valores de las frecuencias de esos tres genotipos se denominan «valores de Hardy-Weinberg».

teóricas y representa una apreciación acerca de un par de cónyuges elegidos al azar, o de un par de individuos elegidos al azar en el caso del coeficiente de parentesco.

Para evaluar los efectos de la endogamia sobre la mortalidad, la morbilidad y la fecundidad es necesario identificar una serie representativa de uniones que tengan distintos coeficientes de consanguinidad. Las uniones entre individuos emparentados se han identificado de múltiples maneras. Con frecuencia ocurre que la población explorada no es conocida y tal vez no se puede conocer, o bien es dudoso el carácter aleatorio de la muestra. Esos defectos restan validez en mayor o menor medida a los diversos estudios, independientemente del método empleado para seleccionar el grupo de comparación formado por cónyuges sin parentesco biológico, es decir, con un coeficiente de consanguinidad igual a cero. La selección de este último grupo puede ser de importancia decisiva, pues si es errónea puede enmascarar un efecto real de consanguinidad o hacer que aparezca un falso efecto.

La selección del grupo de comparación tiene por objeto eliminar o reducir al mínimo la variabilidad originada por otras causas, especialmente la que puede confundirse con un efecto de consanguinidad. Se han preferido tres grupos principales de comparación: testigos aleatorios, hermanos carnales y vecinos. El testigo elegido al azar suele tomarse del grupo de los no emparentados, identificado en el proceso que dio origen al grupo de individuos emparentados; como el primer grupo suele ser mucho mayor que el segundo, se hace un muestreo sistemático o aleatorio simple. Naturalmente, no hay una unión específica de «uno a uno». Para el segundo grupo de comparación se elige un hermano casado, no emparentado con su cónyuge, y para el tercer grupo, la selección se basa en la proximidad de residencia (también pueden equipararse otros factores). Pueden aducirse argumentos sólidos en favor de cada uno de esos métodos de selección. Por ejemplo, la proximidad de residencia puede reducir la variabilidad socioeconómica; o la elección de hermanos puede reducir al mínimo una serie de diferencias socioeconómicas. Pero cada uno de esos métodos tiene sus inconvenientes. Independientemente de la selección es muy poco probable que el investigador no tenga que realizar algún análisis de covariancia; sin embargo, éste puede simplificarse mucho mediante una selección razonable del grupo de comparación.

El análisis de los datos relativos a los efectos de la consanguinidad y de la endogamia sobre la mortalidad, la morbilidad y la fecundidad suele exigir el estudio de la regresión de estas últimas variables en función del coeficiente de consanguinidad, teniendo en cuenta o no otras causas de variación. Diversas cuestiones relativas a la forma de esa regresión siguen sin respuesta, por la sencilla razón de que la serie de valores de F encontrados en las poblaciones humanas es demasiado pequeña para mostrar efectos no lineales, a menos que la muestra sea inmensa. Ofrecen

especial interés a este respecto los países con elevadas frecuencias de endogamia o de matrimonios entre parientes sumamente cercanos, o los dos fenómenos a la vez.

4.4 La carga genética

La carga genética de una población suele definirse de dos maneras distintas pero relacionadas entre sí. Puede referirse a la cantidad de mutaciones nocivas, tanto a nivel de los genes como de los cromosomas, en el patrimonio genético de una población; puede referirse también a la proporción en que está reducido el valor de adaptación de una población determinada en comparación con la de los genotipos óptimos, o bien al exceso de fenómenos específicos responsables de esa disminución (mortalidad precoz, morbilidad, esterilidad, etc.). En ambos casos, cualquier variación genética que afecte a la aptitud biológica afecta asimismo a la « carga ». La posible contribución de un determinado locus a la « carga » de una población puede clasificarse según el mecanismo que origina esa carga. Se reconocen cierto número de mecanismos diversos, entre ellos, la mutación (cuando los alelos nocivos se mantienen en equilibrio en la población por la presión de mutación, a pesar de su eliminación continua por la presión selectiva), la segregación (se supone que el heterocigoto tiene la máxima ventaja selectiva) y la incompatibilidad (materno-fetal). Ejemplos de esos tres tipos de carga son las originadas por la hemofilia, las hemoglobinopatías y el locus Rh.

La teoría de la carga genética no puede aplicarse más que a los estudios en una sola población. Permite comparar genotipos pertenecientes a una misma población y medir su influencia sobre el valor medio de adaptación de esa población. Como la tasa de homocigosidad es mayor entre los descendientes de consanguíneos que entre los de uniones no consanguíneas, la consanguinidad revela una carga que se halla en gran parte oculta en las poblaciones panmícticas. Morton, Crow y Muller (1956), y Crow (1958) han elaborado una teoría que, admitidas ciertas hipótesis, permite medir e interpretar esa carga. La medición suele hacerse en términos de equivalentes letales o anormales, según la variable que se estudia. Aunque se ha puesto en duda la validez del modelo y también la interpretación de los resultados que produce (véase Shull y Neel, 1965), esa teoría sigue teniendo amplio apoyo.

5. ENDOGAMIA Y MIGRACION

Como demostró por primera vez Malécot, también puede calcularse el parentesco a partir de la matriz de migración, cuyos elementos son las probabilidades de que un individuo que se reproduce en una población

haya nacido en otra (Bodmer y Cavalli-Sforza, 1968). Es escasa la información demográfica de ese tipo respecto a muchas poblaciones, especialmente las de tipo preindustrial. Hay que conocer también la magnitud de la población y efectuar los ajustes necesarios para tener en cuenta que una población viviente está formada por más de una generación. Esta condición se cumple calculando la « magnitud efectiva de la población » (N_e), que es aproximadamente un tercio de la población total. Esa magnitud puede obtenerse con precisión a base de datos genealógicos o demográficos suficientes (Cavalli-Sforza y Bodmer, 1971).

En vez del lugar de nacimiento pueden utilizarse, para construir la matriz de migración, otras subdivisiones como, por ejemplo, clanes, tribus o incluso clases socioeconómicas. Puede ser necesario recurrir a combinaciones de clasificaciones geográficas y de otra naturaleza para lograr una descripción completa de la población, según sus características. Por ejemplo, en el caso de una población de gran movilidad pueden ser insuficientes los lugares de nacimiento para una descripción completa, aunque no siempre sea así. En el caso de poblaciones que tienen reglas estrictas de matrimonio, las subdivisiones sociológicas pueden bastar.

Comparando los coeficientes de parentesco obtenidos por diferentes métodos puede facilitarse mucho la comprensión de los problemas de estructura de las poblaciones. Cada método proporciona un tipo distinto de información; la obtenida de las matrices de migración o por medio de la simulación da resultados que se suponen próximos a los obtenidos de genealogías amplias o de la isonimia, aparte de los errores propios de cada método y que han sido ya examinados. Cuando esos cálculos se aproximan a los obtenidos mediante distribución de un marcador genético determinado, quiere decir que ese marcador es muy poco influido por la selección. Los trabajos por ese camino contribuirán a resolver el problema mencionado al principio de esta sección, es decir, la evaluación de las aportaciones relativas de la selección y del desplazamiento.

6. DETERMINACION DEL LIGAMIENTO EN LOS DATOS HUMANOS

Se dice que los loci génicos situados en el mismo cromosoma están « ligados » y que forman un « grupo de ligamiento ». Para poner de manifiesto el ligamiento es preciso identificar los loci que forman esos grupos de ligamiento y determinar a continuación a qué cromosoma pertenece el grupo. Para calcular el ligamiento es necesario medir, de una manera indirecta, la distancia relativa entre los loci que forman parte del mismo grupo de ligamiento. Esa « distancia » está en relación con la frecuencia de recombinación entre los loci correspondientes durante la formación

de los gametos; al aumentar esa distancia se va haciendo cada vez más difícil diferenciar el comportamiento de los loci ligados del previsto para los loci situados en cromosomas diferentes, es decir, que hay segregación independiente.¹ Tanto la identificación como la valoración del ligamiento plantean otros problemas metodológicos considerables en el hombre, a diferencia de otros organismos, ya que es imposible la reproducción experimental o dirigida.

El primer método empleado para abordar el problema se fundaba en el concepto de los « datos calculados », que miden, en grupos de familias de tipos apropiados, las divergencias respecto a la segregación independiente de pares de alelos en dos loci. Se han utilizado diversos análisis de ese género. Actualmente se prefieren las tablas de datos calculados elaboradas por Morton (1955, 1956, 1957; véase también Smith, Penrose y Smith, 1961), que indican las probabilidades de diversas configuraciones familiares si se admite de antemano una serie de valores de recombinación; se expresan en forma de logaritmos y se suman por tanto para las familias múltiples. Esas tablas son fáciles de utilizar con un material que abarque dos generaciones; representan sin duda el mejor método de estudio de los datos humanos para descubrir la presencia de ligamiento.

