



Cómo entender la genética

Reimpreso de Información genética de MedlinePlus

Biblioteca Nacional de Medicina de los EE. UU.

Institutos Nacionales de la Salud

Departamento de Salud y Servicios Humanos

Índice

1	Células y ADN	1
1.1	¿Qué es una célula?	1
1.2	¿Qué es el ADN?	5
1.3	¿Qué es un gen?	7
1.4	¿Qué es un cromosoma?	9
1.5	¿Cuántos cromosomas tienen las personas?	10
1.6	¿Qué es el ADN no codificante?	11
2	Cómo funcionan los genes	13
2.1	¿Qué son las proteínas y qué es lo que hacen?	13
2.2	¿Cómo los genes dirigen la producción de proteínas?	14
2.3	¿Pueden activarse y desactivarse los genes?	16
2.4	¿Qué es la epigenética?	17
2.5	¿Cómo se dividen las células?	18
2.6	¿Cómo los genes controlan el crecimiento y la división de las células?	19
2.7	¿Cómo los genetistas indican la ubicación de un gen?	22
3	Variantes y la salud	25
3.1	¿Qué es una variante genética y cómo ocurren las variantes?	25
3.2	¿Cómo las variantes genéticas pueden afectar la salud y el desarrollo?	27
3.3	¿Todas las variantes genéticas afectan la salud y el desarrollo?	28
3.4	¿Qué tipos de variantes de genes son posibles?	30
3.5	¿Puede un cambio en el número de genes afectar la salud y el desarrollo?	36
3.6	¿Pueden los cambios en el número de cromosomas afectar la salud y el desarrollo?	37
3.7	¿Pueden cambios en la estructura de los cromosomas afectar la salud y el desarrollo?	42
3.8	¿Pueden cambios en el ADN no codificante afectar la salud y el desarrollo?	49

3.9	¿Pueden cambios en el ADN mitocondrial afectar la salud y el desarrollo?	51
3.10	¿Qué son las enfermedad complejas o multifactoriales?	52
3.11	¿Qué significa tener una predisposición genética a una enfermedad?	53
3.12	¿Cómo se involucran las variantes genéticas en la evolución?	54
3.13	¿Qué información pueden entregar las estadísticas sobre una afección genética?	55
3.14	¿Cómo se nombran las afecciones genéticas y los genes?	57
4	Herencia de condiciones genéticas	59
4.1	¿Qué significa que un trastorno parezca ser hereditario en mi familia?	59
4.2	¿Por qué es importante conocer mi historia de salud familiar?	61
4.3	¿Cuáles son las diferentes formas en las que una afección genética pueda ser heredada?	63
4.4	Si hay un trastorno genético en mi familia, ¿cuáles son las posibilidades de que mis hijos tengan la enfermedad?	73
4.5	¿Qué son la penetrancia reducida y la expresividad variable?	76
4.6	¿A qué se refieren los genetistas con anticipación?	78
4.7	¿Qué es impronta genómica y disomía uniparental?	79
4.8	¿Se heredan los trastornos cromosómicos?	81
4.9	¿Por qué algunos trastornos genéticos son más comunes en ciertos grupos étnicos?	82
4.10	¿Qué es la heredabilidad?	83
5	Genética y rasgos humanos	85
5.1	¿Las huellas dactilares están determinadas por la genética?	85
5.2	¿Está determinado el color de ojos por la genética?	87
5.3	¿Está la inteligencia determinada por la genética?	91
5.4	¿Está determinada la preferencia por la mano derecha o izquierda por la genética?	93
5.5	¿Está determinada por la genética la probabilidad de tener gemelos?	95
5.6	¿Está determinada por la genética la textura del cabello?	97
5.7	¿Está determinado por la genética el color del cabello?	99
5.8	¿Está determinada la altura por la genética?	102
5.9	¿Están determinados los lunares por la genética?	104
5.10	¿Están determinados por la genética los hoyuelos de las mejillas?	106

5.11	¿Está determinado por la genética el rendimiento deportivo?	107
5.12	¿Está determinada la longevidad por la genética?	110
5.13	¿Está determinado por la genética el temperamento?	113
6	Consulta genética	115
6.1	¿Qué es una consulta genética?	115
6.2	¿Por qué alguien podría tener una consulta genética?	116
6.3	¿Qué ocurre durante una consulta genética?	117
6.4	¿Cómo puedo encontrar un especialista en genética en mi área?	118
6.5	¿Qué es el pronóstico de una enfermedad genética?	119
6.6	¿Cómo se diagnostican las enfermedades genéticas?	121
6.7	¿Cómo se tratan o manejan los trastornos genéticos?	123
7	Pruebas genéticas	125
7.1	¿Qué es una prueba genética?	125
7.2	¿Cuáles son los diferentes tipos de pruebas genéticas?	126
7.3	¿Cuáles son los usos de las pruebas genéticas?	129
7.4	¿Cómo se realizan las pruebas genéticas?	131
7.5	¿Qué es el consentimiento informado?	132
7.6	¿Cómo puedo estar seguro de que una prueba genética es válida y útil?	134
7.7	¿Qué significan los resultados de las pruebas genéticas?	135
7.8	¿Cuál es el costo de las pruebas genéticas y cuánto tiempo tardan los resultados?	137
7.9	¿Cubren los seguros médicos los costos de las pruebas genéticas?	138
7.10	¿Cuáles son los beneficios de las pruebas genéticas?	139
7.11	¿Cuáles son los riesgos y las limitaciones de las pruebas genéticas?	140
7.12	¿Qué es la discriminación genética?	141
7.13	¿Se pueden patentar los genes?	142
7.14	¿En qué se diferencian las pruebas genéticas de detección de las pruebas genéticas de diagnóstico?	143
7.15	¿En qué se diferencian las pruebas genéticas en un entorno de investigación de las pruebas genéticas clínicas?	145
7.16	¿Qué es la secuenciación completa del exoma y la secuenciación completa del genoma?	146
7.17	¿Qué son los hallazgos secundarios de las pruebas genéticas?	148

7.18	¿Qué son las pruebas prenatales no invasivas y qué trastornos pueden detectar?	150
7.19	¿Qué es el ADN tumoral circulante y cómo se usa para diagnosticar y tratar el cáncer?	153
8	Pruebas genéticas directas para el consumidor	155
8.1	¿Qué son las pruebas genéticas directas para el consumidor?	155
8.2	¿Qué tipos de pruebas genéticas directas para el consumidor están disponibles?	156
8.3	¿Qué son las pruebas de ascendencia genética?	158
8.4	¿Cuáles son los beneficios y riesgos de las pruebas genéticas directas para el consumidor?	160
8.5	¿Cómo elijo una compañía de pruebas genéticas?	162
8.6	¿Cómo se realizan las pruebas genéticas directas para el consumidor?	163
8.7	¿Cuánto cuestan las pruebas genéticas directas para el consumidor y las cubre el seguro médico?	164
8.8	¿Qué significan los resultados de las pruebas genéticas directas para el consumidor?	165
8.9	¿Qué me pueden indicar los datos primarios de las pruebas directas para el consumidor?	167
8.10	¿Puede una prueba genética directa para el consumidor decir si tendré cáncer?	168
8.11	¿Puede una prueba genética directa para el consumidor decir si tendré Alzheimer?	170
8.12	¿Qué significa tener ADN neandertal o denisovano?	172
8.13	¿Cómo protegen la privacidad de sus clientes los proveedores de pruebas genéticas directas para el consumidor?	174
8.14	¿Pueden los resultados de mi prueba genética directa para el consumidor afectar mi capacidad para obtener seguro médico?	176
9	Terapia genética y otros avances médicos	177
9.1	¿Qué es la terapia genética?	177
9.2	¿Cómo funciona la terapia genética?	179
9.3	¿Es segura la terapia genética?	183
9.4	¿Cuáles son los asuntos éticos que rodean a la terapia genética?	185
9.5	¿Hay terapia genética disponible para tratar mi trastorno?	186
9.6	¿Qué es la terapia de células T con CAR, terapia ARN y otras terapias	

genéticas?	187
9.7 ¿Qué son las vacunas ARNm y cómo funcionan?	189
10 Investigación genómica	192
10.1 ¿Qué son los polimorfismos de nucleótido único (SNP)?	192
10.2 ¿Qué son los polimorfismos de nucleótido único (SNP)?	193
10.3 ¿Qué es la farmacogenómica?	194
10.4 ¿Qué son la edición del genoma y CRISPR-Cas9?	195
11 Medicina de precisión	197
11.1 ¿Qué es la medicina de precisión?	197
11.2 ¿Cuál es la diferencia entre medicina de precisión y medicina personalizada? ¿Qué hay acerca de farmacogenómica?	198
11.3 ¿Qué es la Iniciativa de Medicina de Precisión?	199
11.4 ¿Cuáles son algunos beneficios potenciales de la medicina de precisión y de la Iniciativa de Medicina de Precisión?	200
11.5 ¿Cuáles son algunos retos que enfrenta la medicina de precisión y la Iniciativa de Medicina de Precisión?	201

1

Células y ADN

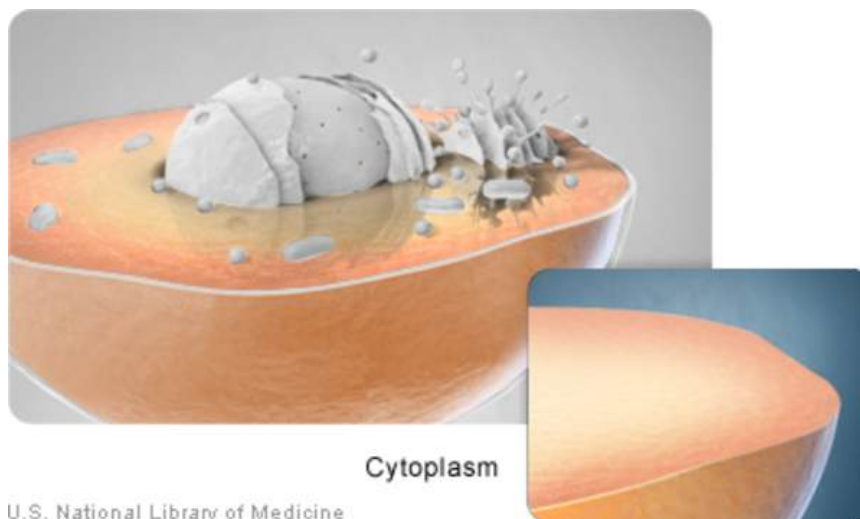
1.1 ¿Qué es una célula?

La célula es el componente básico de todos los seres vivos. El cuerpo humano está compuesto por billones de células. Le brindan estructura al cuerpo, absorben los nutrientes de los alimentos, convierten estos nutrientes en energía y realizan funciones especializadas. Las células también contienen el material hereditario del organismo y pueden hacer copias de sí mismas.

Las células constan de muchas partes, cada una con una función diferente. Algunas de estas partes, llamadas orgánulos, son estructuras especializadas que realizan ciertas tareas dentro de la célula. Las células humanas contienen las siguientes partes principales:

Citoplasma

Dentro de las células, el citoplasma (Figura 1.1) está formado por un líquido gelatinoso (llamado citosol) y otras estructuras que rodean el núcleo.



U.S. National Library of Medicine

FIGURA 1.1: Citoplasma (Cytoplasm)

Citoesqueleto

El citoesqueleto es una red de fibras largas que forman el marco estructural de la célula. El citoesqueleto tiene varias funciones críticas, incluyendo determinar la forma celular, participar en la división celular y permitir que las células se muevan. También brinda un sistema similar a una vía que dirige el movimiento de orgánulos y otras sustancias dentro de las células.

Retículo endoplásmico

Este orgánulo ayuda a procesar las moléculas creadas por la célula. Además, el retículo endoplásmico (Figura 1.2) transporta estas moléculas a sus destinos específicos, ya sea dentro o fuera de la célula.

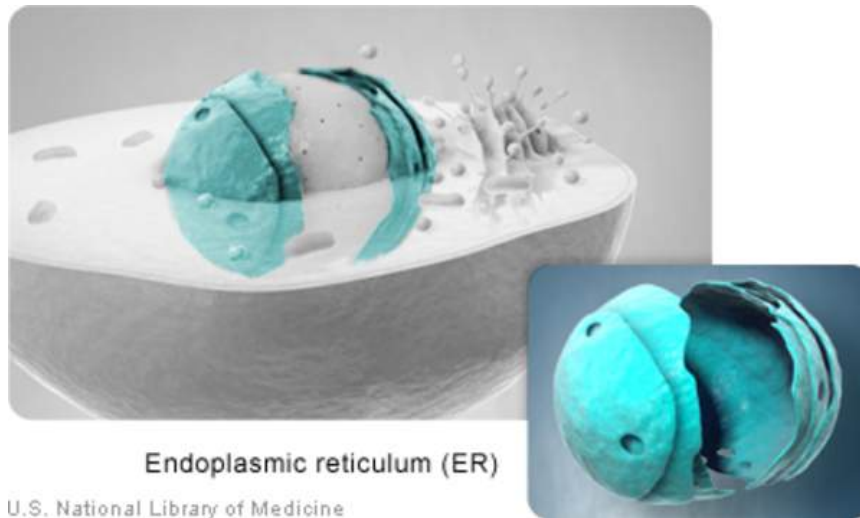


FIGURA 1.2: Retículo endoplásmico (Endoplasmic reticulum ER)

Aparato de Golgi

El aparato de Golgi (Figura 1.3) empaqueta las moléculas procesadas por el retículo endoplásmico para ser transportadas fuera de la célula.

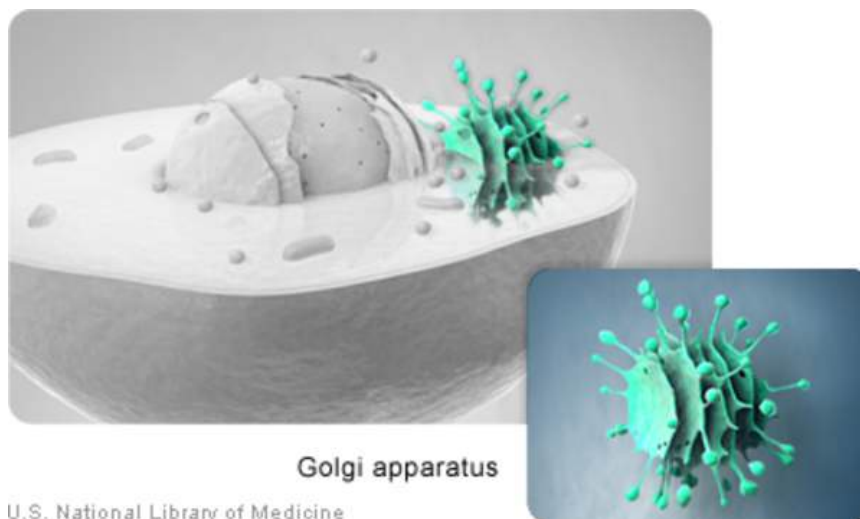
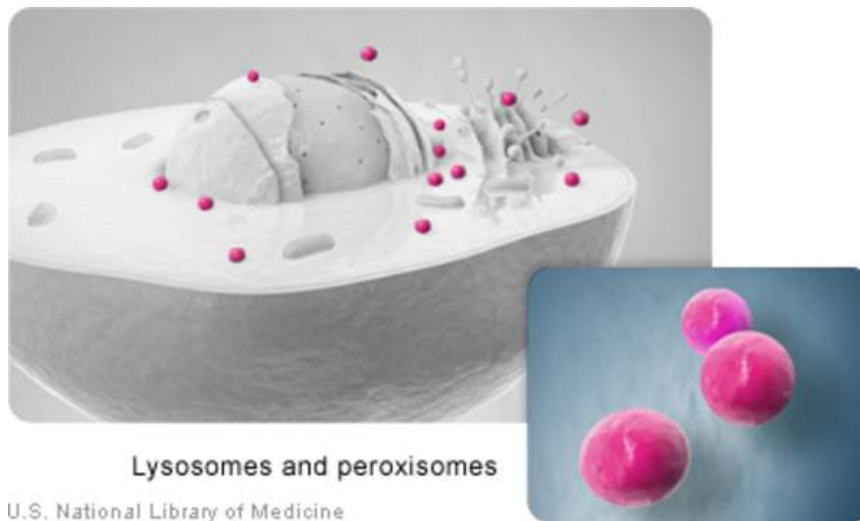


FIGURA 1.3: Aparato de Golgi (Golgi apparatus)

Lisosomas y peroxisomas

Estos orgánulos (Figura 1.4) son el centro de reciclaje de la célula. Digieren bacterias extrañas que invaden la célula, eliminan las sustancias tóxicas y reciclan sus

componentes celulares gastados.



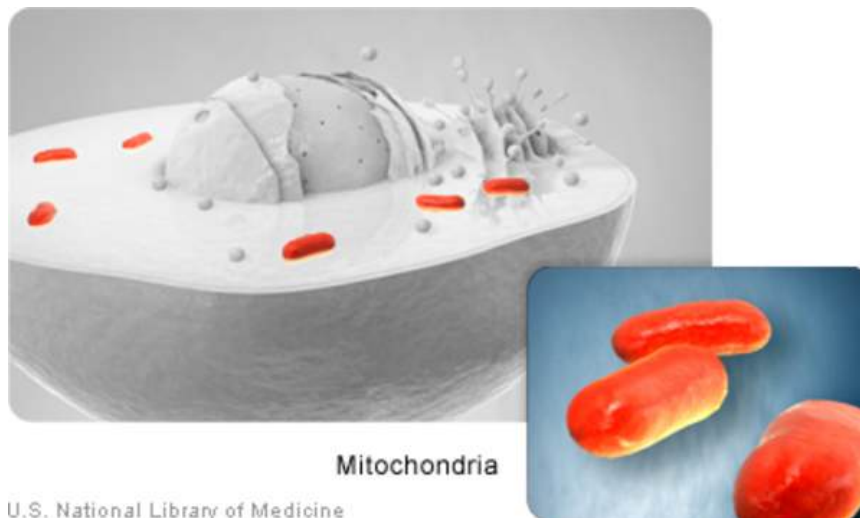
Lysosomes and peroxisomes

U.S. National Library of Medicine

FIGURA 1.4: Lisosomas y peroxisomas (Lysosomes and peroxisomes)

Mitocondrias

Las mitocondrias (Figura 1.5) son orgánulos complejos que convierten la energía de los alimentos para que la célula la pueda usar. Tienen su propio material genético, separado del ADN del núcleo, y pueden hacer copias de sí mismas.



Mitochondria

U.S. National Library of Medicine

FIGURA 1.5: Mitocondrias (Mitochondria)

Núcleo

El núcleo sirve como centro de comando de la célula, enviando instrucciones a la célula para que crezca, madure, se divida o muera. También alberga ADN (ácido desoxirribonucleico), el material hereditario de la célula. El núcleo está rodeado por una

membrana llamada envoltura nuclear, la que protege el ADN y separa el núcleo del resto de la célula.

Membrana celular

La membrana celular (Figura 1.6) (o membrana citoplasmática) es el revestimiento exterior de la célula. Separa la célula de su entorno y permite que los materiales entren y salgan de ella.

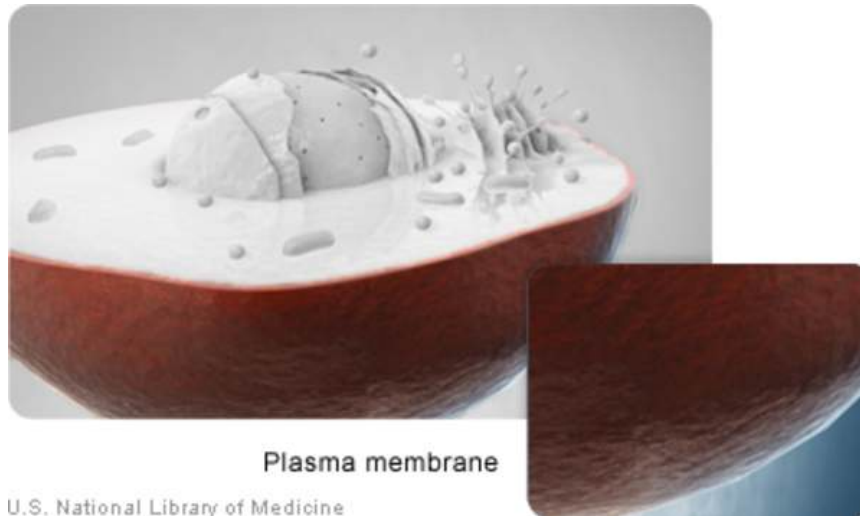


FIGURA 1.6: Membrana celular (Plasma membrane)

Ribosomas

Los ribosomas (Figura 1.7) son orgánulos que procesan las instrucciones genéticas de la célula para crear proteínas. Estos orgánulos pueden flotar libremente en el citoplasma o estar conectados al retículo endoplásmico (ver arriba).

1.2 ¿Qué es el ADN?

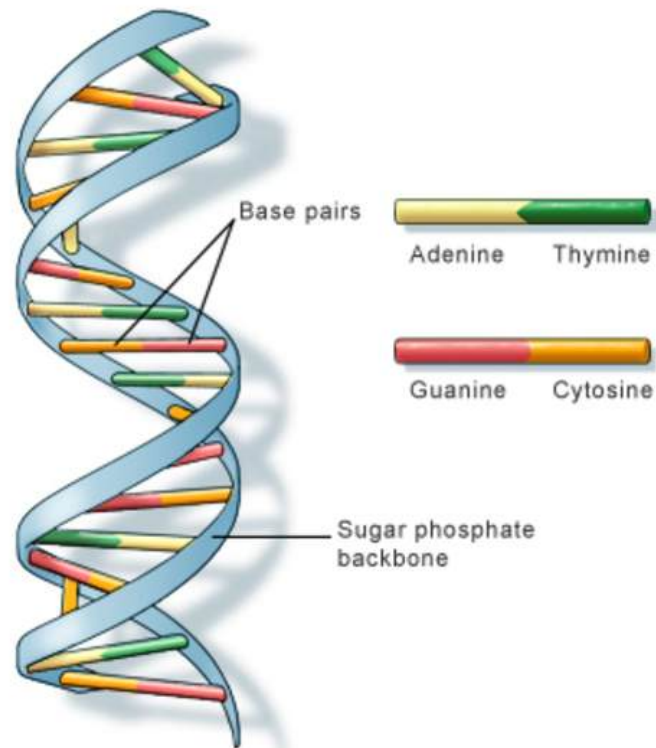
El ADN, o ácido desoxirribonucleico, es el material que contiene la información hereditaria en los humanos y casi todos los demás organismos. Casi todas las células del cuerpo de una persona tienen el mismo ADN. La mayor parte del ADN se encuentra en el núcleo celular (o ADN nuclear), pero también se puede encontrar una pequeña cantidad de ADN en las mitocondrias (ADN mitocondrial o ADNmt). Las mitocondrias (Figura 1.5) son estructuras dentro de las células que convierten la energía de los alimentos para que las células la puedan utilizar.

La información en el ADN se almacena como un código compuesto por cuatro bases químicas, adenina (A), guanina (G), citosina (C) y timina (T). El ADN humano consta de unos 3 mil millones de bases, y más del 99 por ciento de esas bases son iguales en todas las personas. El orden o secuencia de estas bases determina la información disponible para construir y mantener un organismo, similar a la forma en que las letras del alfabeto aparecen en un cierto orden para formar palabras y oraciones.

Las bases de ADN se emparejan entre sí, adenina (A) con timina (T) y citosina (C) con guanina (G); para formar unidades llamadas pares de bases. Cada base también está unida a una molécula de azúcar y una molécula de fosfato. Juntos (una base, un azúcar y un fosfato) se llaman nucleótidos. Los nucleótidos están dispuestos en dos hebras largas que forman una espiral llamada doble hélice. La estructura de la doble hélice es algo parecido a una escalera, los pares de bases forman los peldaños de la escalera y las moléculas de azúcar y fosfato son sus pasamanos.

Una propiedad importante del ADN es que puede replicarse o hacer copias de sí mismo. Cada hebra de ADN en la doble hélice puede servir como patrón para duplicar la secuencia de bases. Esto es fundamental cuando las células se dividen, porque cada nueva célula necesita tener una copia exacta del ADN presente en la célula antigua.

El ADN es una doble hélice formada por pares de bases unidos a un esqueleto de azúcar-fosfato. (Figura 1.8)



U.S. National Library of Medicine

FIGURA 1.8: El ADN está formado por pares de bases y una columna vertebral de fosfato de azúcar. Par de bases (Base pairs); Adenina (Adenine); Timina (Thymine); Guanina (Guanine); Citosina (Cytosine); Esqueleto de fosfato de azúcar (Sugar phosphate backbone)

1.3 ¿Qué es un gen?

Un gen es la unidad física y funcional básica de la herencia. Los genes están formados por ADN. Algunos genes actúan como instrucciones para producir moléculas llamadas proteínas, las cuales son necesarias para que el cuerpo pueda funcionar. Sin embargo, muchos genes no codifican proteínas, sino que ayudan a controlar otros genes.

La información en el ADN se codifica en bloques de construcción genéticos llamados pares de bases. En humanos, los genes varían en tamaño, desde unos pocos cientos de pares de ADN hasta más de dos millones de pares de bases. Entre 1990 y 2003, un esfuerzo de investigación llamado Proyecto del Genoma Humano trabajó para secuenciar todo el ADN humano (conocido como genoma humano). El proyecto estimó que los humanos tienen entre 20,000 y 25,000 genes que brindan instrucciones para producir proteínas. Estudios posteriores buscaron aprovechar el trabajo del Proyecto del Genoma Humano y brindaron detalles adicionales sobre la secuencia del genoma. Ahora sabemos que el genoma humano contiene 19,900 genes que se usan para producir proteínas.

Generalmente, las personas tienen dos copias de cada gen, una heredada de cada padre. La mayoría de los genes son los mismos en todas las personas, pero un número pequeño de genes (menos del 1 por ciento del total) son ligeramente diferentes entre las personas. Formas del mismo gen con pequeñas diferencias en sus secuencias de bases de ADN son denominadas alelos. Estas pequeñas diferencias contribuyen a los rasgos físicos únicos de cada persona.

Los científicos hacen un seguimiento de los genes dándoles nombres únicos. Debido a que los nombres de los genes pueden ser largos, también se les asignan símbolos, que son combinaciones cortas de letras (y a veces números) que representan una versión abreviada del nombre de un gen. Por ejemplo, un gen en el cromosoma 7 que se ha relacionado con la fibrosis quística se conoce como regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística, y su símbolo es *CFTR*.

Los genes están formados por ADN. Cada cromosoma contiene muchos genes. (Figura 1.9)

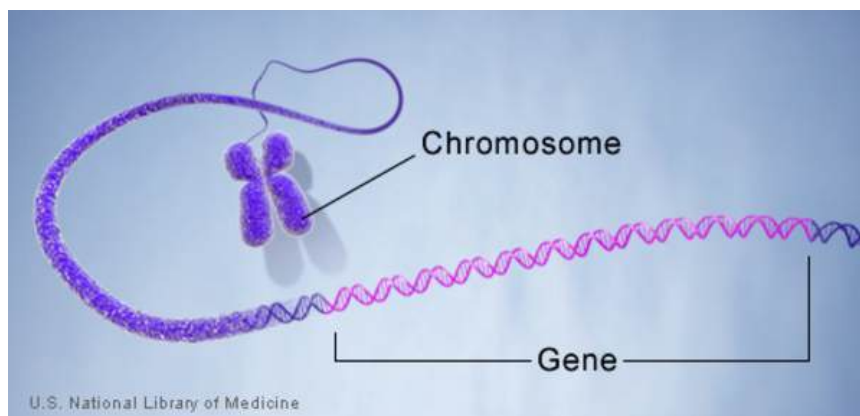


FIGURA 1.9: Un gen está marcado a lo largo de un cromosoma.
Cromosoma (Chromosome); Gen (Gene)

Para más información sobre los genes:

El Instituto Nacional de Investigación del Genoma Humano (NHGRI): Introducción a la genómica (<https://www.genome.gov/es/About-Genomics/Introduccion-a-la-genomica>)

1.4 ¿Qué es un cromosoma?

En el núcleo de cada célula, la molécula de ADN está empaquetada en estructuras en forma de hebra llamadas cromosomas. Cada cromosoma está formado por ADN enrollado muchas veces fuertemente alrededor de proteínas llamadas histonas, las que sostienen su estructura.

Cuando la célula no se está dividiendo, los cromosomas no son visibles en el núcleo de la célula, ni siquiera bajo un microscopio. Sin embargo, durante la división celular el ADN que forma los cromosomas se vuelve más compacto, lo que lo hace visible bajo un microscopio. La mayor parte de lo que saben los investigadores sobre los cromosomas se conoció observándolos durante la división celular.

Cada cromosoma tiene un punto estrecho llamado centrómero, que divide el cromosoma en dos secciones o “brazos”. El brazo corto del cromosoma se llama “brazo P”. El brazo largo del cromosoma se conoce como “brazo Q”. La ubicación del centrómero en cada cromosoma le entrega su forma característica y puede usarse para ayudar a describir la ubicación de genes específicos.

Las proteínas de ADN e histonas están empaquetadas en estructuras llamadas cromosomas. (Figura 1.10)

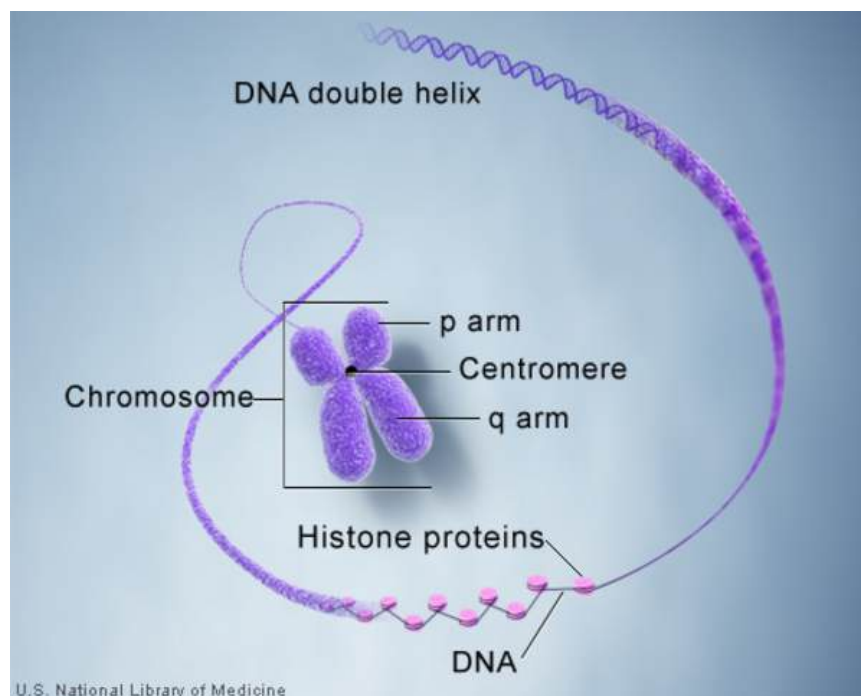


FIGURA 1.10: Los cromosomas tienen un brazo p, un brazo q y un centrómero. Están formados por ADN envuelto alrededor de histonas, un tipo de proteína. ADN de doble hélice (DNA double helix); Cromosoma (Chromosome); Brazo P (P arm); Brazo Q (Q arm); Centrómero (Centromere); Proteínas histonas (Histone proteins); ADN (DNA)

1.5 ¿Cuántos cromosomas tienen las personas?

En los seres humanos, normalmente cada célula contiene 23 pares de cromosomas, para un total de 46. Veintidós de estos pares, llamados autosomas, tienen el mismo aspecto tanto en hombres como en mujeres. El par 23, o los cromosomas sexuales, son diferentes entre hombres y mujeres. Las mujeres tienen dos copias del cromosoma X, mientras que los hombres tienen un cromosoma X y uno Y.

Los 22 autosomas están numerados por tamaño. Los otros dos cromosomas, X e Y, son cromosomas sexuales. Esta imagen de los cromosomas humanos alineados en pares se llama cariotipo. (Figura 1.11)

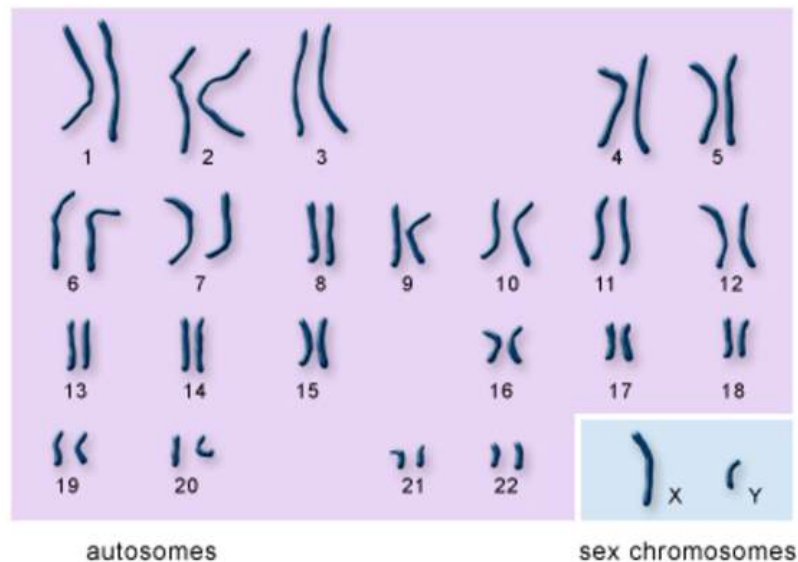


FIGURA 1.11: Un cariotipo masculino normal con 22 autosomas, un cromosoma X y un cromosoma Y. Autosomas (Autosomes); Cromosomas sexuales (Sex chromosomes)

1.6 ¿Qué es el ADN no codificante?

Solo alrededor del 1 por ciento del ADN está formado por genes que codifican proteínas, el otro 99 por ciento no codifica. El ADN no codificante no entrega instrucciones para producir proteínas. En el pasado, los científicos pensaban que el ADN no codificante era “basura” y no tenía un propósito conocido. Sin embargo, cada vez está más claro que al menos una parte sirve a la función integral de las células, particularmente el control de la actividad genética. Por ejemplo, el ADN no codificante contiene secuencias que actúan como elementos reguladores, los que determinan cuándo y dónde se activan y desactivan los genes. Estos elementos establecen sitios para que proteínas especializadas (llamadas factores de transcripción) se unan (se junten) y activen o repriman el proceso por el cual la información de los genes se convierte en proteínas (o transcripción). El ADN no codificante contiene muchos tipos de elementos reguladores:

- Los promotores proveen sitios de unión para la maquinaria proteica que lleva a cabo el proceso de transcripción. En general, los promotores se ubican justo antes del gen en la cadena de ADN
- Los potenciadores entregan sitios de unión para proteínas que ayudan a activar la transcripción. Los potenciadores se pueden ubicar en la cadena de ADN antes o después del gen que controlan, a veces muy lejos
- Los silenciadores proporcionan sitios de unión para proteínas que reprimen la transcripción. Al igual que los potenciadores, los silenciadores se pueden encontrar antes o después del gen que controlan y pueden estar a cierta distancia en la cadena de ADN
- Los aisladores proveen sitios de unión para proteínas que controlan la transcripción de varias formas. Algunos evitan que los potenciadores ayuden en la transcripción (aislantes bloqueadores de potenciadores). Otros previenen cambios estructurales en el ADN que reprimen la actividad genética (aislantes de barrera). Algunos aislantes pueden funcionar tanto como bloqueadores de potenciadores y como barrera.

Otras regiones de ADN no codificante entregan instrucciones para la formación de ciertos tipos de moléculas de ARN. El ARN es un primo químico del ADN. Ejemplos de moléculas de ARN especializadas producidas a partir de ADN no codificante incluyen ARN de transferencia (ARNt) y ARN ribosómico o ribosomal (ARNr), que ayudan a ensamblar los bloques de construcción de proteínas (aminoácidos) en una cadena que forma una proteína; microARN (miARN), que son longitudes cortas de ARN que bloquean el proceso de producción de proteínas; y ARN largos no codificantes (ARNlnc), que son longitudes más largas de ARN que tienen diversas funciones en la regulación de la actividad génica.

Algunos elementos estructurales de los cromosomas también forman parte del ADN no codificante. Por ejemplo, las secuencias repetidas de ADN no codificantes en los extremos de los cromosomas forman telómeros. Los telómeros protegen los extremos de los cromosomas para que no se degraden durante la copia de material genético. Las secuencias repetitivas de ADN no codificantes también forman ADN satélite, que es

parte de otros elementos estructurales. El ADN satélite es la base del centrómero, que es el punto estrecho en forma de X del par de cromosomas. El ADN satélite también forma heterocromatina, un ADN densamente empaquetado que es importante para controlar la actividad genética y mantener la estructura de los cromosomas.

Algunas regiones de ADN no codificantes, llamadas intrones, se encuentran dentro de los genes que codifican proteínas, pero se eliminan antes de que se produzca una proteína. Los elementos reguladores, como los potenciadores, se pueden ubicar en un intrón. Otras regiones no codificantes se encuentran entre genes y se conocen como regiones intergénicas.

La identidad de los elementos reguladores y otras regiones funcionales en el ADN no codificante no se conocen completamente. Los investigadores están trabajando para comprender la ubicación y la función de estos componentes genéticos.

Artículos de revistas científicas para lectura adicional (en inglés)

Maston GA, Evans SK, Green MR. Transcriptional regulatory elements in the human genome. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2006;7:29-59. Review. PubMed: 16719718.

ENCODE Project Consortium. An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome. *Nature.* 2012 Sep 6;489(7414):57-74. doi: 10.1038/nature11247. PubMed: 22955616; Free full text available from PubMed Central: PMC3439153.

Plank JL, Dean A. Enhancer function: mechanistic and genome-wide insights come together. *Mol Cell.* 2014 Jul 3;55(1):5-14. doi: 10.1016/j.molcel.2014.06.015. Review. PubMed: 24996062.

2

Cómo funcionan los genes

2.1 ¿Qué son las proteínas y qué es lo que hacen?

Las proteínas son moléculas grandes y complejas que desempeñan muchas funciones críticas en el cuerpo. Realizan la mayor parte del trabajo en las células y son necesarias para la estructura, función y regulación de los tejidos y órganos del cuerpo.

Las proteínas están formadas por cientos o miles de unidades más pequeñas llamadas aminoácidos, que se unen entre sí en largas cadenas. Hay 20 tipos diferentes de aminoácidos que se pueden combinar para formar una proteína. La secuencia de aminoácidos determina la estructura tridimensional única de cada proteína y su función específica.

Las proteínas se pueden describir según su amplia gama de funciones en el cuerpo:

Anticuerpo. Los anticuerpos se unen a partículas extrañas específicas, como virus y bacterias, para ayudar a proteger el cuerpo.

Example: Inmunoglobulina G (IgG) (Figura 2.1)

Enzima. Las enzimas llevan a cabo casi todas las miles de reacciones químicas que ocurren en las células. También ayudan con la formación de nuevas moléculas leyendo la información genética almacenada en el ADN.

Example: Fenilalanina hidroxilasa (Figura 2.2)

Mensajera. Al igual que algunos tipos de hormonas, las proteínas mensajeras transmiten señales para coordinar procesos biológicos entre diferentes células, tejidos y órganos.