Otra técnica, elaborada por Penrose (1935, 1946, 1953) y que sigue siendo útil para explorar datos más limitados que abarquen sólo una generación, es el « método de los pares de hermanos carnales », que se funda en las divergencias, causadas por el ligamiento, respecto a la independencia de asociación de alelos en dos loci en pares de hermanos carnales; ese método puede ser mal utilizado, por ejemplo, cuando se trata de analizar el « ligamiento » para caracteres cuantitativos como el color de los ojos y las características del cabello, que no se rigen por la herencia mendeliana simple.

Es interesante el hecho, señalado por Haldane (1949), de que existe un caso especial, el de personas con afecciones recesivas y nacidas de padres consanguíneos, en el que incluso de individuos aislados puede obtenerse información sobre el ligamiento. Evidentemente, en el caso extremo de ligamiento completo (es decir, con una frecuencia nula de recombinación) entre el alelo que causa la afección recesiva y un locus marcador, esas personas serán siempre homocigóticas en ese locus marcador, a condición de que los dos alelos que causan la afección recesiva autosómica en cuestión procedan de un ascendiente común. El método puede extenderse al estudio del ligamiento entre loci marcadores.

Como en tantos otros sectores en que la estadística y la genética humana se encuentran, las computadoras han revolucionado el estudio del ligamiento en el hombre. Así, existen actualmente programas de apli-

¹ Hay segregación independiente cuando la segregación de dos alelos situados en un locus no está relacionada con la de dos alelos situados en otro locus. Un progenitor de genotipo AaBb produciría entonces gametos AB, Ab, aB, y ab en proporciones iguales.

cación general que permiten extender los procedimientos de « datos calculados » antes aludidos para obtener, respecto a cualquier valor de ligamiento determinado, probabilidades de configuración de alelos en dos loci encontradas en una serie de árboles genealógicos de cualquier grado de complejidad; esos cálculos hubieran sido imposibles antes de la era de las computadoras. Una vez calculadas esas probabilidades, todavía hay que determinar si indican que existe en realidad una tasa de recombinación inferior a 0,5 (detección del ligamiento) y, en caso afirmativo, cuál es el valor más probable (cálculo del ligamiento). En el caso de loci ligados a X, naturalmente, sólo se plantea el segundo de esos problemas, ya que el hecho de que un locus génico se encuentre en el cromosoma X resultará evidente por el simple examen del árbol genealógico.

A pesar de lo que se ha facilitado el cálculo de los ligamientos merced al empleo de los « datos calculados » y de los programas de computadora, elaborados por diversos investigadores entre los que destaca Renwick (1969), todavía se oponen muchas dificultades a la detección y valoración del ligamiento. Algunas son de carácter teórico y comprenden problemas estadísticos relativos a los más apropiados métodos de análisis y pruebas de significación; se discute especialmente el papel del análisis secuencial y de los métodos de Bayes basados en las distribuciones de probabilidades anteriores de los valores de ligamiento. Los dos procedimientos tienen sus partidarios, pero los dos presentan inconvenientes. Por ejemplo, es un tanto dudoso que el análisis secuencial sea igualmente apropiado cuando se necesita reunir datos humanos que cuando se investiga la calidad de un producto industrial. Asimismo, la distribución de las probabilidades *a priori*, en que se basa la aplicación del teorema de Bayes, es en el mejor de los casos insegura cuando se trata de los valores de ligamiento. Todos esos métodos de cálculo y detección del ligamiento están basados en la determinación de la probabilidad, y en realidad refinamientos como el análisis secuencial o la aplicación del teorema de Bayes no debieran acarrear discordancias importantes en las deducciones que pueden extraerse de los datos. Otro problema teórico que ha sido objeto de muchas discusiones es el de la naturaleza de la función más apropiada para relacionar las tasas de recombinación con las longitudes de los mapas cromosómicos; tampoco en este caso debiera introducir discrepancias importantes la utilización de las diversas funciones propuestas.

Otras dificultades son de tipo más práctico; en particular, en muchos loci se registran fenómenos muy extendidos de variación en la expresividad y de penetrancia incompleta, en función del nivel de observación, lo que implica dificultades para precisar los datos correspondientes al genotipo. Otros problemas obedecen a la incertidumbre de parentesco y a dificultades técnicas que pueden inducir a errores en la determinación de los genotipos.

A pesar de esos obstáculos, el aumento de los conocimientos sobre los polimorfismos de los marcadores permite esperar que pueda irse comple-

tando el mapa de ligamiento del hombre, que todavía es bastante fragmentario, y que el ritmo de ese proceso siga probablemente una progresión más geométrica que aritmética. Ese ritmo se acelerará sin duda aún más aprovechando la variación cariotípica, normal y anormal; además, los progresos técnicos de la genética de las células somáticas podrían revolucionar esta esfera.

Como ejemplo de la posible utilización de la variación cariotípica puede servir la determinación completa del genotipo de las personas afectas de mongolismo (trisomía 21) y de sus progenitores. Las divergencias de frecuencia de los alelos en un locus respecto de las encontradas en una población testigo pueden indicar que el locus en cuestión está situado en el cromosoma 21; datos más claros pueden proporcionar las discrepancias entre los progenitores y los hijos afectados, en lo que se refiere a los loci marcadores, a causa de la transmisión simultánea de ambos alelos procedentes de un progenitor heterocigoto. Aunque este método no ha permitido situar un locus génico en el cromosoma 21, un procedimiento análogo ha llevado a la probable localización en el cromosoma 16 del locus que determina la producción de haptoglobina. El locus del grupo sanguíneo Duffy ha sido asignado al cromosoma 1, porque en un amplio estudio familiar se segregaba una variante morfológica inofensiva de ese cromosoma junto con los alelos de ese locus (Donoghue y cols., 1968).

En cuanto a los métodos basados en la genética de las células somáticas, se localizó el locus determinante de la enzima timidina-cinasa mediante un procedimiento basado en la hibridización de células humanas y de ratón. En los cultivos, esas células tienden a eliminar los cromosomas humanos en el momento de la duplicación. Se obtuvo una variedad híbrida utilizando células de ratones carentes de esa enzima, y se observó que se necesitaba un cromosoma humano, el 17 o el 18, para la supervivencia de la estirpe celular, lo que parece indicar que el locus en cuestión se encuentra situado en dicho cromosoma. Otra aplicación reciente de los métodos de estudio de las células somáticas se refiere al análisis de la asociación por pares de las diferencias electroforéticas de las enzimas, en estirpes híbridas de ese tipo entre el ratón y el hombre. De esa manera se ha logrado determinar la existencia de un ligamiento autosómico entre los loci determinantes de la producción de lactato-deshidrogenasa B y de peptidasa B.

6.1 Valor del ligamiento en genética humana

Conforme se acumula información sobre la naturaleza de la variación mendeliana, parece lógico, desde el punto de vista de la genética formal del hombre, estudiar la topografía de los loci así definidos en los cromosomas, es decir, sus relaciones de ligamiento. Cuando se haya precisado

una parte considerable del mapa de ligamiento, se podrán encontrar diversas aplicaciones a esa información. Algunas de ellas son teóricas, por ejemplo, las conclusiones que pueden deducirse de las distribuciones no aleatorias de los loci génicos en relación con problemas de la evolución. Esas deducciones se refieren a cuestiones relacionadas con los efectos de la selección sobre los loci ligados, a mecanismos comunes de control de los loci ligados, y a la parte que desempeña la duplicación del ADN cromosómico en la evolución. Así, por ejemplo, es natural esperar que la duplicación del ADN lleve a una agrupación de los loci con funciones íntimamente relacionadas. Esas duplicaciones estarían sometidas a dos tendencias opuestas, una hacia la dispersión aleatoria por efecto de redistribuciones cromosómicas y la otra hacia la estabilidad de las agrupaciones a consecuencia, en primer lugar, de la influencia de la selección sobre complejos génicos completos y, en segundo lugar, del desarrollo de mecanismos comunes de regulación. Ya la información fragmentaria que poseemos acerca de las modalidades de distribución cromosómica de los loci génicos en el hombre se complementa con los datos obtenidos en otras especies para aclarar los mencionados procesos evolutivos.

6.2 Detección del estado heterocigótico y otras aplicaciones al asesoramiento genético

Otras aplicaciones de los nuevos conocimientos acerca de las relaciones de ligamiento son de tipo más práctico y se refieren sobre todo a posibles progresos en el asesoramiento genético, cuyo alcance podría extenderse a la diferenciación entre loci múltiples responsables de afecciones clínicas genéticamente heterogéneas, como la sordera, la ceguera y el retraso mental. Pueden obtenerse datos respecto a la heterocigosis en loci determinantes de enfermedades recesivas autosómicas mediante estudios de ligamiento en ese tipo de enfermedades, cuando esa heterocigosis no es detectable por métodos más directos. Otra posible aplicación de los datos sobre el ligamiento se encuentra en el diagnóstico fetal de afecciones genéticamente determinadas, y en la detección de esas afecciones después del nacimiento en casos en que se declara tardíamente la enfermedad; la corea de Huntington es un ejemplo de ese tipo de enfermedad, en que podría ser muy valioso el descubrimiento de loci marcadores íntimamente ligados.