Example: Hormona del crecimiento (Figura 2.3)

Estructural. Estas proteínas brindan estructura y soporte a las células. A mayor escala, también permiten que el cuerpo se mueva.

Example: Actina (Figura 2.4)

Transporte/almacenamiento. Estas proteínas se unen y transportan átomos y moléculas pequeñas dentro de las células y por todo el cuerpo.

Example: Ferritina (Figura 2.5)

2.2 ¿Cómo los genes dirigen la producción de proteínas?

La mayoría de los genes contienen la información necesaria para producir moléculas funcionales llamadas proteínas (algunos genes producen otras moléculas que ayudan a la célula a ensamblar proteínas). El viaje de gen a proteína es complejo y está estrictamente controlado dentro de cada célula. Consta de dos pasos principales, transcripción y traslación. Juntas, la transcripción y la traslación se conocen como expresión génica.

Durante el proceso de transcripción, la información almacenada en el ADN de un gen se transfiere a una molécula similar llamada ARN (ácido ribonucleico) en el núcleo celular. Tanto el ARN como el ADN están formados por una cadena de bases de nucleótidos, pero tienen propiedades químicas levemente diferentes. El tipo de ARN que contiene la información para producir una proteína se llama ARN mensajero (ARNm) porque transporta la información, o el mensaje, desde el ADN fuera del núcleo hasta el citoplasma.

La traslación, el segundo paso para pasar de un gen a una proteína, ocurre en el citoplasma. El ARNm interactúa con un complejo especializado llamado ribosoma, que “lee” la secuencia de bases de ARNm. Cada secuencia de tres bases, llamada codón, generalmente codifica un aminoácido en particular (los aminoácidos son los componentes básicos de las proteínas). Un tipo de ARN llamado ARN de transferencia (ARNt) ensambla la proteína, un aminoácido a la vez. El ensamblaje de proteínas continúa hasta que el ribosoma encuentra un codón de “parada”, una secuencia de tres bases que no codifica un aminoácido.

El flujo de información del ADN al ARN y a las proteínas es uno de los principios fundamentales de la biología molecular. Es tan importante que en ocasiones se le llama el “dogma central”.

A través de los procesos de transcripción y traslación, la información de los genes se utiliza para producir proteínas. (Figura 2.6)

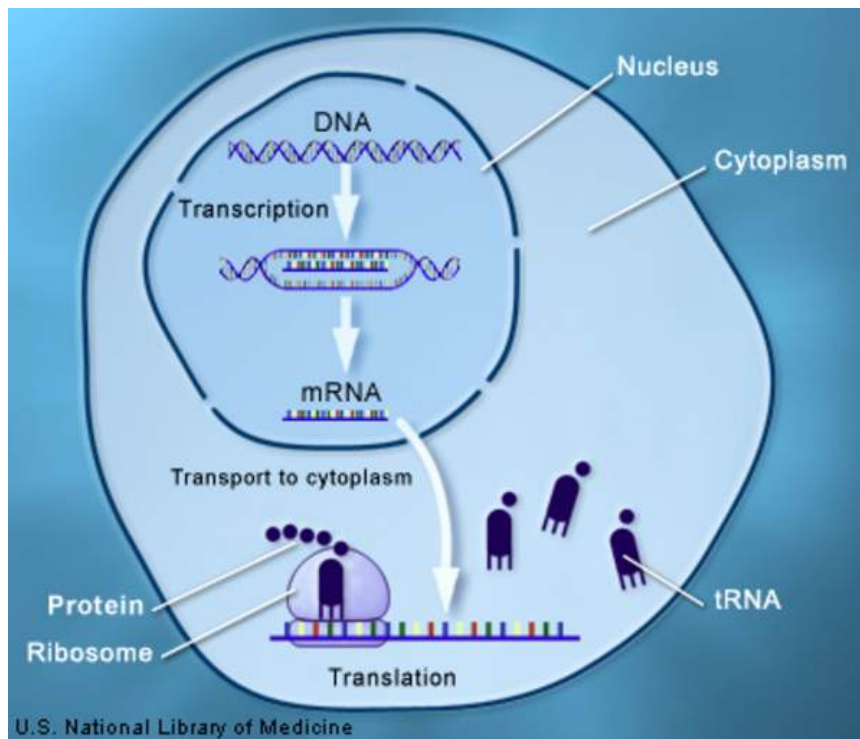


FIGURA 2.6: El ADN se transcribe en ARNm, que se transporta al citoplasma celular y se traduce en una proteína. ADN (DNA); Transcripción (Transcription); ARNm (mRNA); Transporte al citoplasma (Transport to cytoplasm); Traducción (Translation); Proteína (Protein); Ribosoma (Ribosome); RNAt (tRNA); Citoplasma (Cytoplasm); Núcleo (Nucleus)

2.3 ¿Pueden activarse y desactivarse los genes?

Cada célula expresa, o activa, solo una fracción de sus genes. El resto de los genes se reprime o apaga. El proceso de activación y desactivación de genes se conoce como regulación genética. Esta es una parte importante del desarrollo normal. Los genes se activan y desactivan, o se encienden y se apagan, en diferentes patrones durante el desarrollo para lograr que una célula cerebral se vea y actúe de manera diferente a una célula del hígado o una célula muscular, por ejemplo. La regulación genética también permite que las células reaccionen rápidamente a los cambios en sus entornos. Aunque sabemos que la regulación de los genes es fundamental para la vida, este complejo proceso aún no se comprende por completo.

La regulación genética puede ocurrir en cualquier momento durante la expresión de un gen, pero es más común que ocurra en el nivel de transcripción (cuando la información en el ADN de un gen se transfiere al ARN mensajero, o ARNm). Las señales del entorno o de otras células activan proteínas llamadas factores de transcripción. Estas proteínas se unen a regiones reguladoras de un gen y aumentan o disminuyen el nivel de transcripción. Al controlar el nivel de transcripción, este proceso puede determinar la cantidad de producto proteico que elabora un gen en un momento dado.

2.4 ¿Qué es la epigenética?

Las modificaciones del ADN que no cambian la secuencia de ADN pueden afectar la actividad genética. Los compuestos químicos que se agregan a genes individuales pueden regular su actividad. Estas modificaciones se conocen como cambios epigenéticos. El epigenoma comprende todos los compuestos químicos que se han agregado a la totalidad del ADN (genoma) como una forma de regular la actividad (expresión) de todos los genes dentro del genoma. Los compuestos químicos del epigenoma no son parte de la secuencia del ADN, pero están en el ADN o unidos a él (“epi” significa por encima en griego). Estas modificaciones epigenéticas permanecen a medida que las células se dividen y, en algunos casos, pueden heredarse de generación en generación. Las influencias del ambiente, como la dieta de una persona y su exposición a contaminantes, también pueden afectar el epigenoma.

Los cambios epigenéticos pueden ayudar a determinar si los genes están activados o desactivados y pueden influir en la producción de proteínas de ciertas células, asegurando que solo se produzcan las proteínas necesarias. Por ejemplo, las proteínas que promueven el crecimiento de los huesos no se producen en las células musculares. Los patrones de modificación epigenética varían entre individuos, diferentes tejidos en un individuo e incluso diferentes células.

Un tipo común de modificación epigenética se conoce como metilación del ADN. Esta implica unir a segmentos de ADN moléculas pequeñas llamadas grupos metilo, cada una de las cuales consta de un átomo de carbono y tres átomos de hidrógeno. Cuando se agregan grupos metilos a un gen en particular, ese gen se desactiva o apaga, y no se produce ninguna proteína a partir de él.

Dado que los errores en el proceso epigenético, como modificar el gen incorrecto o no agregar un compuesto a un gen, pueden provocar una actividad o inactividad genética anormal, se pueden causar trastornos genéticos. Se ha descubierto que las afecciones que incluyen cánceres, trastornos metabólicos y trastornos degenerativos están relacionadas con errores epigenéticos.

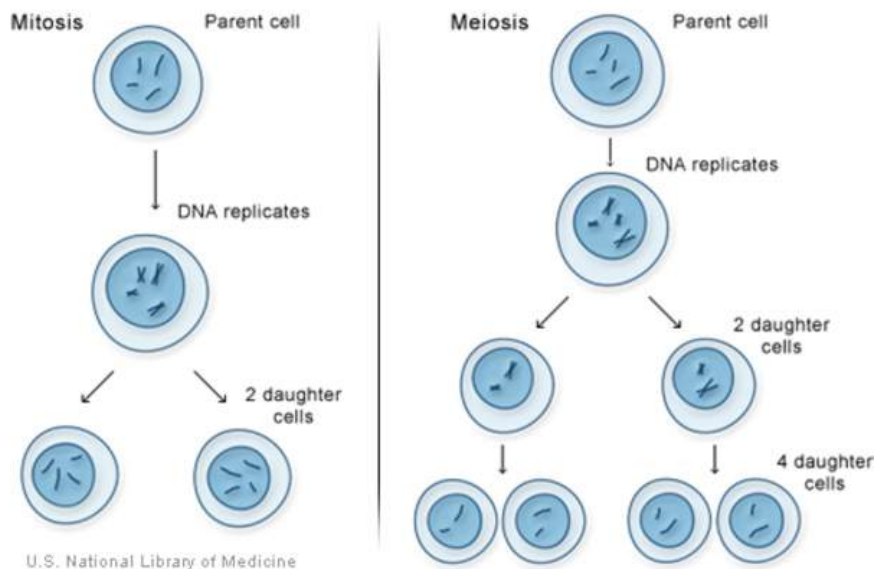
Los científicos continúan explorando la relación entre el genoma y los compuestos químicos que lo modifican. En particular, están estudiando el efecto que tienen las modificaciones en la función genética, la producción de proteínas y la salud humana.

2.5 ¿Cómo se dividen las células?

Existen dos tipos de división celular, mitosis y meiosis. Cuando las personas hablan sobre “división celular”, la mayoría de las veces se refieren a la mitosis, el proceso de producción de nuevas células del cuerpo. La meiosis es el tipo de división celular que crea óvulos y espermatozoides. La mitosis es un proceso fundamental para la vida. Durante la mitosis, una célula duplica todo su contenido, incluyendo sus cromosomas, y se divide para formar dos células hijas idénticas. Debido a lo crítico de este proceso, los pasos de la mitosis son controlados cuidadosamente por varios genes. Cuando la mitosis no se regula adecuadamente, pueden producirse problemas de salud como el cáncer.

El otro tipo de división celular, la meiosis, asegura que los humanos tengan el mismo número de cromosomas en cada generación. Es un proceso de dos pasos que reduce el número de cromosomas a la mitad, de 46 a 23, para formar espermatozoides y óvulos. Cuando los espermatozoides y los óvulos se unen en la concepción, cada uno aporta 23 cromosomas, por lo que el embrión resultante tendrá los 46 habituales. La meiosis también permite la variación genética a través de un proceso de mezcla de ADN mientras las células se dividen.

Mitosis y meiosis, los dos tipos de división celular. (Figura 2.7)



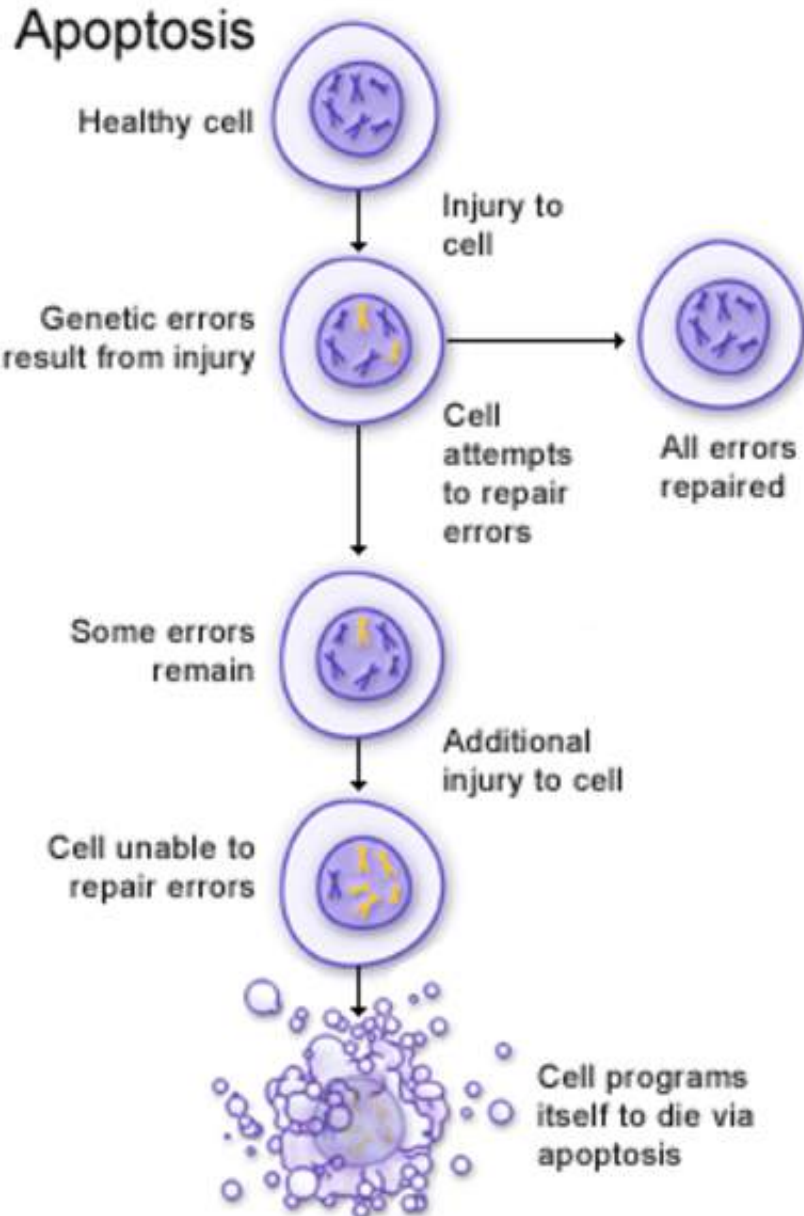
FIGUR

A 2.7: Los procesos de división celular de la mitosis y la meiosis. Mitosis (Mitosis); Célula progenitora (Parent cell); ADN se replica (DNA replicates); 2 células hijas (2 daughter cells); Meiosis (Meiosis); 4 células hijas (4 daughter cells)

2.6 ¿Cómo los genes controlan el crecimiento y la división de las células?

Una variedad de genes están involucrados en el control del crecimiento y división celular. El ciclo celular es la forma en que la célula se replica a sí misma de manera organizada, paso a paso. La estricta regulación de este proceso garantiza que el ADN de una célula en división se copie adecuadamente, que repare cualquier error en el ADN y que cada célula hija reciba un conjunto completo de cromosomas. El ciclo tiene puntos de control (también llamados puntos de restricción), que permiten que ciertos genes busquen problemas y detengan el ciclo para realizar reparaciones si algo sale mal.

Si una célula tiene un error en su ADN que no se puede reparar, puede sufrir una muerte celular programada (apoptosis (Figura 2.8)). Este es un proceso común a lo largo de la vida que ayuda al cuerpo a deshacerse de las células que no necesita. Las células que sufren apoptosis se rompen (Figura 2.9) y son recicladas por un tipo de glóbulo blanco llamado macrófago. La apoptosis protege al cuerpo al eliminar las células dañadas genéticamente que podrían provocar cáncer, y juega un papel importante en el desarrollo del embrión y el mantenimiento de los tejidos adultos.



U.S. National Library of Medicine

FIGURA 2.8: Apoptosis (Apoptosis);Célula sana (Healthy cell);Lesión de la célula (Injury to cell);Errores genéticos, consecuencia de una lesión (Genetic errors result from injury);La célula intenta reparar los errores (Cell attempts to repair errors);Los errores son reparados (All errors repaired); Algunos errores permanecen (Some errors remain);Lesión adicional a la célula (Additional injury to cell);La célula no puede reparar los errores (Cell unable to repair errors);La célula se auto-programa para morir por apoptosis (Cell programs itself to die via apoptosis)

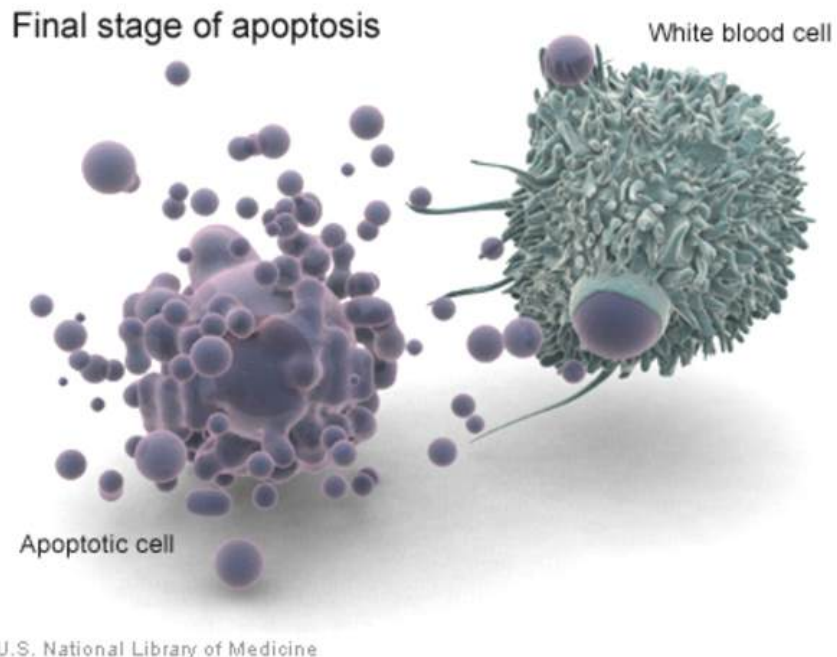


FIGURA 2.9: Última etapa de apoptosis (Final stage of apoptosis); Glóbulo blanco (White blood cell); Célula apoptótica (Apoptotic cell)

El cáncer es el resultado de una interrupción de la regulación normal del ciclo celular. Cuando el ciclo avanza sin control, las células pueden dividirse sin orden y acumular defectos genéticos que pueden conducir a un tumor canceroso (Figura 2.10).

2.7 ¿Cómo los genetistas indican la ubicación de un gen?

Los genetistas usan mapas para describir la ubicación de un gen en particular en un cromosoma. Un tipo de mapa utiliza la ubicación citogenética para describir la posición de un gen. La ubicación citogenética se basa en un patrón distintivo de bandas creadas cuando los cromosomas se tiñen con ciertas sustancias químicas. Otro tipo de mapa utiliza la ubicación molecular, una descripción precisa de la posición de un gen en un cromosoma. La ubicación molecular se basa en la secuencia de bloques de construcción de ADN (pares de bases) que forman el cromosoma.

Ubicación citogenética

Los genetistas utilizan una forma estandarizada de describir la ubicación citogenética de un gen. En la mayoría de los casos, la ubicación describe la posición de una banda en particular en un cromosoma teñido:

17q12

También se puede escribir como un rango de bandas, si se sabe menos sobre la ubicación exacta:

17q12-q21

La combinación de números y letras proporciona la “dirección” de un gen en un cromosoma. Esta dirección se compone de varias partes:

- El cromosoma en el que se puede encontrar el gen: El primer número o letra que se usa para describir la ubicación de un gen representa el cromosoma. Los cromosomas del 1 al 22 (los autosomas) se designan por su número de cromosomas. Los cromosomas sexuales se designan con X o Y
- El brazo del cromosoma: Cada cromosoma se divide en dos secciones (brazos) según la ubicación de un estrechamiento (constricción) llamado centrómero. Por convención, el brazo más corto se llama p y el brazo más largo se llama q. El brazo del cromosoma es la segunda parte de la dirección del gen. Por ejemplo, 5q es el brazo largo del cromosoma 5 y Xp es el brazo corto del cromosoma X
- La posición del gen en el brazo p ó q: La posición de un gen se basa en un patrón distintivo de bandas claras y oscuras que aparecen cuando el cromosoma se tiñe de cierta manera. En general, la posición se designa con dos dígitos (que representan una región y una banda), que a veces van seguidos de un punto decimal y uno o más dígitos adicionales (que representan subbandas dentro de un área clara u oscura). El número que indica la posición del gen aumenta con la distancia al centrómero. Por ejemplo: 14q21 representa la posición 21 en el brazo largo del cromosoma 14. 14q21 está más cerca del centrómero que 14q22

A veces, las abreviaturas “cen” o “ter” también se utilizan para describir la ubicación citogenética de un gen. “Cen” indica que el gen está muy cerca del centrómero. Por ejemplo, 16cen se refiere al brazo corto del cromosoma 16 cerca del centrómero. “Ter” significa término, lo que indica que el gen está muy cerca del final del brazo p ó q. Por

ejemplo, 14qter se refiere a la punta del brazo largo del cromosoma 14. (A veces, “tel” también se usa para describir la ubicación de un gen. “Tel” significa telómeros, que están en los extremos de cada cromosoma. Las abreviaturas “tel” y “ter” se refieren a la misma ubicación).

El gen CFTR se encuentra en el brazo largo del cromosoma 7 en la posición 7q31.2. (Figura 2.11)

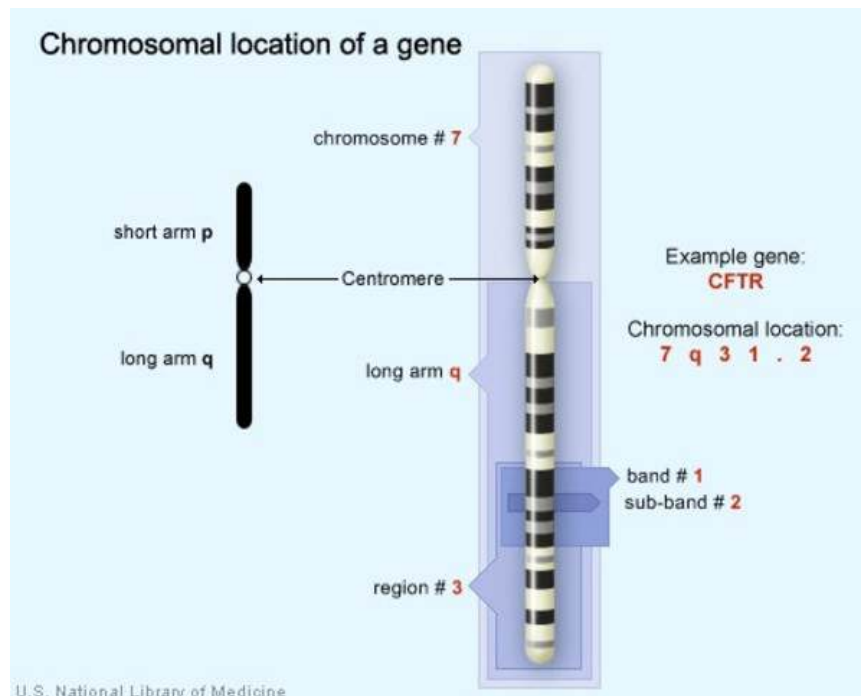


FIGURA 2.11: El gen CFTR se encuentra en el brazo largo (q) del cromosoma 7 en la posición 31.2. Ubicación cromosómica de un gen (Chromosomal location of a gene); Cromosoma #7 (Chromosome #7); Brazo corto p (Short arm p); Brazo largo q (Long arm q); Centrómtero (Centromere); Brazo largo q (Large arm q); Región #3 (Region #3); Banda # 1 (Band #1); Sub-banda #2 (Sub-band #2); Ejemplo de gen: CFTR (Example gene CFTR); Ubicación cromosómica: 7q31.2 (Chromosomal location 7q31.2)

Ubicación molecular

El Proyecto del Genoma Humano, un esfuerzo de investigación internacional completado en 2003, determinó la secuencia de pares de bases para cada cromosoma humano. Esta información de secuencia permite a los investigadores proporcionar una dirección más específica que la ubicación citogenética de muchos genes. La ubicación molecular de un gen señala la locación de ese gen en términos de pares de bases. Describe la posición precisa del gen en un cromosoma e indica su tamaño. Conocer la ubicación molecular también permite a los investigadores determinar exactamente qué

tan lejos está un gen de otros genes en el mismo cromosoma.

A menudo, diferentes grupos de investigadores presentan valores ligeramente diferentes para la ubicación molecular de un gen. Los investigadores interpretan la secuencia del genoma humano usando una variedad de métodos, que pueden resultar en pequeñas diferencias en la ubicación molecular de un gen.

3

Variantes y la salud

3.1 ¿Qué es una variante genética y cómo ocurren las variantes?

Una variante genética es un cambio permanente en la secuencia de ADN que forma un gen. Este tipo de cambio genético era conocido como mutación genética, pero debido a que los cambios en el ADN no siempre causan enfermedad, se piensa que variante genética es un término más exacto. Las variantes pueden afectar uno o más componentes básicos del ADN (nucleótidos) en un gen.

Las variantes genéticas pueden heredarse de uno de los padres u ocurrir durante la vida de una persona:

- Las variantes heredadas (o hereditarias) se transmiten de padres a hijos y están presentes a lo largo de la vida de una persona en prácticamente todas las células del cuerpo. Estas variantes también se conocen como variantes de la línea germinal porque están presentes en el óvulo o los espermatozoides de los padres, o células germinales. Cuando un óvulo y un espermatozoide se unen, el resultante óvulo fertilizado contiene ADN de ambos padres. Cualquier variante que esté presente en ese ADN estará presente en las células del niño que crece a partir del óvulo fertilizado.
- Las variantes no heredadas ocurren en algún momento durante la vida de una persona y están presentes solo en ciertas células del cuerpo, no en todas. Debido a que las variantes no heredadas ocurren típicamente en las células somáticas (células distintas de los espermatozoides y los óvulos), a menudo se las conoce como variantes somáticas. Estas variantes no se pueden traspasar a la siguiente generación. Las variantes no heredadas pueden ser causadas por factores ambientales como la radiación ultravioleta del sol o pueden ocurrir si se presenta un error, ya que el ADN se copia a sí mismo durante la división celular.

Algunos cambios genéticos se describen como nuevas variantes (de novo). Estas variantes se presentan en un niño, pero no ambos padres. En algunos casos, la variante ocurre en el óvulo o el espermatozoide de un progenitor, pero no está presente en ninguna de sus otras células. En otros casos, la variante ocurre en el óvulo fertilizado poco después de que el óvulo y el espermatozoide se unen (a menudo es imposible decir con exactitud cuándo ocurrió una variante de novo). A medida que el óvulo fertilizado se divide, cada célula resultante en el embrión en crecimiento tendrá la variante. Las variantes de novo explican los trastornos genéticos en los que un niño afectado tiene una variante en cada célula del cuerpo, pero los padres no, y no existen antecedentes familiares del trastorno.

Las variantes adquiridas durante el desarrollo pueden conducir a una situación llamada mosaicismo, en la que un conjunto de células del cuerpo tiene una composición genética diferente a otras. En el mosaicismo, el cambio genético no está presente en el óvulo o los espermatozoides de los padres, o en el óvulo fertilizado, pero ocurre en cualquier momento desde el desarrollo embrionario hasta la edad adulta. A medida que las células crecen y se dividen, las células que surgen de la célula con el gen alterado tendrán la variante, mientras que otras células no. Cuando una proporción de células somáticas tiene una variante genética y otras no, se conoce como mosaicismo somático. Dependiendo de la variante y de cuántas células sean afectadas, el mosaicismo somático puede o no causar problemas de salud. Cuando una proporción de óvulos o espermatozoides tiene una variante y otras no, se conoce como mosaicismo de línea germinal. En esta situación, un padre no afectado puede transmitir una afección genética a su hijo.

La mayoría de las variantes no conducen al desarrollo de la enfermedad y las que sí lo hacen son poco frecuentes en la población general. Algunas variantes ocurren con suficiente frecuencia en la población como para ser consideradas una variación genética común. Varias de estas variantes son responsables de las diferencias entre las personas, como el color de ojos, el color del cabello y el tipo de sangre. Aunque muchas de estas variaciones comunes en el ADN no tienen efectos negativos en la salud de una persona, algunas pueden influir en el riesgo de desarrollar ciertos trastornos.

Para obtener más información sobre las variantes:

KidsHealth de Nemours brinda una introducción a los genes, la genética y los cambios genéticos (<https://kidshealth.org/es/parents/about-genetics-esp.html>).

3.2 ¿Cómo las variantes genéticas pueden afectar la salud y el desarrollo?

Para funcionar correctamente, cada célula depende de miles de proteínas para realizar su trabajo en el lugar y momento correcto. A veces, las variantes genéticas (también conocidas como mutaciones) impiden que una o más proteínas funcionen bien. Al cambiar las instrucciones de un gen para producir una proteína, una variante puede hacer que una proteína funcione mal o que no sea producida en lo absoluto. Cuando una variante altera una proteína que desempeña un papel fundamental en el cuerpo, puede interrumpir el desarrollo normal o causar una afección de salud. Una afección causada por variantes en uno o más genes se conoce como trastorno genético.

En algunos casos, las variantes genéticas son tan graves que impiden que un embrión sobreviva hasta el nacimiento. Estos cambios ocurren en genes que son esenciales para el desarrollo y, a menudo, interrumpen el desarrollo de un embrión en sus primeras etapas. Debido a que estas variantes tienen efectos muy graves, son incompatibles con la vida.

Es importante tener en cuenta que los genes en sí mismos no causan enfermedades. Los trastornos genéticos son causados por variantes que alteran o eliminan la función de un gen. Por ejemplo, cuando alguien dice que una persona tiene "el gen de la fibrosis quística", por lo general se refiere a una versión del gen *CFTR*, que contiene una variante que causa la enfermedad. Todas las personas, incluidas las que no tienen fibrosis quística, tienen una versión del gen *CFTR*.

Para más información sobre variantes y trastornos genéticos:

El Centro de Información sobre Enfermedades Raras y Genéticas brinda información a varios recursos sobre trastornos genéticos (<https://rarediseases.info.nih.gov/espanol/>).

3.3 ¿Todas las variantes genéticas afectan la salud y el desarrollo?

No. Sólo un pequeño porcentaje de variantes causa trastornos genéticos, la mayoría no tiene ningún impacto en la salud o el desarrollo. Por ejemplo, algunas variantes alteran la secuencia de ADN de un gen, pero no cambian la función de la proteína producida por el gen.

Con frecuencia, ciertas enzimas reparan las variantes genéticas que podrían causar un trastorno genético antes de que se exprese el gen y se produzca una proteína alterada. Cada célula tiene varias vías por las cuales las enzimas reconocen y reparan errores en el ADN. Debido a que el ADN puede cambiar o dañarse de muchas maneras, la reparación del ADN es un proceso importante mediante el cual el cuerpo se protege a sí mismo de enfermedades.

Un porcentaje muy pequeño de todas las variaciones tiene un efecto positivo. Estas variantes conducen a nuevas versiones de proteínas que ayudan a una persona a adaptarse mejor a los cambios en su ambiente. Por ejemplo, una variación beneficiosa podría resultar en una proteína que protege a un individuo y a las generaciones futuras de una nueva cepa de bacterias.

Debido a que el código genético de una persona puede tener muchas variantes sin ningún efecto sobre la salud, el diagnóstico de enfermedades genéticas puede ser difícil.

Al determinar si una variante genética está asociada con un trastorno genético, la variante se evalúa utilizando las investigaciones científicas disponibles hasta ese momento, por ejemplo, información sobre cómo la variante afecta la función o producción de la proteína que se fabrica a partir del gen y datos de clasificación de variantes anteriores. Luego, la variante se clasifica en un espectro basado en la probabilidad de que la variante conduzca al trastorno.

En lo referido a trastornos genéticos, las variantes genéticas se clasifican en uno de cinco grupos:

- **Patógeno:** La variante es responsable de causar enfermedades. Existe una amplia investigación científica que respalda una asociación entre la enfermedad y la variante genética. Estas variantes a menudo se denominan mutaciones
- **Probablemente patógeno:** La variante probablemente sea responsable de causar la enfermedad, pero no hay suficiente investigación científica para aseverarlo
- **Variante de significado incierto (VUS o VOUS, por sus siglas en inglés):** No se puede confirmar que la variante desempeñe un papel en el desarrollo de la enfermedad. Puede que no haya suficiente investigación científica para confirmar o descartar una asociación de enfermedad o la investigación puede ser contradictoria
- **Probablemente benigna:** La variante probablemente no sea responsable de causar la enfermedad, pero no hay suficiente investigación científica para aseverarlo

- **Benigno:** La variante no es responsable de causar enfermedad. Existe una amplia investigación científica para descartar una asociación entre la enfermedad y la variante genética

Se necesita realizar una evaluación para cada variante. El hecho de que un gen esté asociado con una enfermedad no significa que todas las variantes de ese gen sean patógenas. Además, es necesario realizar una evaluación de una variante para todas las enfermedades con las que se cree que está asociada. Una variante que es patógena para una enfermedad no es necesariamente patógena para una afección diferente. Es importante reevaluar las variantes periódicamente; la clasificación de una variante puede cambiar con el tiempo a medida que se dispone de más información sobre los efectos de las variantes a través de investigaciones científicas adicionales.

Artículos de revistas científicas para lectura adicional (en inglés)

Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, Grody WW, Hegde M, Lyon E, Spector E, Voelkerding K, Rehm HL; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med. 2015 May;17(5):405-24. doi: 10.1038/gim.2015.30. Epub 2015 Mar 5. PMID: 25741868; PMCID: PMC4544753.

3.4 ¿Qué tipos de variantes de genes son posibles?

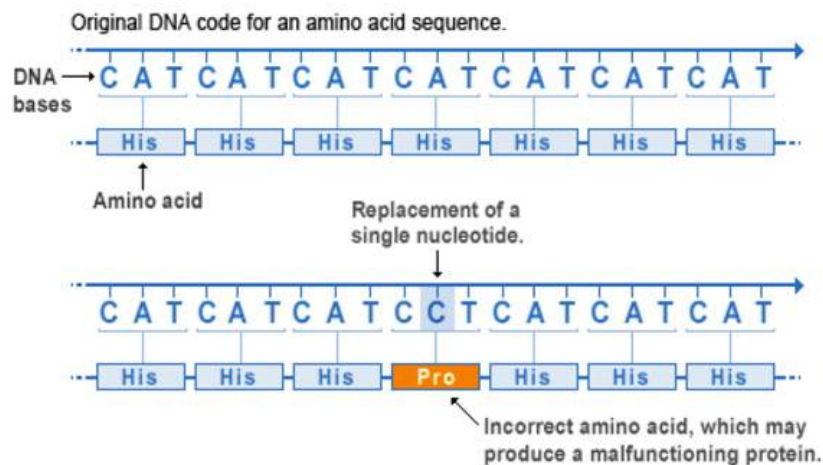
La secuencia de ADN de un gen se puede alterar de varias formas. Las variantes genéticas (también conocidas como mutaciones) pueden tener diversos efectos sobre la salud, según dónde se produzcan y si alteran la función de las proteínas esenciales. Los tipos de mutaciones incluyen:

Sustitución

Este tipo de variante reemplaza un bloque de construcción de ADN (nucleótido) por otro. Además, las variantes de sustitución pueden clasificarse por el efecto que tienen sobre la producción de proteína a partir del gen alterado.

- **Cambio de sentido:** Unavariante con cambio de sentido (Figura 3.1) es un tipo de sustitución en la que el cambio de nucleótido resulta en el reemplazo de un bloque de construcción de proteína (aminoácido) por otro en la proteína hecha a partir del gen. El cambio de aminoácidos puede alterar la función de la proteína.

Missense mutation



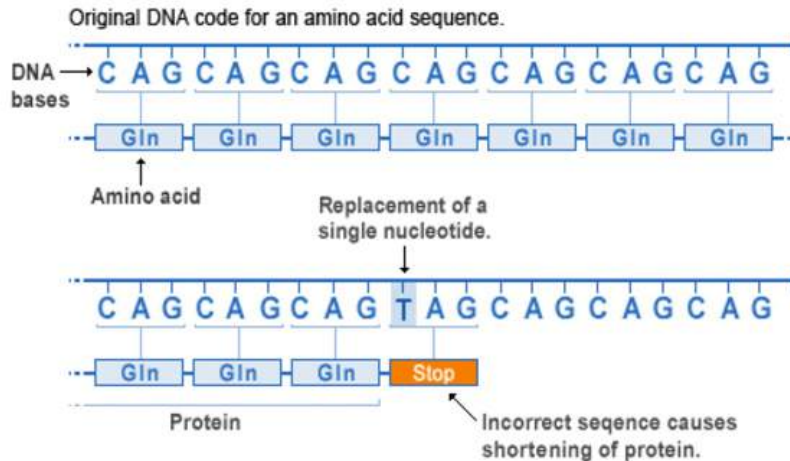
U.S. National Library of Medicine

FIGURA 3.1: Código de ADN original para una secuencia de aminoácidos (Original DNA code for an amino acid sequence); Bases de ADN (DNA bases); Aminoácido (Amino acid); Sustitución de un solo nucleótido (Replacement of a single nucleotide); Aminoácido incorrecto, que puede producir una proteína que funcione mal (Incorrect amino acid, which may produce a malfunctioning protein)

- **Sin sentido:** Unavariante sin sentido (Figura 3.2) también es un tipo de sustitución. En vez de causar un cambio en un aminoácido, la secuencia de ADN alterada resulta en una señal de detención que prematuramente indica a la célula que deje

de fabricar una proteína. Este tipo de variante da como resultado una proteína acortada que puede funcionar mal, no funcionar o romperse.

Nonsense mutation



U.S. National Library of Medicine

FIGURA 3.2: Código de ADN original para una secuencia de aminoácidos (Original DNA code for an amino acid sequence); Bases de ADN (DNA bases); Aminoácido (Amino acid); Sustitución de un solo nucleótido (Replacement of a single nucleotide); Secuencia incorrecta provoca el acortamiento de la proteína (Incorrect sequence causes shortening of protein); Proteína (Protein)

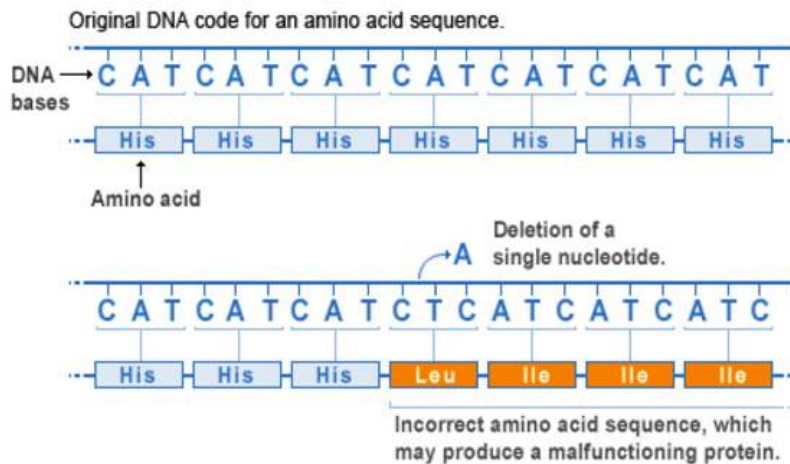
Inserción

Una inserción cambia la secuencia de ADN en un gen al agregar uno o más nucleótidos al gen. Como resultado, la proteína producida del gen puede no funcionar correctamente.

Delección

Una delección (Figura 3.3) cambia la secuencia de ADN al eliminar al menos un nucleótido en un gen. Las delecciones pequeñas pueden eliminar uno o algunos pares de bases dentro de un gen, mientras que las delecciones más grandes pueden eliminar un gen completo o varios genes vecinos. El ADN eliminado puede alterar la función de las proteínas resultantes.