Por último, quizá sea posible en un porvenir próximo seleccionar gametos por separación de los espermatozoides X e Y, lo cual será sumamente importante para prevenir las enfermedades ligadas al cromosoma X. En un porvenir más lejano, los datos sobre el ligamiento tal vez proporcionen el medio de separar, entre los espermatozoides de los varones heterocigotos, los que son portadores del alelo normal y los portadores del alelo patológico.

7. EL PROBLEMA DE LA DETECCION DE LOS PORTADORES

Un requisito previo importante para el asesoramiento genético es la detección de los heterocigotos portadores de genes nocivos. Un sencillo ejemplo aclarará esto. Una joven que tiene un tío materno hemofílico puede ser portadora normal del gen ligado a X que produce hemofilia cuando se halla en el estado de hemocigoto, es decir, cuando está situado en el cromosoma X único de un varón. Si es portadora, el riesgo de que su primer hijo sea hemofílico es de 25%, y el riesgo de que tenga por lo menos un hijo hemofílico entre tres es superior al 50%. Pero esa joven puede ser no portadora, en cuyo caso su descendencia, excluidas las mutaciones, no tiene riesgo de padecer hemofilia. Sin embargo, esos conocimientos son de escasa utilidad para esa persona si no puede determinarse si es portadora o no, y su comportamiento reflejará probablemente la magnitud de su temor ante la posibilidad de tener un hijo afectado. Lo ideal sería que el genetista pudiera reconocer con seguridad a los portadores. Pero esto rara vez sucede. Por otra parte, es posible calcular, respecto a una serie de enfermedades y defectos, la probabilidad de que una persona determinada sea portadora. Esa probabilidad, combinada con el riesgo de que un portador tenga un hijo afectado, lleva a una probabilidad global que resulta útil como base para los asesoramientos genéticos.

Dos métodos generales complementarios pueden combinarse convenientemente mediante manipulación matemática para obtener un cálculo de la probabilidad de que una persona sea portadora; esos métodos son : *a*) el estudio del árbol genealógico de dicha persona, y *b*) el estudio fenotípico de la persona por medio del examen clínico y de pruebas bioquímicas y fisiológicas. En el ejemplo anterior, el método genealógico daría una probabilidad de 25% de que la mujer fuese portadora, suponiendo, naturalmente, que su tío hemofílico no representase una nueva mutación. Esa evaluación puede mejorarse teniendo en cuenta otros datos proporcionados por el árbol genealógico. Por ejemplo, si esa mujer tuviera varios hermanos no afectados, habría menos probabilidad de que su madre, y por lo tanto ella misma, fuesen portadoras.

7.1 Medios de detección de portadores

Varían los cálculos de la proporción de personas normales que son portadoras cuando menos de un alelo mutante potencialmente capaz de causar, en su forma homocigótica, una afección recesiva grave. Sin embargo, esas personas podrían constituir una mayoría.

Según la definición clásica, para que una afección sea recesiva es preciso que el heterocigoto (Aa) y el homocigoto dominante (AA) sean indiferenciables en el fenotipo. Esto no siempre es así, y la diferencia

puede ser pequeña o grande. La detección fenotípica de los portadores en esos casos consiste en aplicar técnicas capaces de revelar esas diferencias, a fin de reconocer a los individuos heterocigotos.

Una serie de genes mutantes recesivos no determinan la producción de ninguna enzima o proteína estructural detectable. Si uno de esos genes está situado en un autosoma, el heterocigoto (Aa) difiere del sujeto normal no portador (AA) solamente en lo que se refiere al número de genes A. Cuando no se observa diferencia manifiesta entre los individuos AA y los Aa, quiere decir que un solo A basta para poner en marcha la síntesis del producto génico en cantidades suficientes para garantizar la normalidad. Sin embargo, en ciertas condiciones desfavorables el organismo puede no ser capaz de funcionar tan eficientemente con un solo gen A como con dos; ejemplo de esto es el portador del gen de la fenilketonuria. Con dietas normales, el nivel sérico de fenilalanina en el portador es indiferenciable del que se registra en el no portador. Si se administra una cantidad masiva de ese aminoácido a portadores y a no portadores se observa una elevación transitoria del nivel de fenilalanina en la sangre de ambos, pero ese nivel se normaliza antes en los no portadores que en los portadores. En consecuencia, mediante esas pruebas de sobrecarga es posible detectar a los portadores.

En otros casos puede reconocerse al portador por un efecto secundario del gen. En la distrofia muscular progresiva de Duchenne, afección asociada al cromosoma X, hay un aumento de la enzima creatina-fosfoquinasa en la sangre, no porque el gen mutante produzca un exceso de la enzima, sino probablemente porque se escapan proteínas a través de la membrana de las fibras musculares distróficas.

Las pruebas de sobrecarga pueden ser tan valiosas en el caso de genes ligados al cromosoma X como en el caso de genes autosómicos. Otros dos medios para la detección fenotípica de los portadores se fundan en el fenómeno de Lyon.¹ Cuando un gen tiene una manifestación de carácter topográfico, quizá sea posible observar directamente un mosaico cualitativo al nivel celular. Si no existe esa manifestación topográfica, pueden ser necesarias pruebas específicas para demostrar el mosaico al nivel celular. Por ejemplo, en la sangre o los cultivos de fibroblastos obtenidos de portadores del gen responsable de la deficiencia de G6PD, pueden diferenciarse dos tipos de células mediante una reacción de decoloración específica, en la que algunas de las células tienen la enzima y otras no.²

Si el gen es de manifestación difusa, el portador puede ser reconocido a menudo por la disminución del producto del gen. Así sucede en algunas portadoras del gen de la hemofilia.

¹ Inactivación aleatoria de un cromosoma sexual en las células somáticas femeninas de modo que aproximadamente el 50 % de las células tienen un cromosoma X inactivado y el otro 50 % tiene inactivado el otro cromosoma X.

² *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1967, N.º 366, p. 37.

7.2 Probabilidad de detectar portadores

En ciertos casos se dificulta la detección de portadores porque las distribuciones cuantitativas del producto génico en los portadores y en los homocigotos normales se superponen. En los portadores del gen de la hemofilia (A o B), los niveles del factor antihemofílico varían desde valores normales hasta valores muy próximos a los de los varones afectados; en este último caso, pueden incluso presentar síntomas clínicos de hemofilia. Una situación análoga se observa en la distrofia muscular progresiva de Duchenne. Sólo alrededor del 70% de los portadores tienen concentración sérica anormalmente elevada de creatina-fosfocinasa; los otros no pueden ser diferenciados a este respecto de los homocigotos normales.

Esa gran variabilidad en la expresión de los genes nocivos ligados al cromosoma X observada en los portadores puede explicarse por el fenómeno de Lyon. La inactivación diferencial de un cromosoma X parece hacerse al azar; así, en algunos portadores es mayor que en otros el número de células en las que está inactivado el cromosoma paterno. Este factor dificulta la detección de portadores, lo que puede soslayarse asignando a cada persona en estudio una determinada probabilidad de que sea portadora, en vez de dar una respuesta categórica en uno u otro sentido. Por lo que se refiere al asesoramiento genético, esa situación no es tan desfavorable como parece a primera vista; en definitiva, el asesoramiento se funda siempre en probabilidades. Incluso cuando es seguro que se trata de un portador, la transmisión del gen nocivo a la descendencia es aleatoria. Si la condición de portador es dudosa, es posible calcular una probabilidad compuesta que puede servir de base al asesoramiento lo mismo que la frecuencia de segregación cuando puede demostrarse el estado de portador.

Para calcular con más precisión la probabilidad de que un individuo sea portador pueden combinarse los resultados de diversas pruebas químicas, exámenes fenotípicos y datos genealógicos. Se encuentra una exposición detallada de la técnica en Murphy y Mutalik (1969).

Es, pues, urgente la necesidad de perfeccionar las técnicas de detección de portadores. Esta operación es muy importante, por ejemplo, en el caso de portadoras de genes nocivos ligados al cromosoma X, que tienen un alto riesgo de producir descendencia afectada, sea cual sea el hombre con quien se casen.

8. RIESGOS DE REPETICION

Cuando un miembro de una familia tiene una afección determinada, la probabilidad de que otro miembro de la familia, a menudo un hermano, presente la misma afección es el « riesgo de repetición ». Esa probabilidad

constituye una de las bases del asesoramiento en materia de enfermedades genéticas.¹ En los casos sencillos es la misma que la frecuencia de segregación prevista, que puede calcularse fácilmente cuando se conocen los fenotipos de los individuos en cuestión. En cambio, cuando la expresión de la afección se modifica en parte por el medio o por otros genes, los riesgos empíricos deben calcularse a partir de datos sobre la incidencia de esa tara entre parientes de los individuos afectados. Se utilizan las mismas fuentes de datos cuando se trata de saber si una afección tiene una base genética simple y, en caso negativo, de qué modo puede estar genéticamente determinada.

La etapa inicial más importante es sin duda el diagnóstico. Afecciones muy parecidas, como las diferentes formas de distrofia muscular o de mucopolisacaridosis, pueden tener modos de transmisión hereditaria completamente diferentes. Puede ser especialmente difícil definir con claridad afecciones como la esquizofrenia, la diabetes y muchas formas de retraso mental que no se transmiten conforme a la herencia mendeliana simple. Además, el riesgo de repetición puede variar en esos casos; suele aumentar con la gravedad de la afección. Es evidente que un diagnóstico erróneo o impreciso puede llevar a una evaluación incorrecta del riesgo de repetición.

8.1 Cálculo del riesgo

Hay tres categorías principales de afecciones, definidas según su modo de transmisión. Son *a*) afecciones determinadas por uno o más genes reconocibles y que siguen las modalidades de la herencia mendeliana; *b*) afecciones distintas pero que no siguen una modalidad simple en su transmisión; y *c*) afecciones que obedecen a anomalías cromosómicas fácilmente identificables. El cálculo del riesgo de repetición varía según el tipo de afección.

8.1.1 *Caracteres determinados por uno o más genes reconocibles y transmitidos según las leyes mendelianas*

En general, esos caracteres nos dan valores *a priori* de los riesgos de repetición en uniones de un determinado genotipo. Cuando no se conoce el genotipo, el cálculo del riesgo de repetición se basa en el conocimiento de la frecuencia génica apropiada en la población correspondiente. En el caso de un carácter recesivo, deberá tenerse en cuenta la consanguinidad, naturalmente, para determinar los genotipos probables.

Dos causas importantes producen resultados divergentes de las previsiones mendelianas: los efectos de la viabilidad y la penetrancia incompleta. En el caso de afecciones que comienzan a edad variable y relativa-

¹ *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1969, N° 416.

mente tardía, como la corea de Huntington, la penetrancia aumenta con la edad. Por tanto, en este caso debe tenerse en cuenta la edad de los individuos al determinar su genotipo probable. Como la penetrancia en sí es probablemente una función del genotipo, a menudo puede ser difícil determinar si un carácter obedece a un gen único de escasa penetrancia o si la herencia es de tipo multifactorial. En esos casos, no tendrá interés esforzarse en lograr que coincidan los modos de transmisión con modelos de gen único considerando que hay penetrancia incompleta.

Como señaló por primera vez Haldane (1949), las fratrías que contienen un solo individuo afectado han de considerarse aparte de las que contienen dos o más. Esto se debe a la existencia de casos « esporádicos » que obedecen, por ejemplo, a nuevas mutaciones. Muchas familias que solicitan asesoramiento genético pueden tener sólo un individuo afectado, en cuyo caso es sumamente importante determinar la probabilidad de que se trate de un caso esporádico para calcular debidamente el riesgo de repetición. Evidentemente, cuanto más extensa es la historia familiar conocida, mayores son las probabilidades de diferenciar un caso esporádico de un caso familiar. Un ejemplo obvio es el de una afección completamente dominante, pues la ausencia de la enfermedad en los padres de un individuo afectado significa que se trata de un caso esporádico. Aunque la afección sea de penetrancia incompleta, cuanto más amplios sean los antecedentes familiares, mayores serán las probabilidades de encontrar un pariente afectado, si el caso es familiar y no esporádico. Conocida la penetrancia, se puede calcular la probabilidad de no encontrar un individuo afectado en un árbol genealógico dado. Las nuevas mutaciones tienen especial importancia como fuentes de casos esporádicos cuando se trata de afecciones dominantes con tasas de reproducción muy bajas. Tienen menos importancia en las afecciones recesivas, por la mayor persistencia de los genes recesivos en los heterocigotos, que probablemente tendrán tasas de reproducción casi normales. Así, en la práctica, hay pocas probabilidades de que una enfermedad autosómica recesiva obedezca a mutaciones recientes.

Los casos esporádicos pueden obedecer también a menudo a causas fundamentalmente adquiridas. Por ejemplo, la talidomida administrada al principio del embarazo se ha identificado como causa de ciertos tipos de anomalías esqueléticas asociadas con otros defectos, y la rubéola materna como causa de sordera y ceguera. Los progresos en la definición clínica y de laboratorio de esas embriopatías, aunados a la detección de otros agentes teratógenos, contribuirán en lo futuro a distinguir esos casos esporádicos de los que obedecen esencialmente a mecanismos genéticos.

Aunque a menudo se proponen modelos de gen único basándose en que después de estudios detallados de un número muy pequeño de casos parece faltar o estar alterada una enzima, el análisis de segregación es el instrumento fundamental para confirmar esos modelos, a partir de los cuales podrán deducirse con exactitud los riesgos de repetición.

8.1.2 *Afecciones distintas, pero que no se transmiten según leyes simples*

Esas afecciones van desde la esquizofrenia y la diabetes, que son evidentemente en gran parte de origen genético, hasta muchas enfermedades infecciosas en las que son muy escasos o nulos los indicios de un componente genético. Entre esos dos extremos se halla la mayoría de las malformaciones congénitas ordinarias, que también entran en esta categoría. Incluso en el caso de la esquizofrenia o la diabetes, la frecuencia de segregación es a lo sumo de 10 a 15% cuando sólo está afectado uno de los padres, de modo que se encuentran muy pocas fratrías que comprendan más de un individuo afectado. La principal fuente de información para calcular los riesgos de repetición es, por tanto, la comparación de la incidencia en la población con la registrada entre los parientes, de determinado grado, de los individuos afectados. Si se utiliza el modelo de los umbrales, esa comparación permite apreciar la heredabilidad del carácter considerado. Esa heredabilidad puede utilizarse a su vez para predecir la incidencia de un carácter en parientes de diversos grados respecto a los cuales no se poseen datos. Ese pronóstico depende, sin embargo, de una comparación con la incidencia en la población general. La heredabilidad en sí no da base *a priori* para predecir los riesgos de repetición; los valores *a priori* sólo pueden obtenerse a partir de modelos establecidos para determinados genes.

Como ya se ha dicho, las variaciones en la definición de afecciones de esta categoría general pueden influir mucho en el cálculo de los riesgos de repetición. Al calcular la incidencia habrá que tener entonces en cuenta, por ejemplo, la gravedad de la enfermedad. Sin embargo, esa gravedad puede ser difícil de expresar cuantitativamente; en ese caso, otras medidas, como la edad de comienzo (que presenta generalmente una correlación negativa con la gravedad), pueden utilizarse para juzgar la gravedad.

Otro gran problema que se plantea en las afecciones de esta categoría es la influencia de los factores ambientales. Se ha demostrado, por ejemplo, que la incidencia de la anencefalia varía notablemente según el nivel socioeconómico, la estación, el lugar y el sexo (Edwards, 1958). Es evidente que en esos casos deberán calcularse los riesgos de repetición en función de todos los parámetros pertinentes, y que el asesoramiento genético deberá fundarse en un conocimiento de los valores de esos parámetros respecto a la familia y al individuo en cuestión.

Los riesgos de repetición de muchas anomalías no determinadas por genes únicos suelen ser suficientemente bajos para influir poco en la decisión de una pareja de tener más hijos.

8.1.3 *Afecciones que obedecen a anomalías cromosómicas fácilmente identificables*

Esas afecciones pueden dividirse a su vez en dos : las que son claramente familiares, como las translocaciones 15-21, y las que no lo son,

como la trisomía 21, XO y XXY. Esta distinción es análoga a la que se hace, en el caso de afecciones que tienen su origen en un gen único, entre los casos familiares y los esporádicos. Sin embargo, en el caso de las anomalías cromosómicas, esa distinción puede generalmente hacerse a base de un cuidadoso examen de los cariotipos de los miembros de la familia estudiada. Otra particularidad de algunas anomalías cromosómicas, especialmente de la trisomía 21, es la notable influencia de la edad de la madre sobre la incidencia de la afección. Hay algunos indicios de que otras anomalías cromosómicas distintas de las translocaciones adquieren ocasionalmente carácter familiar. En ese caso, puede considerarse que las anomalías pertenecen a la categoría anterior (véase la sección 8.1.2). Pero en general la incidencia de esas anomalías no depende de los antecedentes familiares; por tanto, el asesoramiento puede fundarse directamente en las cifras de incidencia, que en el caso de la trisomía 21 deben considerarse, naturalmente, en función de la edad de la madre.