Deletion mutation



U.S. National Library of Medicine

FIGURA 3.3: Código de ADN original para una secuencia de aminoácidos (Original DNA code for an amino acid sequence); Bases de ADN (DNA bases); Aminoácido (Amino acid); Delección de un solo nucleótido (Deletion of a single nucleotide); Secuencia de aminoácidos incorrecta que puede producir una proteína que funcione mal (Incorrect amino acid sequence which may produce a malfunctioning protein)

Delección-inserción

Esta variante ocurre cuando una delección y una inserción ocurren al mismo tiempo en la misma ubicación en el gen. En una variante de delección-inserción, se elimina al menos un nucleótido y se inserta al menos un nucleótido. Sin embargo, el cambio debe ser lo suficientemente complejo como para diferir de una simple sustitución. Es posible que la proteína resultante no funcione correctamente. Una variante de delección-inserción (delins) también se puede conocer como una variante de inserción-delección (indel).

Duplicación

Unaduplicación (Figura 3.4) ocurre cuando un tramo de uno o más nucleótidos en un gen se copia y se repite junto a la secuencia de ADN original. Este tipo de variante puede alterar la función de la proteína elaborada a partir del gen.

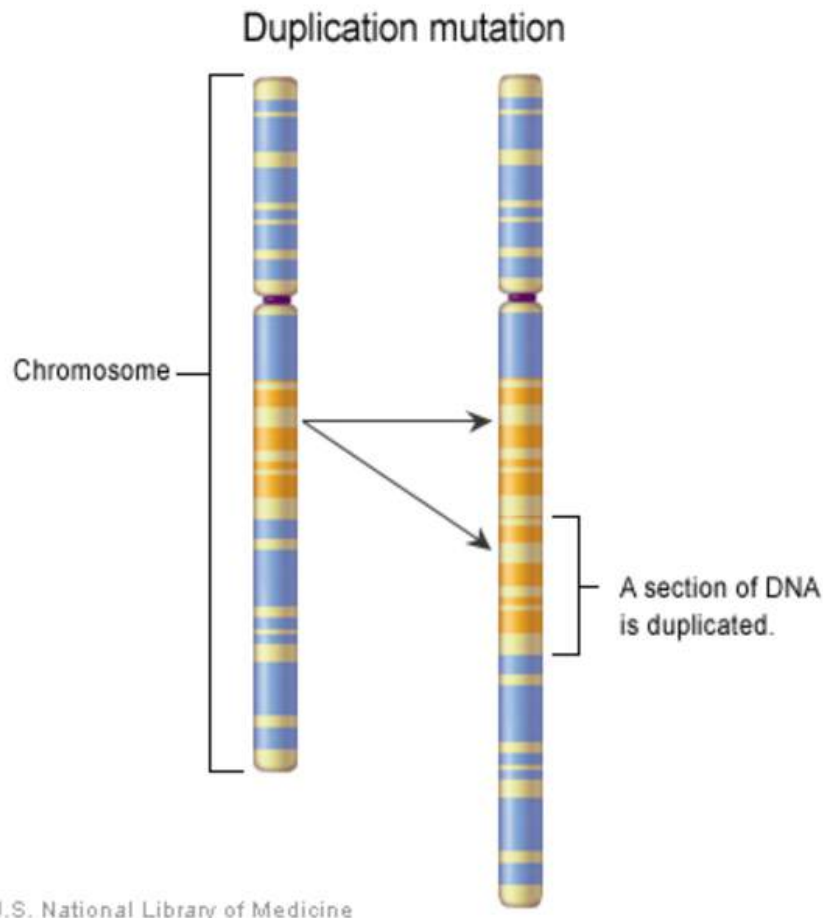


FIGURA 3.4: Duplicación mutación (Duplication mutation);Cromosoma (Chromosome);Una sección de ADN es duplicada (A section of DNA is duplicated)

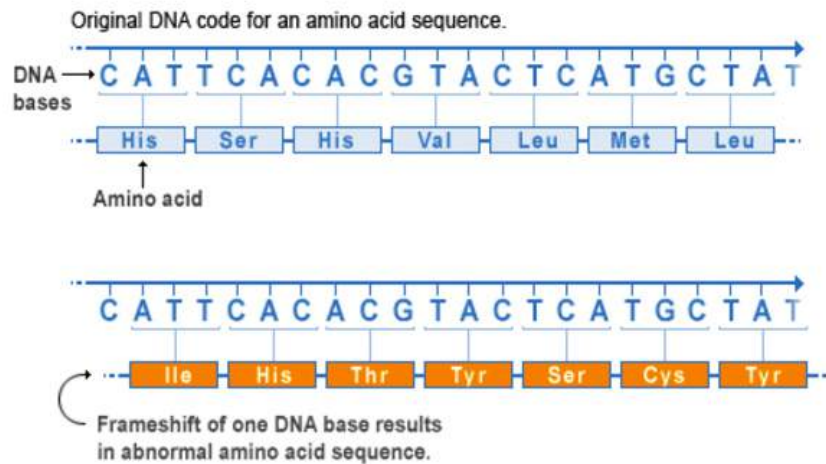
Inversión

Una inversión cambia más de un nucleótido en un gen al reemplazar la secuencia original con la misma secuencia en orden inverso.

Variante con cambio del marco de lectura

Un marco de lectura consiste en grupos de tres nucleótidos, cada uno de los cuales codifica un aminoácido. Un variante de cambio (Figura 3.5) de marco de lectura ocurre cuando hay una adición o pérdida de nucleótidos que desplaza al grupo y cambia el código para todos los aminoácidos siguientes. La proteína resultante suele ser no funcional. Las inserciones, eliminaciones y duplicaciones pueden ser variantes de desplazamiento de marco de lectura.

Frameshift mutation



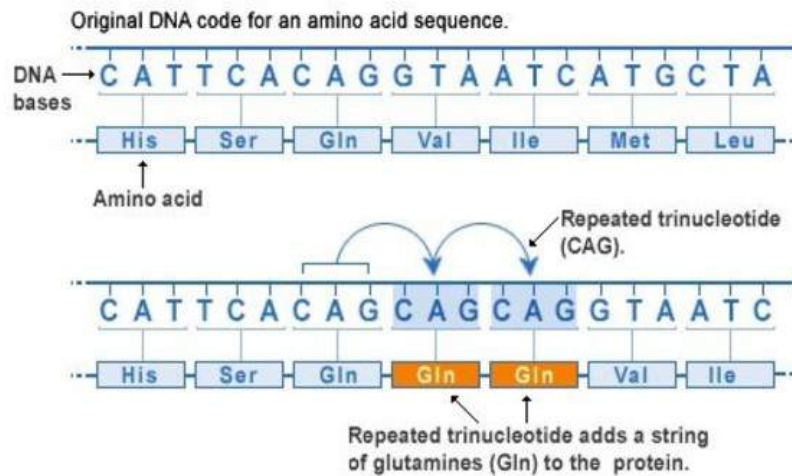
U.S. National Library of Medicine

FIGURA 3.5: Mutación de cambio (Frameshift mutation); Código de ADN original para una secuencia de aminoácidos (Original DNA code for an amino acid sequence); Bases de ADN (DNA bases); Aminoácido (Amino acid); Una variante en una base del ADN da lugar a una secuencia anormal de aminoácidos (Frameshift of one DNA base results in abnormal amino acid sequence)

Expansión repetida

Algunas áreas de ADN contienen secuencias cortas de nucleótidos que se repiten varias veces seguidas. Por ejemplo, una repetición de trinucleótidos está formada por secuencias de tres nucleótidos y una repetición de tetranucleótidos está formada por secuencias de cuatro nucleótidos. Una expansión repetida (Figura 3.6) es una variante que aumenta el número de veces que se repite la secuencia corta de ADN. Este tipo de variante puede hacer que la proteína resultante funcione en forma incorrecta.

Repeat expansion mutation



U.S. National Library of Medicine

FIGURA 3.6: Mutación de expansión repetida (Repeat expansión mutation); Código de ADN original para una secuencia de aminoácidos (Original DNA code for an amino acid sequence); Bases de ADN (DNA bases); Aminoácido (Amino acid); El trinucleótido repetido añade una cadena de glutaminas a la proteína (Repeated trinucleotide adds a string of glutamines (Gln) to the protein)

Para más información sobre tipos de variantes de genes:

El Instituto Nacional de Investigación del Genoma Humano (NHGRI) ofrece el Glosario hablado de términos genéticos (<https://www.genome.gov/es/genetics-glossary>). Este recurso incluye detalladas definiciones, diagramas y descripciones de audio de varias de las mutaciones genéticas enumeradas anteriormente.

3.5 ¿Puede un cambio en el número de genes afectar la salud y el desarrollo?

Las personas tienen dos copias de la mayoría de los genes, una copia heredada de cada progenitor. Sin embargo, en algunos casos el número de copias varía, lo que significa que una persona puede tener una, tres o más copias de genes particulares. Con menos frecuencia, ambas copias de un gen pueden faltar. Estos tipos de diferencia genética son conocidas como variaciones del número de copias (VCN).

La variación del número de copias es el resultado de inserciones, eliminaciones y duplicaciones de grandes segmentos de ADN de al menos mil nucleótidos de largo (también llamada 1 kilobase o kb). A menudo, estos segmentos son lo suficientemente grandes como para incluir genes completos. La variación en el número de copias de genes puede influir en la actividad de los genes y el funcionamiento de las proteínas fabricadas por ellos, lo que puede afectar muchas funciones del cuerpo.

La variación del número de copias de genes explica una cantidad significativa de diferencia genética entre las personas. Más del 10 por ciento del ADN del genoma humano parece contener diferencias en el número de copias de genes. Si bien gran parte de esta variación no afecta la salud ni el desarrollo, algunas diferencias influyen en el riesgo de enfermedad de una persona, en particular algunos tipos de cáncer, o en la respuesta a ciertos medicamentos.

Para más información sobre la variación del número de copias:

El Glosario hablado de términos genéticos del Instituto Nacional de Investigación del Genoma Humano incluye una definición de variación en el número de copias (<https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Variacion-en-el-n%C3%BAmero-de-copias>).

3.6 ¿Pueden los cambios en el número de cromosomas afectar la salud y el desarrollo?

Normalmente, las células humanas contienen 23 pares de cromosomas, para un total de 46 cromosomas en cada célula (Figura 3.7). Un cambio en la cantidad de cromosomas puede causar problemas con el crecimiento, el desarrollo y la función de los sistemas del cuerpo. Estos cambios pueden ocurrir durante la formación de células reproductoras (óvulos y espermatozoides), durante el desarrollo fetal temprano o en cualquier célula después del nacimiento. Una ganancia o pérdida en el número de cromosomas de los 46 normales se conoce como aneuploidía.

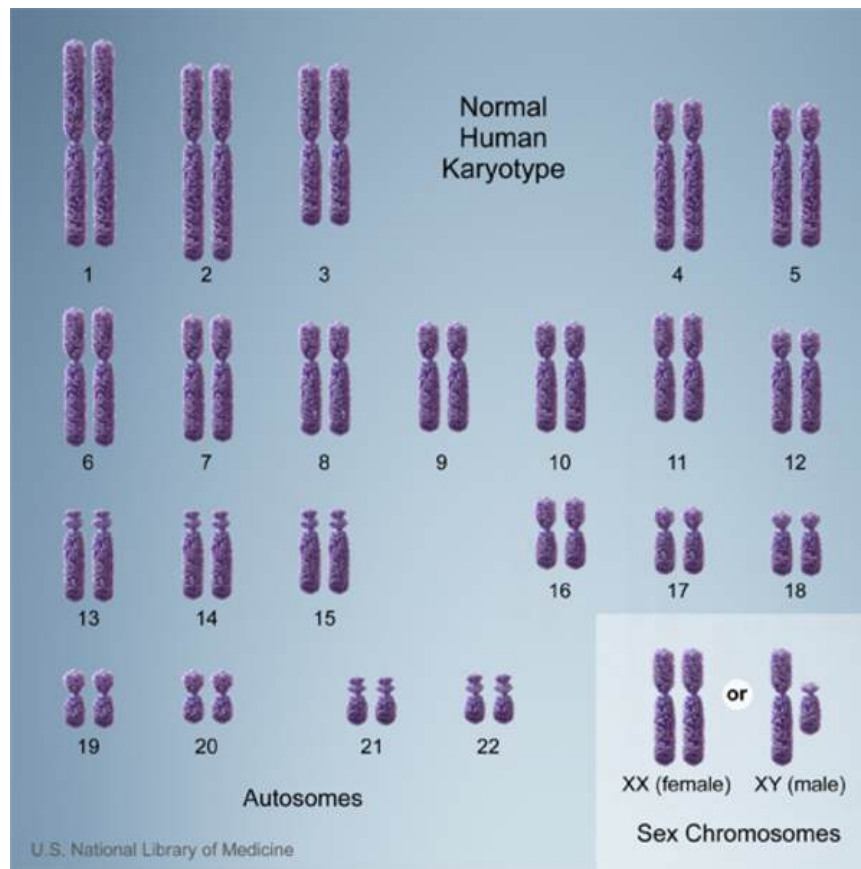


FIGURA 3.7: Cariotipo humano normal (Normal human karyotype); Autosomas (Autosomes);Cromosomas sexuales (Sex chromosomes); Femenino (Female);Masculino (Male)

Una forma común de aneuploidía es la trisomía o la presencia de un cromosoma extra en las células. En griego, “tri” significa “tres”. Las personas con trisomía tienen tres copias de un cromosoma particular en las células en lugar de las dos copias normales. El síndrome de Down (también conocido como trisomía 21) es un ejemplo de una afección causada por trisomía (Figura 3.8). Las personas con síndrome de Down suelen tener tres copias del cromosoma 21 en cada célula, para un total de 47 cromosomas por célula.

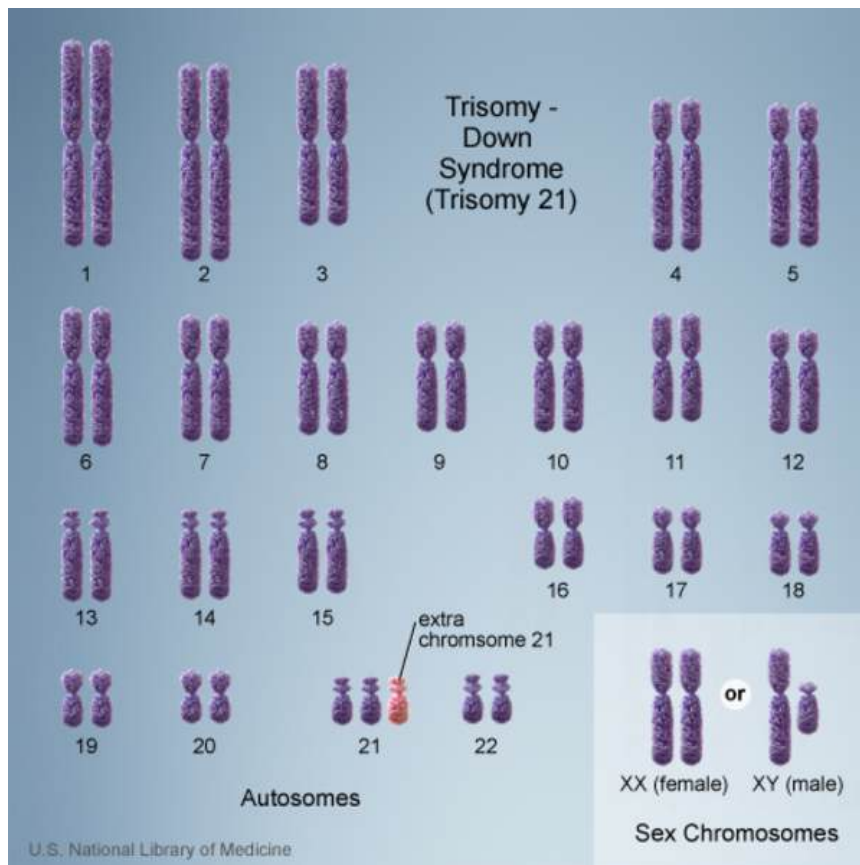


FIGURA 3.8: Síndrome de Down (Down syndrome);Autosomas (Autosomes);Cromosomas sexuales (Sex chromosomes);Femenino (Female);Masculino (Male);Cromosoma extra 21 (Extra chromosome 21)

La monosomía, o la pérdida de un cromosoma en las células, es otro tipo de aneuploidía. “Mono” significa “uno” en griego. Las personas con monosomía tienen una copia de un cromosoma particular en las células en lugar de las dos copias normales. El síndrome de Turner (también conocido como monosomía X) es una afección causada por monosomía (Figura 3.9). En general, las mujeres con síndrome de Turner tienen solo una copia del cromosoma X en cada célula, para un total de 45 cromosomas por célula.

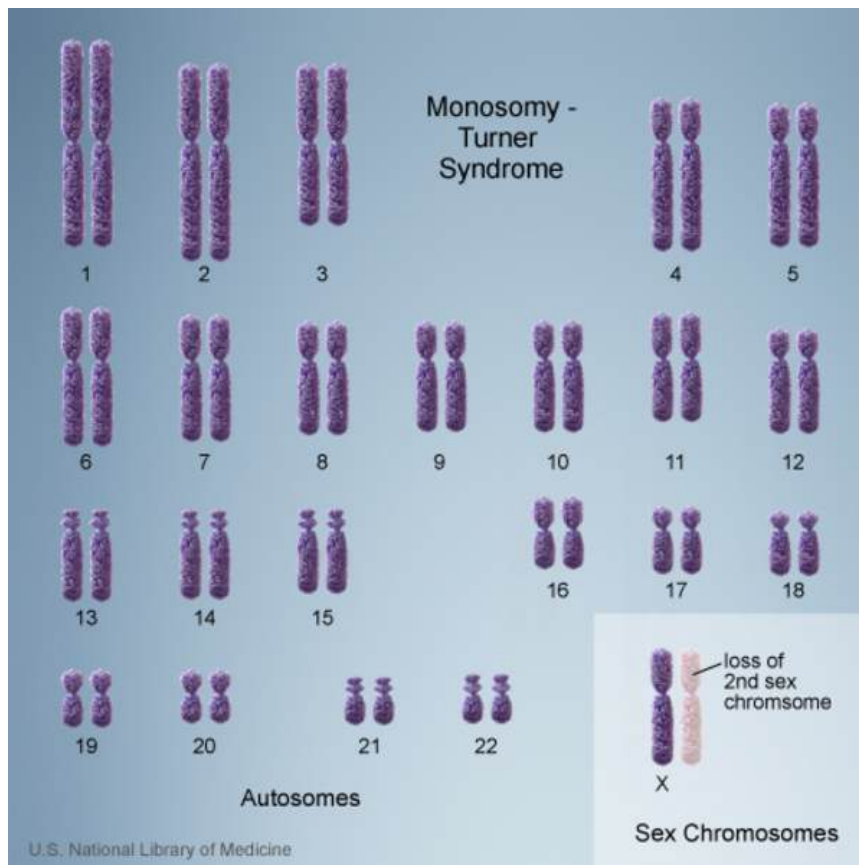


FIGURA 3.9: Síndrome de Turner (Turner syndrome);Autosomas (Autosomes);Cromosomas sexuales (Sex chromosomes);Perdida del segundo cromosoma sexual (Loss of second sex chromosome)

En raras ocasiones, algunas células terminan con juegos completos de cromosomas adicionales. Las células con un conjunto adicional de cromosomas, para un total de 69 cromosomas, se denominan triploides (Figura 3.10). Las células con dos conjuntos adicionales de cromosomas, para un total de 92 cromosomas, se denominan tetraploides. Una afección en la que cada célula del cuerpo tiene un juego extra de cromosomas no es compatible con la vida.

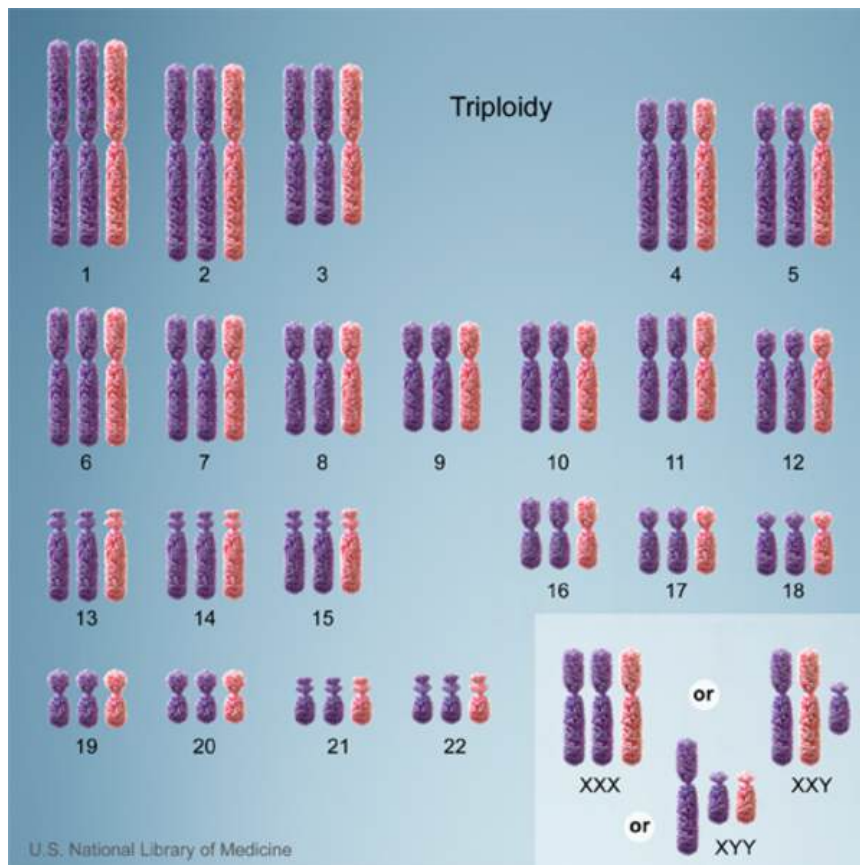
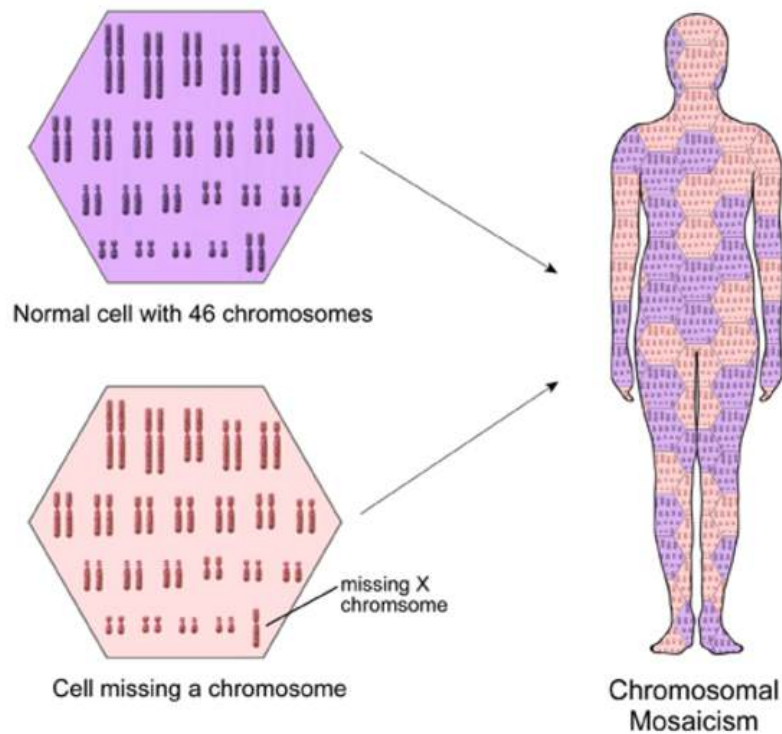


FIGURA 3.10: Triploidía (Triploidy)

En algunos casos, un cambio en la cantidad de cromosomas ocurre solo en ciertas células. Cuando las células de un individuo difieren en su composición cromosómica, se conoce como mosaicismo cromosómico (Figura 3.11). Esto se produce por un error en la división celular en células distintas de los óvulos y los espermatozoides. Más comúnmente, algunas células terminan con un cromosoma extra o faltante (para un total de 45 o 47 cromosomas por célula), mientras que otras células tienen los 46 cromosomas habituales. El síndrome de Mosaic Turner es un ejemplo de mosaicismo cromosómico. En las mujeres con esta afección, algunas células tienen 45 cromosomas porque les falta una copia del cromosoma X, mientras que otras células tienen el número normal de cromosomas.



U.S. National Library of Medicine

FIGURA 3.11: Célula normal con 46 cromosomas (Normal cell with 46 chromosomes); Célula a la que le falta un cromosoma (Cell missing a chromosome)

Muchas células cancerosas también presentan cambios en la cantidad de cromosomas. Estos cambios no se heredan, ocurren en células somáticas (células distintas de los óvulos o espermatozoides) durante la formación o progresión de un tumor canceroso.

Para más información sobre trastornos cromosómicos:

La enciclopedia médica de MedlinePlus tiene un artículo sobre mosaicismo cromosómico (<https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/001317.htm>).

El Instituto Nacional de Investigación del Genoma Humano ofrece una discusión sobre cómo ocurren las anomalías cromosómicas (<https://www.genome.gov/es/about-genomics/fact-sheets/Anomal%C3%ADas-Cromos%C3%B3micas>).

3.7 ¿Pueden cambios en la estructura de los cromosomas afectar la salud y el desarrollo?

Los cambios que afectan la estructura de los cromosomas pueden causar problemas con el crecimiento, el desarrollo y la función de los sistemas del cuerpo. Estos cambios pueden afectar a muchos genes a lo largo del cromosoma y alterar las proteínas elaboradas a partir de estos genes.

Los cambios estructurales pueden ocurrir durante la formación de óvulos o espermatozoides, durante el desarrollo fetal temprano o en cualquier célula después del nacimiento. Los fragmentos de ADN pueden reorganizarse dentro de un cromosoma o transferirse entre dos o más cromosomas. Los efectos de los cambios estructurales dependen de su tamaño y ubicación, de si la función de los genes es interrumpida, y de si se añade o se pierde material genético. Algunos cambios causan problemas de salud, mientras que otros pueden no tener ningún efecto sobre la salud de una persona.

Los cambios en la estructura cromosómica incluyen:

Translocación

Una translocación ocurre cuando una parte de un cromosoma se rompe y se une a otro cromosoma. Este tipo de reordenamiento se describe como equilibrado (Figura 3.12) si no se gana o pierde material genético en la célula. Si hay una ganancia o pérdida de material genético, la translocación se describe como desequilibrada (Figura 3.13).

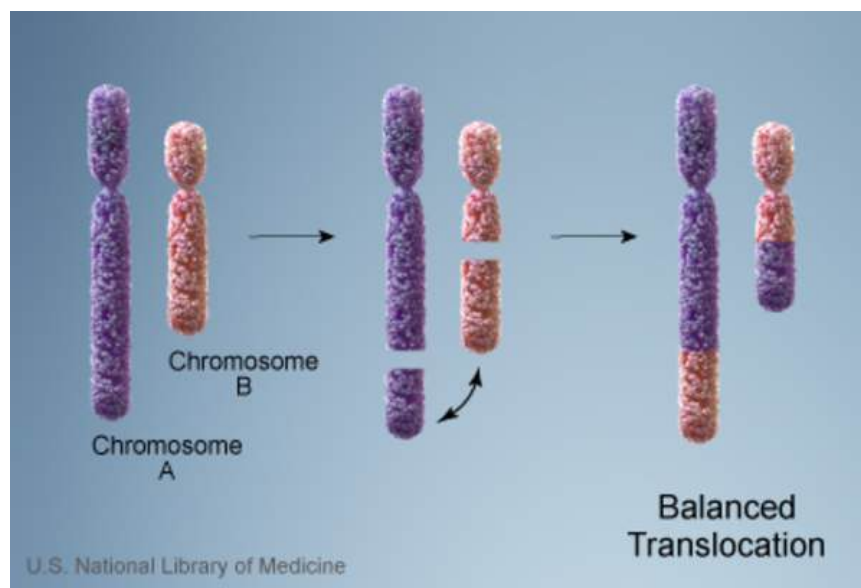


FIGURA 3.12: Cromosoma A (Chromosome A);Cromosoma B (Chromosome B);Translocación equilibrada (Balanced translocation)

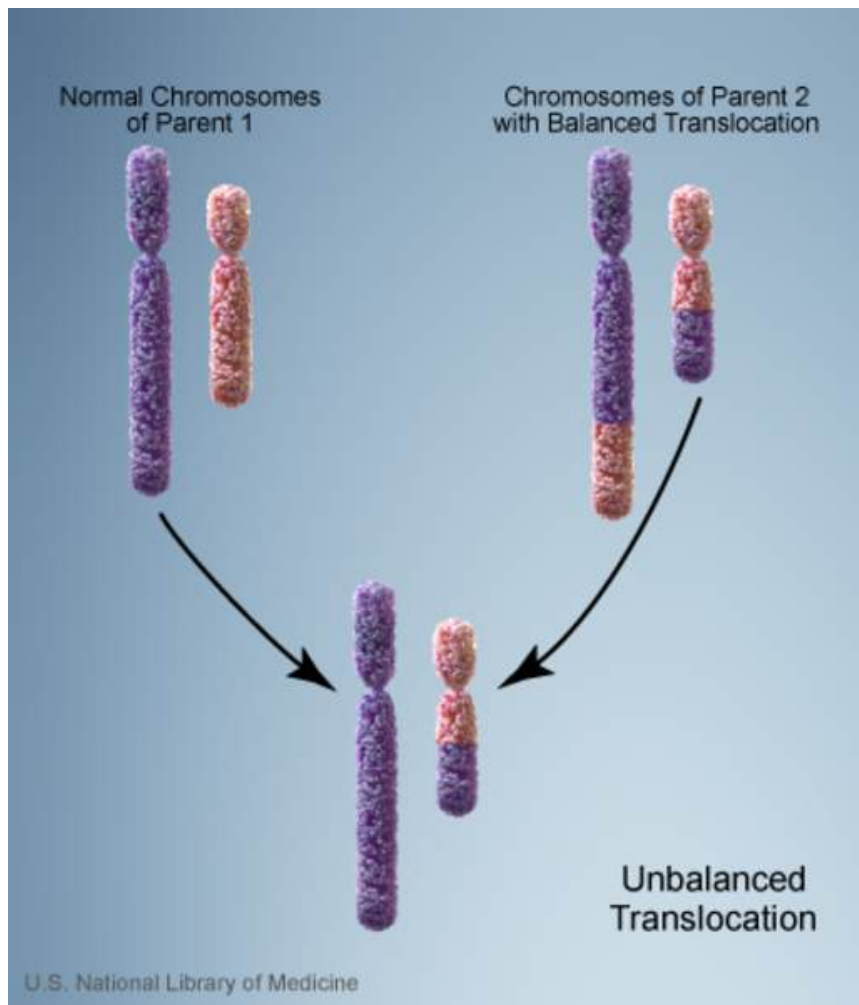


FIGURA 3.13: Cromosoma normal del padre (Normal chromosome of Parent 1); Cromosoma del padre 2 con translocación equilibrada (Chromosome of Parent 2 with balanced translocation); Translocación desequilibrada (Unbalanced translocation)

Delección

Las deleciones (Figura 3.14) ocurren cuando un cromosoma se rompe y se pierde algo de material genético. Las deleciones pueden ser grandes o pequeñas y pueden ocurrir en cualquier parte del cromosoma.

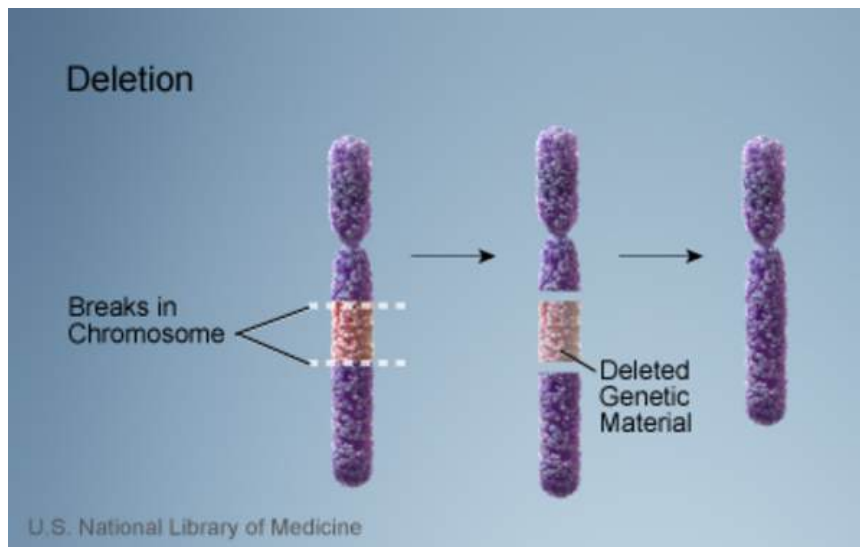


FIGURA 3.14: Roturas en el cromosoma (Breaks in chromosome); Material genético eliminado (Deleted genetic material)

Duplicación

Las duplicaciones (Figura 3.15) ocurren cuando parte de un cromosoma se copia (duplica) en forma anormal. Este tipo de cambio cromosómico da como resultado copias adicionales de material genético del segmento duplicado.

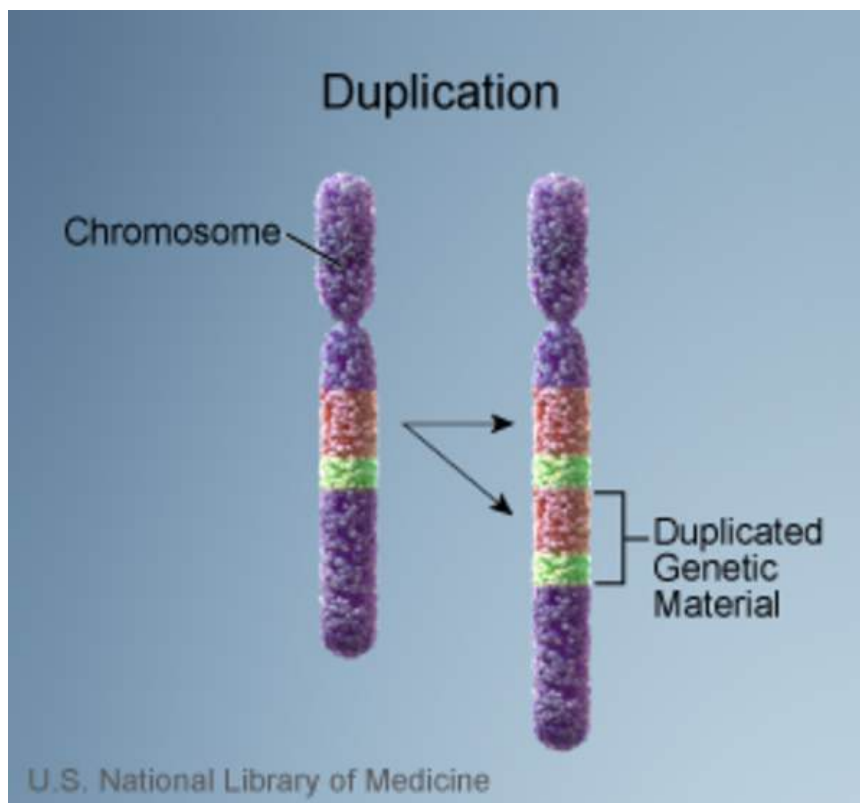


FIGURA 3.15: Cromosoma (Chromosome);Material genético duplicado (Duplicated genetic material)

Inversión

Una inversión (Figura 3.16) ocurre cuando un cromosoma se rompe en dos lugares; el fragmento de ADN resultante se invierte y se vuelve a insertar en el cromosoma. El material genético puede o no perderse como resultado de las roturas cromosómicas. Una inversión que incluye la parte estrecha del cromosoma (centrómero) se llama inversión pericéntrica. Una inversión que ocurre en el brazo largo (q) o en el brazo corto (p) y no involucra al centrómero se conoce como inversión paracéntrica.

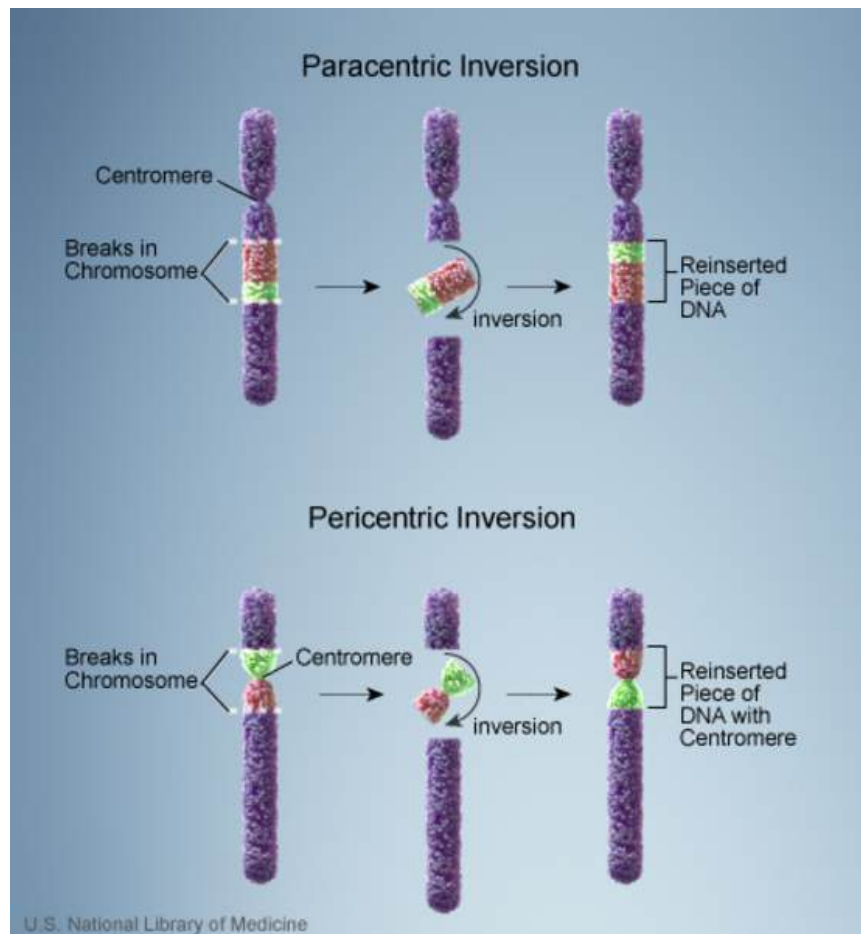


FIGURA 3.16: Inversión paracéntrica (Paracentric inversión);Centrómero (Centromere);Roturas en el cromosoma (Breaks in chromosome);Inversión (Inversion);Pedazo de ADN reinsertado (Reinserted piece of DNA); Inversión pericéntrica (Pericentric inversión);Pedazo de ADN reinsertado con centrómero (Reinserted piece of DNA with centromere)

Isocromosoma

Un isocromosoma (Figura 3.17) es un cromosoma con dos brazos idénticos. En lugar de un brazo q y uno p, un isocromosoma tiene dos brazos p o dos brazos q. Como resultado, estos cromosomas anormales tienen una copia adicional de algunos genes y les faltan copias de genes en el brazo faltante.