La transmisión de una translocación sigue principios mendelianos simples, con segregaciones alteradas y una notable tendencia contraria a los gametos no equilibrados, especialmente en el varón. En general, si ambos progenitores tienen cromosomas normales, no hay grave riesgo de repetición.

Otra complicación es la existencia de mosaicos cromosómicos. Si afecta el mosaicismo a las gónadas, puede originar riesgos de repetición imprevisibles pero relativamente altos. No obstante, esas cuestiones pueden resolverse, por lo menos en principio, mediante una investigación citogenética completa de los padres.

9. FRECUENCIAS GENICAS

9.1 Naturaleza y origen de la variación génica

Una gran proporción de los genes de los organismos diploides, incluido el hombre, presenta variación; es decir, que en la mayor parte de las poblaciones coexisten dos o más alelos de ese gen. Esos alelos probablemente proceden de una mutación, ocurrida recientemente o hace mucho tiempo. En algunos casos pueden haber surgido nuevos alelos por recombinación intragénica. La mutación puede ser compleja y tal vez suponga modificaciones cromosómicas pequeñas o grandes.

Los nuevos alelos, originados por una mutación reciente, tienen pocas probabilidades de aumentar de frecuencia o incluso de persistir en la población durante varias generaciones, a menos que posean una ventaja selectiva en comparación con los alelos anteriores. Cuando aparecen por primera vez, esos nuevos alelos suelen encontrarse en estado heterocigótico. Si son recesivos, no serán eliminados por selección y pueden

acumularse en una población. Aparte de los casos de endogamia, sólo cuando la frecuencia de esos alelos se ha hecho relativamente elevada (pero generalmente todavía inferior al 1%) deja de ser insignificante la probabilidad de que dos heterocigotos se casen y puedan observarse homocigotos con el nuevo alelo. Sólo entonces empiezan a estar expuestos a la selección los nuevos alelos recesivos, mientras que esa exposición es inmediata en los alelos dominantes.

Las mutaciones recesivas nocivas pueden así acumularse en las poblaciones hasta ciertos niveles, eliminándose por selección únicamente los mutantes homocigotos. Se establecerá un equilibrio entre la producción de nuevos alelos nocivos por mutación y su eliminación por selección. Lo mismo sucede con las mutaciones dominantes, pero el equilibrio se establece por término medio a una frecuencia mucho menor de los alelos nocivos, ya que se exponen antes a la selección. Sin embargo, al comparar las mutaciones dominantes y las recesivas se observa que las frecuencias de los individuos afectados difieren menos que las frecuencias de los genes.

Ejemplos de mutaciones nocivas mantenidas a frecuencias relativamente bajas por ese mecanismo de equilibrio mutación-selección son, entre las dominantes, la acondroplasia y la corea de Huntington y, entre las recesivas, la fenilcetonuria y varios otros tipos de retraso mental.

La tasa de mutación puede calcularse a base de la frecuencia de los individuos afectados si se conoce la intensidad de la selección contra los mutantes por la disminución de la fecundidad, el aumento de la mortalidad o por ambas cosas, si puede suponerse que existe un estado de equilibrio y si se conocen el modo de transmisión y otros datos relativos a la estructura de la población. Se han calculado las tasas de mutación correspondientes a ciertas afecciones hereditarias del hombre; varían mucho, pero en su mayor parte son inferiores a 1 por 10 000 gametos por generación. Algunas modificaciones cromosómicas parecen tener tasas más altas. El cálculo preciso de las tasas de mutación y la determinación de la naturaleza exacta de la modificación producida en cada caso tropiezan con muchas dificultades. El problema es urgente y merece ser estudiado más a fondo.

Otro tipo importante de equilibrio, que puede llevar a cualquier nivel de frecuencia de los alelos, se alcanza cuando los heterocigotos tienen una ventaja selectiva sobre ambos homocigotos. El ejemplo clásico es la hemoglobina drepanocítica, que obedece a la sustitución (en la posición 6 de la cadena beta de la hemoglobina) de un aminoácido, el ácido glutámico, por otro, la valina. Quizá ese mutante sólo ha surgido una vez o unas pocas veces en la historia de la humanidad, pero actualmente es frecuente en gran parte de Viejo Mundo porque los heterocigotos son más resistentes al paludismo de tipo *falciparum*. Dondequiera que existe o ha existido durante un tiempo suficientemente largo el paludismo,

la frecuencia de ese gen puede ser tan alta, que se encuentra hasta el 30% de los individuos o incluso más que son heterocigotos. Pero la frecuencia del gen mutante no se ha hecho aún mayor porque los homocigotos respecto a ese gen padecen una grave enfermedad, la anemia drepanocítica, que limita mucho su capacidad de supervivencia hasta la madurez y su capacidad de reproducción.

Gran número de genes humanos son « polimorfos »; el polimorfismo se define como la existencia de dos o más alelos de un gen con una frecuencia notable, es decir, superior a 1%. Muchos de esos polimorfismos obedecen probablemente a un equilibrio selectivo como el que se establece cuando los heterocigotos tienen ventaja sobre los homocigotos. Sin embargo, ningún polimorfismo (con excepción quizás de la deficiencia de G6FD) se conoce con tanto detalle como la anemia drepanocítica. Es indudable que existen muchos otros tipos de equilibrio selectivo. Muy probablemente muchos otros polimorfismos representan fases de la selección que tiende a reemplazar los alelos antiguos por mutantes ventajosos, fases en las que los antiguos alelos y los nuevos se encuentran en frecuencias considerables en la población. Esos polimorfismos se denominan « transitorios » porque, si se pudiera buscarlos en generaciones anteriores o posteriores separadas por un intervalo suficiente, se observaría que difieren cuantitativa o cualitativamente de los polimorfismos actuales o que su ausencia es total.

9.2 Cálculo de las frecuencias génicas

Las frecuencias génicas representan cálculos de las frecuencias relativas de los alelos. Cuando todos los genotipos posibles pueden ser identificados y enumerados separadamente, las frecuencias génicas pueden calcularse por simple « recuento » de los genes.

Cuando uno o más alelos de un gen son dominantes, algunos heterocigotos no pueden ser diferenciados de los homocigotos. Es decir, el « recuento » de los genes no puede aplicarse directamente. De todos modos, puede obtenerse un cálculo de las frecuencias génicas porque es posible suponer que, excepto en circunstancias especiales, los matrimonios se producen al azar en lo que se refiere a los genotipos considerados. En esas condiciones se aplica el conocido teorema de Hardy y Weinberg, que permite prever las frecuencias fenotípicas y, a la inversa, las frecuencias de los genes a partir de las frecuencias de los fenotipos correspondientes. Por eso, si se sabe que una característica es completamente recesiva, la frecuencia del gen recesivo será la raíz cuadrada de la frecuencia en la población de los portadores de esa característica.

Cuando hay más de dos alelos, uno de los cuales por lo menos es recesivo, los cálculos son más complicados, pero pueden realizarse,

generalmente a base de un conocido método general de cálculo estadístico, el « método del máximo de probabilidad ». Los procedimientos basados en ese método requieren a menudo arduos trabajos numéricos, que es mejor confiar a computadoras. Hay programas que utilizan el máximo de probabilidad, requieren un mínimo de programación y pueden adaptarse a casi todos los casos particulares.

9.3 Relaciones entre la variación génica y la salud pública

La variación génica tiene gran interés para la salud pública de diversas maneras, según la variación considerada :

a) Los polimorfismos que rara vez o nunca tienen de por sí consecuencias patológicas, como los grupos sanguíneos ABO, tienen importancia cuando se trata de obtener tipos sanguíneos compatibles para las transfusiones.

b) Muchos polimorfismos están probablemente asociados a riesgos más altos de enfermedades determinadas. Las correlaciones encontradas hasta ahora, por ejemplo, para los grupos sanguíneos ABO, no son muy notables, de modo que no resultan útiles todavía para el pronóstico, el diagnóstico o la prevención de enfermedades como las úlceras gástricas, con las que guardan correlación. Nuevas investigaciones en ese sentido podrían quizá descubrir correlaciones insospechadas que tuvieran mayor importancia, especialmente respecto a polimorfismos como los del locus HLA y del sistema de grupos sanguíneos Gm.

c) En el caso de polimorfismos claramente vinculados a enfermedades concretas, como la anemia drepanocítica y la talasemia, el conocimiento de las frecuencias génicas es requisito previo indispensable para cualquier programa de salud pública. El estudio de las frecuencias génicas en un número relativamente pequeño de individuos permite prever con gran precisión la prevalencia de la enfermedad y, por tanto, la magnitud del problema de salud pública planteado por dicha enfermedad.

d) Algunos polimorfismos determinan diferencias en la sensibilidad a los medicamentos o en la capacidad de metabolizarlos, por ejemplo, la sensibilidad a ciertos anestésicos en los mutantes para la pseudocolinesterasa, la sensibilidad a muy variados medicamentos en los mutantes para la G6FD, y la insensibilidad de ciertos enfermos al tratamiento de la tuberculosis con isoniacida a causa de la rapidez con que metabolizan ese medicamento. El conocimiento de las frecuencias génicas permite prever la magnitud del problema en una población determinada.

e) En el caso de anomalías raras, el estudio del mecanismo de la transmisión hereditaria, si existe, y la determinación de las frecuencias

génicas constituye una etapa fundamental en la determinación de las posibilidades de combatir la enfermedad.