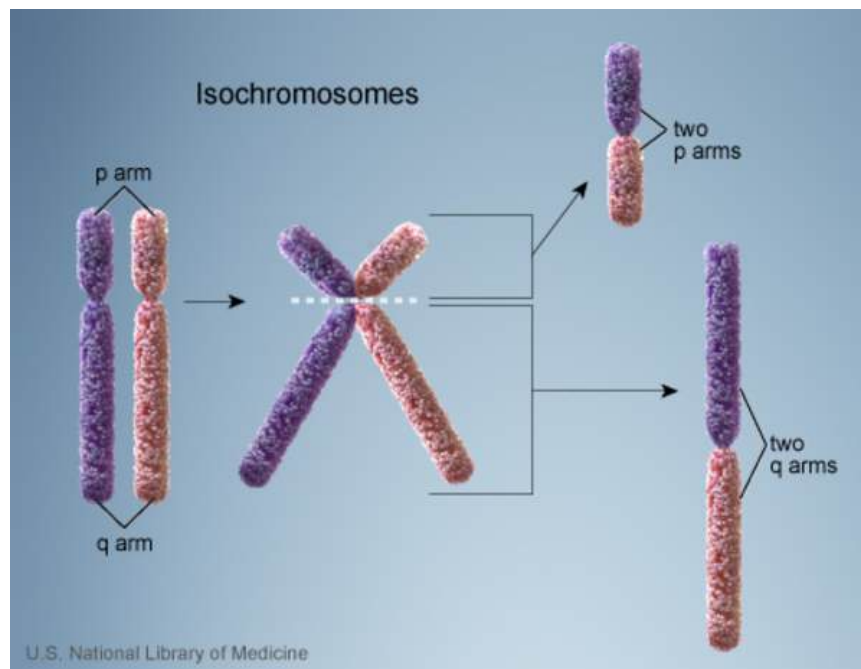


FIGURA 3.17: Brazo p (p arm);Brazo q (q arm);Dos brazos p (Two p arms); Dos brazos q (Two q arms)

Cromosomas dicéntricos

A diferencia de los cromosomas normales, que tienen un centrómero, un cromosoma dicéntrico (Figura 3.18) tiene dos centrómeros. Los cromosomas dicéntricos son el resultado de la fusión anormal de dos piezas cromosómicas, cada una de las cuales incluye un centrómero. Estas estructuras son inestables y a menudo implican pérdida de material genético.

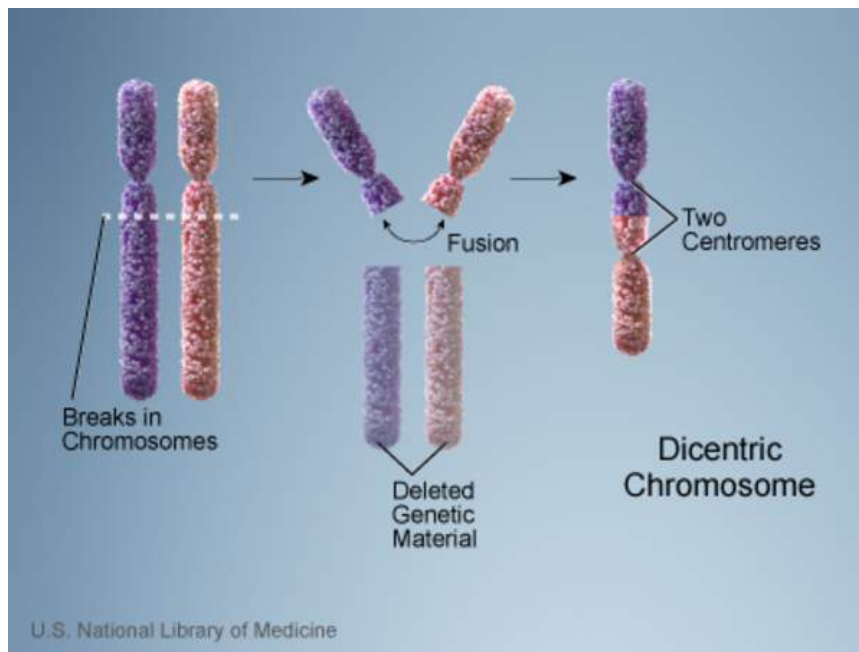


FIGURA 3.18: Roturas en el cromosoma (Breaks in chromosome);Material genético eliminado (Deleted genetic material);Fusión (Fusion);Dos centrómeros (Two centromeres)

Cromosomas en anillo

En general, los cromosomas en anillo (Figura 3.19) ocurren cuando un cromosoma se rompe en dos lugares, típicamente en los extremos de los brazos p y q, y luego los brazos se fusionan para formar una estructura circular. El anillo puede incluir o no el centrómero, dependiendo de la parte del cromosoma en que se produzca el quiebre. En muchos casos, se pierde material genético cerca de los extremos del cromosoma.

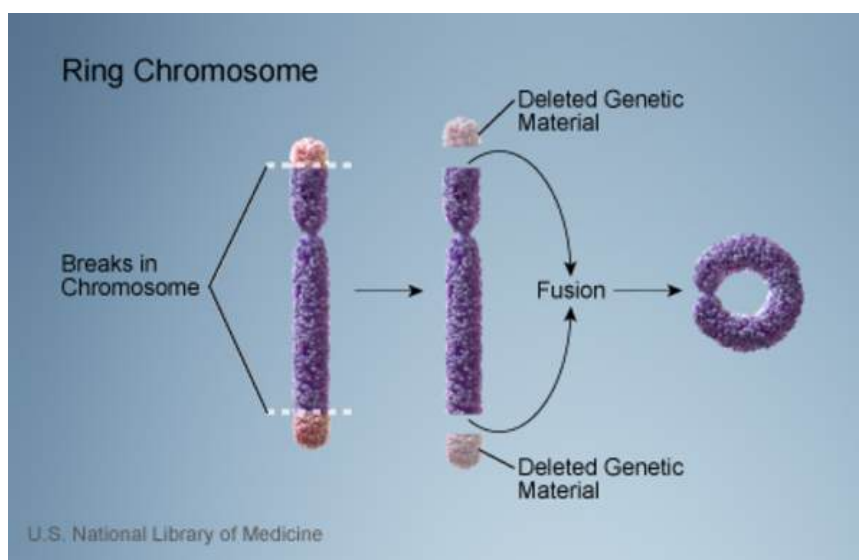


FIGURA 3.19: Roturas en el cromosoma (Breaks in chromosome);
Material genético eliminado (Deleted genetic material); Fusión
(Fusion)

Muchas células cancerosas también presentan cambios en su estructura cromosómica. Estos cambios no se heredan, ocurren en células somáticas (células distintas de los óvulos o espermatozoides) durante la formación o progresión de un tumor canceroso.

Para más información sobre los cambios estructurales en los cromosomas:

El Instituto Nacional de Investigación del Genoma Humano brinda una lista de preguntas y respuestas sobre anomalías cromosómicas (<https://www.genome.gov/es/about-genomics/fact-sheets/Anomal%C3%ADas-Cromos%C3%B3micas>), incluyendo un glosario de términos relacionados.

3.8 ¿Pueden cambios en el ADN no codificante afectar la salud y el desarrollo?

Se sabe bien que los cambios en los genes pueden alterar la función de una proteína en el cuerpo, causando potencialmente problemas de salud. Los científicos han determinado que los cambios en las regiones del ADN que no contienen genes (conocido como ADN no codificante) también pueden causar enfermedades.

Muchas regiones de ADN no codificante juegan un papel en el control de la actividad genética, lo que quiere decir que ayudan a determinar cuándo y dónde se activan o desactivan ciertos genes. Otras regiones de ADN no codificante son importantes para el ensamblaje de proteínas. Al alterar una de estas regiones, una variante (también conocida como mutación) en el ADN no codificante puede activar un gen y hacer que una proteína se produzca en el lugar equivocado o en el momento incorrecto. Por otra parte, una variante puede reducir o eliminar la producción de una proteína importante cuando sea necesaria. No todos los cambios en el ADN no codificante tienen un impacto en la salud, pero aquellos que alteran el patrón de una proteína crítica en el cuerpo pueden interrumpir el desarrollo normal o causar un problema de salud.

Las variaciones en el ADN no codificante se han relacionado con varios tipos de cáncer y trastornos del desarrollo como la secuencia de Pierre Robin aislada. Esta afección es causada por cambios en áreas de ADN no codificante que actúan como elementos potenciadores. Los potenciadores alterados en la secuencia de Pierre Robin aislada controlan la actividad del gen *SOX9*.

Además de los elementos potenciadores, las variantes en el ADN no codificante pueden alterar otros elementos reguladores. Estos otros elementos incluyen promotores, donde las proteínas que activan los genes se unen; aislantes, donde se unen proteínas que ayudan a dar forma a la actividad de los genes de diferentes maneras; y silenciadores, donde las proteínas que desactivan genes se unen.

Algunas regiones de ADN no codificante entregan instrucciones para producir ciertos tipos de moléculas de ARN que cumplen funciones en la regulación de la actividad genética o en el ensamblaje de proteínas. Variantes que interrumpen estas moléculas de ARN funcional, como ARN de transferencia, microARN o ARN largos no codificantes, también se han relacionado con enfermedades.

Los mismos tipos de cambios genéticos que ocurren en los genes o que alteran la estructura de los cromosomas pueden afectar la salud y el desarrollo cuando ocurren en el ADN no codificante. Estas alteraciones incluyen cambios en los componentes básicos del ADN (variantes de sustitución), inserciones, deleciones, duplicaciones y translocaciones. Las variantes del ADN no codificantes pueden heredarse de uno de los padres o adquirirse durante la vida de una persona. Aún se desconoce bastante cómo identificar regiones de ADN no codificante que cumplen una función en las células y los papeles que cumplen estas regiones. Como resultado, es difícil vincular los cambios genéticos en el ADN no codificante con sus efectos sobre ciertos genes y con afecciones de salud. Las funciones del ADN no codificante y los efectos que tienen en el cuerpo los cambios genéticos en el ADN no codificante son crecientes áreas de

investigación.

Artículos de revistas científicas para lectura adicional (en inglés)

Scacheri CA, Scacheri PC. Mutations in the noncoding genome. *Curr Opin Pediatr.* 2015 Dec;27(6):659-64. doi: 10.1097/MOP.0000000000000283. Review. PubMed: 26382709; Free full text from PubMed Central: PMC5084913.

Chatterjee S, Ahituv N. Gene Regulatory Elements, Major Drivers of Human Disease. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2017 Aug 31;18:45-63. doi: 10.1146/annurev-genom-091416-035537. Epub 2017 Apr 7. Review. PubMed: 28399667.

Gordon CT, Attanasio C, Bhatia S, Benko S, Ansari M, Tan TY, Munnich A, Pennacchio LA, Abadie V, Temple IK, Goldenberg A, van Heyningen V, Amiel J, FitzPatrick D, Kleinjan DA, Visel A, Lyonnet S. Identification of novel craniofacial regulatory domains located far upstream of SOX9 and disrupted in Pierre Robin sequence. *Hum Mutat.* 2014 Aug;35(8):1011-20. doi: 10.1002/humu.22606. PubMed: 24934569; Free full text from PubMed Central: PMC4389788.

3.9 ¿Pueden cambios en el ADN mitocondrial afectar la salud y el desarrollo?

Las mitocondrias (Figura 1.5) son estructuras dentro de las células que convierten la energía de los alimentos para que las células la pueden usar. Aunque la mayor parte del ADN está empaquetada en cromosomas dentro del núcleo, las mitocondrias también tienen una pequeña cantidad de su propio ADN (conocido como ADN mitocondrial o ADNmt). En algunos casos, los cambios heredados en el ADN mitocondrial pueden causar problemas con el crecimiento, el desarrollo y la función de los sistemas del cuerpo. Estas variantes (también conocidas como mutaciones) interrumpen la capacidad de las mitocondrias para generar energía de manera eficiente para las células.

A menudo, las afecciones causadas por variaciones en el ADN mitocondrial involucran múltiples sistemas de órganos. Los efectos de estas afecciones son más pronunciados en órganos y tejidos que requieren mucha energía, como el corazón, el cerebro y los músculos. Aunque las consecuencias para la salud de las alteraciones hereditarias del ADN mitocondrial varían ampliamente, las características que se observan con frecuencia incluyen debilidad y desgaste muscular, problemas con el movimiento, diabetes, insuficiencia renal, enfermedad del corazón, pérdida de las funciones intelectuales (demencia), pérdida de audición y problemas que involucran los ojos y visión.

Los cambios genéticos que no se heredan (también conocidos como variantes somáticas) también pueden ocurrir en ADN mitocondrial. Las variantes somáticas ocurren en el ADN de ciertas células (no en células de espermatozoides ni de óvulos) durante la vida de una persona y no se transmiten a las generaciones futuras. Debido a que el ADN mitocondrial tiene una capacidad limitada para reparar errores, estas variantes tienden a acumularse con el tiempo. La acumulación de variantes somáticas en el ADN mitocondrial se ha asociado con algunas formas de cáncer y un mayor riesgo de ciertos trastornos relacionados con la edad, como enfermedades cardíacas, mal de Alzheimer y enfermedad de Parkinson. Además, la investigación sugiere que la acumulación progresiva de estas variantes durante la vida de una persona puede desempeñar un papel en el proceso normal de envejecimiento.

3.10 ¿Qué son las enfermedad complejas o multifactoriales?

Los investigadores están aprendiendo que casi todas las afecciones y enfermedades tienen un componente genético. Algunos trastornos, como la anemia de células falciformes y la fibrosis quística, son causados por variantes (también conocidas como mutaciones) en genes individuales. Sin embargo, las causas de muchos otros trastornos son más complejas. Los problemas de salud comunes como las enfermedades del corazón, la diabetes tipo 2 y la obesidad no tienen una sola causa genética; están influenciados por múltiples genes (o poligénicos) en combinación con el estilo de vida y factores ambientales, como ejercicio, dieta o exposición a contaminantes. Las afecciones causadas por muchos factores contribuyentes se conocen como enfermedades complejas o multifactoriales.

Aunque los trastornos complejos a menudo se agrupan en familias, no tienen un patrón de herencia bien definido. Puede ser difícil identificar el papel de la genética en estos trastornos, sobre todo porque, a menudo, las familias también comparten ambientes y pueden tener estilos de vida similares. Esto hace que sea difícil determinar el riesgo de una persona de heredar o transmitir estas afecciones. Los trastornos complejos también son difíciles de estudiar y tratar porque aún no se han identificado los factores específicos que causan la mayoría de estas enfermedades. Los investigadores continúan buscando genes importantes que contribuyan a muchos trastornos complejos comunes.

Para más información sobre trastornos complejos:

MedlinePlus en español (<https://medlineplus.gov/spanish/>) ofrece información adicional sobre trastornos complejos específicos como diabetes y obesidad y otra información médica confiable.

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades brindan una lista de enfermedades y afecciones (<https://www.cdc.gov/Spanish/enfermedades/>) con información adicional.

3.11 ¿Qué significa tener una predisposición genética a una enfermedad?

Una predisposición genética (también conocida como susceptibilidad genética) es una mayor probabilidad de desarrollar una enfermedad particular basada en la composición genética de una persona. Una predisposición genética resulta de variaciones genéticas específicas que a menudo se heredan de uno de los padres. Estos cambios genéticos contribuyen al desarrollo de una enfermedad, pero no la causan directamente. Algunas personas con una variación genética predisponente nunca contraerán la enfermedad, mientras que otras sí, incluso dentro de la misma familia.

Las variaciones genéticas pueden tener efectos mayores o menores sobre la probabilidad de desarrollar una enfermedad en particular. Por ejemplo, ciertas variantes en los genes *BRCA1* o *BRCA2* aumentan en gran medida el riesgo de que una persona desarrolle cáncer de mama y cáncer de ovario. Variaciones particulares en otros genes, como *BARD1* y *BRIP1*, parecen tener un impacto mucho menor en el riesgo de cáncer de seno de una persona.

La investigación actual se centra en identificar cambios genéticos que tienen un efecto pequeño sobre el riesgo de enfermedad pero que son comunes en la población general. Aunque cada una de estas variaciones solo aumenta levemente el riesgo de una persona, tener cambios en varios genes diferentes puede combinarse para aumentar en gran medida el riesgo de una enfermedad. Los cambios en muchos genes, cada uno con un efecto pequeño, pueden ser la base de la susceptibilidad a muchas enfermedades comunes, como el cáncer, la obesidad, la diabetes, las enfermedades cardíacas y los trastornos mentales. Los investigadores trabajan para calcular el riesgo estimado de un individuo de desarrollar una enfermedad común basados en la combinación de variantes en muchos genes de su genoma. Se espera que este cálculo, conocido como puntuación de riesgo poligénico, ayude con las decisiones de atención médica en el futuro.

En personas con predisposición genética, el riesgo de enfermedad puede depender de múltiples factores además de un cambio genético identificado. Estos incluyen otros factores genéticos (también llamados modificadores), así como factores ambientales y de estilo de vida. Las enfermedades causadas por una combinación de factores se conocen como multifactoriales. Aunque la estructura genética de una persona no se puede alterar, algunas modificaciones ambientales y de estilo de vida (como realizarse exámenes de detección de enfermedades con mayor frecuencia y mantener un peso saludable) pueden bajar el riesgo de enfermedad en personas con predisposición genética.

3.12 ¿Cómo se involucran las variantes genéticas en la evolución?

La evolución es el proceso por el cual las poblaciones de organismos cambian a través de las generaciones. Las variaciones genéticas son las causas de estos cambios. Estas variantes pueden surgir de variaciones genéticas (también llamadas mutaciones) o de un proceso normal en el que el material genético se reordena a medida que una célula se prepara para dividirse (conocido como recombinación genética). Las variaciones genéticas que alteran la actividad genética o la función de las proteínas pueden hacer aparecer diferentes rasgos en un organismo. Si un rasgo es ventajoso y ayuda al individuo a sobrevivir y reproducirse, es más probable que la variación genética se transmita a la siguiente generación (lo que se conoce como selección natural). Con el tiempo, a medida que continúan reproduciéndose generaciones de individuos con este rasgo, se vuelve cada vez más común en una población, lo que la hace diferente de la población anterior. En ocasiones, la población se vuelve tan diferente que se considera una nueva especie.

No todas las variaciones influyen en la evolución. Solo las variantes hereditarias, que ocurren en los óvulos o en los espermatozoides, pueden transmitirse a las generaciones futuras y contribuir potencialmente a la evolución. Algunas variaciones ocurren durante la vida de una persona en solo algunas de las células del cuerpo y no son hereditarias, por lo que la selección natural no puede influir. Además, muchos cambios genéticos no tienen impacto en la función de un gen o proteína y no son útiles ni dañinos. Asimismo, el ambiente en el que vive una población de organismos es parte integral de la selección de rasgos. Algunas diferencias introducidas por variantes pueden ayudar a un organismo a sobrevivir en un entorno, pero no en otro; por ejemplo, la resistencia a una determinada bacteria solo es ventajosa si esa bacteria se encuentra en un lugar en particular y es perjudicial para quienes viven allí. Entonces, ¿por qué algunos rasgos dañinos, como las enfermedades genéticas, persisten en las poblaciones en lugar de ser eliminados por selección natural? Hay varias explicaciones posibles, pero en muchos casos la respuesta no es clara. Para algunas afecciones, como el trastorno neurológico conocido como enfermedad de Huntington, los signos y síntomas ocurren más tarde en la vida, usualmente después de que una persona tiene hijos, por lo que la variante genética puede heredarse a pesar de ser dañina. Para otros rasgos dañinos, la penetrancia reducida, un fenómeno en el que algunos individuos con una variante asociada a la enfermedad no muestran signos y síntomas de la afección, también puede permitir la transmisión de variaciones genéticas dañinas a las generaciones futuras. Para algunas afecciones, tener una copia alterada de un gen en cada célula es ventajoso, mientras que tener dos copias alteradas causa enfermedad. El ejemplo mejor estudiado de este fenómeno es la anemia de células falciformes. Tener dos copias alteradas del gen *HBB* en cada célula da como resultado la enfermedad, pero tener solo una copia entrega cierta resistencia a la malaria. Esta resistencia a la enfermedad ayuda a explicar por qué las variantes que causan la anemia de células falciformes todavía se encuentran en muchas poblaciones, especialmente en áreas donde es común la malaria.

3.13 ¿Qué información pueden entregar las estadísticas sobre una afección genética?

Los datos estadísticos pueden brindar información general sobre qué tan común es una afección, cuántas personas la padecen o qué tan probable es que una persona la desarrolle. Las estadísticas no son personalizadas, pero sí brindan estimaciones basadas en grupos de personas. Al tener en cuenta los antecedentes familiares, médicos y otros factores de una persona, un profesional en genética puede ayudar a interpretar las estadísticas y explicar lo que significan para un individuo en particular.

Algunos términos estadísticos se utilizan comúnmente al describir afecciones genéticas y otros trastornos. Estos términos incluyen:

Incidenia. La incidencia de una variante genética (también conocida como mutación) o un trastorno genético es la cantidad de personas en un grupo específico que desarrollan una variante o un trastorno durante un periodo de tiempo particular. La incidencia a menudo se escribe en la forma "1 en [cifra]" o como un número total de una población.

Example: Cerca de 1 de cada 200,000 personas en los Estados Unidos son diagnosticadas con el síndrome A cada año. Se estima que 15,000 personas fueron diagnosticadas en el mundo con síndrome B el año pasado.

Prevalencia. La prevalencia de una variante genética o un trastorno genético es el número total de personas de un grupo específico en un momento dado que vive con la variante o el trastorno. Esto incluye tanto los casos recién diagnosticados como los preexistentes en personas de cualquier edad. La prevalencia a menudo se escribe en la forma "1 en [cifra]" o como el número total de personas que padecen una afección.

Example: Cerca de 1 de cada 100,000 personas en los Estados Unidos tiene el síndrome A en la actualidad. Aproximadamente 100,000 niños en todo el mundo tienen hoy el síndrome B.

Mortalidad. La mortalidad es el número de muertes por un trastorno particular que ocurre en un grupo específico por año. En general, la mortalidad se expresa como el número total de muertes.

Example: Se estima que 12,000 personas murieron por el síndrome C en todo el mundo en 2020.

Riesgo de por vida. El riesgo de por vida es el riesgo promedio de desarrollar un trastorno en particular en algún momento de la vida. A menudo, el riesgo de por vida se escribe como un porcentaje o como "1 en [cifra]". Es importante recordar que el riesgo por año o por década es mucho menor que el riesgo de por vida. Además, otros factores pueden aumentar o disminuir el riesgo de una persona en comparación con el promedio.

Example: Aproximadamente el 1 por ciento de las personas en los Estados Unidos

desarrollan el trastorno D durante su vida. El riesgo de por vida de desarrollar este trastorno es de 1 en 100.

Para más información sobre la comprensión e interpretación de estadísticas:

NIH Salud ofrece una explicación de las estadísticas de salud en su artículo "Entender los riesgos para la salud (<https://salud.nih.gov/articulo/entender-los-riesgos-para-la-salud/>)".

El Instituto Nacional del Cáncer brinda herramientas adicionales para comprender las estadísticas del cáncer (<https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/estadisticas>).

3.14 ¿Cómo se nombran las afecciones genéticas y los genes?

Nombrar afecciones genéticas

Las afecciones genéticas no se nombran de una manera estándar (a diferencia de los genes, a los que un comité formal les da un nombre y símbolo oficial). Los médicos que tratan a familias con un trastorno nuevo y previamente desconocido suelen ser los primeros en proponer un nombre para la afección. Luego, profesionales de la salud, investigadores, personas afectadas por el trastorno y otras personas interesadas pueden reunirse para revisar el nombre y mejorar su utilidad. El nombre es importante porque permite una comunicación precisa y efectiva sobre enfermedades particulares, lo que en definitiva mejora la atención y ayuda a los investigadores a encontrar nuevos enfoques de tratamiento.

Los nombres de las afecciones a menudo se derivan de una o una combinación de fuentes:

- El defecto genético o bioquímico básico que causa la afección (por ejemplo, deficiencia de alfa-1 antitripsina)
- El gen en el que ocurre la variante (o mutación) que causa la afección (por ejemplo, leucodistrofia relacionada con *TUBB4A*)
- Uno o más signos o síntomas importantes del trastorno (por ejemplo, hipermanganesemia con distonía, policitemia vera y cirrosis criptogénica)
- Las partes del cuerpo afectadas por la afección (como síndrome cerebro-pulmón-tiroides)
- El nombre de un médico o investigador, a menudo la primera persona en describir el trastorno (por ejemplo, síndrome de Marfan, que recibió su nombre por el Dr. Antoine Bernard-Jean Marfan)
- Un área geográfica (como fiebre mediterránea familiar, que ocurre principalmente en poblaciones que bordean el mar Mediterráneo)
- El nombre de un paciente o familia con la afección (por ejemplo, a la esclerosis lateral amiotrófica también se le llama enfermedad de Lou Gehrig en honor al famoso jugador de béisbol diagnosticado con la afección)

Las afecciones que llevan el nombre de una persona específica se denominan epónimos. Existe un debate sobre si se prefiere la forma posesiva (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer (Alzheimer's disease en inglés)) o la forma no posesiva (enfermedad de Alzheimer) de los epónimos. Como regla general, los genetistas médicos usan la forma no posesiva, y esta forma puede convertirse en el estándar para los médicos en todos los campos de la medicina.

Nombrar genes

El Comité de Nomenclatura de Genes de HUGO (HGNC, por su sigla en inglés) designa un nombre y símbolo oficiales (una abreviatura del nombre) para cada gen

humano conocido. El HGNC es una organización sin fines de lucro financiada por el Instituto Nacional de Investigación del Genoma Humano de los Estados Unidos y el Wellcome Trust del Reino Unido. El Comité ha nombrado más de 19,000 de los 20,000 a 25,000 genes codificadores estimados en el genoma humano.

Durante el proceso de investigación, los genes a menudo adquieren varios nombres y símbolos alternativos de los investigadores que estudian el mismo gen. Para resolver esta confusión, el HGNC asigna un nombre y un símbolo único a cada gen humano, lo que permite una organización eficaz de los genes en grandes bancos de datos, lo que ayuda al avance de la investigación. Para obtener información específica sobre cómo se nombran los genes, consulte las Pautas para la nomenclatura de genes humanos de HGNC.

4

Herencia de condiciones genéticas

4.1 ¿Qué significa que un trastorno parezca ser hereditario en mi familia?

Un trastorno específico puede describirse como “hereditario” si más de una persona en la familia tiene la afección. Algunos trastornos que afectan a varios miembros de la familia son causados por variaciones genéticas (también conocidas como mutaciones), las que pueden heredarse (transmitirse de padres a hijos). Otras afecciones que parecen ser hereditarias no son causadas por mutaciones en genes individuales. En cambio, factores ambientales como los hábitos alimenticios, contaminantes o una combinación de factores genéticos y ambientales son la causa de estos trastornos.

No siempre es fácil determinar si una afección en una familia es hereditaria. Un especialista en genética puede revisar los antecedentes familiares de salud de una persona (un registro de información médica sobre su familia inmediata y extendida) para ayudar a determinar si un trastorno tiene un componente genético. El profesional le preguntará sobre la salud de personas de varias generaciones de la familia, generalmente parientes de primer, segundo y tercer grado.

Familiares de primer grado. Padres, hijos, hermanos

Familiares de segundo grado. Abuelos, tíos, sobrinos, nietos

Familiares de tercer grado. Primos hermanos

Esta enfermedad afecta a los miembros de cada generación de una familia. (Figura 4.1)

Multigenerational Conditions

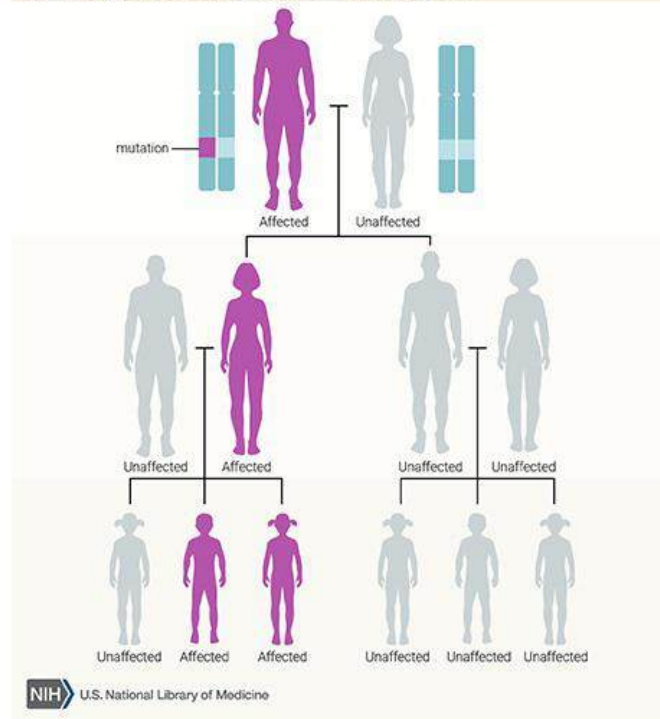


FIGURA 4.1: Tres generaciones de una familia con un trastorno genético. Afecciones multigeneracionales (Multigenerational Conditions); Mutación (Mutation); Afectado (Affected); No afectado (Unaffected)

4.2 ¿Por qué es importante conocer mi historia de salud familiar?

La historia familiar de salud es un registro de información médica sobre una persona y sus parientes cercanos. Un registro completo incluye información de tres generaciones de parientes, incluyendo hijos, hermanos y hermanas, padres, tías y tíos, sobrinas y sobrinos, abuelos y primos.

Las familias tienen antecedentes genéticos similares y frecuentemente ambientes y estilos de vida similares. Juntos, estos factores pueden dar pistas sobre las afecciones médicas que pueden ser hereditarias. Al notar patrones de trastornos entre familiares, los profesionales de la salud pueden determinar si un individuo, otros miembros de la familia o las generaciones futuras pueden tener un mayor riesgo de desarrollar alguna afección en particular.

La historia de salud familiar puede identificar a las personas con una probabilidad mayor de lo habitual de tener trastornos comunes como enfermedades cardíacas, presión arterial alta, accidentes cerebrovasculares, ciertos tipos de cáncer y diabetes tipo 2. Estos complejos trastornos están influenciados por una combinación de factores genéticos, condiciones ambientales y hábitos del estilo de vida. Los antecedentes familiares también pueden entregar información sobre el riesgo de enfermedades más raras causadas por variaciones (mutaciones) en un solo gen, como la fibrosis quística y la enfermedad de células falciformes.

Si bien un historial de salud familiar brinda información sobre el riesgo de problemas de salud específicos, tener familiares con una afección no significa que una persona definitivamente desarrollará la enfermedad. Por otro lado, una persona sin antecedentes familiares de un trastorno aún puede estar en riesgo de desarrollarlo.

Conocer la historia familiar de salud le permite a una persona tomar medidas para reducir su riesgo. Para las personas con un mayor riesgo de ciertos tipos de cáncer, los profesionales de la salud pueden recomendar exámenes de detección más frecuentes (como una mamografía o una colonoscopia) a más temprana edad. Los profesionales de la salud también pueden recomendar exámenes o pruebas regulares para las personas con una afección médica que se presenta en su familia. Además, los cambios en el estilo de vida, como adoptar una dieta más saludable, hacer ejercicio con regularidad y dejar de fumar, ayudan a muchas personas a reducir sus probabilidades de desarrollar enfermedades cardíacas y otras afecciones comunes.

La forma más fácil de obtener información sobre la historia de salud familiar es hablar con los parientes sobre su salud. ¿Han tenido problemas de salud y cuándo ocurrieron? Una reunión familiar podría ser un buen momento para discutir estos temas. Además, obtener registros médicos y otros documentos (como obituarios y certificados de defunción) puede ayudar a completar un historial de salud familiar. Es importante mantener esta información actualizada y compartirla con un profesional de la salud regularmente.

Para más información sobre historia familiar:

MedlinePlus ofrece recursos informativos adicionales sobre historia familiar (<https://medlineplus.gov/spanish/familyhistory.html>). (<https://medlineplus.gov/spanish/familyhistory.html>)

4.3 ¿Cuáles son las diferentes formas en las que una afección genética pueda ser heredada?

Algunas afecciones genéticas son causadas por variantes (también conocidas como mutaciones) en un solo gen. En general, estas afecciones son heredadas en uno de varios patrones, según el gen involucrado:

Autosómico dominante. Una copia alterada del gen en cada célula es suficiente para que una persona sea afectada por un trastorno autosómico dominante. En algunos casos, una persona hereda el trastorno de un padre afectado (Figura 4.2). En otros, la afección puede resultar de una nueva variante (Figura 4.3) en el gen y ocurrir en personas sin antecedentes de la enfermedad en su familia.

Example: Enfermedad de Huntington, síndrome de Marfan

Autosómico recesivo. En la herencia autosómica recesiva (Figura 4.4), las variantes ocurren en ambas copias del gen en cada célula. Cada uno de los padres de una persona con una afección autosómica recesiva portan una copia del gen alterado, pero por lo general no muestran signos ni síntomas de la afección. En general, los trastornos autosómicos recesivos no se observan en todas las generaciones de una familia afectada.

Example: Fibrosis quística, enfermedad de células falciformes

Dominante ligada al cromosoma X. Los trastornos dominantes ligados al cromosoma X (Figura 4.5) en hombres (que sólo tienen un cromosoma X) una variante en la única copia del gen en cada célula causa el trastorno. En las mujeres (quienes tienen dos cromosomas X), una variación en una de las dos copias del gen en cada célula es suficiente para causar un trastorno. Las mujeres tal vez experimenten síntomas menos severos del trastorno que los hombres. Una característica de la herencia ligada al cromosoma X es que los padres varones no pueden transmitir los rasgos ligados al cromosoma X a sus hijos (no existe transmisión de hombre a hombre).

Example: Síndrome del cromosoma X frágil

Recesivo ligado al cromosoma X. Los trastornos recesivos ligados al cromosoma X (Figura 4.6) también son causados por variaciones en genes del cromosoma X. En hombres (quienes tienen solo un cromosoma X), una copia alterada del gen en cada célula es suficiente para causar una afección. En mujeres (quienes tienen dos cromosomas X), tendría que ocurrir una mutación en ambas copias del gen para causar el trastorno. Debido a que es poco probable que las mujeres tengan dos copias alteradas de este gen, los hombres se ven afectados por trastornos recesivos ligados al cromosoma X con mayor frecuencia que las mujeres. Una característica de la herencia ligada al cromosoma X es que los padres varones no pueden transmitir los rasgos ligados al cromosoma X a sus hijos (no existe transmisión de hombre a hombre).

Example: Hemofilia, enfermedad de Fabry

Ligado al cromosoma X. Debido al patrón de herencia, muchos trastornos ligados al cromosoma X no son claramente dominantes o recesivos; algunos expertos sugieren que esas afecciones se consideren ligadas al cromosoma X en lugar de ligadas al cromosoma X dominante o cromosoma X recesivo. Los trastornos ligados al cromosoma X son causados por variaciones en genes del cromosoma X, uno de los dos cromosomas sexuales en cada célula. En los hombres (que sólo tienen un cromosoma X), una alteración en la única copia del gen en cada célula es suficiente para causar la afección. En mujeres (quienes tienen dos cromosomas X), una copia alterada del gen por lo general conlleva a problemas de salud menos severos que aquellos en hombres afectados o puede que no cause señales o síntomas en absoluto. Una característica de la herencia ligada al cromosoma X es que los padres no pueden heredar rasgos ligados al cromosoma X a sus hijos (no hay transmisión de hombre a hombre).

Example: Deficiencia de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa, trombocitopenia ligada al cromosoma X

Ligada al cromosoma Y. Una afección se considera ligada al cromosoma Y (Figura 4.7) si el gen alterado que causa el trastorno se encuentra en el cromosoma Y, uno de los dos cromosomas sexuales en cada una de las células masculinas. Debido a que solo los hombres tienen un cromosoma Y, en la herencia ligada al cromosoma Y la variación solo puede transmitirse de padre a hijo.

Example: Infertilidad del cromosoma Y, algunos casos de síndrome de Swyer

Codominante. En la herencia codominante (Figura 4.8), se expresan dos versiones diferentes de un gen (alelos) y cada versión produce una proteína levemente diferente. Ambos alelos influyen en el rasgo genético o determinan las características de la afección genética.

Example: Grupo sanguíneo ABO, deficiencia de alfa-1 antitripsina

Mitocondrial. La herencia mitocondrial (Figura 4.9), también conocida como herencia materna, se aplica a los genes del ADN mitocondrial. Cada mitocondria, estructuras en cada célula que convierten las moléculas en energía, contiene una pequeña cantidad de ADN. Debido a que solo los óvulos aportan mitocondrias al embrión en desarrollo, solo las mujeres pueden transmitir variaciones mitocondriales a sus hijos. Las afecciones que resultan de variaciones en el ADN mitocondrial pueden aparecer en cada generación de una familia y pueden afectar tanto a hombres como a mujeres, pero los padres no transmiten estos trastornos a sus hijas o hijos.