9.4 Variación de la proporción fenotípica con diferentes sistemas de unión

Las relaciones entre las frecuencias fenotípicas o genotípicas y las frecuencias génicas, previstas por el teorema de Hardy-Weinberg, suponen uniones al azar en poblaciones infinitas. En las poblaciones reales son de esperar divergencias en ciertas condiciones, sobre todo en los casos siguientes :

a) Una proporción considerable de las uniones se produce entre parientes, como sucede en algunas poblaciones por motivos sociales o en poblaciones pequeñas y muy aisladas. En este caso la proporción de homocigotos será mayor, en cuantía previsible, que cuando se trata de uniones aleatorias.

b) Cuando la unión se determina por semejanza (de preferencia entre individuos semejantes) o desemejanza (de preferencia entre individuos no semejantes). Esta última supone un aumento relativo y la unión por semejanza una disminución relativa de los heterocigotos. Las uniones determinadas por desemejanza ofrecen una posibilidad de aplicación importante para la salud pública. Por ejemplo, si los individuos poseedores de la tara drepanocítica o con anemia drepanocítica se casaran con homocigotos respecto al gen HbA, la anemia drepanocítica quedaría enteramente erradicada, prácticamente sin desventaja alguna, inmediata ni remota. Como esa enfermedad es responsable de cien mil defunciones al año en Africa y de muchas otras fuera de Africa, el beneficio para la salud pública sería enorme con un costo muy reducido. De esa manera no se negaría a nadie el derecho a casarse o reproducirse y se garantizaría una progenie exenta de dicha enfermedad. La limitación del número de cónyuges aceptables no sería nunca importante y probablemente no reduciría las oportunidades de matrimonio ni, por tanto, la fecundidad de ningún genotipo. En cambio, sería necesario investigar la hemoglobina drepanocítica (técnica sencilla, segura y barata) en gran número de personas y educar a la población respecto a ese problema de salud pública.

9.5 Variación según el lugar

Se sabe que las frecuencias de muchos genes varían de una población a otra. Las proporciones de algunos genes, por ejemplo, de los sistemas de grupos sanguíneos Gm, Rh, Fy y Hp, varían considerablemente según los diferentes grupos étnicos. Es muy probable que ello obedezca en gran medida a diversas presiones selectivas en los distintos medios existentes

en la actualidad o en tiempos pasados. Otras frecuencias génicas varían menos de unos grupos étnicos a otros, y la variación que se encuentra puede ser, por lo menos en parte, resultado del azar. Ese fenómeno, llamado también «desplazamiento genético», es consecuencia del proceso de muestreo que se produce en cada generación, cuando se retiene una muestra de los gametos para formar nuevos cigotos. Las fluctuaciones estadísticas que se producen así en cada generación pueden acumularse en el transcurso de las generaciones y, con tiempo suficiente, determinar la desaparición o la fijación de alelos sin que haya intervenido la selección. Ese fenómeno es más importante cuanto menor es la población de que se trate. La amplitud de la variación así obtenida se reduce por migración; en consecuencia, cuanto más pequeña es y más aislada está una población, mayores son las probables diferencias a causa del desplazamiento.

Por último, algunas frecuencias génicas presentan muy escasa variación en distintos grupos étnicos, lo cual probablemente sea consecuencia del equilibrio selectivo, que es más o menos igual en todos los medios donde viven las poblaciones estudiadas.

Los alelos raros, probablemente conservados por un equilibrio de mutación y selección, presentan asimismo distintas frecuencias génicas en diferentes poblaciones. Así, en algunas poblaciones muy aisladas se encuentra una frecuencia insólita de algunas anomalías raras, por ejemplo, albinismo, fenilcetonuria y acatalasia. Algunas enfermedades hereditarias, por ejemplo, la enfermedad de Tay-Sachs, son más frecuentes en ciertos grupos étnicos. Es sumamente probable que muchas de esas acumulaciones de casos de anomalías hereditarias sean consecuencia del desplazamiento genético. Respecto a las enfermedades recesivas y en colectividades muy aisladas, una parte de los aumentos observados obedece probablemente a la mayor frecuencia de matrimonios consanguíneos.

Las diferencias que existen en las frecuencias del gen HbS o de la talasemia reflejan a la vez la intensidad de la infección palúdica en la región y la historia de la población (principalmente, la duración de la exposición al paludismo).

9.6 Variación en el tiempo

El conocimiento de los factores que intervienen, sobre todo la selección y el desplazamiento, permite prever con exactitud la variación de las frecuencias génicas con el transcurso del tiempo. La magnitud y el sentido de las modificaciones originadas por las fuerzas selectivas son previsibles, pero la magnitud de las modificaciones originadas por el desplazamiento sólo puede preverse en forma de probabilidad, y la modificación en uno u otro sentido (aumento o disminución de las frecuencias génicas) es igualmente probable. Prácticamente se carece de datos sobre las frecuencias

génicas en el pasado. En general, la modificación de las frecuencias génicas es sumamente lenta, lo que reduce en gran medida el efecto inmediato de los métodos eugenéticos clásicos.

Las tasas de mutación tienen escasa importancia para determinar las tasas de modificación. Sin embargo, el aumento de las tasas de mutación, aunque sea pequeño, debe ser considerado como un fenómeno inequívocamente desfavorable. Como las mutaciones suelen ser nocivas, cualquier aumento de la tasa de mutación originará un aumento de las defunciones y de las enfermedades, lo cual justifica plenamente el actual interés por mantener baja la radiactividad de fondo y por descubrir los mutágenos potenciales cuya concentración podría aumentar a causa de la contaminación del medio. Un aumento de la tasa de mutación se observaría casi inmediatamente en el caso de mutaciones de genes dominantes y de mutaciones cromosómicas, mientras que el de las mutaciones recesivas requeriría varias generaciones, por término medio, para manifestarse. Un sistema de vigilancia, especialmente para los dos primeros tipos de defecto, podría ser útil para descubrir un posible aumento de los mutágenos en el medio. Las virosis deben ser consideradas como factores capaces de provocar mutaciones cromosómicas. Debiera considerarse el estudio epidemiológico preciso de las anomalías genéticas como un método importante de vigilancia de la calidad del medio.

10. EL ANALISIS DE LA HERENCIA DE CARACTERES CUANTITATIVOS

Los seres humanos difieren entre sí por caracteres cualitativos, como los grupos sanguíneos, y por caracteres cuantitativos, como la presión sanguínea. Las determinantes hereditarias se deducen de los fenotipos de los parientes. Los datos utilizados con ese fin se refieren a calidades, a cantidades, al momento de observación y al grado de consanguinidad.

Cuando las diferencias son cualitativas y el modo de transmisión hereditaria puede explicarse por modelos mendelianos simples, el análisis es sencillo, aunque puede haber dificultades tanto para obtener los datos como para llevar a cabo un análisis completo de sistemas complicados, incluso con computadoras. Se han resuelto en gran parte los problemas planteados por el análisis de la herencia de un factor único (análisis de segregación) y de factores múltiples (ligamiento), en ambos casos diferencias cualitativas que dependen de una distribución sencilla y por separado de determinantes genéticas.

Cuando se trata de caracteres cuantitativos, como el peso, el crecimiento o la presión sanguínea, es posible aplicar métodos algebraicos en los que se supone que la acción acumulativa de numerosas determinantes puede describirse por una función lineal de esas determinantes. Como

demonstró Fisher (1918), la distribución de esas medidas en pares de parientes puede resumirse en coeficientes de correlación. Se ha dado el nombre de « heredabilidad » a la regresión de respuesta que sería de esperar en un organismo imaginario compuesto de determinantes hereditarias no ligadas e infinitamente pequeñas, y cuyos productos tendrían una acción lineal en un medio uniforme. En la cría de animales y plantas comúnmente se utiliza otra interpretación de la heredabilidad : la proporción de la variación total de una población que puede atribuirse a diferencias genéticas. El principal problema que plantea la aplicación del concepto de heredabilidad a las poblaciones humanas es que se basa en la hipótesis de que todos los factores que favorecen la semejanza entre los miembros de una familia son genéticos. Evidentemente, esa hipótesis es insostenible, ya que suele haber una correlación notable entre los factores del medio que influyen sobre los miembros de una misma familia.

La heredabilidad puede ser útil para calcular la rapidez de respuesta a la selección, pero no aclara el número ni el modo de acción de las determinantes hereditarias si no se dispone de algún conocimiento anterior, que generalmente falta.

Es importante señalar que : *a*) si se aceptan las opiniones clásicas sobre la acción de los genes, todas las formas de variación humana normales, o patológicas, serán en cierta medida hereditarias, y las pruebas para determinar si un estado o una aptitud es hereditaria tienen pocas probabilidades de resultar fructíferas; y *b*) aunque los cálculos de la heredabilidad pueden ser útiles para prever los efectos del asesoramiento genético sobre la fecundidad de ciertos fenotipos o sobre su incidencia futura, y aunque pueden ocasionalmente indicar posibilidades de investigación para aclarar la base de una enfermedad, en general no hay motivos para suponer que exista relación alguna entre el cálculo de la heredabilidad y la posibilidad práctica de reducir la frecuencia de una enfermedad o de una incapacidad mediante la acción sobre el medio. Por tanto, los estudios de los caracteres hereditarios en el hombre deben encaminarse a comprender los mecanismos genéticos, a descubrir el papel de determinados factores del medio y a prever los fenotipos de los parientes, más que a calcular la heredabilidad en sí.

Cuando los datos cualitativos no pueden aclararse satisfactoriamente por medio de explicaciones mendelianas simples, pueden utilizarse métodos cuantitativos si se supone que la cualidad en cuestión está determinada por alguna cantidad subyacente. Por ejemplo, podemos tener información detallada sobre las proporciones de individuos que son rubios, hipertensos o talentosos, en cuyo caso la discontinuidad es semántica y existen datos cuantitativos; o podemos considerar sujetos tostados por el sol o que han sufrido un accidente cerebrovascular o que saben leer y escribir, y deducir que ese hecho es resultado de un conjunto de determinantes básicas que tienen una distribución continua.

Se ha propuesto una serie de modelos, el más sencillo de los cuales

es el del umbral. Si el umbral es reemplazado por una respuesta exponencial de crecimiento continuo, no sólo se conserva la normalidad de la distribución de los parientes sino que se mantiene la varianza sin modificaciones. Se ha tratado de relacionar esos modelos y de incorporar el concepto de heredabilidad al segundo de ellos. Sin embargo, en el hombre ningún modelo puede aclarar la contribución de los factores genéticos y de otras naturaleza que determinan el parecido entre parientes.

10.1 Asociación con caracteres mendelianos

Si se supone que la mayor parte de los marcadores mendelianos posee un valor selectivo, puede preverse una diferencia en la sensibilidad a las enfermedades o en ciertas variables. Tiene gran interés el acopio de datos que permitan relacionar estados morbosos (por ejemplo, la lepra) o variables (por ejemplo, el peso) con marcadores, aunque sólo pueden esperarse resultados definitivos con encuestas en gran escala. De ahí la importancia de presentar los datos en forma que permita la adición de series y de que aquéllos no estén sujetos a publicación selectiva a base de pruebas de significación.

11. DEMOGRAFIA Y GENETICA DE LAS POBLACIONES HUMANAS

La genética humana, especialmente la de las poblaciones, no puede desarrollarse independientemente de todas las demás disciplinas biológicas ni contribuir en definitiva al mejoramiento del hombre, si no hay una preocupación por integrar sus observaciones con las de otras ciencias relacionadas con la población, especialmente la demografía. La genética de las poblaciones humanas ha hecho caso omiso con demasiada frecuencia de las posibles aportaciones de la demografía, aunque esas dos disciplinas tienen muchos aspectos en común. Indudablemente esto refleja, en parte, una falta de conocimiento de los instrumentos que se utilizan en demografía y la convicción de que es difícil y costoso obtener tasas de natalidad y de mortalidad por edades para diferentes genotipos.

La descripción de poblaciones humanas requiere conceptos y métodos que han sido elaborados paulatinamente por los demógrafos. La demografía contribuye de manera importante a las investigaciones de genética mediante :

- a) una mejor definición del objeto que se estudia, ya sea un grupo de poblaciones o un grupo de familias;
- b) la revelación de ciertos parámetros, que en sí constituyen caracteres genéticos, relacionados con la población en conjunto o con ciertas sub-poblaciones.

Sólo se darán algunos ejemplos de casos en que la cooperación entre el genetista y el demógrafo es fundamental.

Las poblaciones a las que el genetista se refiere suelen ser grupos de individuos de todas las edades. Se necesitan datos demográficos para pasar de un grupo a otro; sin esos datos, las interpretaciones pueden resultar falseadas, especialmente en lo que se refiere a la magnitud de la población.

La frecuencia de una determinada enfermedad y su efecto sobre las tasas de mortalidad en una familia pueden modificarse por el nivel socio-cultural de ésta; un gen nocivo puede originar mayor mortalidad infantil en ciertos medios que en otros en los que se presta una asistencia más eficaz. El mayor o menor número de miembros de la familia puede influir también en la frecuencia de ciertas enfermedades.

En todos esos casos, sólo una descripción demográfica precisa de la población estudiada permite determinar la parte que desempeñan los factores demográficos en las variaciones observadas y, así, aislar los efectos puramente genéticos y evaluar correctamente la carga impuesta a la salud pública. De ello se desprende también que la comparación de las observaciones realizadas en diversas poblaciones sólo puede llevar a conclusiones válidas en la esfera de la genética si se ha corregido el efecto de las desigualdades demográficas que puedan existir.

12. VINCULACION DE LOS REGISTROS

El único método para estudiar en detalle poblaciones enteras es la vinculación automática de los registros, de modo que pueda definirse la relación entre dos individuos cualesquiera; la profundidad de esa relación dependerá del tiempo transcurrido desde que se iniciaron los registros.

Un buen sistema de registro civil puede utilizarse para definir parámetros relativos a las migraciones, a los matrimonios consanguíneos, a la fecundidad y a la mortalidad. Aunado a los registros médicos será posible determinar de manera precisa las concentraciones familiares de enfermedades y malformaciones, las asociaciones familiares de diferentes enfermedades y la fecundidad relativa de personas que padecen, o tienen parientes que padecen diversas afecciones.

Eso permitirá calcular con exactitud los riesgos de repetición y someter a un estudio médico especializado los casos sospechosos de concentraciones familiares de una enfermedad; permitirá también establecer proyecciones de la incidencia futura de enfermedades determinadas por mecanismos genéticos simples. Las cifras expresivas del riesgo de repetición podrían facilitarse, ya sistemáticamente a base de los datos obtenidos en los centros de asistencia prenatal y de puericultura, ya previa solicitud.

Podrían realizarse fácilmente nuevos trabajos de investigación, por ejemplo, sobre asociaciones entre grupos sanguíneos y enfermedades y

sobre la segregación de loci únicos y de pares de loci (ligamiento genético) combinando los registros de donantes y receptores de sangre; así se ha hecho en Islandia.

Además, podría ser conveniente conservar en nitrógeno líquido muestras de sangre del cordón, de sangre de donantes, de sangre extraída en los centros de asistencia prenatal y de tejido placentario, con la esperanza de que se elaboren procedimientos sistemáticos para ir estableciendo poco a poco la representación gráfica del genoma humano y para calcular la tasa de mutación mediante el análisis de determinadas proteínas.

Son grandes los problemas, pero muchos los beneficios posibles para la salud pública y para el conocimiento de la genética.

Mientras tanto, deberá comprenderse que el registro retrospectivo de datos demográficos es difícil e impreciso y que los datos recogidos por los servicios administrativos existentes en los grandes países son a menudo insuficientes o, por dificultades legislativas, no pueden utilizarse plenamente.

Para que un sistema sea eficaz, es indispensable que respecto a cada nacimiento se registre exactamente la filiación, con indicación completa de la fecha y del lugar de nacimiento de los dos progenitores y del niño; además, esos datos deben poder utilizarse con fines de investigación, con las garantías apropiadas de que se mantendrá su índole confidencial.

13. APLICACIONES MEDICOLEGALES DE LOS DATOS GENETICOS

En medicina legal han de utilizarse a menudo datos genéticos en casos de actos delictuosos, especialmente contra personas, de identificación de individuos, de determinación de la paternidad, de problemas relativos al trasplante de órganos, y a propósito de la relación que existiría entre ciertos cariotipos y la delincuencia. Esas aplicaciones han de limitarse en general a sistemas mendelianos regulares que exigen el empleo de métodos especializados de laboratorio.