Example: Neuropatía óptica hereditaria de Leber

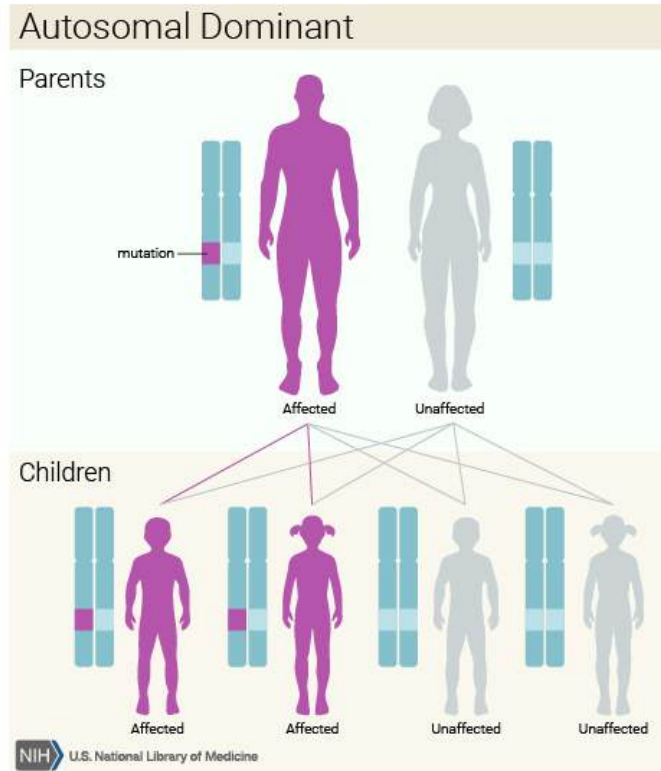


FIGURA 4.2: Padres (Parents);Hijos (Children);Mutación (Mutation); Afectado (Affected);No afectado (Unaffected)

Autosomal Dominant - New Mutation

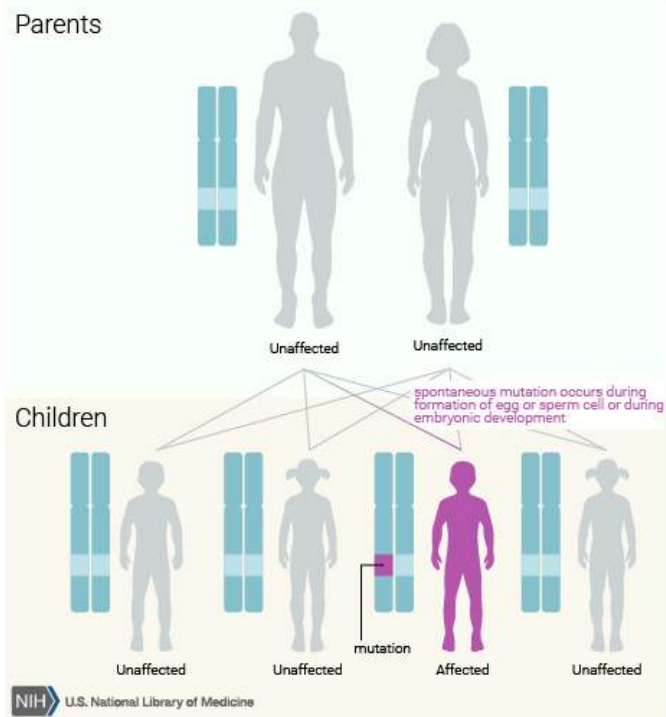


FIGURA 4.3: Padres (Parents);Hijos (Children);Afectado (Affected);No afectado (Unaffected);Mutación (Mutation);La mutación espontánea ocurre durante la formación del óvulo o del espermatozoide durante el desarrollo embrionario (Spontaneous mutation occurs during formation of egg or sperm cell during embryonic development)

Autosomal Recessive

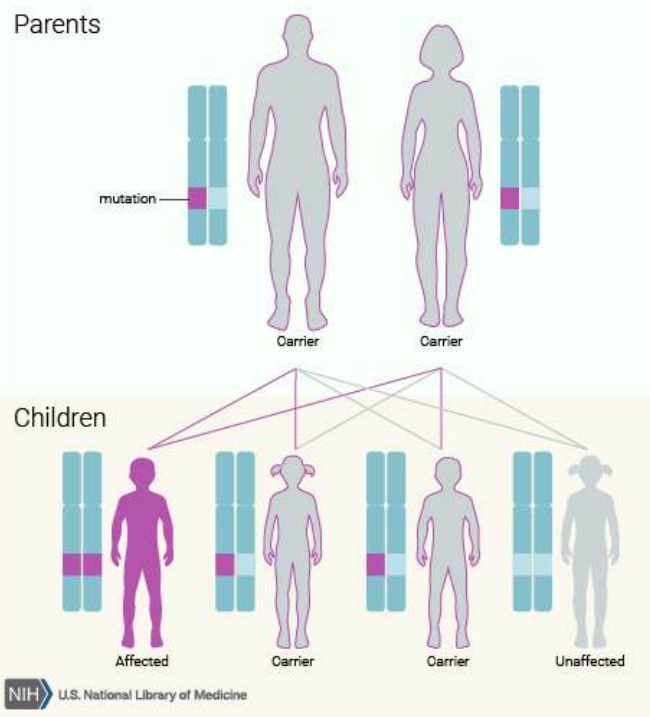


FIGURA 4.4: Padres (Parents);Hijos (Children);Mutación (Mutation); Afectado (Affected);No afectado (Unaffected);Portador (Carrier)

X-Linked Dominant

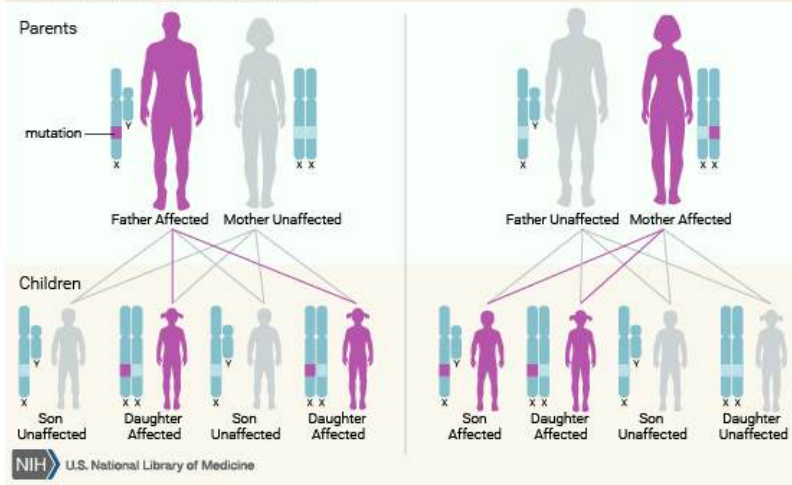


FIGURA 4.5: Padres (Parents);Hijos (Children);Padre afectado (Father affected);Padre no afectado (Father unaffected);Madre afectada (Mother affected);Madre no afectada (Mother unaffected);Hijo afectado (Son

affected);Hija afectada (Daughter affected);Hijo no afectado (Son unaffected);
 Hija no afectada (Daughter unaffected);Mutación (Mutation)

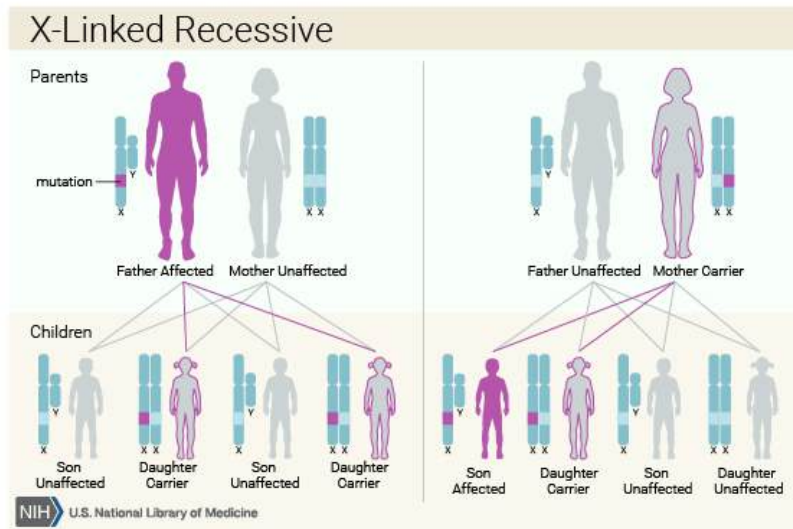


FIGURA 4.6: Padres (Parents);Hijos (Children);Padre afectado (Father affected);Padre no afectado (Father unaffected);Madre portadora (Mother carrier);Madre no afectada (Mother unaffected);Hijo afectado (Affected son); Hijo no afectado (Unaffected son);Hija afectada (Affected daughter);Hija no afectada (Unaffected daughter);Hija portadora (Daughter carrier);Mutación (Mutation)

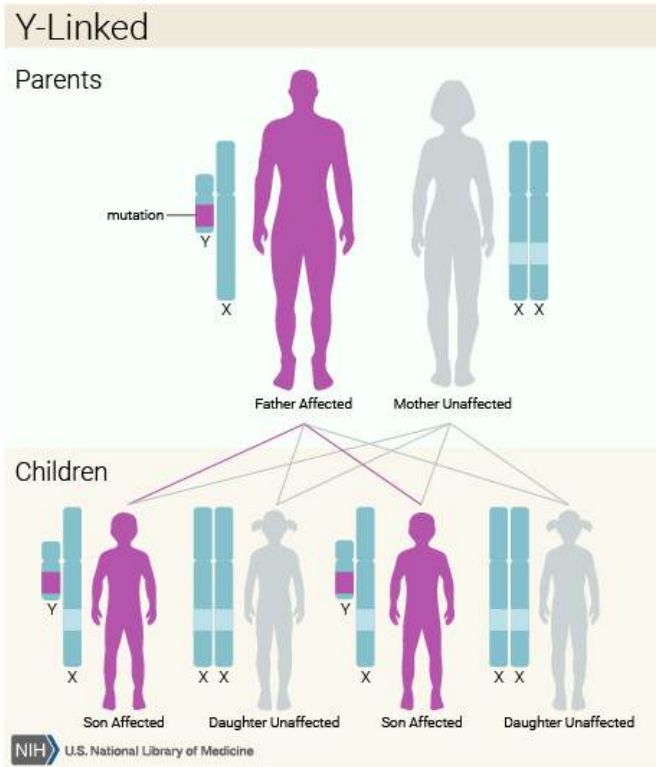


FIGURA 4.7: Padres (Parents);Hijos (Children);Mutación (Mutation);Padre afectado (Father affected);Madre no afectada (Mother unaffected);Hijo afectado (Son affected);Hija no afectada (Daughter unaffected)

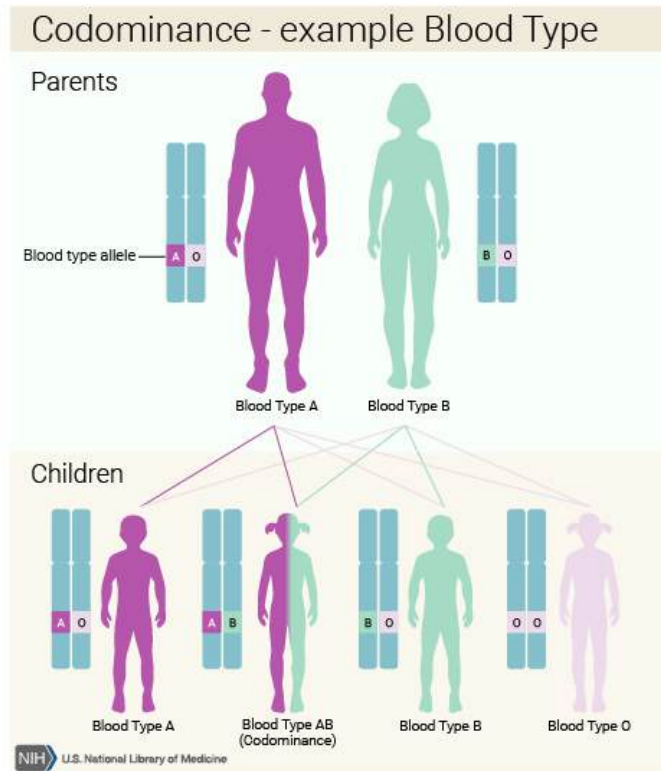


FIGURA 4.8: Ejemplo de codominancia del tipo sanguíneo (Codominance example blood type);Padres (Parents);Hijos (Children);Tipo sanguíneo A (Blood type A);Tipo sanguíneo B (Blood type B);Tipo sanguíneo AB (codominante) (Blood type AB (codominant));Tipo sanguíneo O (Blood type O);Alelo del tipo sanguíneo (Blood type allele)

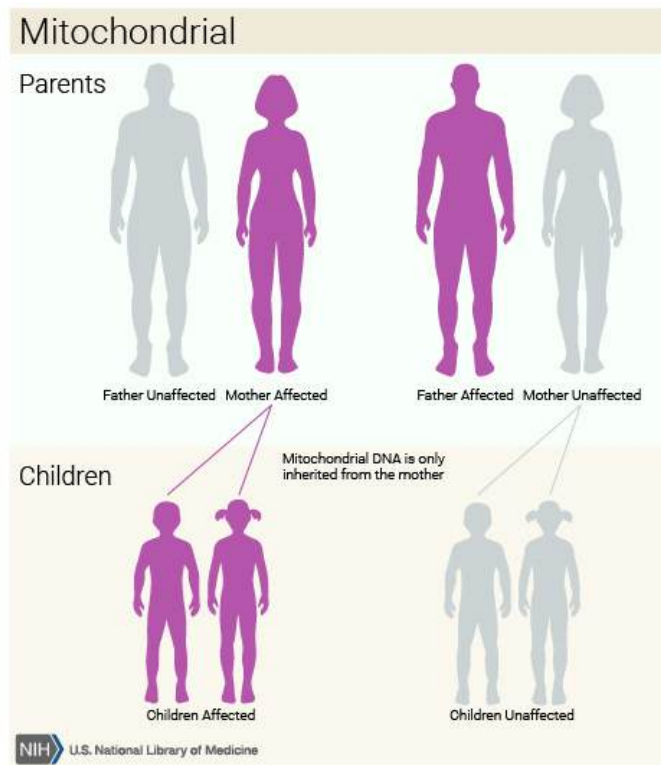


FIGURA 4.9: Padres (Parents);Hijos (Children);Padre afectado (Father affected);Padre no afectado (Father unaffected);Madre afectada (Mother affected);Madre no afectada (Mother unaffected);Hijos afectados (Children affected);Hijos no afectados (Children unaffected);ADN mitocondrial sólo se hereda de la madre (Mitochondrial DNA is only inherited from the mother)

Muchas afecciones de salud son causadas por los efectos combinados de múltiples genes (conocidos como poligénicos) o por interacciones entre genes y el medio ambiente. En general, estos trastornos no siguen los patrones de herencia enumerados anteriormente. Los ejemplos de afecciones causadas por variantes en múltiples genes o interacciones gen-ambiente incluyen enfermedades cardíacas, diabetes tipo 2, esquizofrenia y ciertos tipos de cáncer. Para obtener más información, consulte ¿Qué son los trastornos complejos o multifactoriales?

Los trastornos causados por cambios en el número o la estructura de los cromosomas tampoco siguen los sencillos patrones de herencia enumerados con anterioridad. Para leer sobre cómo ocurren las condiciones cromosómicas, consulte ¿Se heredan los trastornos cromosómicos?

En ocasiones, otros factores genéticos influyen en la forma en que se hereda un trastorno. Para ver un ejemplo, consulte ¿Qué es la impronta genética y la disomía uniparental?

Para obtener más información sobre los patrones de herencia:

Información adicional sobre patrones de herencia está disponible en el Manual Merck (<https://www.merckmanuals.com/es-us/professional/temas-especiales/principios-general-es-de-la-gen%C3%A9tica-m%C3%A9dica/defectos-de-un-gen-%C3%BAnico>).

4.4 Si hay un trastorno genético en mi familia, ¿cuáles son las posibilidades de que mis hijos tengan la enfermedad?

Cuando se diagnostica una enfermedad genética en una familia, a menudo los miembros de la familia desean saber la probabilidad de que ellos o sus hijos presenten la afección. En algunos casos, esto puede ser difícil de predecir porque muchos factores influyen en las posibilidades de una persona de desarrollar un trastorno genético. Un factor importante es cómo se hereda la afección. Por ejemplo:

- **Herencia autosómica dominante:** Una persona afectada por un trastorno autosómico dominante (Figura 4.2) tiene una probabilidad de 50 por ciento de pasar el gen alterado a cada hijo. La posibilidad de que un niño no heredará el gen alterado también es del 50 por ciento. Sin embargo, en algunos casos un trastorno autosómico dominante resulta de una nueva (de novo) variación (Figura 4.3) que ocurre durante la formación de células de óvulos o espermatozoides al comienzo del desarrollo embrionario. En estos casos, los padres del niño no se ven afectados, pero su hijo puede transmitir la afección a sus propios hijos.
- **Herencia autosómica recesiva:** Dos personas sin la afección que tienen una copia del gen alterado para un trastorno autosómico recesivo (Figura 4.4) (portadores) tienen una posibilidad del 25 por ciento con cada embarazo de tener un niño afectado por el trastorno. La posibilidad de que en cada embarazo se tenga un niño no afectado portador del trastorno es del 50 por ciento, y la posibilidad de que un niño no tenga el trastorno y que no sea un portador es del 25 por ciento. Si sólo un padre es portador del gen alterado y el otro padre no porta la variante, ninguno de sus hijos desarrollará la afección y la probabilidad de tener un hijo no afectado que sea portador con cada embarazo es del 50 por ciento.
- **Herencia dominante ligada al cromosoma X:** La posibilidad de pasar por una afección dominante ligada al cromosoma X (Figura 4.5) es diferente entre hombres y mujeres porque los varones tienen un cromosoma X y uno Y, mientras que las mujeres tienen dos cromosomas X. Un hombre pasa su cromosoma Y a todos sus hijos y su cromosoma X a todas sus hijas. Por lo tanto, los hijos de un hombre con un trastorno dominante ligado al cromosoma X no se verán afectados, pero todas sus hijas heredarán la afección. Una mujer pasa uno o el otro de sus cromosomas X a cada niño. Por lo tanto, una mujer con un trastorno dominante ligado al cromosoma X tiene una probabilidad de 50 por ciento de tener una hija o hijo afectado en cada embarazo.
- **Herencia recesiva vinculada al cromosoma X:** Debido a la diferencia en los cromosomas sexuales, la probabilidad de pasar un trastorno recesivo ligado al cromosoma X (Figura 4.6) también es diferente entre hombres y mujeres. Los hijos de un hombre con un trastorno recesivo ligado al cromosoma X no se verán afectados, y sus hijas llevarán una copia del gen alterado. Con cada embarazo, una mujer portadora de un gen alterado ligado al cromosoma X recesivo tiene una probabilidad de 50 por ciento de tener hijos afectados y una probabilidad de 50 por ciento de tener hijas que porten una copia del gen alterado. Las mujeres con una variante genética asociada con un trastorno recesivo ligado al cromosoma X generalmente no tienen signos o síntomas de la afección o son muy leves.

- Herencia vinculada al cromosoma X: Debido a el patrón de herencia de muchos trastornos vinculados al cromosoma X no es claramente dominante o recesivo, algunos expertos sugieren que las afecciones se consideren vinculadas al cromosoma X, en lugar de vinculadas al cromosoma X dominante o cromosoma X recesivo. Como se mencionó arriba, la probabilidad de transmitir un trastorno vinculado al cromosoma X difiere entre hombres y mujeres. Los hijos de un hombre con un trastorno ligado al cromosoma X no se verán afectados, pero todas sus hijas heredarán el gen alterado y tal vez desarrollen signos y síntomas de la afección. Una mujer transmite uno o otro de sus cromosomas X a cada hijo. Por tanto, con cada embarazo, una mujer con un trastorno ligado al cromosoma X tiene 50 por ciento de probabilidad de tener un hijo con el gen alterado. Una hija afectada tal vez tenga signos y síntomas más leves que un hijo afectado.
- Herencia ligada al cromosoma Y: Dado que solo los hombres tienen un cromosoma Y, solo los varones pueden ser afectados por y pasar trastornos ligados al cromosoma Y (Figura 4.7). Todos los hijos de un hombre con un trastorno ligado al cromosoma Y heredarán la afección de su padre.
- Herencia codominante: En la herencia codominante (Figura 4.8), cada padre contribuye a una versión diferente de un gen particular, y ambas versiones influyen en el rasgo genético resultante. La posibilidad de desarrollar una afección genética con herencia codominante, y las características de esa afección, dependen de qué versiones del gen se transmiten de padres a hijo.
- Herencia mitocondrial: Cada mitocondria, que son los centros que producen energía dentro de las células, contiene una pequeña cantidad de ADN. Los trastornos de herencia mitocondrial (Figura 4.9) resultan de variaciones en el ADN mitocondrial. Aunque estos trastornos pueden afectar tanto a hombres como mujeres, solo las mujeres pueden pasar variaciones en el ADN mitocondrial a sus hijos. Una mujer con un trastorno causado por cambios en el ADN mitocondrial pasará la variación a todas sus hijas e hijos, pero los hijos de un hombre con un trastorno de este tipo no heredarán la variación.

Es importante tener en cuenta que la posibilidad de pasar una afección genética se aplica por igual a cada embarazo. Por ejemplo, si una pareja tiene un hijo con un trastorno recesivo autosómico, la posibilidad de tener a otro hijo con el trastorno sigue siendo un 25 por ciento (o 1 de cada 4). Tener un hijo con un trastorno no “protege” a los futuros hijos de heredar la afección. A la inversa, tener un hijo sin el trastorno no significa que definitivamente los futuros niños se verán afectados.

Aunque las posibilidades de heredar una enfermedad genética parecen directas, a veces factores como la historia familiar de una persona y los resultados de las pruebas genéticas pueden modificar esas posibilidades. Además, algunas personas con una variación causante de enfermedades nunca desarrollan ningún problema de salud, o pueden experimentar solo síntomas leves del trastorno. Si una enfermedad que se presenta en una familia no tiene un patrón de herencia transparente, predecir la probabilidad de que una persona desarrolle la afección puede ser particularmente difícil.

Estimar la posibilidad de desarrollar o pasar un trastorno genético puede ser complejo.

Los profesionales de la genética pueden ayudar a comprender estas posibilidades y ayudar a las personas a tomar decisiones informadas sobre su salud.

Para obtener más información sobre cómo se hereda un trastorno genético en una familia:

MedlinePlus ofrece información adicional sobre la posibilidad de desarrollar un trastorno genético sobre la base de su patrón de herencia:

- Autosómico dominante (<https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/002049.htm>)
- Autosómico recesivo (<https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/002052.htm>)
- Dominante ligado al cromosoma X (<https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/002050.htm>)
- Recesivo ligado al cromosoma X (<https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/002051.htm>)

4.5 ¿Qué son la penetrancia reducida y la expresividad variable?

La penetrancia reducida y la expresividad variable son factores que influyen en los efectos de cambios genéticos particulares. Estos factores suelen afectar a los trastornos que tienen un patrón de herencia autosómica dominante, aunque de vez en cuando se observan en trastornos con un patrón de herencia autosómico recesivo.

Penetrancia reducida

La penetrancia se refiere a la proporción de personas con un cambio genético particular (como una mutación en un gen específico) que presentan signos y síntomas de un trastorno genético. Si algunas personas con la mutación no desarrollan características del trastorno, se dice que la afección tiene penetrancia reducida (o incompleta). A menudo, la penetrancia reducida ocurre con síndromes de cáncer familiar. Por ejemplo, muchas personas con una mutación en el gen *BRCA1* o *BRCA2* desarrollarán cáncer durante su vida, pero algunas no. Los médicos no pueden predecir qué personas con estas mutaciones desarrollarán cáncer o cuándo se desarrollarán los tumores.

La penetrancia reducida probablemente sea el resultado de una combinación de factores genéticos, ambientales y de estilo de vida, muchos de los cuales se desconocen. Este fenómeno puede dificultar que los profesionales de la genética interpreten el historial médico familiar de una persona y pronosticar el riesgo de transmitir una enfermedad genética a generaciones futuras.

Expresividad variable

Aunque algunos trastornos genéticos presentan pocas variaciones, la mayoría presenta signos y síntomas que difieren entre las personas afectadas. La expresividad variable es el rango de signos y síntomas que pueden ocurrir en diferentes personas con la misma afección genética. Por ejemplo, las características del síndrome de Marfan varían ampliamente. Algunas personas solo tienen síntomas leves (como ser altas y delgadas con dedos largos y delgados), mientras que otras además experimentan complicaciones potencialmente mortales que involucran el corazón y los vasos sanguíneos. Aunque las características son muy variables, la mayoría de las personas con este trastorno tienen una mutación en el mismo gen (*FBN1*).

Al igual que con la penetrancia reducida, la expresividad variable probablemente es causada por una combinación de factores genéticos, ambientales y de estilo de vida, la mayoría de los cuales no han sido identificados. Si una enfermedad genética tiene signos y síntomas muy variables, puede ser difícil de diagnosticar.

Para obtener más información sobre penetrancia reducida y expresividad variable:

Información adicional sobre penetrancia y expresividad está disponible en la versión para el consumidor del Manual de Merck (<https://www.merckmanuals.com/es-us/hogar/f>)

undamentos/genética/herencia-de-los-trastornos-monogénicos).

4.6 ¿A qué se refieren los genetistas con anticipación?

Los signos y síntomas de algunas afecciones genéticas tienden a volverse más graves y aparecen a una edad más temprana a medida que el trastorno se transmite a la generación siguiente. Este fenómeno se llama anticipación. La anticipación se observa con mayor frecuencia en ciertos trastornos genéticos del sistema nervioso, como la enfermedad de Huntington, la distrofia miotónica y el síndrome del cromosoma X frágil.

En general, la anticipación ocurre con trastornos causados por un tipo inusual de variación (mutación) llamada expansión de repetición de trinucleótidos. Una repetición de trinucleótidos es una secuencia de tres bloques de construcción de ADN (nucleótidos) que se repite varias veces seguidas. Los segmentos de ADN con un número anormal de estas repeticiones son inestables y propensos a errores durante la división celular. El número de repeticiones puede cambiar a medida que el gen se transmite de padres a hijos. Si aumenta el número de repeticiones, se conoce como expansión de repetición de trinucleótidos. En algunos casos, la repetición de trinucleótidos puede expandirse hasta que el gen deja de funcionar normalmente. Esta expansión hace que las características de algunos trastornos se agraven con cada nueva generación.

La mayoría de los trastornos genéticos tienen signos y síntomas que difieren entre las personas afectadas, incluyendo personas afectadas de la misma familia. No todas estas diferencias se pueden explicar por la anticipación. Probablemente, una combinación de factores genéticos, ambientales y de estilo de vida sea responsable de la variabilidad, aunque muchos de estos factores no se han identificado. Los investigadores estudian a varias generaciones de miembros de la familia afectadas y consideran la causa genética de un trastorno antes de determinar que se debe a anticipación.

Para obtener más información sobre la anticipación:

La versión para profesionales del Manual Merck brinda una breve explicación de la anticipación como parte de su capítulo sobre herencia no tradicional (<https://www.merckmanuals.com/es-us/professional/temas-especiales/principios-generales-de-la-genetica-madica/aspectos-inusuales-de-la-herencia>).

4.7 ¿Qué es impronta genómica y disomía uniparental?

La impronta genética y la disomía uniparental son factores que influyen en la forma en que se heredan algunas afecciones genéticas.

Impronta genética

Usualmente, las personas heredan dos copias de cada gen, una del óvulo y otra del espermatozoide. En general, ambas copias de cada gen suelen estar activas o “encendidas” en las células. Sin embargo, en algunos casos sólo una de las dos copias está activada normalmente. Qué copia está activa depende de su origen. Algunos genes están normalmente activos solo cuando provienen del espermatozoide; otros están activos solo cuando provienen del óvulo. Este fenómeno se conoce como impronta genómica.

En los genes que sufren impronta genómica, su origen suele estar marcado en el gen durante la formación de los óvulos y los espermatozoides. Este proceso, llamado metilación, es una reacción química que une moléculas pequeñas llamadas grupos metilo a ciertos segmentos de ADN. Estas moléculas identifican qué copia de un gen se heredó del óvulo y cuál se heredó del espermatozoide. La adición y eliminación de grupos metilo se puede utilizar para controlar la actividad de los genes.

Solo un pequeño porcentaje de todos los genes humanos sufren impronta genómica. Los genes impresos tienden a agruparse en las mismas regiones de los cromosomas. Se han identificado dos grupos principales de genes impresos en humanos, uno en el brazo corto (p) del cromosoma 11 (en la posición 11p15) y otro en el brazo largo (q) del cromosoma 15 (en la región 15q11 a 15q13).

Disomía uniparental

La disomía uniparental ocurre cuando una persona recibe dos copias de un cromosoma, o parte de un cromosoma, de un progenitor y ninguna copia del otro progenitor. La disomía uniparental puede ocurrir como un evento al azar durante la formación de óvulos o espermatozoides o podría ocurrir durante el desarrollo fetal temprano.

Cuando la disomía uniparental ocurre, a menudo no tiene ningún efecto sobre la salud o el desarrollo. Debido a que la mayoría de los genes no están impresos, no importa si una persona hereda ambas copias de un progenitor en lugar de una copia de cada uno. Pero en otros casos sí importa. Una persona con disomía uniparental puede no tener copias activas de genes esenciales que sufren impronta genética. Esta pérdida de la función genética puede provocar retraso en el desarrollo, discapacidades intelectuales u otros problemas de salud.

La disomía uniparental o la alteración de la impronta genética normal puede causar varios trastornos genéticos. El síndrome de Prader-Willi y el síndrome de Angelman son dos ejemplos bien conocidos de estas afecciones. El síndrome de Prader-Willi se caracteriza por problemas del comportamiento y una alimentación descontrolada; y el síndrome de Angelman causa discapacidades intelectuales y problemas del habla. Ambos trastornos pueden ser causados por disomía uniparental u otros errores en la

impronta que involucran genes en el brazo q del cromosoma 15. Otras afecciones, como el síndrome de Beckwith-Wiedemann (trastorno caracterizado por un crecimiento acelerado y un mayor riesgo de tumores cancerosos), están asociadas con anomalías de genes impresos en el brazo p del cromosoma 11.

Para obtener más información sobre la impronta genética y la disomía uniparental:

El Instituto Nacional de Investigación del Genoma Humano entrega una definición de impronta genética (<https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Impronta-genetica>) en su Glosario Hablado de Términos Genéticos.

4.8 ¿Se heredan los trastornos cromosómicos?

Aunque es posible heredar algunos tipos de anomalías cromosómicas, la mayoría de los trastornos cromosómicos (como el síndrome de Down y el síndrome de Turner) no se transmiten de una generación a otra.

Algunas afecciones cromosómicas son causadas por cambios en la cantidad de cromosomas. Estos cambios no se heredan, sino que ocurren como eventos aleatorios durante la formación de células reproductoras (óvulos y espermatozoides). Un error en la división celular llamado no disyunción da como resultado células reproductoras con un número anormal de cromosomas. Por ejemplo, una célula reproductiva puede ganar o perder accidentalmente una copia de un cromosoma. Si una de estas células reproductivas atípicas contribuye a la composición genética de un niño, él o ella tendrá un cromosoma extra o faltante en cada una de las células del cuerpo.

Los cambios en la estructura cromosómica también pueden causar trastornos cromosómicos. Algunos cambios en la estructura cromosómica pueden heredarse, mientras que otros ocurren como accidentes aleatorios durante la formación de células reproductivas o temprano en el desarrollo fetal. Debido a que la herencia de estos cambios puede ser compleja, hablar con un profesional de la genética puede ser conveniente para las personas preocupadas por este tipo de anomalía cromosómica.

Algunas células cancerosas también presentan cambios en la cantidad o estructura de sus cromosomas. Debido a que estos cambios ocurren en las células somáticas (células distintas de los óvulos y los espermatozoides), no pueden transmitirse de una generación a otra.

Para obtener más información sobre cómo ocurren los cambios cromosómicos:

Como parte de su hoja informativa sobre anomalías cromosómicas, el Instituto Nacional de Investigación del Genoma Humano ofrece información sobre cómo ocurren las anomalías cromosómicas (<https://www.genome.gov/es/about-genomics/fact-sheets/Anomal%C3%ADas-Cromos%C3%B3micas>).

4.9 ¿Por qué algunos trastornos genéticos son más comunes en ciertos grupos étnicos?

Es más probable que algunos trastornos genéticos ocurran entre personas con ascendencia de alguna área geográfica en particular. A menudo, personas de un grupo étnico comparten ciertas versiones de sus genes, las que han sido transmitidas de antepasados comunes. Si uno de estos genes comunes contiene una variante (también conocida como mutación) causante de una enfermedad, es posible que un trastorno genético particular se observe con mayor frecuencia en este grupo.

Ejemplos de afecciones genéticas que son más comunes en grupos étnicos particulares son la enfermedad de células falciformes, la que es más común en personas de ascendencia africana, afroamericana o mediterránea; y la enfermedad de Tay-Sachs, que es más probable que ocurra en personas de ascendencia judía Ashkenazi (de Europa oriental y central) o francocanadiense. Sin embargo, es importante señalar que estos trastornos se pueden presentar en cualquier grupo étnico.

4.10 ¿Qué es la heredabilidad?

La heredabilidad mide qué tan bien las diferencias en los genes de las personas explican las diferencias en sus rasgos. Los rasgos pueden incluir características como la altura, el color de los ojos y la inteligencia, así como afecciones como la esquizofrenia y el trastorno del espectro autista. En términos científicos, la heredabilidad es un concepto estadístico (representado como h^2) que describe cuánto de la variación en un rasgo determinado puede atribuirse a la variación genética. Una estimación de la heredabilidad de un rasgo es específica de una población en un entorno determinado y puede cambiar con el tiempo a medida que cambian las circunstancias.

Las estimaciones de heredabilidad varían de cero a uno. Una heredabilidad cercana a cero indica que casi toda la variabilidad de un rasgo en las personas se debe a factores ambientales, con muy poca influencia de las diferencias genéticas. Características como la religión, el idioma y la preferencia política tienen una heredabilidad de cero porque no tienen influencia genética. Una heredabilidad cercana a uno indica que casi toda la variabilidad de un rasgo proviene de diferencias genéticas, con muy poca contribución de factores ambientales. Muchos trastornos causados por variaciones (también conocidas como mutaciones) en genes únicos, como la fenilcetonuria, tienen una alta heredabilidad. Los rasgos más complejos de las personas, como la inteligencia y las enfermedades multifactoriales, tienen una heredabilidad en algún punto intermedio, lo que sugiere que su variabilidad se debe a una combinación de factores genéticos y ambientales.

Históricamente, la heredabilidad se ha estimado a partir de estudios de gemelos. Los gemelos idénticos casi no tienen diferencias en su ADN, mientras que los gemelos fraternos comparten, en promedio, el 50 por ciento de su ADN. Si un rasgo parece ser más similar en gemelos idénticos que en gemelos fraternos (al ser criados juntos en el mismo entorno), es probable que los factores genéticos jueguen un papel importante en ese rasgo. Al comparar un rasgo entre gemelos idénticos y fraternos, los investigadores pueden calcular una estimación de su heredabilidad.

La heredabilidad puede ser difícil de entender, por lo que existen muchos conceptos erróneos sobre lo que puede o no decirnos sobre un rasgo determinado:

- La heredabilidad no indica qué proporción de un rasgo está determinada por los genes y qué proporción está determinada por el entorno. Por lo tanto, una heredabilidad de 0,7 no significa que un rasgo sea causado en un 70% por factores genéticos; sino que el 70% de la variabilidad del rasgo en una población se debe a diferencias genéticas entre las personas
- Conocer la heredabilidad de un rasgo no brinda información sobre qué genes o influencias ambientales están involucrados, o cuán importantes son para determinar el rasgo
- Heredable no es lo mismo que familiar. Un rasgo se describe como familiar si es compartido por miembros de una familia. Los rasgos pueden aparecer en familias por muchas razones aparte de la genética, como similitudes en el estilo de vida y el

medio ambiente. Por ejemplo, el idioma que se habla tiende a compartirse en familias, pero no tiene contribución genética y, por lo tanto, no es hereditario

- La heredabilidad no entrega ninguna información sobre lo fácil o difícil que es cambiar un rasgo. Por ejemplo, el color del cabello es un rasgo con alta heredabilidad, pero es muy fácil de cambiar con tintura

Si la heredabilidad brinda información tan limitada, ¿por qué los investigadores la estudian? La heredabilidad es de particular interés para comprender rasgos que son muy complejos y con muchos factores contribuyentes. La heredabilidad puede dar pistas iniciales sobre la relativa influencia de la “naturaleza” (genética) y la “crianza” (medio ambiente) en rasgos complejos, y puede entregar a los investigadores un lugar para comenzar a desentrañar los factores que influyen en estos rasgos.

Artículos de revistas científicas para lectura adicional (en inglés)

Moore DS, Shenk D. The heritability fallacy. Wiley Interdiscip Rev Cogn Sci. 2017 Jan; 8(1-2). doi: 10.1002/wcs.1400. Epub 2016 Dec 1. Review. PubMed: 27906501.

Tenesa A, Haley CS. The heritability of human disease: estimation, uses and abuses. Nat Rev Genet. 2013 Feb;14(2):139-49. doi: 10.1038/nrg3377. Review. PubMed: 23329114.

5

Genética y rasgos humanos

5.1 ¿Las huellas dactilares están determinadas por la genética?

Las huellas dactilares de cada persona son únicas, por lo que se han utilizado durante mucho tiempo como una forma para identificarlas. Sorprendentemente, se sabe poco sobre los factores que influyen en los patrones de huellas dactilares de una persona. Al igual que muchos otros rasgos complejos, los estudios sugieren que influyen tanto factores genéticos como ambientales.

Las huellas dactilares de una persona se basan en los patrones de las crestas de la piel (llamadas dermatoglifos) en las yemas de los dedos. Estas crestas también están presentes en los dedos de los pies, las palmas de las manos y las plantas de los pies. Aunque los patrones básicos de espiral, arco y bucle pueden ser similares, los detalles de los patrones son específicos de cada individuo.

Los dermatoglifos se desarrollan antes del nacimiento y permanecen iguales durante toda la vida. Las crestas comienzan a desarrollarse durante el tercer mes de desarrollo fetal y están completamente formadas para el sexto mes. La función de estas crestas no está del todo clara, pero es probable que aumenten la sensibilidad al tacto.

El tamaño básico, la forma y el espaciamiento de los dermatoglifos parecen estar influenciados por factores genéticos. Los estudios sugieren que están involucrados múltiples genes, por lo que el patrón de herencia no es sencillo. Los genes que controlan el desarrollo de las diversas capas de la piel, así como los músculos, la grasa y los vasos sanguíneos debajo de la piel, pueden jugar un papel en la determinación del patrón de las crestas. Los detalles más finos de los patrones de las crestas de la piel están influenciados por otros factores durante el desarrollo fetal, incluyendo sustancias consumidas durante el embarazo y el entorno dentro del útero. Estos factores del desarrollo hacen que los dermatoglifos de cada persona sean diferentes a los de los demás. Incluso los gemelos idénticos, quienes tienen el mismo ADN, poseen huellas dactilares diferentes.

Se han identificado pocos genes implicados en la formación de dermatoglifos. Las enfermedades raras caracterizadas por dermatoglifos anormales o ausentes brindan algunas pistas sobre su base genética. Por ejemplo, una afección conocida como adermatoglifia se caracteriza por la ausencia de dermatoglifos, a veces con otras anomalías de la piel. La adermatoglifia es causada por mutaciones en un gen llamado *SMARCAD1*. Aunque este gen es claramente importante para la formación de dermatoglifos, su papel en su desarrollo no está claro.

Artículos de revistas científicas para información adicional (en inglés)

Burger B, Fuchs D, Sprecher E, Itin P. The immigration delay disease: adermatoglyphia-

inherited absence of epidermal ridges. *J Am Acad Dermatol*. 2011 May;64(5):974-80. doi: 10.1016/j.jaad.2009.11.013. Epub 2010 Jul 8. PubMed: 20619487.

Nousbeck J, Burger B, Fuchs-Telem D, Pavlovsky M, Fenig S, Sarig O, Itin P, Sprecher E. A mutation in a skin-specific isoform of SMARCAD1 causes autosomal-dominant adermatoglyphia. *Am J Hum Genet*. 2011 Aug 12;89(2):302-7. doi: 10.1016/j.ajhg.2011.07.004. Epub 2011 Aug 4. PubMed: 21820097. Free full-text available from PubMed Central: PMC3155166.

Warman PH, Ennos A.R. Fingerprints are unlikely to increase the friction of primate fingerpads. *J Exp Biol*. 2009 Jul;212(Pt 13):2016-22. doi: 10.1242/jeb.028977. PubMed: 19525427.

Sudha PI, Singh J, Sodhi GS. The Dermal Ridges as the Infallible Signature of Skin: An Overview. *Indian J Dermatol*. 2021 Nov-Dec;66(6):649-653. doi: 10.4103/ijd.ijd_1123_20. PubMed: 35283510. Free full-text available from PubMed Central: PMC8906331.

5.2 ¿Está determinado el color de ojos por la genética?