La creciente aplicación de la genética a la práctica medicolegal y la conveniencia de definir sus repercusiones, su valor y sus límites ponen claramente de relieve la necesidad de futuras deliberaciones a este respecto.

14. ELABORACION DE LOS DATOS DE GENETICA HUMANA

Aunque se dispone de técnicas relativamente sencillas para llevar a cabo los tipos de análisis examinados en las secciones anteriores, recientemente se han realizado progresos muy considerables en la aplicación de la tecnología de las computadoras a esos problemas de genética humana

(Morton, 1959). Además de evitar laboriosos cálculos, la computadora permite aplicar métodos que de otro modo no podrían utilizarse. Esos métodos pueden aplicarse a una extensa masa de datos recogidos de manera uniforme y son sumamente ventajosos en cuanto a eficacia estadística, lo que permite obtener cálculos más precisos de los parámetros genéticos. Además, esa eficacia analítica permite reunir datos con menor costo, pues una encuesta más reducida facilitará la misma información que otra más amplia analizada de un modo menos eficaz desde el punto de vista estadístico.

15. RECOMENDACIONES

Los progresos de la genética de las poblaciones han llevado a métodos cada vez más eficaces y perfeccionados para obtener información de orden sanitario acerca de la genética humana. Es de esperar que con el perfeccionamiento continuo de esos métodos progresen las investigaciones, por lo que conviene proseguir las actividades a ese respecto.

Entre los puntos que merecen especial atención, se han destacado en el presente informe los siguientes :

a) Se necesitan nuevas investigaciones sobre el problema de la detección de portadores de afecciones genéticas.

b) A pesar de los muchos trabajos realizados, hasta ahora hay poca información precisa sobre las tasas de mutación en el hombre. Es preciso destacar de nuevo la importancia de esos trabajos, especialmente en lo que se refiere al estudio de productos génicos bioquímicamente definidos y al posible aumento de nuevos agentes mutágenos en el medio.

c) Por lo que se refiere a la talasemia y a la anemia drepanocítica, convendría efectuar estudios piloto en poblaciones o grupos de población apropiados a fin de determinar si sería beneficioso el asesoramiento prenupcial dentro de las actividades de educación sanitaria, en el sentido indicado en la sección 9.4.

d) El Grupo ha señalado los difíciles problemas jurídicos que plantean ciertos descubrimientos y su aplicación a cuestiones tales como los trasplantes y el asesoramiento genético, y estima que pudiera ser necesario dedicar a esos problemas un examen especial.

Muchas oportunidades de obtener valiosos datos sobre la genética humana se pierden por olvidar que esos datos deben recogerse considerando la familia como unidad. Deberá hacerse todo lo posible por fomentar el acopio de datos agrupados por familias o, por lo menos, con la posibilidad de formar agrupaciones familiares. Para este fin, acaso sea necesario a menudo aplicar el procedimiento de vinculación de registros, como se indica en la sección 12.

A pesar de su eficacia, los métodos estadísticos actualmente utilizados en genética humana, especialmente en genética de las poblaciones, no aclaran por lo general los mecanismos genéticos fundamentales de afecciones que no siguen los esquemas simples de la herencia mendeliana. Especialmente para el estudio de esas afecciones conviene destacar la importancia de que se perfeccionen los procedimientos y mediciones que se emplean para observar el fenotipo de la afección, en los planos bioquímico y celular. Además de aclarar una heterogeneidad anteriormente inadvertida, esos perfeccionamientos contribuirían mucho a establecer una relación más estrecha entre el fenotipo y el genotipo y nos darían así una imagen más clara de la determinación genética de afecciones cuya transmisión hereditaria no está bien definida, y contribuirían también a descubrir nuevos métodos de tratamiento y prevención.

Todavía no han podido compararse entre sí suficientemente los diversos métodos aplicables, en particular los más recientes a base de programas de computadora. La comparación de los criterios diagnósticos de laboratorio, sometiendo los mismos datos a diferentes métodos y a diferentes investigadores que desconocen el origen de esos datos, ha resultado de gran valor en otros sectores relacionados con la salud y tan diversos entre sí como la psiquiatría y las pruebas de histocompatibilidad. Además, cuando desarrollan esa actividad los investigadores se reúnen para examinar juntos los resultados de la aplicación de diferentes métodos a los mismos datos, lo que resulta útil tanto en materia de interpretación y de opinión (por ejemplo, en problemas medicolegales o en el asesoramiento genético) como en cuestiones que requieren deducción (por ejemplo, el análisis de la segregación y del ligamiento). En este último caso, los programas podrían ser puestos a prueba con datos artificiales. El Grupo recomienda que se fomenten esos estudios.

El Grupo ha examinado la cuestión de los centros de referencia. Señala que existe el Centro Internacional de Referencia para Ordenación y Análisis de Datos de Genética Humana, que está dispuesto a recibir investigadores visitantes y a someter a cualquiera de sus programas de computadora los datos y tarjetas de control que le sean entregados conforme a sus especificaciones (Morton, 1969).

Señala el Grupo que los abundantes datos sobre las variantes genéticas en las poblaciones se hallan muy dispersos, y que sería muy ventajoso reunir esos datos en algún centro en una forma que permita su estudio mediante computadora.

Aconseja además el Grupo que se investigue la posibilidad de establecer contactos sistemáticos entre los hombres de ciencia que recogen muestras de grupos de población y los interesados en estudiar tipos determinados de variaciones, a fin de lograr la utilización óptima de esas muestras.

El Grupo se enteró con profundo pesar del fallecimiento, poco antes de la reunión, del Dr. J. Sutter, del Instituto Nacional de Estudios Demográficos de París, que había sido invitado como participante. El Dr. Sutter intervino activamente en la labor preparatoria de la reunión; su competencia técnica y sus amplios conocimientos eran muy apreciados.

REFERENCIAS

- Barral, I., Mi, M. P., Morton, N. E. y Yasuda, N. (1965) *Amer. J. hum. Genet.*, **17**, 223.
- Bodmer, W. F. y Cavalli-Sforza, L. L. (1968) *Genetics*, **59**, 565
- Cavalli-Sforza, L. L. y Bodmer, W. F. (1971) *The genetic of human populations*, San Francisco, Freeman
- Crow, J. F. y Mange, A. P. (1965) *Eugen. Quart.*, **12**, 199
- Crow, J. F. (1965) *Problems of ascertainment in the analysis of family data*. In : *Genetics and the epidemiology of chronic diseases*, Washington, US Department of Health, Education, and Welfare
- Crow, J. F. (1958) *Hum. Biol.*, **30**, 1
- Donoghue, R. P., Bias, W. B., Renwick, J. H. y McKusick, V. A. (1968) *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)*, **61**, 949
- Edwards, J. H. (1958) *Brit. J. prev. soc. Med.*, **12**, 115
- Fisher, R. A. (1918) *Trans. roy. Soc. Edinb.*, **52**, 399
- Haldane, J. B. S. (1949) *Ann. Eugen.*, **14**, 15
- Li, C. C. y Horvitz, D. G. (1953) *Amer. J. hum. Genet.*, **5**, 107
- Malécot, G. (1948) *Les mathématiques de l'hérédité*, París, Masson & Cie
- Morton, N. E. (1955) *Amer. J. hum. Genet.*, **7**, 277
- Morton, N. E. (1956) *Amer. J. hum. Genet.*, **8**, 80
- Morton, N. E. (1957) *Amer. J. hum. Genet.*, **9**, 55
- Morton, N. E., Crow, J. F. y Muller, H. J. (1956) *Proc. nat. Acad. Sci (Wash.)*, **42**, 855
- Morton, N. E. (1969) *Computer applications in genetics*, Honolulu, Univ. of Hawaii Press
- Murphy, E. A. y Mutalik, G. S. (1969) *Hum. Hered.*, **19**, 126
- Penrose, L. S. (1935) *Ann. Eugen.*, **6**, 133
- Penrose, L. S. (1946) *Ann. Eugen.*, **13**, 25
- Penrose, L. S. (1953) *Ann. Eugen.*, **18**, 120
- Renwick, J. H. (1969) *Genetic linkage in man*. En : Morton, N. E., ed., *Computer applications in Genetics*, Honolulu, University of Hawaii Press, pág. 103
- Schull, W. J. y Neel, J. V. (1965) *The effects of inbreeding on Japanese children*, Nueva York, Harper & Row
- Smith, S. M., Penrose, L. S. y Smith, C. A. B. (1961) *Mathematical tables for research workers in human genetics*, Londres, Churchill
- Wright, S. (1922) *Am. Nat.*, **61**, 330
- Wright, S. (1965) *Evolution*, **19**, 395
- Yasuda, N. (1968) *Amer. J. hum. Genet.*, **20**, 1