El color de los ojos de una persona es el resultado de la pigmentación de una estructura llamada iris, que rodea el pequeño agujero negro en el centro del ojo (pupila) y ayuda a controlar la cantidad de luz que puede entrar a él. El color del iris varía en un continuo desde el azul muy claro hasta el marrón oscuro. La mayoría de las veces, el color de los ojos se clasifica como azul, verde / miel (o avellana) o marrón (café). El marrón es el color de ojos más común en todo el mundo. Los colores de ojos más claros, como el azul y el verde, se encuentran casi exclusivamente entre personas de ascendencia europea.

El color de los ojos está determinado por variaciones en los genes de una persona. La mayoría de los genes asociados con el color de los ojos están involucrados en la producción, transporte o almacenamiento de un pigmento llamado melanina. El color de los ojos está directamente relacionado con la cantidad y calidad de melanina en las capas frontales del iris. Las personas con ojos marrones tienen una gran cantidad de melanina en el iris, mientras que las personas con ojos azules tienen mucho menos de este pigmento.

Una región particular del cromosoma 15 juega un papel importante en el color de los ojos. Dentro de esta región, hay dos genes ubicados muy juntos, *OCA2* y *HERC2*. La proteína producida a partir del gen *OCA2*, conocida como proteína P, está involucrada en la maduración de los melanosomas, estructuras celulares que producen y almacenan melanina. Por lo tanto, la proteína P juega un papel crucial en la cantidad y calidad de melanina que está presente en el iris. Varias variaciones comunes (polimorfismos) en el gen *OCA2* reducen la cantidad de proteína P funcional que se produce. Menos proteína P significa que hay menos melanina presente en el iris, lo que genera ojos azules en lugar de marrones en personas con un polimorfismo en este gen.

Una región del gen cercano *HERC2* conocida como intrón 86 contiene un segmento de ADN que controla la actividad (expresión) del gen *OCA2*, activándolo o desactivándolo según sea necesario. Se ha demostrado que al menos un polimorfismo en esta área del gen *HERC2* reduce la expresión de *OCA2* y disminuye la producción de proteína P, lo que conduce a menos melanina en el iris y ojos de color más claro.

Varios otros genes juegan papeles más pequeños en la determinación del color de ojos. Algunos de estos genes también están involucrados en el color de la piel y el cabello. Los genes con roles reportados en el color de ojos incluyen *ASIP*, *IRF4*, *SLC24A4*, *SLC24A5*, *SLC45A2*, *TPCN2*, *TYR* y *TYRP1*. Es probable que los efectos de estos genes se combinan con los de *OCA2* y *HERC2* para producir un continuo de colores de ojos en diferentes personas.

Los investigadores solían pensar que el color de los ojos estaba determinado por un solo gen y seguía un patrón de herencia simple en el que los ojos marrones eran dominantes sobre los ojos azules. Bajo este modelo, se creía que los padres que tenían ambos ojos azules no podían tener un hijo con ojos marrones. Sin embargo, estudios posteriores mostraron que este modelo era demasiado simplista. Aunque es poco común, los padres con ojos azules pueden tener hijos con ojos marrones. La

herencia del color de ojos es más compleja de lo que se sospechaba originalmente porque están involucrados múltiples genes. Si bien a menudo el color de ojos de un niño se puede predecir por el de sus padres y otros parientes, en ocasiones las variaciones genéticas producen resultados inesperados.

Se han descrito varios trastornos que afectan el color de los ojos. El albinismo ocular se caracteriza por una pigmentación muy reducida del iris, lo que provoca ojos muy claros y problemas importantes de visión. Otra afección llamada albinismo oculocutáneo afecta la pigmentación de la piel y el cabello además de los ojos. Estas personas tienden a tener un iris muy claro, piel clara y cabello blanco o de color claro. Tanto el albinismo ocular como el albinismo oculocutáneo son el resultado de mutaciones en genes implicados en la producción y almacenamiento de melanina. Otra afección llamada heterocromía se caracteriza por ojos de diferente color en la misma persona. La heterocromía puede ser causada por cambios genéticos o por un problema durante el desarrollo del ojo, o puede adquirirse como resultado de una enfermedad o lesión en el ojo.

Anatomía del ojo (Figura 5.1)

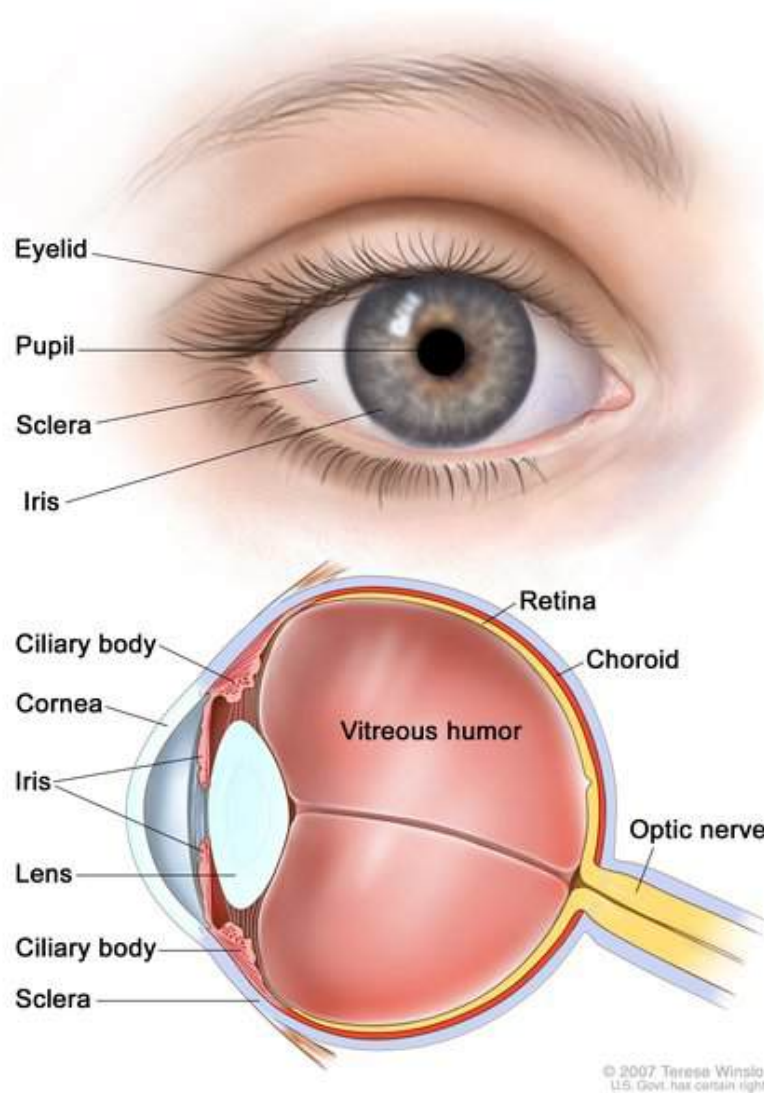


FIGURA 5.1: El dibujo de dos paneles muestra el exterior y el interior del ojo. El panel superior muestra el exterior del ojo, incluyendo el párpado, la pupila, la esclerótica y el iris; el panel inferior muestra el interior del ojo, incluyendo la córnea, el cristalino, el cuerpo ciliar, la retina, la coroides, el nervio óptico y el humor vítreo. Párpado (Eyelid); Pupila (Pupil); Esclerótica (Sclera); Iris (Iris); Cuerpo ciliar (Ciliary body); Córnea (Cornea); Cristalino (Lens); Humor vítreo (Vitreous humor); Retina (Retina); Coroides (Choroid); Nervio Óptico (Optic nerve)

Artículos de revistas científicas para información adicional (en inglés)

Sturm RA, Duffy DL, Zhao ZZ, Leite FP, Stark MS, Hayward NK, Martin NG, Montgomery GW. A single SNP in an evolutionary conserved region within intron 86 of the HERC2 gene determines human blue-brown eye color. *Am J Hum Genet.* 2008 Feb; 82(2):424-31. doi: 10.1016/j.ajhg.2007.11.005. Epub 2008 Jan 24. PubMed: 18252222. Free full-text available from PubMed Central: PMC2427173.

Sturm RA, Larsson M. Genetics of human iris colour and patterns. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2009 Oct;22(5):544-62. doi: 10.1111/j.1755-148X.2009.00606.x. Epub 2009 Jul 8. Review. PubMed: 19619260.

White D, Rabago-Smith M. Genotype-phenotype associations and human eye color. *J Hum Genet.* 2011 Jan;56(1):5-7. doi: 10.1038/jhg.2010.126. Epub 2010 Oct 14. Review. PubMed: 20944644

5.3 ¿Está la inteligencia determinada por la genética?

Como la mayoría de los aspectos del comportamiento y la cognición humana, la inteligencia es un rasgo complejo que está influenciado por factores genéticos y ambientales.

Es un desafío estudiar la inteligencia, en parte porque se puede definir y medir de diferentes maneras. La mayoría de las definiciones de inteligencia incluyen la capacidad de aprender de las experiencias y adaptarse a ambientes cambiantes. Los elementos de la inteligencia incluyen la capacidad de razonar, planificar, resolver problemas, pensar de manera abstracta y comprender ideas complejas. Muchos estudios se basan en una medida de inteligencia llamada coeficiente intelectual.

Los investigadores han realizado muchos estudios para buscar genes que influyen en la inteligencia. Dado que es difícil separar las influencias genéticas y ambientales de un rasgo como la inteligencia, estas investigaciones pueden ser complicadas. Muchos de estos estudios se han enfocado en las similitudes y diferencias en coeficientes intelectuales dentro de familias, en particular analizando niños adoptados y gemelos. Otros estudios han examinado las variaciones en los genomas completos de muchas personas (un enfoque llamado estudios de asociación de genoma completo, o GWAS por sus siglas en inglés) para determinar si algunas áreas específicas del genoma están asociadas con el coeficiente intelectual. Los estudios han demostrado que la inteligencia tiene un componente genético, pero no han identificado de manera concluyente ningún gen único que tenga un papel importante en las diferencias de inteligencia. Es probable que la inteligencia involucre muchos genes, cada uno de los cuales hace solo una pequeña contribución a la inteligencia de una persona. Otras áreas que contribuyen a la inteligencia, como la memoria y la capacidad verbal, involucran factores genéticos adicionales. La influencia genética en la inteligencia es un área de investigación en curso.

La inteligencia también está fuertemente influenciada por el medio ambiente. Durante el desarrollo de un niño, los factores que contribuyen a la inteligencia incluyen el entorno familiar y la crianza del niño, su educación, la disponibilidad de recursos de aprendizaje y atención de salud y la nutrición, entre otros. El entorno y los genes de una persona se influyen mutuamente, y puede resultar complicado diferenciar los efectos del entorno de los de la genética. Por ejemplo, si el nivel de inteligencia de una persona es similar al nivel de sus padres, ¿esa similitud se debe a factores genéticos transmitidos de padres a hijos, a factores ambientales compartidos o, lo más probable, a una combinación de ambos? Está claro que tanto los factores ambientales como los genéticos juegan un papel en la determinación de la inteligencia.

Artículos de revistas científicas para información adicional (en inglés)

Plomin R, Deary IJ. Genetics and intelligence differences: five special findings. *Mol Psychiatry*. 2015 Feb;20(1):98-108. doi: 10.1038/mp.2014.105. Epub 2014 Sep 16. Review. PubMed: 25224258. Free full-text available from PubMed Central: PMC4270739.

Plomin R, von Stumm S. The new genetics of intelligence. *Nat Rev Genet.* 2018 Mar; 19(3):148-159. doi: 10.1038/nrg.2017.104. Epub 2018 Jan 8. PubMed: 29335645. Free full-text available from PubMed Central: PMC5985927.

Sniekers S, Stringer S, Watanabe K, Jansen PR, Coleman JRI, Krapohl E, Taskesen E, Hammerschlag AR, Okbay A, Zabaneh D, Amin N, Breen G, Cesarini D, Chabris CF, Iacono WG, Ikram MA, Johannesson M, Koellinger P, Lee JJ, Magnusson PKE, McGue M, Miller MB, Ollier WER, Payton A, Pendleton N, Plomin R, Rietveld CA, Tiemeier H, van Duijn CM, Posthuma D. Genome-wide association meta-analysis of 78,308 individuals identifies new loci and genes influencing human intelligence. *Nat Genet.* 2017 Jul;49(7):1107-1112. doi: 10.1038/ng.3869. Epub 2017 May 22. Erratum in: *Nat Genet.* 2017 Sep 27;49(10):1558. PubMed: 28530673. Free full-text available from PubMed Central: PMC5665562

Sternberg RJ. Intelligence. *Dialogues Clin Neurosci.* 2012 Mar;14(1):19-27. Review. PubMed: 22577301. Free full-text available from PubMed Central: PMC3341646

5.4 ¿Está determinada la preferencia por la mano derecha o izquierda por la genética?

Como la mayoría de los rasgos humanos, ser diestro o zurdo es complejo y parece estar influenciado por múltiples factores, incluyendo la genética y el medio ambiente.

La destreza, o preferencia por la mano derecha o izquierda, es la tendencia a ser más hábil y cómodo al usar una mano en lugar de la otra para realizar tareas como escribir y lanzar una pelota. Aunque el porcentaje varía a nivel mundial, en los países occidentales del 85 al 90 por ciento de las personas son diestras y del 10 al 15 por ciento, zurdas. Las manos mixtas (prefieren diferentes manos para diferentes tareas) y la ambidiestra (la capacidad de realizar tareas igualmente bien con ambas manos) son poco comunes.

La preferencia por las manos comienza a desarrollarse antes del nacimiento. Se vuelve cada vez más evidente en la primera infancia y tiende a ser constante durante toda la vida. Sin embargo, se sabe poco sobre su base biológica. Es probable que la preferencia por una mano surja como parte del proceso de desarrollo que diferencia los lados derecho e izquierdo del cuerpo (llamado asimetría derecha-izquierda). Más específicamente, la mano derecha parece estar relacionada con las diferencias entre las mitades derecha e izquierda (hemisferios) del cerebro. El hemisferio derecho controla el movimiento en el lado izquierdo del cuerpo, mientras que el hemisferio izquierdo controla el movimiento en el lado derecho del cuerpo.

Inicialmente se pensó que un solo gen controlaba la destreza. Sin embargo, estudios más recientes sugieren que múltiples genes, quizás hasta 40, contribuyen a este rasgo. Es probable que cada uno de estos genes tenga un efecto débil por sí mismo, pero juntos desempeñan un papel importante en el establecimiento de la preferencia por la mano. Los estudios sugieren que al menos algunos de estos genes ayudan a determinar la asimetría general derecha-izquierda del cuerpo a partir de las primeras etapas del desarrollo. Los estudios sugieren que otros factores también contribuyen a la destreza. El entorno prenatal y las influencias culturales pueden influir.

Como muchos rasgos complejos, la destreza no tiene un patrón simple de herencia. Los hijos de padres zurdos tienen más probabilidades de ser zurdos que los hijos de padres diestros. Sin embargo, debido a que la probabilidad general de ser zurdo es relativamente baja, la mayoría de los hijos de padres zurdos son diestros. Los gemelos idénticos tienen más probabilidades que los gemelos no idénticos (u otros hermanos) de ser ambos diestros o zurdos, pero muchos gemelos tienen preferencias de manos opuestas.

Artículos de revistas científicas para información adicional (en inglés)

Armour JA, Davison A, McManus IC. Genome-wide association study of handedness excludes simple genetic models. *Heredity (Edinb)*. 2014 Mar;112(3):221-5. doi:10.1038/hdy.2013.93. Epub 2013 Sep 25. PubMed: 24065183. Free full-text available from PubMed Central: PMC3931166.

Brandler WM, Morris AP, Evans DM, Scerri TS, Kemp JP, Timpson NJ, St Pourcain B, Smith GD, Ring SM, Stein J, Monaco AP, Talcott JB, Fisher SE, Webber C, Paracchini S. Common variants in left/right asymmetry genes and pathways are associated with relative hand skill. *PLoS Genet.* 2013;9(9):e1003751. doi: 10.1371/journal.pgen.1003751. Epub 2013 Sep 12. PubMed: 24068947. Free full-text available from PubMed Central: PMC3772043.

Brandler WM, Paracchini S. The genetic relationship between handedness and neurodevelopmental disorders. *Trends Mol Med.* 2014 Feb;20(2):83-90. doi: 10.1016/j.molmed.2013.10.008. Epub 2013 Nov 23. Review. PubMed: 24275328. Free full-text available from PubMed Central: PMC3969300

de Kovel CGF, Francks C. The molecular genetics of hand preference revisited. *Sci Rep.* 2019 Apr 12;9(1):5986. doi: 10.1038/s41598-019-42515-0. PubMed: 30980028; Free full-text available from PubMed Central: PMC6461639.

McManus IC, Davison A, Armour JA. Multilocus genetic models of handedness closely resemble single-locus models in explaining family data and are compatible with genome-wide association studies. *Ann N Y Acad Sci.* 2013 Jun;1288:48-58. doi:10.1111/nyas.12102. Epub 2013 Apr 30. PubMed: 23631511. Free full-text available from PubMed Central: PMC4298034.

5.5 ¿Está determinada por la genética la probabilidad de tener gemelos?

La probabilidad de concebir gemelos es un rasgo complejo, lo que significa que está afectado por múltiples factores genéticos y ambientales, según el tipo de gemelos. Los dos tipos de gemelos se clasifican en monocigóticos y dicigóticos.

Los gemelos monocigóticos, también llamados gemelos idénticos u homocigotos, ocurren cuando un solo óvulo es fertilizado por un solo espermatozoide. El cigoto resultante se divide en dos muy temprano en el desarrollo, lo que lleva a la formación de dos embriones separados. Los gemelos monocigóticos ocurren en 3 a 4 de cada 1,000 nacimientos en todo el mundo. La investigación sugiere que la mayoría de los casos de hermanamiento monocigóticos no son causados por factores genéticos. Sin embargo, se ha informado de algunas familias con un número mayor de lo esperado de gemelos monocigóticos, por lo que la genética puede influir. Es posible que los genes implicados en la unión de las células (adhesión celular) contribuyan al hermanamiento monocigótico, aunque esta hipótesis no se ha confirmado. La mayoría de las veces, se desconoce la causa del hermanamiento monocigótico.

Los gemelos dicigóticos, también llamados mellizos o gemelos fraternos, ocurren cuando dos óvulos son fertilizados cada uno por un espermatozoide diferente en el mismo ciclo menstrual. Los gemelos dicigóticos son aproximadamente dos veces más comunes que los gemelos monocigóticos, y es mucho más probable que se presenten en familias. Comparados con la población general, tener gemelos dicigóticos es unas dos veces más probable si un familiar cercano (por ejemplo, una hermana) ha tenido gemelos dicigóticos.

Se cree que el hermanamiento dicigótico es el resultado de la hiperovulación, que es la liberación de más de un óvulo en un solo ciclo menstrual. Para explicar cómo el hermanamiento dicigótico puede darse en familias, los investigadores han buscado factores genéticos que aumentan la posibilidad de hiperovulación. Sin embargo, los estudios que examinan las contribuciones de genes específicos han tenido resultados mixtos y contradictorios. Pocos genes específicos en humanos se han relacionado definitivamente con la hiperovulación o con una mayor probabilidad de hermanamiento dicigótico.

Otros factores que se sabe influyen en la posibilidad de tener gemelos dicigóticos incluyen la edad de la madre, el origen étnico, la dieta, el tipo de cuerpo y el número de otros hijos. Las tecnologías de reproducción asistida como la fertilización in vitro (FIV) también están asociadas con una mayor frecuencia de gemelos fraternos.

Artículos de revistas científicas para información adicional (en inglés)

Hoekstra C, Zhao ZZ, Lambalk CB, Willemsen G, Martin NG, Boomsma DI, Montgomery GW. Dizygotic twinning. Hum Reprod Update. 2008 Jan-Feb;14(1):37-47. Epub 2007 Nov 16. Review. PubMed: 18024802.

Machin G. Familial monozygotic twinning: a report of seven pedigrees. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2009 May 15;151C(2):152-4. doi: 10.1002/ajmg.c.30211. PubMed: 19363801.

Mbarek H, Steinberg S, Nyholt DR, Gordon SD, Miller MB, McRae AF, Hottenga JJ, Day FR, Willemsen G, de Geus EJ, Davies GE, Martin HC, Penninx BW, Jansen R, McAloney K, Vink JM, Kaprio J, Plomin R, Spector TD, Magnusson PK, Reversade B, Harris RA, Aagaard K, Kristjansson RP, Olafsson I, Eyjolfsson GI, Sigurdardottir O, Iacono WG, Lambalk CB, Montgomery GW, McGue M, Ong KK, Perry JR, Martin NG, Stefánsson H, Stefánsson K, Boomsma DI. Identification of Common Genetic Variants Influencing Spontaneous Dizygotic Twinning and Female Fertility. *Am J Hum Genet.* 2016 May 5;98(5):898-908. doi: 10.1016/j.ajhg.2016.03.008. Epub 2016 Apr 28. PubMed: 27132594.

Monden C, Pison G, Smits J. Twin Peaks: more twinning in humans than ever before. *Hum Reprod.* 2021 May 17;36(6):1666-1673. doi: 10.1093/humrep/deab029. PubMed: 33709110. Free full-text available from PubMed Central: PMC8129593.

Painter JN, Willemsen G, Nyholt D, Hoekstra C, Duffy DL, Henders AK, Wallace L, Healey S, Cannon-Albright LA, Skolnick M, Martin NG, Boomsma DI, Montgomery GW. A genome wide linkage scan for dizygotic twinning in 525 families of mothers of dizygotic twins. *Hum Reprod.* 2010 Jun;25(6):1569-80. doi: 10.1093/humrep/deq084. Epub 2010 Apr 8. PubMed: 20378614. Free full-text available from PubMed Central: PMC2912534.

Shur N. The genetics of twinning: from splitting eggs to breaking paradigms. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2009 May 15;151C(2):105-9. doi: 10.1002/ajmg.c.30204. PubMed: 19363800.

5.6 ¿Está determinada por la genética la textura del cabello?

Los factores genéticos parecen jugar un papel importante en la determinación de la textura del cabello (liso, ondulado, rizado o crespo) y el grosor de las hebras individuales de cabello. Los estudios sugieren que diferentes genes influyen en la textura y el grosor del cabello en personas de diferentes orígenes étnicos. Por ejemplo, las variaciones normales (polimorfismos) en dos genes, *EDAR* y *FGFR2*, se han asociado con diferencias en el grosor del cabello en poblaciones asiáticas. Un polimorfismo en otro gen, *TCHH*, parece estar relacionado con diferencias en la textura del cabello en personas de ascendencia del norte de Europa. Es probable que muchos genes adicionales contribuyan a la textura y el grosor del cabello en varias poblaciones.

Varios síndromes genéticos se caracterizan por una textura inusual del cabello. Estos síndromes son causados por variantes en genes que desempeñan funciones en la estructura y estabilidad del cabello, incluyendo genes asociados con estructuras celulares especializadas llamadas desmosomas que mantienen unidas las células ciliadas, proteínas llamadas queratinas que entregan fuerza y resistencia a las hebras del cabello; y vías de señalización química involucrando una molécula llamada ácido lisofosfatídico, que promueve el crecimiento del cabello. Los síndromes genéticos que presentan una textura alterada del cabello incluyen:

- Hipotricosis autosómica recesiva (causada por variantes en el gen *DSG4*, *LIPH* o *LPAR6*)
- Queratodermia con pelo lanoso (causada por variantes en el gen *JUP*, *DSP*, *DSC2* o *KANK2*)
- Monilethrix (causado por variantes en el gen *DSG4*, *KRT81*, *KRT83* o *KRT86*)
- Síndrome del cabello impenable (causado por variantes en el gen *PADI3*, *TCHH* o *TGM3*)

Los investigadores piensan que los genes asociados con estos trastornos probablemente también contribuyan a las variaciones normales en la textura y el grosor del cabello.

Además de la genética, otros factores también pueden influir en la textura y el grosor del cabello. Las hormonas, ciertos medicamentos y productos químicos como alisadores o permanentes pueden alterar las características del cabello de una persona. Estos cambios pueden ser temporales o permanentes. La textura y el grosor del cabello también pueden cambiar con la edad.

Artículos de revistas científicas para información adicional (en inglés)

Fujimoto A, Kimura R, Ohashi J, Omi K, Yuliwulandari R, Batubara L, Mustofa MS, Samakkarn U, Settheetham-Ishida W, Ishida T, Morishita Y, Furusawa T, Nakazawa M, Ohtsuka R, Tokunaga K. A scan for genetic determinants of human hair morphology: EDAR is associated with Asian hair thickness. *Hum Mol Genet.* 2008 Mar 15;17(6):835-43. Epub 2007 Dec 8. PubMed: 18065779.

Fujimoto A, Nishida N, Kimura R, Miyagawa T, Yuliwulandari R, Batubara L, Mustofa MS, Samakkarn U, Settheetham-Ishida W, Ishida T, Morishita Y, Tsunoda T, Tokunaga K, Ohashi J. FGFR2 is associated with hair thickness in Asian populations. *J Hum Genet.* 2009 Aug;54(8):461-5. doi: 10.1038/jhg.2009.61. Epub 2009 Jul 10. PubMed: 19590514.

Medland SE, Nyholt DR, Painter JN, McEvoy BP, McRae AF, Zhu G, Gordon SD, Ferreira MA, Wright MJ, Henders AK, Campbell MJ, Duffy DL, Hansell NK, Macgregor S, Slutske WS, Heath AC, Montgomery GW, Martin NG. Common variants in the trichohyalin gene are associated with straight hair in Europeans. *Am J Hum Genet.* 2009 Nov;85(5):750-5. doi: 10.1016/j.ajhg.2009.10.009. Epub 2009 Nov 5. PubMed: 19896111. Free full-text from PubMed Central: PMC2775823.

Shimomura Y, Christiano AM. Biology and genetics of hair. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2010;11:109-32. doi: 10.1146/annurev-genom-021610-131501. Review. PubMed: 20590427.

5.7 ¿Está determinado por la genética el color del cabello?

El color del cabello está determinado por la cantidad de un pigmento llamado melanina. La mayor cantidad de un tipo de melanina, la eumelanina, les da a las personas cabello negro o castaño. La abundancia de otro pigmento, la feomelanina, determina que las personas sean pelirrojas.

Negro. Gran cantidad de eumelanina

Castaño (café). Cantidad moderada de eumelanina

Rubio. Muy poca eumelanina

Rojo. Mayor cantidad de feomelanina con poca eumelanina

El tipo y la cantidad de melanina en el cabello están determinados por muchos genes, aunque se sabe poco sobre la mayoría de ellos. El gen del color del cabello mejor estudiado en humanos es el *MC1R*. Este gen entrega instrucciones para producir una proteína llamada receptor de melanocortina 1, que participa en el proceso de producción de melanina. El receptor de melanocortina 1 controla qué tipo de melanina producen los melanocitos. Cuando el receptor se enciende (se activa), desencadena una serie de reacciones químicas dentro de los melanocitos que estimulan a estas células a producir eumelanina. Si el receptor no se activa o se bloquea, los melanocitos producen feomelanina en lugar de eumelanina. Muchos otros genes también ayudan a regular este proceso. La mayoría de las personas tienen dos copias funcionales del gen *MC1R*, una heredada de cada progenitor. Estas personas tienen cabello negro o castaño, debido a la gran cantidad de eumelanina. Se estima que más del 90 por ciento de las personas en el mundo tienen cabello castaño o negro.

Algunas personas tienen variaciones en una copia del gen *MC1R* en cada célula que hace que el gen se apague (desactive). Este tipo de cambio genético se conoce como pérdida de función. Para estas personas, la producción de eumelanina es menor, mientras que la producción de feomelanina es mayor, por lo que tienen el cabello rubio rojizo, castaño o rojo. En un porcentaje aún menor de personas, ambas copias del gen *MC1R* en cada célula tienen cambios de pérdida de función y el proceso de producción de melanina sólo produce feomelanina. El cabello de estas personas es casi siempre muy rojo. Incluso cuando el proceso de producción de melanina produce eumelanina, los cambios en otros genes pueden reducir la cantidad de eumelanina producida. Estos cambios dan lugar al cabello rubio.

El color del cabello varía en un amplio espectro de tonalidades, desde el muy rubio al muy negro. Muchos genes distintos del *MC1R* desempeñan un papel en la determinación de los matices del color del cabello al controlar los niveles de

eumelanina y feomelanina. Algunos de estos genes, incluyendo *ASIP*, *DTNBP1*, *GPR143*, *HPS3*, *KITLG*, *MLPH*, *MYO5A*, *MYO7A*, *OCA2*, *SLC45A2*, *SLC24A5*, *TYRP1*, *TYR*, *ERCC6*, *GNAS*, *HERC2*, *IRF4*, *OBSCN*, *SLC24A4* y *TPCN2*; están involucrados en la producción de melanina en el cabello. Algunos de estos genes están asociados con la transcripción genética (que es el primer paso en la producción de proteínas), reparación del ADN, transporte de sustancias (como el calcio) a través de las membranas celulares o la estructura de los folículos pilosos. Varios de estos genes contribuyen al color de los ojos y la piel, pero se desconoce el preciso papel que desempeñan en la determinación del color del cabello.

El color del cabello puede cambiar con el tiempo. Particularmente en las personas de ascendencia europea, el color del cabello claro puede oscurecerse a medida que las personas envejecen. Por ejemplo, a menudo los niños de cabello rubio tienen el cabello más oscuro cuando llegan a la adolescencia. Los investigadores piensan que ciertas proteínas del pigmento del cabello se activan a medida que los niños crecen, quizás en respuesta a cambios hormonales que ocurren cerca de la pubertad. Casi todos los tipos de cabello comenzarán a encanecer a medida que envejecen, aunque el momento y la medida en que esto ocurra es variable. Las canas son en parte hereditarias y pueden variar según el origen étnico; también dependen de factores externos como el estrés. El cabello se vuelve gris cuando el folículo piloso pierde su capacidad de producir melanina, pero no está claro exactamente por qué ocurre.

Artículos de revistas científicas para información adicional (en inglés)

Branicki W, Liu F, van Duijn K, Draus-Barini J, Pospiech E, Walsh S, Kupiec T, Wojas-Pelc A, Kayser M. Model-based prediction of human hair color using DNA variants. *Hum Genet.* 2011 Apr;129(4):443-54. doi: 10.1007/s00439-010-0939-8. Epub 2011 Jan 4. PubMed: 21197618. Free full-text available from PubMed Central: PMC3057002.

Commo S, Gaillard O, Thibaut S, Bernard BA. Absence of TRP-2 in melanogenic melanocytes of human hair. *Pigment Cell Res.* 2004 Oct;17(5):488-97. PubMed: 15357835.

Han J, Kraft P, Nan H, Guo Q, Chen C, Qureshi A, Hankinson SE, Hu FB, Duffy DL, Zhao ZZ, Martin NG, Montgomery GW, Hayward NK, Thomas G, Hoover RN, Chanock S, Hunter DJ. A genome-wide association study identifies novel alleles associated with hair color and skin pigmentation. *PLoS Genet.* 2008 May 16;4(5):e1000074. doi: 10.1371/journal.pgen.1000074. PubMed: 18483556. Free full-text available from PubMed Central: PMC2367449.

Ito S, Wakamatsu K. Diversity of human hair pigmentation as studied by chemical analysis of eumelanin and pheomelanin. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011 Dec; 25(12):1369-80. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04278.x. PubMed: 22077870.

Liu F, Wen B, Kayser M. Colorful DNA polymorphisms in humans. *Semin Cell Dev Biol.* 2013 Jun-Jul;24(6-7):562-75. doi: 10.1016/j.semcdb.2013.03.013. Epub 2013 Apr 12.

PubMed: 23587773.

Schaffer JV, Bologna JL. The melanocortin-1 receptor: red hair and beyond. Arch Dermatol. 2001 Nov;137(11):1477-85. PubMed: 11708951.

Siewierska-Górska A, Sitek A, Zadzińska E, Bartosz G, Strapagiel D. Association of five SNPs with human hair colour in the Polish population. Homo. 2017 Mar;68(2):134-144. doi: 10.1016/j.jchb.2017.02.002. Epub 2017 Feb 4. PubMed: 28242083.

Sturm RA. Molecular genetics of human pigmentation diversity. Hum Mol Genet. 2009 Apr 15;18(R1):R9-17. doi: 10.1093/hmg/ddp003. PubMed: 19297406.

Tobin DJ. Human hair pigmentation--biological aspects. Int J Cosmet Sci. 2008 Aug; 30(4):233-57. doi: 10.1111/j.1468-2494.2008.00456.x. PubMed: 18713071.

5.8 ¿Está determinada la altura por la genética?

Los científicos estiman que alrededor del 80 por ciento de la altura de un individuo está determinada por variaciones de la secuencia de ADN que ha heredado, pero solo en parte se conoce en cuáles genes se encuentran estos cambios y qué realizan para afectar la altura. Algunas variantes genéticas raras tienen efectos dramáticos sobre la altura (por ejemplo, variantes en el gen *FGFR3* causan acondroplasia, una afección poco común caracterizada por baja estatura). Sin embargo, para la mayoría de las personas, la altura está controlada en gran medida por una combinación de variantes genéticas, cada una de las cuales tiene efectos más modestos sobre la altura, además de una menor contribución de factores ambientales, como la nutrición. Se han descubierto más de 700 variantes genéticas de este tipo y se espera que se identifiquen muchas más. Algunas de estas variantes se encuentran en genes que afectan directa o indirectamente al cartílago en las placas de crecimiento, áreas de los huesos largos de las piernas y los brazos donde se produce hueso nuevo, alargándolos a medida que los niños crecen. Se desconoce la función de muchos otros genes asociados a la altura.

Además del gen *FGFR3*, los investigadores han identificado cientos de otros genes involucrados en trastornos raros que tienen un efecto extremo en la altura. Estos genes (y las afecciones con las que están asociados) incluyen *FBN1* (displasia acrómica, displasia geleofísica, síndrome de Marfan), *GH1* (deficiencia aislada de la hormona del crecimiento), *EVC* (síndrome de Ellis-van Creveld, disostosis acrofacial tipo Weyers) y *GPC3* (síndrome de Simpson-Golabi-Behmel). Al estudiar el dramático efecto que las versiones alteradas de estos genes tienen sobre la altura, los científicos esperan comprender mejor las complejas interacciones entre los genes que contribuyen a la altura normal. Algunos genes, como el *ACAN*, contienen variantes raras que causan graves trastornos del crecimiento, además de otras variantes con efectos menores sobre la altura en personas sin una enfermedad relacionada. La identificación de otros genes de altura y variantes con efectos grandes o pequeños es un área de investigación genética actual.

Debido a que la altura está determinada por múltiples variantes de genes (un patrón de herencia llamado herencia poligénica), es difícil predecir con precisión la altura de un niño. La herencia de estas variantes de los padres ayuda a explicar por qué los niños suelen llegar a ser aproximadamente tan altos como sus padres, pero diferentes combinaciones de variantes pueden hacer que los hermanos tengan diferentes alturas. La altura está influenciada por otros mecanismos biológicos, como las hormonas, las que también pueden estar determinados por la genética; aunque no son completamente comprendidas las funciones de estos mecanismos.

Además de los determinantes genéticos y biológicos, la altura también está

influenciada por factores ambientales, incluyendo la nutrición de la madre durante el embarazo, si fumaba y su exposición a sustancias peligrosas. Es probable que un niño bien alimentado, sano y activo sea más alto en la edad adulta que un niño con una dieta deficiente, enfermedades infecciosas o atención médica inadecuada. Los factores socioeconómicos como los ingresos, la educación y la ocupación también pueden influir en la altura. En algunos casos, la etnia juega un papel en la estatura adulta, pero los estudios sobre familias inmigrantes han demostrado que migrar a un país con mejor acceso a alimentos nutritivos, atención médica y oportunidades de trabajo puede tener una influencia sustancial en la estatura de la próxima generación. Esto sugiere que algunas diferencias de altura entre etnias se explican por factores no genéticos.

Artículos de revistas científicas para información adicional (en inglés)

Lango Allen H, Estrada K, Lettre G, et al. Hundreds of variants clustered in genomic loci and biological pathways affect human height. *Nature*. 2010 Oct 14;467(7317):832-8. doi: 10.1038/nature09410. Epub 2010 Sep 29. PubMed: 20881960. Free full-text available from PubMed Central: PMC2955183.

Marouli E, Graff M, Medina-Gomez C, Lo KS, et al. Rare and low-frequency coding variants alter human adult height. *Nature*. 2017 Feb 9;542(7640):186-190. doi: 10.1038/nature21039. Epub 2017 Feb 1. PubMed: 28146470. Free full-text available from PubMed Central: PMC5302847.

McEvoy BP, Visscher PM. Genetics of human height. *Econ Hum Biol*. 2009 Dec;7(3):294-306. doi: 10.1016/j.ehb.2009.09.005. Epub 2009 Sep 17. PubMed: 19818695.

Perola M. Genome-wide association approaches for identifying loci for human height genes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011 Feb;25(1):19-23. doi: 10.1016/j.beem.2010.10.013. PubMed: 21396572.

5.9 ¿Están determinados los lunares por la genética?

Los lunares son muy comunes, especialmente en personas de piel clara. Los lunares son crecimientos de células de la piel llamadas melanocitos, pero no se conocen bien los factores genéticos involucrados en su desarrollo. Aunque los lunares, como los tumores, son un crecimiento excesivo de células, casi siempre los lunares son benignos (no cancerosos). Quizás debido a que la mayoría de los lunares son benignos, los científicos no los han estudiado ampliamente y no se sabe mucho sobre su genética. Un número similar de lunares parece ocurrir en individuos de diferentes generaciones de una familia, por lo que la tendencia a desarrollar lunares parece ser hereditaria. Sin embargo, no se conoce bien el patrón de herencia.

La mayoría de los lunares ocurren en partes del cuerpo que están expuestas al sol (radiación ultravioleta), y la cantidad de lunares que tiene una persona puede aumentar después de un tiempo prolongado bajo el sol. En general, los lunares comienzan a aparecer en la niñez. Estos lunares se conocen como nevos melanocíticos adquiridos (e incluyen el subtipo de nevo epidérmico). Es común que aparezcan nuevos lunares durante los momentos en que cambian los niveles hormonales, como en la adolescencia y el embarazo. Durante la vida de una persona, los lunares pueden cambiar de apariencia. Puede crecer pelo en ellos, cambiar de tamaño y forma, oscurecerse, desvanecerse o desaparecer. Los bebés y los adultos mayores tienden a tener una menor cantidad de lunares.

En ocasiones, los lunares están presentes al nacer o se desarrollan durante la infancia. Estos lunares, llamados nevos congénitos, casi siempre son benignos. En raras ocasiones, un lunar muy grande, llamado nevo congénito melanocítico gigante, está presente al nacer. En casos raros, un melanoma, el tipo más grave de cáncer de piel, puede desarrollarse en este tipo de lunar.

Lunares grandes, irregulares y de color, llamados nevos displásicos o lunares atípicos, pueden ocurrir a cualquier edad. Aunque no son comunes, tienden a ser numerosos y aumentan el riesgo de melanoma de una persona. La herencia contribuye al desarrollo de nevos displásicos y a tener un número de lunares benignos mayor al promedio. Pasar mucho tiempo al sol también puede aumentar la cantidad de lunares de una persona. Sin embargo, a menudo los lunares se encuentran en áreas del cuerpo que no están expuestas, lo que sugiere que factores distintos a la radiación ultravioleta del sol, como las hormonas u otros procesos biológicos, están involucrados en el desencadenamiento del desarrollo de nevos melanocíticos adquiridos y nevos displásicos.

Aunque se ha estudiado ampliamente la genética del melanoma, se conoce mucho menos sobre los genes implicados en el desarrollo de lunares benignos. Las variaciones en múltiples genes, incluyendo *FGFR3*, *PIK3CA*, *HRAS* y *BRAF*, se relacionan con los lunares benignos. El más estudiado de ellos es el gen *BRAF*. Una variante en *BRAF* conduce a la producción de una proteína alterada que hace que los melanocitos se acumulen en lunares. Esta proteína alterada también desencadena la producción de una proteína supresora de tumores llamada p15 que evita que los lunares crezcan demasiado. En casos raros, las variantes del gen *BRAF*, junto con la

pérdida (deleción) del gen *CDKN2A*, provocan una falta de p15, lo que crea la posibilidad de que las células de los lunares crezcan sin control y se vuelvan cancerosas (malignas) . La aparición de cáncer es cada vez más probable al combinarse con factores ambientales, como el daño celular por exposición a la radiación ultravioleta.

En aquellos individuos susceptibles (con piel clara, cabello claro, piel que se quema en lugar de broncearse, antecedentes familiares de melanoma y factores de riesgo genéticos como la deleción o variantes en el gen *CDKN2A*), la radiación ultravioleta de la exposición repetida al sol puede dañar los lunares, aumentando su riesgo de volverse malignos. Las investigaciones han demostrado que aquellos con una gran cantidad de lunares tienen un mayor riesgo de melanoma. Sin embargo, algunas personas diagnosticadas con melanoma tienen pocos lunares, y el melanoma a menudo se desarrolla en áreas del cuerpo que no están expuestas al sol. Los investigadores buscan identificar genes de susceptibilidad adicionales para comprender mejor la genética de los lunares y su relación con el cáncer.

Artículos de revistas científicas para información adicional (en inglés)

Edwards RL, et al. The history of common melanocytic nevi: a systematic review of longitudinal studies in the general population. *J Invest Dermatol.* 2017 Sep;137(9):2017-2018. doi: 10.1016/j.jid.2017.03.040. Epub 2017 May 18. PubMed: 28528913.

Roh MR, Eliades P, Gupta S, Tsao H. Genetics of melanocytic nevi. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2015 Nov;28(6):661-72. doi: 10.1111/pcmr.12412. PubMed: 26300491. Free full-text available from PubMed Central: PMC4609613. Silva JH1, Sá BC, Avila AL, Landman G, Duprat Neto JP. Atypical mole syndrome and dysplastic nevi: identification of populations at risk for developing melanoma - review article. *Clinics (Sao Paulo).* 2011;66(3):493-9. PubMed: 21552679. Free full-text available from PubMed Central: PMC3072014.

Para obtener más información sobre la genética de los lunares:

MedlinePlus brinda recursos adicionales (<https://medlineplus.gov/spanish/moles.html>) para obtener más información sobre los lunares.

5.10 ¿Están determinados por la genética los hoyuelos de las mejillas?

Los hoyuelos (hendiduras en las mejillas) tienden a presentarse en familias y se cree que son hereditarios. En general, los hoyuelos se consideran un rasgo genético dominante, es decir, una copia del gen alterado en cada célula es suficiente para causar hoyuelos. Sin embargo, algunos investigadores dicen que no hay pruebas de que los hoyuelos sean heredados. Se han realizado pocas investigaciones para explorar la genética de los hoyuelos y no se sabe qué gen o genes pueden estar involucrados.

Un hoyuelo es una anomalía del músculo que causa una hendidura en la mejilla, especialmente cuando la persona sonríe. Algunos tienen hoyuelos en ambas mejillas, otros solo en una. Es probable que los bebés tengan hoyuelos causados por la grasa del bebé en las mejillas. Cuando pierden su grasa de bebé a medida que crecen, los hoyuelos desaparecen. Otros niños no los presentan al nacer, pero pueden desarrollarlos más tarde en la niñez. En algunas personas, los hoyuelos duran solo hasta la adolescencia o la edad adulta, mientras que en otras son un rasgo de toda la vida.

Los hoyuelos que tienen una apariencia similar pueden aparecer en generaciones sucesivas de una familia. Por ejemplo, en una familia, se observó que los hermanos, su padre, tíos, abuelo y bisabuelo tenían hoyuelos de aspecto similar en ambas mejillas. En otras familias, los hoyuelos pueden aparecer en un niño, pero no se ven en más de una generación.

Artículos de revistas científicas para información adicional (en inglés)

OMIM: Dimples, Facial (126100)

Wiedemann HR. Cheek dimples. Am J Med Genet. 1990 Jul;36(3):376. PubMed: 2363446.

5.11 ¿Está determinado por la genética el rendimiento deportivo?

El rendimiento atlético es un rasgo complejo que está influenciado por factores genéticos y ambientales. Muchos rasgos físicos ayudan a determinar la capacidad atlética de un individuo, principalmente la fuerza de los músculos utilizados para el movimiento (músculos esqueléticos) y el tipo predominante de fibras que los componen. Los músculos esqueléticos están formados por dos tipos de fibras musculares, fibras de contracción lenta y fibras de contracción rápida. Las fibras musculares de contracción lenta se contraen despacio, pero pueden funcionar durante mucho tiempo sin cansarse. Estas fibras permiten actividades de resistencia como las carreras de larga distancia. Las fibras musculares de contracción rápida se contraen velozmente, pero se agotan rápido. Estas fibras son apropiadas para carreras de velocidad y otras actividades que requieren potencia o fuerza. Otros rasgos relacionados con la práctica deportiva incluyen la cantidad máxima de oxígeno que el cuerpo puede entregar a sus tejidos (capacidad aeróbica), masa muscular, altura, flexibilidad, coordinación, capacidad intelectual y personalidad.

Los estudios enfocados en las similitudes y diferencias en el rendimiento deportivo dentro de las familias, incluyendo entre gemelos, sugieren que los factores genéticos son la causa de entre el 30 y el 80 por ciento de las diferencias entre individuos de los rasgos relacionados con el rendimiento deportivo. Muchos estudios han investigado variaciones en genes específicos que se cree que están involucrados en estos rasgos, comparando atletas con no atletas.

Los genes asociados con el rendimiento deportivo mejor estudiados son *ACTN3* y *ACE*. Estos genes influyen en el tipo de fibra que forma los músculos y se han relacionado con la fuerza y la resistencia. El gen *ACTN3* entrega instrucciones para producir una proteína llamada alfa actinina-3, que se encuentra principalmente en las fibras musculares de contracción rápida. Una variante de este gen, llamada R577X, conduce a la producción de una proteína alfa actinina-3 anormalmente corta que se degrada rápidamente. Algunas personas tienen esta variante en ambas copias del gen. Este patrón genético (genotipo) se conoce como 577XX. Estas personas tienen una ausencia completa de alfa actinina-3, lo que parece reducir la proporción de fibras musculares de contracción rápida y aumentar la proporción de fibras de contracción lenta en el cuerpo. Algunos estudios han encontrado que el genotipo 577XX es más común entre los atletas de resistencia de alto rendimiento (por ejemplo, ciclistas y corredores de larga distancia) que en la población general, mientras que otros estudios no han respaldado estos hallazgos. El genotipo 577RR se asocia con una alta proporción de fibras de contracción rápida y se observa con mayor frecuencia en atletas que dependen de la fuerza o la velocidad, como los corredores de distancias cortas.

El gen *ACE* entrega instrucciones para producir una proteína llamada enzima convertidora de la angiotensina, que convierte una hormona llamada angiotensina I en otra forma llamada angiotensina II. La angiotensina II ayuda a controlar la presión arterial y también puede influir en la función del músculo esquelético, aunque esta

función no se comprende completamente. Una variación en el gen *ACE*, llamada polimorfismo I/D del gen *ACE*, altera la actividad del gen. Las personas pueden tener dos copias de una versión llamada alelo D, conocido como patrón DD, dos copias de una versión llamada alelo I, conocida como patrón II, o una copia de cada versión, llamada patrón ID. De los tres patrones, la DD se asocia con los niveles más altos de enzima convertidora de la angiotensina. Se cree que el patrón DD está relacionado con una mayor proporción de fibras musculares de contracción rápida y una mayor velocidad.

Muchos otros genes con funciones diversas se han asociado con el rendimiento deportivo. Algunos están involucrados en la función de los músculos esqueléticos, mientras que otros juegan un papel en la producción de energía para las células, la comunicación entre las células nerviosas u otros procesos celulares.

Otros estudios han investigado variaciones en todos los genomas (un enfoque llamado estudios de asociación del genoma completo, o GWAS por sus siglas en inglés) de atletas de alto rendimiento para determinar si áreas específicas del genoma están asociadas con el rendimiento atlético. En estos estudios se han identificado más de 150 variaciones diferentes relacionadas con el rendimiento deportivo. Sin embargo, la mayoría se ha encontrado en solo uno o unos pocos estudios, y no se ha identificado la importancia de la mayoría de estos cambios genéticos. Es probable que una gran cantidad de genes intervengan, cada uno de los cuales hace solo una pequeña contribución al rendimiento deportivo.

El rendimiento deportivo también está fuertemente influenciado por el medio ambiente. Factores como la cantidad de apoyo que una persona recibe de la familia y los entrenadores, sus circunstancias económicas y de otro tipo que le permitan realizar la actividad, la disponibilidad de recursos y la edad relativa de una persona en comparación con sus compañeros parecen jugar un papel en la excelencia atlética. El ambiente y los genes de una persona se influyen mutuamente, por lo que puede ser difícil diferenciar los efectos del ambiente de los de la genética. Por ejemplo, si un niño y sus padres sobresalen en un deporte, ¿esa similitud se debe a factores genéticos transmitidos de padres a hijos, a factores ambientales similares o, lo más probable, a una combinación de los dos? Está claro que tanto los factores ambientales como los genéticos influyen en la determinación de la capacidad atlética.

Artículos de revistas científicas para información adicional (en inglés)

Ahmetov II, Egorova ES, Gabdrakhmanova LJ, Fedotovskaya ON. Genes and Athletic Performance: An Update. *Med Sport Sci.* 2016;61:41-54. doi: 10.1159/000445240. Epub 2016 Jun 10. Review. PubMed: 27287076.

Ahmetov II, Fedotovskaya ON. Current Progress in Sports Genomics. *Adv Clin Chem.* 2015;70:247-314. doi: 10.1016/bs.acc.2015.03.003. Epub 2015 Apr 11. Review. PubMed: 26231489.

Webborn N, Williams A, McNamee M, Bouchard C, Pitsiladis Y, Ahmetov I, Ashley E, Byrne N, Camporesi S, Collins M, Dijkstra P, Eynon N, Fuku N, Garton FC, Hoppe N,

Holm S, Kaye J, Klissouras V, Lucia A, Maase K, Moran C, North KN, Pigozzi F, Wang G. Direct-to-consumer genetic testing for predicting sports performance and talent identification: Consensus statement. *Br J Sports Med.* 2015 Dec;49(23):1486-91. doi: 10.1136/bjsports-2015-095343. PubMed: 26582191. Free full-text available from PubMed Central: PMC4680136.

Yan X, Papadimitriou I, Lidor R, Eynon N. Nature versus Nurture in Determining Athletic Ability. *Med Sport Sci.* 2016;61:15-28. doi: 10.1159/000445238. Epub 2016 Jun 10. Review. PubMed: 27287074.

5.12 ¿Está determinada la longevidad por la genética?

La duración de la vida humana, o longevidad, está influenciada por la genética, el medio ambiente y el estilo de vida. Las mejoras ambientales que comenzaron en el 1900 aumentaron bastante la esperanza de vida, con mejoras significativas en la disponibilidad de alimentos y agua potable, mejores condiciones de vivienda y de vida, menor exposición a enfermedades infecciosas y acceso a atención médica. Los más significativos fueron los avances en salud pública que redujeron la muerte prematura al disminuir el riesgo de mortalidad infantil, aumentaron las posibilidades de sobrevivir a la infancia y la prevención de infecciones y enfermedades transmisibles. Hoy, las personas en promedio viven alrededor de 80 años en los Estados Unidos, pero otras sobreviven por mucho más tiempo.

Los científicos están estudiando a personas de noventa años (llamadas nonagenarias) y de cien (llamadas centenarias, incluyendo semi-supercentenarios de 105 a 109 años; y supercentenarios o superlongevos, de 110 años o más) para determinar qué contribuye a su larga vida. Han descubierto que las personas longevas tienen poco en común entre sí en cuanto a educación, ingresos o profesión. Sin embargo, las similitudes que comparten reflejan sus estilos de vida. Muchos no fuman, no tienen obesidad y manejan bien el estrés. Además, la mayoría son mujeres. Debido a sus hábitos saludables, estos adultos mayores tienen menos probabilidades de desarrollar enfermedades crónicas relacionadas con la edad comparados a otras personas de su misma edad, como hipertensión, enfermedades del corazón, cáncer y diabetes.

Los hermanos y los hijos (conocidos como parientes de primer grado) de las personas longevas tienen más probabilidades de conservar su salud por más tiempo y vivir hasta una edad más avanzada que sus pares. A los 70 años, las personas con padres centenarios son menos propensas de tener las enfermedades relacionadas con la edad que son comunes entre los adultos mayores. Los hermanos y hermanas de los centenarios suelen tener una vida larga y, si desarrollan enfermedades relacionadas con la edad como presión arterial alta, enfermedades cardíacas, cáncer o diabetes tipo 2; estas afecciones aparecen más tarde que en la población general. Las vidas más largas tienden a ser hereditarias, lo que sugiere que la genética, el estilo de vida o ambos juegan un papel importante en la determinación de la longevidad.

El estudio de los genes de la longevidad es una ciencia en desarrollo. Se estima que alrededor del 25 por ciento de la variación en la duración de la vida humana está determinada por la genética, pero no se conoce bien qué genes y cómo contribuyen a la longevidad. Algunas de las variaciones comunes (llamadas polimorfismos) asociadas con períodos de vida prolongados se encuentran en los genes *APOE*, *FOXO3* y *CETP*, pero no se encuentran en todos los individuos con una longevidad excepcional. Es probable que las variantes en múltiples genes, algunas de los cuales no están identificados, actúen juntas para contribuir a una vida larga.

Los estudios de secuenciación del genoma completo de supercentenarios han identificado las mismas variantes genéticas que aumentan el riesgo de enfermedad en personas con una esperanza de vida promedio. Sin embargo, los supercentenarios también tienen muchas otras variantes genéticas recientemente identificadas que

pueden promover la longevidad. Los científicos piensan que durante las primeras siete u ocho décadas, el estilo de vida es un determinante más fuerte de la salud y la esperanza de vida que la genética. Comer bien, no beber demasiado alcohol, evitar el tabaco y mantenerse físicamente activo permite a algunas personas alcanzar una vejez saludable. De ahí que la genética parece jugar un papel cada vez más importante en la salud de las personas a medida que envejecen hasta los ochenta años y más. Muchos nonagenarios y centenarios pueden vivir de forma independiente y evitar enfermedades relacionadas con la edad hasta sus últimos años de vida.

Algunas de las variantes genéticas que contribuyen a una vida prolongada están relacionadas con el mantenimiento básico y la función de las células del cuerpo. Estas funciones celulares incluyen la reparación del ADN, el mantenimiento de los extremos de los cromosomas (regiones llamadas telómeros) y la protección de las células del daño causado por moléculas inestables que contienen oxígeno (radicales libres). Otros genes que están asociados con los niveles de grasas (lípidos) en la sangre, la inflamación y los sistemas cardiovascular e inmunitario contribuyen significativamente a la longevidad porque reducen el riesgo de enfermedad cardíaca (la principal causa de muerte en las personas mayores), accidente cerebrovascular y resistencia a la insulina.

Además de estudiar a las personas longevas en los Estados Unidos, los científicos también están estudiando algunas comunidades en otras partes del mundo donde las personas suelen vivir hasta los noventa años o más: Okinawa en Japón, Ikaria en Grecia y Cerdeña en Italia. Estas tres áreas son similares en el sentido de que están relativamente aisladas de la población general de sus países, tienen ingresos más bajos, están poco industrializadas y tienden a seguir un estilo de vida tradicional (no occidental). A diferencia de otras poblaciones de personas longevas, los centenarios en Cerdeña incluyen una proporción significativa de hombres. Los investigadores están estudiando si las hormonas, los genes específicos del sexo u otros factores pueden contribuir a prolongar la vida de hombres y mujeres en esta isla.

Artículos de revistas científicas para información adicional (en inglés)

Martin GM, Bergman A, Barzilai N. Genetic determinants of human health span and life span: progress and new opportunities. *PLoS Genet.* 2007 Jul;3(7):e125. PubMed: 17677003. Free full-text available from PubMed Central: PMC1934400.

Sebastiani P, Gurinovich A, Bae H, Andersen S, Malovini A, Atzmon G, Villa F, Kraja AT, Ben-Avraham D, Barzilai N, Puca A, Perls TT. Four genome-wide association studies identify new extreme longevity variants. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2017 Oct 12; 72(11):1453-1464. doi: 10.1093/gerona/glx027. PubMed: 28329165.

Sebastiani P, Solovieff N, Dewan AT, Walsh KM, Puca A, Hartley SW, Melista E, Andersen S, Dworkis DA, Wilk JB, Myers RH, Steinberg MH, Montano M, Baldwin CT, Hoh J, Perls TT. Genetic signatures of exceptional longevity in humans. *PLoS One.* 2012;7(1):e29848. doi: 10.1371/journal.pone.0029848. Epub 2012 Jan 18. PubMed: 22279548. Free full-text available from PubMed Central: PMC3261167.

Wei M, Brandhorst S, Shelehchi M, Mirzaei H, Cheng CW, Budniak J, Groshen S, Mack

WJ, Guen E, Di Biase S, Cohen P, Morgan TE, Dorff T, Hong K, Michalsen A, Laviano A, Longo VD. Fasting-mimicking diet and markers/risk factors for aging, diabetes, cancer, and cardiovascular disease. *Sci Transl Med*. 2017 Feb 15;9(377). pii: eaai8700. doi: 10.1126/scitranslmed.aai8700. PubMed: 28202779.

Young RD. Validated living worldwide supercentenarians, living and recently deceased: February 2018. *Rejuvenation Res*. 2018 Feb 1. doi: 10.1089/rej.2018.2057. [Epub ahead of print] PubMed: 29390945.

5.13 ¿Está determinado por la genética el temperamento?

El temperamento o carácter incluye rasgos de comportamiento como la sociabilidad (extrovertida o tímida), la emocionalidad (tranquila o rápida para reaccionar), el nivel de actividad (alta o baja energía), el nivel de atención (concentrado o distraído fácilmente) y la persistencia (determinada o fácilmente desanimada). Estos ejemplos representan un espectro de características comunes, cada uno de los cuales puede resultar ventajoso en ciertas circunstancias. El temperamento permanece bastante constante, en especial durante la edad adulta.

Los temperamentos similares dentro de una familia pueden atribuirse a una genética común y al ambiente en el que se cría una persona. Los estudios de gemelos idénticos (que comparten el 100 por ciento de su ADN) y sus hermanos no gemelos (que comparten alrededor del 50 por ciento de su ADN) muestran que la genética juega un papel importante. Los gemelos idénticos suelen tener temperamentos muy similares en comparación con sus otros hermanos. Incluso los gemelos idénticos que se criaron en hogares separados comparten estos rasgos.

Los científicos estiman que del 20 al 60 por ciento del temperamento está determinado por la genética. Sin embargo, el temperamento no tiene un patrón claro de herencia y no hay genes específicos que determinen rasgos del carácter específicos. En cambio, muchas (quizás miles) de variaciones genéticas comunes (o polimorfismos) se combinan para influir en las características individuales del temperamento. Es probable que otras modificaciones del ADN que no alteran las secuencias del ADN (cambios epigenéticos) también contribuyan al temperamento.

Extensos estudios han identificado varios genes que juegan un papel en el temperamento. Muchos de estos genes están involucrados en la comunicación entre las células del cerebro. Ciertas variaciones genéticas pueden contribuir a rasgos particulares relacionados con el temperamento. Por ejemplo, las variantes en los genes *DRD2* y *DRD4* se han relacionado con el deseo de buscar nuevas experiencias, y las variantes del gen *KATNAL2* están asociadas con la autodisciplina y el cuidado. Las variantes que afectan a los genes *PCDH15* y *WSCD2* están asociadas con la sociabilidad, mientras que algunas variantes del gen *MAOA* pueden estar relacionadas con la introversión, particularmente en ciertos entornos. Las variantes en varios genes, como *SLC6A4*, *AGBL2*, *BAIAP2*, *CELF4*, *L3MBTL2*, *LINGO2*, *XKR6*, *ZC3H7B*, *OLFM4*, *MEF2C* y *TMEM161B*, contribuyen a la ansiedad o la depresión.

Los factores ambientales también juegan un papel en el temperamento al influir en la actividad genética. En los niños criados en un ambiente adverso, como de abuso y violencia infantil, los genes que aumentan el riesgo de características temperamentales impulsivas pueden activarse (encenderse). Sin embargo, un niño que crece en un ambiente positivo, por ejemplo, un hogar seguro y lleno de amor; puede tener un temperamento más tranquilo, en parte porque se activa un conjunto diferente de genes.

Artículos de revistas científicas para información adicional (en inglés)

Bratko D, Butkovic A, Vukasovic T. Heritability of personality. *Psychological Topics*, 26 (2017), 1, 1-24.

Manuck SB, McCaffery JM. Gene-environment interaction. *Annu Rev Psychol.* 2014;65: 41-70. doi: 10.1146/annurev-psych-010213-115100. PubMed: 24405358

Power RA, Pluess M. Heritability estimates of the big five personality traits based on common genetic variants. *Translational Psychiatry* (2015) 5, e604; doi:10.1038/tp.2015.96; published online 14 July 2015. PubMed: 26171985 PubMed Central: PMC5068715

6

Consulta genética

6.1 ¿Qué es una consulta genética?

Una consulta genética (o asesoría genética) es un servicio de salud que brinda información y apoyo a personas que tienen o pueden estar en riesgo de tener trastornos genéticos. Durante la consulta, un profesional en genética habla sobre los riesgos genéticos o para diagnosticar, confirmar o descartar una afección genética con una persona o una familia.

Los profesionales de la genética incluyen genetistas médicos (médicos que se especializan en genética) y asesores genéticos (trabajadores de la salud certificados con experiencia en genética médica y asesoramiento). Otros profesionales de la salud, como enfermeras, psicólogos y trabajadores sociales capacitados en genética; también pueden entregar asesoramiento genético.

Las consultas suelen llevarse a cabo en el consultorio de un médico, un hospital, un centro de genética u otro tipo de centro médico. Estas reuniones suelen ser visitas en persona con individuos o familias, pero en ocasiones se llevan a cabo en grupo. Además, se pueden realizar a través de la telemedicina (también conocida como telesalud), la que permite que la asesoría se realice a distancia mediante computadoras, cámaras, dispositivos de videoconferencia o el teléfono.

Para más información sobre consultas genéticas:

MedlinePlus ofrece una lista de enlaces a información sobre asesoramiento genético (<https://medlineplus.gov/spanish/geneticcounseling.html>).

MedlinePlus también brinda información sobre telesalud. (<https://medlineplus.gov/spanish/telehealth.html>)

6.2 ¿Por qué alguien podría tener una consulta genética?

Las personas o familias que están preocupadas por una afección hereditaria pueden beneficiarse de una consulta genética. Las razones por las que una persona puede ser derivada a un asesor genético, un genetista médico u otro profesional de la genética incluyen:

- Una historia familiar o personal de una afección genética, defecto de nacimiento, trastorno cromosómico o cáncer hereditario.
- Dos o más pérdidas de embarazos (abortos espontáneos), un mortinato o un bebé que murió.
- Un niño con un trastorno hereditario conocido, un defecto congénito, discapacidad intelectual o retraso en el desarrollo.
- Una mujer que está embarazada o planea quedar embarazada a los 35 años o después (algunos trastornos cromosómicos ocurren con más frecuencia en los niños nacidos de mujeres mayores).
- Resultados de pruebas anormales que sugieren una afección genética o cromosómica.
- Un mayor riesgo de desarrollar o transmitir un trastorno genético específico dado el origen étnico de una persona.
- Parientes de sangre (por ejemplo, primos) que planean tener hijos juntos (un niño cuyos padres son parientes puede tener un mayor riesgo de heredar ciertos trastornos genéticos).
- Una persona que haya recibido resultados de pruebas genéticas directas al consumidor y desea conversar sobre el significado de los resultados.

Una consulta genética también es parte importante del proceso de toma de decisiones para las pruebas genéticas. Sin embargo, conversar con un profesional en genética puede ser útil incluso si no hay pruebas disponibles para una afección específica.

6.3 ¿Qué ocurre durante una consulta genética?

Una consulta genética entrega información, ofrece apoyo y busca contestar las preguntas e inquietudes específicas de un paciente. Para ayudar a determinar si una afección tiene un componente genético, un profesional en genética pregunta sobre la historia de salud familiar de una persona y detalla su historia clínica (un registro de información médica sobre la familia inmediata y extendida de alguien). El profesional en genética también puede realizar un examen físico y recomendar las pruebas médicas necesarias.

Si a una persona se le diagnostica una afección genética, el profesional en genética brinda información sobre el diagnóstico, cómo se hereda la afección, la posibilidad de transmitirla a las generaciones futuras y opciones de pruebas y tratamientos.

Durante una consulta, un profesional en genética:

- Interpreta y comunica información médica compleja
- Ayuda a cada persona a tomar decisiones informadas e independientes sobre su atención médica y opciones reproductivas
- Respeta las creencias, tradiciones y sentimientos individuales de cada persona

Un profesional de la genética NO:

- Le dirá a una persona qué decisión tomar
- Obligará a una pareja a tener o no tener hijos
- Recomendará que una mujer continúe o interrumpa un embarazo
- Le dirá a alguien si debe someterse a pruebas para detectar un trastorno genético

6.4 ¿Cómo puedo encontrar un especialista en genética en mi área?

Para encontrar un especialista en genética en su comunidad, puede pedirle a su médico un referido. Si tiene seguro médico, también puede comunicarse con su compañía de seguros para encontrar un genetista médico o un asesor genético en su área que participe en su plan.

Varias organizaciones ofrecen sugerencias para encontrar un profesional de la salud:

- El Centro de Información sobre Enfermedades Genéticas y Raras, un servicio de los Institutos Nacionales de la Salud, tiene una guía para encontrar especialistas en enfermedades raras y genéticas específicas
- La Alianza de Esclerosis Tuberosa entrega sugerencias sobre cómo encontrar y elegir un médico (en inglés). Aunque están pensados para adultos con esclerosis tuberosa, gran parte de ellos se pueden aplicar a personas con cualquier afección de salud crónica.

Recursos adicionales para encontrar a un especialista en genética en su comunidad están disponibles en línea:

- La National Society of Genetic Counselors (Sociedad Nacional de Consejeros Genéticos, NSGC) ofrece un directorio de búsqueda de consejeros genéticos en los Estados Unidos y Canadá (en inglés). Puede buscar por ubicación, nombre, área de práctica / especialización y / o código postal.
- La American Board of Genetic Counseling (Junta Estadounidense de Asesoramiento Genético, ABGC) brinda un directorio de búsqueda de asesores genéticos certificados en todo el mundo (en inglés). Puede buscar por área de práctica, nombre, organización o ubicación.
- La Canadian Association of Genetic Counsellors (Asociación Canadiense de Consejeros Genéticos CAGC) tiene un directorio de búsqueda de consejeros genéticos en Canadá (en inglés). Puede buscar por nombre, distancia desde una dirección, provincia o servicios.
- El American College of Medical Genetics and Genomics (Colegio Americano de Genética y Genómica Médica, ACMG) tiene una base de datos de búsqueda de servicios de clínicas de genética médica (en inglés) en los Estados Unidos
- El Instituto Nacional del Cáncer tiene un directorio de servicios de genética del cáncer (en inglés) con los profesionales que brindan servicios relacionados con la genética del cáncer. Puede buscar por tipo de cáncer o síndrome, ubicación y / o nombre del proveedor.

Si tiene una afección médica que no ha sido diagnosticada, es posible que le interese la Red de Enfermedades No Diagnosticadas. Brinda información sobre cómo postular para este estudio de investigación multicéntrico.

6.5 ¿Qué es el pronóstico de una enfermedad genética?

El pronóstico de una enfermedad genética incluye su probable curso, duración y resultado. Cuando los profesionales de la salud se refieren al pronóstico de una afección, también pueden referirse a la posibilidad de recuperación. Sin embargo, la mayoría de los trastornos genéticos duran toda la vida y se controlan en vez de curarse.

El pronóstico de la enfermedad involucra múltiples elementos, incluyendo:

- Cuánto tiempo es probable que viva una persona con el trastorno (esperanza de vida)
- Cuándo los signos y síntomas se desarrollan y si pueden empeorar (y qué tan rápido), o si se mantienen estables con el tiempo
- Calidad de vida, como independencia para realizar las actividades diarias
- Potencial de complicaciones y problemas de salud relacionados

El pronóstico de una afección genética depende de muchos factores, incluyendo el diagnóstico específico y los signos y síntomas particulares de una persona. En ocasiones, si se conoce la variante genética relacionada, este puede dar alguna idea sobre el pronóstico. Además, el curso y el resultado de una afección depende de la disponibilidad y efectividad de los enfoques de tratamiento y manejo. El pronóstico de enfermedades muy raras puede ser difícil de predecir porque son muy pocas personas las afectadas. El pronóstico también puede ser difícil o imposible de establecer si el diagnóstico de una persona se desconoce.

Los pronósticos de los trastornos genéticos varían bastante, a menudo incluso entre personas con la misma afección. Es probable que esta variabilidad se deba a una combinación de factores genéticos, ambientales y de estilo de vida, muchos de los cuales pueden ser difíciles de identificar. Algunos trastornos genéticos causan problemas físicos y del desarrollo tan graves que son incompatibles con la vida. Estas afecciones pueden causar un aborto espontáneo del embrión o feto afectado, o un bebé puede nacer muerto o morir poco después del nacimiento. Las personas con afecciones genéticas menos graves pueden vivir hasta la infancia o la edad adulta, pero tienen una menor esperanza de vida debido a problemas de salud relacionados con su trastorno. Las enfermedades genéticas con un curso más leve pueden tener una esperanza de vida normal y pocos problemas de salud relacionados.

El pronóstico de una enfermedad se basa en la probabilidad, lo que significa que es probable pero no seguro que el trastorno siga un curso particular. Su profesional de la salud es su mejor fuente de información sobre el pronóstico de su afección genética específica. Él o ella puede evaluar su historia clínica y sus signos y síntomas para brindarle la estimación más precisa de su pronóstico.

Encuentre más información sobre el pronóstico de las afecciones

genéticas:

Esta lista de recursos (<https://medlineplus.gov/spanish/genetica/entender/consulta/encountandounprofesional/>) puede ayudarle a localizar un profesional en genética en su área.

El Instituto Nacional del Cáncer (NCI) brinda una descripción general del pronóstico del cáncer (<https://www.cancer.gov/espanol/cancer/diagnostico-estadificacion/pronostico>).

6.6 ¿Cómo se diagnostican las enfermedades genéticas?

Un profesional de la salud puede sospechar un diagnóstico de una afección genética basado en las características físicas y los antecedentes familiares de una persona, o de los resultados de una prueba de detección.

Las pruebas genéticas son una de las varias herramientas que utilizan los profesionales de la salud para diagnosticar afecciones genéticas. Las formas para realizar un diagnóstico genético incluyen:

- **Un examen físico:** Ciertas características físicas, como rasgos faciales específicos, pueden sugerir el diagnóstico de un trastorno genético. Un genetista realizará un examen físico completo que puede incluir medidas como la medición alrededor de la cabeza (circunferencia de la cabeza), la distancia entre los ojos y la longitud de los brazos y las piernas. Dependiendo de la situación, se pueden realizar exámenes especializados, como pruebas del sistema nervioso (neurológicos) o de los ojos (oftalmológicos). El profesional de la salud también puede utilizar estudios de imágenes que incluyen radiografías, tomografías computarizadas (TC) o imágenes por resonancia magnética (IRM) para ver estructuras dentro del cuerpo.
- **Historia de salud personal:** La información sobre la salud de una persona, que a menudo se remonta al nacimiento, puede brindar pistas para un diagnóstico genético. Un historial médico personal incluye problemas de salud pasados, hospitalizaciones y cirugías, alergias, medicamentos y los resultados de cualquier prueba médica o genética que ya se haya realizado.
- **Historia de salud familiar:** Dado que las afecciones genéticas a menudo son hereditarias, la información sobre la salud de los miembros de la familia puede ser una herramienta fundamental para diagnosticar estos trastornos. Un médico o un asesor genético le preguntará sobre las afecciones de salud de padres, hermanos, hijos y posiblemente parientes más lejanos de una persona. Esta información puede brindar pistas sobre el diagnóstico y el patrón de herencia de un trastorno genético en una familia.
- **Pruebas de laboratorio, incluyendo pruebas genéticas:** Las pruebas genéticas o gónicas moleculares, cromosómicas y bioquímicas se utilizan para diagnosticar trastornos genéticos. Otros exámenes de laboratorio que miden los niveles de ciertas sustancias en sangre y orina también pueden ayudar a sugerir un diagnóstico.

Actualmente hay pruebas genéticas disponibles para muchas afecciones genéticas. Sin embargo, algunos trastornos no tienen una prueba genética, se desconoce la causa genética de la afección o aún no se ha desarrollado una prueba para ella. En estos casos, la secuenciación del genoma completo puede resultar en la localización de la variante genética responsable. Además, se puede usar una combinación de los enfoques enumerados anteriormente para hacer un diagnóstico. Incluso cuando se dispone de pruebas genéticas, las herramientas enumeradas anteriormente se utilizan para reducir las posibilidades (método conocido como diagnóstico diferencial) y elegir las pruebas genéticas más apropiadas a realizar.

Se puede realizar un diagnóstico de un trastorno genético en cualquier momento de la vida, desde antes del nacimiento hasta la vejez, según el momento en que aparezcan las características de la afección y la disponibilidad de las pruebas. En ocasiones, tener un diagnóstico puede orientar las decisiones de tratamiento y su manejo. Un diagnóstico genético también puede sugerir si otros miembros de la familia pueden verse afectados o en riesgo de padecer un trastorno específico. Incluso cuando no hay tratamiento disponible para una afección en particular, tener un diagnóstico puede ayudar a las personas a saber qué esperar y puede ayudarlas a identificar recursos útiles de apoyo y abogacía.

Para obtener más información sobre el diagnóstico de afecciones genéticas:

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) tienen una hoja informativa sobre el diagnóstico de defectos de nacimiento (<https://www.cdc.gov/birth-defects/es/defectos-de-nacimiento.html>), que incluye información sobre pruebas de detección y diagnóstico.

6.7 ¿Cómo se tratan o manejan los trastornos genéticos?

Muchos trastornos genéticos son el resultado de cambios genéticos que están presentes esencialmente en todas las células del cuerpo. Como resultado, estos trastornos a menudo afectan a muchos sistemas corporales y la mayoría no se pueden curar. Sin embargo, puede haber formas para tratar o controlar algunos de los signos y síntomas relacionados.

Para un grupo de trastornos genéticos llamados errores innatos del metabolismo (que resultan de cambios genéticos que interrumpen la producción de enzimas específicas), en ocasiones los tratamientos incluyen cambios en la dieta o reemplazo de la enzima particular que falta. Limitar ciertas sustancias en la dieta puede ayudar a prevenir la acumulación de sustancias potencialmente tóxicas que normalmente son degradadas por la enzima. En algunos casos, la terapia de reemplazo de enzimas puede ayudar a compensar la falta de estas enzimas. Estos tratamientos se utilizan para controlar los signos y síntomas existentes y pueden ayudar a prevenir futuras complicaciones. Un ejemplo de un error innato del metabolismo es la fenilcetonuria.

Para otras afecciones genéticas, las estrategias de tratamiento y manejo están diseñadas para mejorar los signos y síntomas particulares asociados con el trastorno. Estos enfoques varían según el trastorno y son específicos de las necesidades de salud de una persona. Por ejemplo, un trastorno genético asociado con un defecto cardíaco puede tratarse con cirugía para reparar el defecto o con un trasplante de corazón. Las afecciones que se caracterizan por una formación defectuosa de células sanguíneas, como la enfermedad de células falciformes, a veces se pueden tratar con un trasplante de médula ósea. El trasplante de médula ósea puede permitir la formación de células sanguíneas normales y, si se realiza a una edad temprana, puede ayudar a prevenir episodios de dolor y otras complicaciones futuras.

Algunos cambios genéticos están asociados con un mayor riesgo de problemas de salud en el futuro, como ciertas formas de cáncer. Un ejemplo bien conocido es el cáncer de mama familiar relacionado con mutaciones en los genes *BRCA1* y *BRCA2*. El manejo puede incluir exámenes de detección de cáncer más frecuentes o cirugía preventiva (profiláctica) para extirpar los tejidos con mayor riesgo de volverse cancerosos.

Los trastornos genéticos pueden causar problemas de salud tan graves que son incompatibles con la vida. En los casos más graves, estas afecciones pueden provocar un aborto espontáneo de un embrión o feto afectado. En otros casos, los bebés afectados pueden nacer muertos o morir poco después del nacimiento. Aunque hay pocos tratamientos disponibles para estas afecciones genéticas graves, a menudo los profesionales de la salud pueden brindar al paciente afectado atención de apoyo, como alivio del dolor o asistencia respiratoria mecánica.

La mayoría de las formas de tratamiento para los trastornos genéticos no alteran la variación genética subyacente; sin embargo, algunos trastornos se han tratado con terapia génica. Esta técnica experimental implica cambiar los genes de una persona para prevenir o tratar una enfermedad. La terapia génica, junto con muchos otros

enfoques de tratamiento y manejo de afecciones genéticas, se encuentran en estudio en ensayos clínicos.

Para más información sobre consultas genéticas:

MedlinePlus brinda información adicional relacionada con el tratamiento de enfermedades genéticas: (<https://medlineplus.gov/spanish/geneticcounseling.html>)

- Errores innatos del metabolismo (<https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/002438.htm>)
- Trasplante de médula ósea (<https://medlineplus.gov/spanish/bonemarrowtransplantation.html>)
- Cuidados paliativos (<https://medlineplus.gov/spanish/palliativecare.html>) (también conocidos como cuidados de apoyo)
- Genes y terapia génica (<https://medlineplus.gov/spanish/genesandgenetherapy.html>)

7

Pruebas genéticas

7.1 ¿Qué es una prueba genética?

Las pruebas genéticas son un tipo de prueba médica que identifica cambios en genes, cromosomas o proteínas. Sus resultados pueden confirmar o descartar una posible afección genética o ayudar a determinar la probabilidad de que una persona desarrolle o transmita un trastorno genético. Actualmente se utilizan más de 77,000 pruebas genéticas, mientras se siguen desarrollando otras.

Las pruebas genéticas consisten en buscar cambios en:

- **Genes:** Las pruebas de genes analizan secuencias de ADN para identificar variaciones (o mutaciones) que pueden causar o aumentar el riesgo de un trastorno genético. Las pruebas de genes pueden tener un alcance limitado o amplio, analizando un bloque de construcción de ADN individual (nucleótido), uno o más genes, o todo el ADN de una persona (llamado genoma)
- **Cromosomas:** Las pruebas genéticas cromosómicas analizan cromosomas completos o longitudes largas de ADN para buscar si hay grandes cambios genéticos, como una copia adicional de un cromosoma, que causan una afección genética
- **Proteínas:** Las pruebas genéticas bioquímicas estudian la cantidad o el nivel de actividad de proteínas o enzimas. Anomalías en cualquiera de ellas pueden indicar cambios en el ADN que resultan en un trastorno genético

Someterse a pruebas genéticas es voluntario. Debido a que las pruebas tienen beneficios, así como limitaciones y riesgos, la decisión de si debe realizarse la prueba es personal y con varias variables. Un genetista o un asesor genético puede ayudar brindando información sobre las cosas a favor y en contra de una prueba y orientar sobre los aspectos sociales y emocionales de ella.

Para obtener información general sobre las pruebas genéticas:

MedlinePlus ofrece enlaces a las pruebas genéticas (<https://medlineplus.gov/spanish/geneticstesting.html>).

El Instituto Nacional de Investigación del Genoma Humano ofrece una descripción general de este tema en sus preguntas frecuentes sobre pruebas genéticas (<https://www.genome.gov/es/FAQ/Preguntas-frecuentes-sobre-las-pruebas-geneticas>).

Información adicional sobre la legislación, la política y la supervisión (<https://www.genome.gov/es/about-genomics/policy-issues/Regulation-of-Genetic-Tests>) de las pruebas genéticas también está disponible.

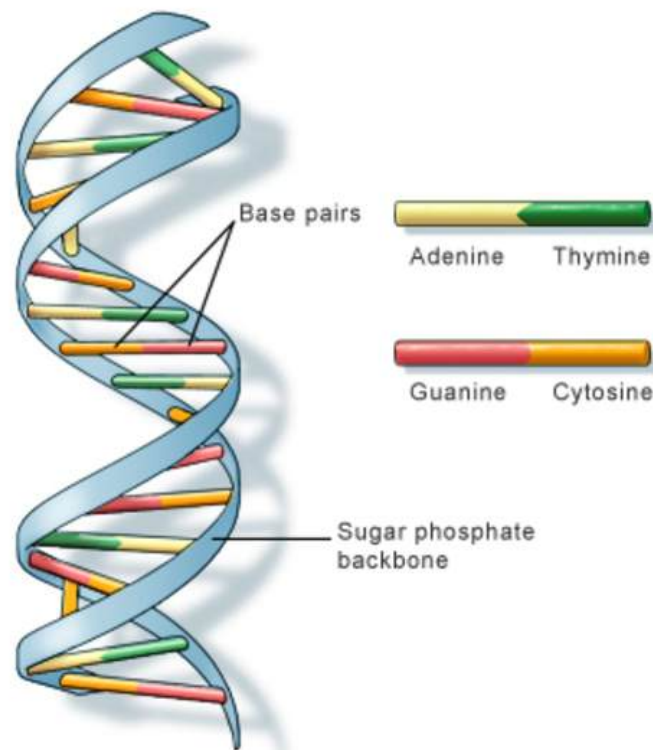
7.2 ¿Cuáles son los diferentes tipos de pruebas genéticas?

Existen muchos tipos de pruebas genéticas disponibles para analizar cambios en genes, cromosomas o proteínas. Un profesional de la salud tomará en cuenta varios factores al seleccionar la prueba adecuada, incluyendo la afección o trastornos que se sospechan y las variaciones genéticas típicamente asociadas con esas afecciones. Si un diagnóstico no está claro, se puede usar una prueba que analiza muchos genes o cromosomas. Sin embargo, si se sospecha una afección específica, se puede realizar una prueba más enfocada.

Existen varios tipos de pruebas genéticas:

Las pruebas moleculares buscan cambios en uno o más genes. Estos tipos de pruebas determinan el orden de los componentes básicos del ADN (Figura 7.1) (nucleótidos) en el código genético de una persona, un proceso llamado secuenciación del ADN. Estas pruebas pueden variar en alcance:

- **Variante única dirigida:** Las pruebas de variante única buscan una variante específica en un gen. Se sabe que la variante seleccionada causa un trastorno (por ejemplo, la variante específica en el gen *HBB* causa la enfermedad de células falciformes). A menudo, este tipo de prueba se usa para evaluar a los miembros de una familia de una persona que tiene una variante particular, con el fin de determinar si tienen una afección familiar. Además, en general las empresas de pruebas genéticas directas al consumidor analizan una serie de variantes específicas en genes particulares (en lugar de encontrar todas las variantes en esos genes) cuando brindan información sobre riesgos de salud o enfermedades.
- **Gen único:** Las pruebas de gen único buscan cualquier cambio genético en un solo gen. En general, estas pruebas se usan para confirmar (o descartar) un diagnóstico específico, particularmente cuando hay muchas variantes en el gen que pueden causar la afección sospechosa.
- **Panel de genes:** Las pruebas de panel buscan variantes en más de un gen. A menudo, este tipo de prueba se usa para identificar un diagnóstico cuando una persona tiene síntomas que pueden corresponder a una amplia gama de afecciones, o cuando el trastorno sospechoso puede ser causado por variantes en muchos genes (por ejemplo, hay cientos de causas genéticas de la epilepsia).
- **Secuenciación del exoma completo/secuenciación del genoma completo:** Estas pruebas analizan la mayor parte del ADN de un individuo para encontrar variantes genéticas. En general, la secuenciación del exoma completo o del genoma completo se usa cuando las pruebas de un solo gen o de un panel no han brindado un diagnóstico, o cuando la afección sospechosa o la causa genética no están claras. La secuenciación del exoma completo o del genoma completo suele ser más rentable y ocupa menos tiempo que realizar múltiples pruebas de un solo gen o de panel.



U.S. National Library of Medicine

FIGURA 7.1: Par de bases (Base pairs); Adenina (Adenine); Timina (Thymine); Guanina (Guanine); Citosina (Cytosine); Esqueleto de fosfato de azúcar (Sugar phosphate backbone);

Las pruebas cromosómicas analizan cromosomas completos o fragmentos largos de ADN para identificar grandes cambios. Los cambios que se pueden encontrar incluyen una copia adicional o faltante de un cromosoma (trisomía o monosomía, respectivamente), una gran parte de un cromosoma que se agrega (duplicación) o falta (eliminación), o reordenamientos (translocaciones) de segmentos de cromosomas. Ciertas afecciones genéticas están asociadas con cambios cromosómicos específicos, y se puede usar una prueba cromosómica cuando se sospecha una de estas afecciones (por ejemplo, el síndrome de Williams es causado por una eliminación de una sección del cromosoma 7).

Las pruebas de expresión génica analizan qué genes están activados o desactivados (expresados) en diferentes tipos de células. Cuando un gen está activado (activo), la célula produce una molécula llamada ARNm a partir de las instrucciones de los genes, y la molécula de ARNm se usa como modelo para fabricar proteínas. Las pruebas de expresión génica estudian el ARNm en las células para determinar qué genes están activos. Demasiada actividad (sobrexpresión) o muy poca actividad (subexpresión) de ciertos genes puede sugerir trastornos genéticos particulares, como muchos tipos de cáncer.

Las pruebas bioquímicas no analizan directamente el ADN, pero estudian la cantidad o el nivel de actividad de las proteínas o enzimas que se producen a partir de los genes. Las anomalías en estas sustancias pueden indicar que hay cambios en el ADN que subyacen a un trastorno genético (por ejemplo, los niveles bajos de actividad de la enzima biotinidasa sugieren una deficiencia de biotinidasa, que es causada por variantes del gen *BTD*).

7.3 ¿Cuáles son los usos de las pruebas genéticas?

Las pruebas genéticas brindan información sobre los antecedentes genéticos de una persona. Los usos de las pruebas genéticas incluyen:

Evaluación del recién nacido

La evaluación del recién nacido se utiliza justo después del nacimiento para identificar trastornos genéticos que pueden tratarse en las etapas tempranas de la vida. Millones de bebés se evalúan cada año en los Estados Unidos. La Administración de Servicios y Recursos de Salud de EE. UU. recomienda que los estados evalúen un conjunto de 35 afecciones, lo que muchos estados superan.

Prueba de diagnóstico

Las pruebas de diagnóstico se usan para identificar o descartar una afección genética o cromosómica. En muchos casos, la prueba genética se utiliza para confirmar un diagnóstico cuando se sospecha una afección particular basado en síntomas y signos físicos. Las pruebas de diagnóstico pueden realizarse antes del nacimiento o en cualquier momento de la vida de una persona. Los resultados de una prueba de diagnóstico pueden influenciar las elecciones de una persona sobre su cuidado médico y el manejo del trastorno.

Prueba del portador

La prueba del portador se utiliza para identificar personas que portan una copia de una mutación de un gen que, cuando presenta dos copias, causa un trastorno genético.

Este tipo de pruebas se ofrece a personas que tienen un historial familiar de un trastorno genético o a personas de ciertos grupos étnicos con mayor riesgo de afecciones genéticas específicas. Si ambos padres se someten a la prueba, ésta puede brindar información sobre el riesgo de la pareja de tener un hijo con cierta afección genética.

Pruebas prenatales

Las pruebas prenatales se usan para detectar cambios en los genes o cromosomas de un feto antes del nacimiento. Este tipo de pruebas se ofrece durante el embarazo si hay un mayor riesgo de que el bebé tenga un trastorno genético o cromosómico. En algunos casos, las pruebas prenatales pueden disminuir la incertidumbre de una pareja o ayudarlos a tomar decisiones respecto al embarazo. Sin embargo, no es posible identificar todos los trastornos hereditarios ni defectos de nacimiento que existen.

Prueba preimplantacional

La prueba preimplantacional, también llamada diagnóstico genético preimplantacional (DGP) es una técnica especializada que puede reducir el riesgo de tener un hijo con un trastorno genético o cromosómico particular. Se usa para detectar cambios genéticos en embriones que fueron creados utilizando técnicas de reproducción asistida (TRA)

como fertilización in vitro (FIV). La fertilización in vitro involucra retirar óvulos de los ovarios de una mujer y fertilizarlos con espermatozoides fuera del cuerpo. Para realizar la prueba preimplantacional, se toma un número pequeño de células de estos embriones y se hace la prueba para ciertos cambios genéticos. Para iniciar el embarazo, se implantan en el útero sólo los embriones que no tienen estos cambios.

Pruebas predictivas y presintomáticas

Los tipos de pruebas predictivas y presintomáticas se utilizan para detectar mutaciones genéticas asociadas con trastornos que aparecen después del nacimiento, a menudo más tarde en la vida de una persona. Estas pruebas pueden ser útiles para aquellos que tienen un familiar con un trastorno genético, pero que no presentan los rasgos del trastorno al momento de hacer la prueba. Los tests predictivos pueden identificar mutaciones que pueden aumentar el riesgo de una persona de desarrollar trastornos con una base genética, como ciertos tipos de cáncer. Las pruebas presintomáticas pueden determinar si una persona desarrollará un trastorno genético, como hemocromatosis hereditaria (un trastorno de sobrecarga de hierro), antes de que aparezca cualquier signo o síntoma. Los resultados de las pruebas predictivas y presintomáticas pueden brindar información sobre el riesgo de la persona de desarrollar un trastorno específico y ayudar a tomar decisiones acerca de la atención médica.

Pruebas forenses

Las pruebas forenses utilizan secuencias de ADN para identificar una persona con fines legales. A diferencia de las pruebas mencionadas anteriormente, las forenses no se utilizan para detectar mutaciones genéticas asociadas con enfermedades. Este tipo de pruebas pueden identificar víctimas de un delito o catástrofe, descartar o implicar a un sospechoso de un delito o establecer relaciones biológicas entre personas (por ejemplo, paternidad).

Para más información acerca de los usos de pruebas genéticas:

Baby's First Test (<https://spanish.babysfirsttest.org/newborn-screening/screening-facts>) ofrece información detallada acerca de la evaluación del recién nacido.

7.4 ¿Cómo se realizan las pruebas genéticas?

Una vez que una persona decide realizarse pruebas genéticas, un profesional de la salud puede ordenar el examen. A menudo, las pruebas genéticas se realizan como parte de una consulta genética.

Las pruebas genéticas se realizan usando una muestra de sangre, cabello, piel, líquido amniótico (el líquido que rodea al feto durante el embarazo) u otro tejido. Por ejemplo, un procedimiento llamado frotis bucal utiliza un cepillo pequeño o un hisopo de algodón para recolectar una muestra de células de la superficie interna de la mejilla. La muestra se envía a un laboratorio donde los técnicos buscan cambios específicos en los cromosomas, el ADN o las proteínas, dependiendo del trastorno que se sospecha. El laboratorio informa los resultados de la prueba por escrito al médico o al asesor genético de la persona, o directamente al paciente si así lo solicita.

Las pruebas de detección para recién nacidos se realizan con una pequeña muestra de sangre, la que se extrae pinchando el talón del bebé. A diferencia de otros tipos de pruebas genéticas, en general los padres recibirán el resultado solo si es positivo. Si sale positivo, se necesitarán pruebas adicionales para determinar si el bebé tiene un trastorno genético.

Antes de que una persona se someta a una prueba genética, es importante entender en qué consiste la prueba, sus beneficios y limitaciones; y las posibles consecuencias de los resultados. El proceso de educar a una persona sobre la prueba y obtener permiso se llama consentimiento informado.

Las personas interesadas en las pruebas genéticas directas al consumidor no necesitan pasar por un profesional de la salud para obtener una prueba, pero pueden obtenerla directamente del fabricante de pruebas. Después de someterse a pruebas genéticas directas al consumidor, se recomienda a las personas que dan positivo para una afección o que tienen un mayor riesgo de desarrollar un trastorno a realizar un seguimiento con un asesor genético u otro profesional de la salud.

Para obtener más información sobre los procedimientos de pruebas genéticas:

El Instituto Nacional del Cáncer ofrece una breve descripción de cómo se hacen las pruebas genéticas (<https://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/genetica/hoja-informativa-pruebas-geneticas#cmo-se-hacen-las-pruebas-genticas>).

7.5 ¿Qué es el consentimiento informado?

Antes de que una persona se someta a una prueba genética, es importante que comprenda bien en qué consiste la prueba, sus beneficios y limitaciones; y las posibles consecuencias de sus resultados. El proceso de educar a una persona sobre una prueba y obtener permiso para realizarla se conoce como consentimiento informado. “Informado” quiere decir que la persona tiene suficiente información para tomar una decisión enterada sobre las pruebas; "consentimiento" se refiere al acuerdo voluntario de una persona de hacerse la prueba.

En general, el consentimiento informado solo puede ser dado por adultos que sean capaces de tomar decisiones médicas por sí mismos. Para los niños y otras personas que no pueden tomar sus propias decisiones médicas (como aquellos con deterioro mental), un padre, tutor u otra persona legalmente responsable de tomar decisiones en su nombre puede dar el consentimiento informado.

Usualmente, un médico o un asesor genético obtiene el consentimiento informado durante una visita al consultorio. El profesional de la salud hablará sobre la prueba y responderá cualquier pregunta. Si la persona desea hacerse la prueba, generalmente leerá y firmará un formulario de consentimiento.

Es común que varios factores se incluyan en un formulario de consentimiento informado, como:

- Una descripción general de la prueba, incluyendo el propósito de la prueba y la afección para la cual se realiza
- Cómo se realizará la prueba (por ejemplo, una muestra de sangre)
- Qué significan los resultados de la prueba, incluyendo los resultados positivos y negativos, y la posibilidad de resultados no informativos o incorrectos, como falsos positivos o falsos negativos
- Cualquier riesgo físico o emocional asociado con la prueba
- Si los resultados se pueden utilizar con fines de investigación
- Si los resultados pueden entregar información sobre la salud de otros miembros de la familia, incluido el riesgo de desarrollar una afección en particular o la posibilidad de tener hijos afectados
- Cómo y a quién se informarán los resultados de las pruebas y en qué circunstancias se pueden divulgar (por ejemplo, a proveedores de seguros médicos o aseguranzas)
- Qué sucederá con la muestra de la prueba después de realizarse
- Reconocimiento de que la persona que se somete a la prueba ha tenido la oportunidad de hablar sobre ella con un profesional de la salud
- La firma del individuo y posiblemente la de un testigo

Los elementos del consentimiento informado pueden variar, porque algunos estados tienen leyes que especifican los factores que deben incluirse. (Por ejemplo, algunos estados requieren la divulgación de que la muestra de la prueba se destruirá dentro de

un cierto período de tiempo después de haberse completado).

El consentimiento informado no es un contrato, por lo que una persona puede cambiar de opinión en cualquier momento después de dar su consentimiento inicial. Una persona puede optar por no someterse a pruebas genéticas incluso después de que se haya recolectado la muestra de la prueba. Una persona simplemente necesita notificar al proveedor de atención médica si ha decidido no continuar con el proceso de la prueba.

Para más información sobre el consentimiento informado:

MedlinePlus ofrece información general sobre el consentimiento informado en adultos (<https://medlineplus.gov/spanish/ency/patientinstructions/000445.htm>).

7.6 ¿Cómo puedo estar seguro de que una prueba genética es válida y útil?

Antes de someterse a una prueba genética, es importante asegurarse de que la prueba sea válida y útil. Una prueba genética es válida si entrega un resultado preciso. Existen dos medidas principales de precisión para las pruebas genéticas, validez analítica y validez clínica. Otra medida de la calidad de una prueba genética es su utilidad clínica.

- La validez analítica se refiere a qué tan bien la prueba predice la presencia o ausencia de un gen o cambio genético en particular. En otras palabras, ¿puede la prueba detectar con precisión si una variante genética específica está presente o ausente?
- La validez clínica se refiere a qué tan bien se relaciona la variante genética que se analiza con la presencia, ausencia o riesgo de una enfermedad específica
- La utilidad clínica se refiere a si la prueba puede entregar información útil sobre el diagnóstico, tratamiento, manejo o prevención de una enfermedad que será útil para la persona

Todos los laboratorios que realizan pruebas de salud, incluyendo las pruebas genéticas, están sujetos a estándares regulatorios federales llamados Enmiendas para la Mejora de Laboratorios Clínicos (CLIA, por sus siglas en inglés) o incluso a requisitos estatales más estrictos. Los estándares CLIA cubren cómo se realizan las pruebas, las calificaciones del personal de laboratorio y los procedimientos de control y prueba de calidad para cada laboratorio. Al controlar la calidad de las prácticas de laboratorio, los estándares CLIA están diseñados para garantizar la validez analítica de las pruebas genéticas.

Los estándares CLIA no abordan la validez clínica o la utilidad clínica de las pruebas genéticas. La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) requiere información sobre la validez clínica de algunas pruebas genéticas, particularmente aquellas que han sido producidas por un laboratorio (conocidas como pruebas desarrolladas en laboratorio). Además, los estados pueden solicitar información sobre la validez clínica de las pruebas de laboratorio realizadas a las personas que viven en el estado. Quienes se someten a estas pruebas, los proveedores de servicios de salud y las compañías de seguros médicos suelen ser los que determinan la utilidad clínica de una prueba genética.

Puede ser difícil determinar la calidad de una prueba genética que se vende directamente al público. Algunos proveedores de pruebas genéticas directas al consumidor no están certificados por CLIA, por lo que puede ser difícil saber si sus pruebas son válidas. Si los proveedores de pruebas genéticas directas al consumidor ofrecen información fácil de entender sobre la base científica de sus pruebas, pueden ayudar a las personas a tomar mejores decisiones. También puede ser útil tratar cualquier inquietud con un proveedor de atención médica antes de solicitar una prueba genética directa al consumidor.

7.7 ¿Qué significan los resultados de las pruebas genéticas?

Los resultados de las pruebas genéticas no siempre son sencillos, lo que a menudo dificulta su interpretación y explicación. Por ello, es importante que los pacientes y sus familias hagan preguntas sobre el potencial significado de los resultados de las pruebas genéticas, tanto antes como después de llevarse a cabo. Al interpretar los resultados de las pruebas, los profesionales de la salud consideran la historia clínica de la persona, sus antecedentes familiares y el tipo de prueba genética que se hizo.

Un resultado positivo de la prueba significa que el laboratorio encontró un cambio en un gen, cromosoma o proteína de interés en particular. Dependiendo del propósito de la prueba, este resultado puede confirmar un diagnóstico, indicar que una persona es portadora de una variante genética particular, identificar un mayor riesgo de desarrollar una enfermedad (como cáncer) o sugerir la necesidad de pruebas adicionales. Debido a que los miembros de la familia tienen algo de material genético en común, un resultado positivo de la prueba también puede tener implicaciones para ciertos parientes consanguíneos de la persona que se somete a la prueba. En general, es importante señalar que un resultado positivo de una prueba genética predictiva o presintomática no es capaz de establecer el riesgo exacto de desarrollar un trastorno. Además, en general los profesionales de la salud no pueden usar un resultado positivo de la prueba para predecir el curso o la gravedad de una afección. En raras ocasiones, los resultados de las pruebas pueden ser falsos positivos, lo que ocurre cuando los resultados indican un mayor riesgo de una afección genética cuando en realidad no existe ese riesgo para la persona.

Un resultado negativo de la prueba significa que el laboratorio no encontró ningún cambio que se conozca que afecte la salud o el desarrollo en el gen, cromosoma o proteína en estudio. Este resultado puede indicar que una persona no se ve afectada por un trastorno en particular, no es portadora de una variante genética específica o no posee un mayor riesgo de desarrollar una determinada enfermedad. Sin embargo, es posible que la prueba no haya detectado una alteración genética que causa la enfermedad porque muchas pruebas no pueden detectar todos los cambios genéticos que pueden causar un trastorno en particular. Es posible que se requieran más pruebas, o volver a realizar la prueba más adelante, para confirmar un resultado negativo. En raras ocasiones, los resultados de las pruebas pueden ser falsos negativos, lo que ocurre cuando los resultados indican una disminución del riesgo o una afección genética cuando en realidad la persona sí tiene ese riesgo.

En algunos casos, es posible que el resultado de una prueba no entregue información útil. Este tipo de resultado se denomina no informativo, indeterminado, inconcluso o ambiguo. A veces, los resultados de las pruebas no son informativos porque todo el mundo tiene variaciones naturales comunes en su ADN que no afectan la salud, llamados polimorfismos. Si una prueba genética encuentra un cambio en el ADN que no se ha confirmado que juegue un papel en el desarrollo de una afección, conocido como una variante de significado incierto (VUS o VOUS, por sus siglas en inglés), puede ser difícil saber si se trata de un polimorfismo natural o una variante que causa

una enfermedad. Para estas variantes, es posible que no haya suficiente investigación científica para confirmar o refutar una relación con la enfermedad o que la investigación sea contradictoria. Un resultado no informativo no puede confirmar o descartar un diagnóstico específico y no puede indicar si una persona tiene un mayor riesgo de desarrollar un trastorno. En algunos casos, evaluar a otros miembros de la familia afectados y no afectados puede ayudar a aclarar este tipo de resultado.

Para obtener más información sobre la interpretación de los resultados de las pruebas genéticas:

La hoja de datos Pruebas genéticas para síndromes hereditarios de predisposición al cáncer del Instituto Nacional del Cáncer brinda una explicación de los resultados positivos y negativos de las pruebas genéticas (<https://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/genetica/hoja-informativa-pruebas-geneticas>).

7.8 ¿Cuál es el costo de las pruebas genéticas y cuánto tiempo tardan los resultados?

El costo de las pruebas genéticas puede variar entre menos de US\$ 100 y más de US\$ 2,000, según la naturaleza y complejidad de la prueba. El costo aumenta si se necesita más de un examen o si se deben realizar pruebas a varios miembros de la familia para obtener un resultado significativo. Para las pruebas de detección del recién nacido, los costos varían según el estado. Algunos estados cubren parte del costo total, pero la mayoría cobra una tarifa de entre US\$ 30 a US\$ 150 por bebé.

A partir de la fecha en que se toma una muestra, pueden pasar de algunos días a semanas para recibir los resultados de la prueba. Los resultados de las pruebas prenatales suelen estar disponibles más rápidamente porque el tiempo es un factor importante a la hora de tomar decisiones sobre un embarazo. El médico o asesor genético que solicita una prueba en particular puede entregar información específica sobre el costo y el período de tiempo asociados con una prueba.

7.9 ¿Cubren los seguros médicos los costos de las pruebas genéticas?

En muchos casos, los planes de seguro médico cubrirán los costos de las pruebas genéticas cuando lo recomiende el médico de una persona. Sin embargo, los proveedores de las aseguranzas de salud tienen diferentes políticas sobre qué pruebas están cubiertas. Una persona puede comunicarse antes de hacerse la prueba con su compañía de seguros para preguntar acerca de la cobertura.

Algunas personas pueden optar por no utilizar su seguro para pagar las pruebas. En su lugar, pueden optar por pagar de su bolsillo la prueba o hacerse una prueba genética de venta directa al consumidor, si está disponible. Es posible que las personas que estén considerando realizar pruebas genéticas deseen obtener más información sobre las leyes de protección de privacidad de su estado antes de solicitar a su compañía de seguros que cubra los costos. (Visite [¿Qué es la discriminación genética?](#) para obtener más información).

7.10 ¿Cuáles son los beneficios de las pruebas genéticas?

Las pruebas genéticas tienen potenciales beneficios si sus resultados son positivos o negativos para una mutación genética. Los resultados de las pruebas pueden entregar una sensación de alivio de la incertidumbre y ayudar a las personas a tomar decisiones informadas sobre cómo manejar su atención médica. Por ejemplo, en algunos casos un resultado negativo puede eliminar la necesidad de controles y pruebas de detección innecesarios. Un resultado positivo puede orientar a una persona sobre sus opciones disponibles de prevención, monitoreo y tratamiento. Algunos resultados de las pruebas también pueden ayudar a las personas a tomar decisiones sobre la posibilidad de tener hijos. Las pruebas de detección del recién nacido pueden identificar trastornos genéticos en una etapa temprana de la vida, de modo que el tratamiento se pueda iniciar lo antes posible.

7.11 ¿Cuáles son los riesgos y las limitaciones de las pruebas genéticas?

Los riesgos físicos asociados con la mayoría de las pruebas genéticas son muy pequeños, en especial para aquellas pruebas que solo requieren una muestra de sangre o un frotis bucal (método para tomar muestras de células del interior de la mejilla). Los procedimientos utilizados para las pruebas diagnósticas prenatales (llamada amniocentesis y muestreo de vellosidades coriónicas) conllevan un riesgo pequeño pero real de perder el embarazo (aborto espontáneo) porque requieren una muestra de líquido amniótico o tejido alrededor del feto.

Muchos de los riesgos asociados con las pruebas genéticas involucran las consecuencias emocionales, sociales o financieras de los resultados de la prueba. Las personas pueden sentirse enojadas, deprimidas, ansiosas o culpables por los resultados. En algunos casos, las pruebas genéticas crean tensión dentro de una familia porque los resultados pueden revelar información sobre otros miembros de la familia, además de la persona que se somete a la prueba. La posibilidad de discriminación genética en el empleo o los seguros también es motivo de preocupación (vea “¿Qué es la discriminación genética?” para obtener más información).

Las pruebas genéticas solo pueden brindar información limitada sobre una afección hereditaria. A menudo, la prueba no puede determinar si una persona mostrará síntomas de un trastorno, qué tan graves serán los síntomas o si el trastorno progresará con el tiempo. Otra limitación importante es la falta de estrategias de tratamiento para muchos trastornos genéticos una vez que se diagnostican.

Un profesional en genética puede explicar en detalle los beneficios, riesgos y limitaciones de una prueba en particular. Es importante que una persona que esté considerando realizarse pruebas genéticas comprenda y evalúe estos factores antes de tomar una decisión.

7.12 ¿Qué es la discriminación genética?

La discriminación genética ocurre cuando las personas son tratadas de manera diferente por su empleador o compañía de seguros porque tienen una mutación genética que causa o aumenta el riesgo de un trastorno hereditario. El miedo a la discriminación es una preocupación común entre las personas que están considerando hacerse pruebas genéticas.

Varias leyes federales y estatales buscan proteger a las personas contra la discriminación genética. En particular, una ley federal llamada Ley de No Discriminación por Información Genética (GINA, por sus siglas en inglés) está diseñada para proteger a las personas de esta forma de discriminación.

GINA tiene dos partes, el Título I, que prohíbe la discriminación genética en el seguro médico; y el Título II, que prohíbe la discriminación genética en el empleo. El Título I establece que es ilegal que los proveedores de seguros médicos usen o requieran información genética para tomar decisiones sobre la elegibilidad o cobertura de seguro de una persona. Esta parte de la ley entró en vigor el 21 de mayo de 2009. El Título II establece que es ilegal que los empleadores utilicen la información genética de una persona al tomar decisiones sobre contratación, promoción y varios otros términos de empleo. Esta parte de la ley entró en vigor el 21 de noviembre de 2009.

GINA y otras leyes no protegen a las personas de la discriminación genética en todas las circunstancias. Por ejemplo, GINA no se aplica cuando un empleador tiene menos de 15 empleados. GINA tampoco protege contra la discriminación genética en formas de seguro que no sean el seguro médico, como el seguro de vida, por discapacidad o de atención a largo plazo.

7.13 ¿Se pueden patentar los genes?

Una patente genética son los derechos exclusivos sobre una secuencia específica de ADN (un gen) otorgado por un gobierno al individuo, organización o corporación que afirma haber identificado primero el gen. Una vez concedida una patente genética, el titular de la patente establece cómo se puede utilizar el gen, tanto en entornos comerciales, como pruebas genéticas clínicas, o en entornos no comerciales, incluyendo investigación; durante 20 años a partir de la fecha de la patente. A menudo, las patentes genéticas han posibilitado que las empresas tengan la propiedad exclusiva de las pruebas genéticas para genes patentados.

El 13 de junio de 2013, en el caso de la Asociación de Patología Molecular contra Myriad Genetics, Inc., la Corte Suprema de los Estados Unidos dictaminó que los genes humanos no se pueden patentar en los Estados Unidos porque el ADN es un “producto de la naturaleza”. La corte decidió que, debido a que no se crea nada nuevo al descubrir un gen, no hay propiedad intelectual que proteger, por lo que no se pueden otorgar patentes. Antes de esta decisión, se patentaron más de 4,300 genes humanos. La decisión de la Corte Suprema anuló esas patentes de genes, permitiendo que los genes fueran accesibles para la investigación y las pruebas genéticas comerciales.

El fallo de la Corte Suprema permitió que el ADN manipulado en un laboratorio sea elegible para ser patentado porque las secuencias de ADN alteradas por humanos no se encuentran en la naturaleza. La corte mencionó específicamente la capacidad de patentar un tipo de ADN conocido como ADN complementario (ADNc). Este ADN sintético se produce a partir de la molécula que sirve como instrucciones para producir proteínas (llamada ARN mensajero o ARNm).

Para obtener más información sobre las patentes genéticas y el fallo de la Corte Suprema:

El Instituto Nacional de Investigación del Genoma Humano analiza la relación entre la propiedad intelectual y la genómica. (<https://www.genome.gov/es/about-genomics/policy-issues/Intellectual-Property>)

7.14 ¿En qué se diferencian las pruebas genéticas de detección de las pruebas genéticas de diagnóstico?

Las pruebas de detección evalúan el riesgo de una persona de desarrollar una afección genética, mientras que las pruebas de diagnóstico identifican las afecciones genéticas. Todas las pruebas genéticas tienen tanto beneficios como limitaciones.

Por lo general, las pruebas genéticas de detección se utilizan en personas que no tienen signos o síntomas de un trastorno. Estas pruebas estiman si el riesgo de tener cierta afección de una persona aumenta o disminuye en comparación con otras personas en una población similar. Un resultado positivo significa que el riesgo de una persona de desarrollar la afección es más alto que el promedio. Un resultado negativo significa que el riesgo de la persona es menor que el promedio. Sin embargo, tener un resultado positivo de detección no significa que la persona tiene la afección.

Dado que las pruebas de detección son sólo estimaciones, en algunos casos los resultados indican un mayor riesgo de una anomalía genética cuando en realidad la persona no está afectada (falso positivo), o que los resultados indican un menor riesgo, cuando en realidad la persona está afectada (falso negativo). Aunque las pruebas genéticas de detección no brindan una respuesta contundente, pueden ayudar a guiar los siguientes pasos, como si son necesarias pruebas de diagnóstico.

Con frecuencia, las pruebas genéticas de diagnóstico se usan en personas que tienen signos y síntomas. Estas pruebas se usan para confirmar o descartar afecciones genéticas. Las pruebas de diagnóstico también pueden ayudar a informar acerca de la posibilidad de una persona de desarrollar o heredar a sus hijos una afección genética. Las pruebas de diagnóstico pueden realizarse antes del nacimiento o en cualquier momento de la vida de una persona, pero no están disponibles para todos los genes o afecciones genéticas. Los resultados de las pruebas de diagnóstico pueden utilizarse para orientar a una persona sobre las opciones que tenga acerca de su atención médica y el manejo del trastorno.

Ejemplos de pruebas genéticas de detección incluyen:

Pruebas prenatales no invasivas: Esta prueba de detección se realiza antes del nacimiento para ayudar a determinar el riesgo de un feto de nacer con ciertas anomalías genéticas, como síndrome de Down y otros trastornos cromosómicos.

Evaluación del recién nacido: En los Estados Unidos, se realiza una evaluación en todos los recién nacidos justo después del nacimiento. Esta prueba puede evaluar el riesgo de desarrollar más de 35 afecciones genéticas. Para muchos de estos trastornos, la prueba analiza varios niveles de proteínas y enzimas, los cuales serían anormales en personas afectadas.

Ejemplos de pruebas genéticas de diagnóstico incluyen:

Pruebas moleculares: Determinan el orden del ADN de los bloques de construcción (nucleótidos) en el código genético de una persona, un proceso llamado secuenciación

de ADN. El propósito de estas pruebas es identificar cambios genéticos que puedan causar una afección.

Pruebas cromosómicas: Analizan cromosomas enteros o grandes extensiones de ADN para identificar cambios a larga escala, como copias extras o faltantes de un cromosoma (trisomía o monosomía, respectivamente) o anomalías de largos segmentos de cromosomas, que subyacen ciertas afecciones genéticas.

Para más información acerca de las diferencias entre pruebas

genéticas de detección y de diagnóstico: evaluación del recién nacido (<https://medlineplus.gov/spanish/newbornscreening.html>).

7.15 ¿En qué se diferencian las pruebas genéticas en un entorno de investigación de las pruebas genéticas clínicas?

Las principales diferencias entre las pruebas genéticas clínicas y las pruebas de investigación son el propósito de la prueba y quién recibe los resultados. Los objetivos de las pruebas de investigación incluyen encontrar genes desconocidos, conocer cómo funcionan los genes, desarrollar pruebas para un futuro uso clínico y mejorar nuestra comprensión de las afecciones genéticas. En general, los resultados de las pruebas realizadas como parte de un estudio de investigación no están disponibles para los pacientes o sus profesionales de la salud. Por otro lado, las pruebas clínicas se realizan para encontrar un trastorno hereditario en un paciente individual o en una familia. Los resultados de una prueba clínica los reciben las personas y pueden usarlos para ayudarles a tomar decisiones sobre atención médica o problemas reproductivos.

Es importante que las personas que estén considerando realizar pruebas genéticas sepan si la prueba está disponible a nivel clínico o de investigación. Las pruebas clínicas y de investigación implican un proceso de consentimiento informado en el que los pacientes aprenden sobre el procedimiento de prueba, riesgos y beneficios, además de las posibles consecuencias.

7.16 ¿Qué es la secuenciación completa del exoma y la secuenciación completa del genoma?

Determinar el orden de los componentes básicos del ADN (nucleótidos) en el código genético de una persona, conocido como secuenciación del ADN, ha avanzado el estudio de la genética y es una técnica que se utiliza para detectar trastornos genéticos. Dos métodos se utilizan cada vez más en la atención médica y la investigación para identificar variantes genéticas, la secuenciación del exoma completo y la secuenciación del genoma completo. Ambos métodos se basan en nuevas tecnologías que permiten la secuenciación rápida de grandes cantidades de ADN. Estos enfoques se conocen como secuenciación de nueva generación (o secuenciación de próxima generación).

La tecnología de secuenciación original, llamada secuenciación de Sanger (en nombre del científico que la desarrolló, Frederick Sanger), fue un gran avance que ayudó a los científicos a determinar el código genético humano, pero requiere mucho tiempo y es costosa. El método Sanger se ha automatizado para hacerlo más rápido y hoy aún se usa en los laboratorios para secuenciar fragmentos cortos de ADN, pero tomaría años secuenciar todo el ADN de una persona (conocido como genoma). La secuenciación de nueva generación ha acelerado el proceso (solo toma días o semanas para secuenciar un genoma humano), además de reducir su costo.

Con la secuenciación de nueva generación, ahora es posible secuenciar grandes cantidades de ADN, por ejemplo, todas las piezas del ADN de una persona que entregan instrucciones para producir proteínas. Se cree que estas piezas, llamadas exones, constituyen el 1 por ciento del genoma de una persona. Juntos, todos los exones de un genoma se conocen como exoma, y el método de secuenciarlos se conoce como secuenciación del exoma completo. Este método permite identificar variaciones en la región codificadora de proteínas de cualquier gen, en lugar de solo unos pocos genes seleccionados. Debido a que la mayoría de las mutaciones conocidas que causan enfermedades ocurren en los exones, se piensa que la secuenciación del exoma completo es un método eficaz para identificar posibles mutaciones causantes de enfermedades.

Sin embargo, los investigadores han descubierto que las variaciones del ADN fuera de los exones también pueden afectar la actividad genética y la producción de proteínas, lo que puede provocar trastornos genéticos. La secuenciación completa del exoma puede pasar por alto estas variaciones. Por ello, otro método, llamado secuenciación del genoma completo, determina el orden de todos los nucleótidos en el ADN de una persona y puede encontrar variaciones en cualquier parte del genoma.

Si bien se pueden identificar muchos más cambios genéticos con la secuenciación del exoma completo y del genoma completo que con la secuenciación de genes seleccionados, se desconoce la importancia de gran parte de esta información. Debido a que no todos los cambios genéticos afectan la salud, es difícil saber si las variantes identificadas están involucradas en el trastorno de interés. En ocasiones, una variante identificada se asocia con un trastorno genético diferente que aún no ha sido diagnosticado (estos se denominan hallazgos secundarios o incidentales).

Además de utilizarse en la clínica, la secuenciación del exoma completo y del genoma completo son métodos valiosos para los investigadores. El estudio continuo de las secuencias del exoma y del genoma puede ayudar a determinar si las nuevas variaciones genéticas están asociadas con afecciones de salud, lo que ayudará al diagnóstico de enfermedades en el futuro.

Para obtener más información sobre las tecnologías de

secuenciación de ADN y su uso: ¿Se realiza si todos los cambios genéticos afectan la salud y el desarrollo (<https://medlineplus.gov/spanish/genetica/entender/variantesytrastornos/variantesneutral/>).

7.17 ¿Qué son los hallazgos secundarios de las pruebas genéticas?

Los hallazgos secundarios son resultados de pruebas genéticas que entregan información sobre cambios (variantes) en un gen no relacionado con el propósito principal de la prueba.

Cuando un médico solicita una prueba genética para encontrar la causa genética de una afección particular, a menudo la prueba secuenciará uno o algunos genes que parecen estar más asociados con el conjunto de signos y síntomas de esa persona. Sin embargo, si sus signos y síntomas no tienen una causa genética obvia, un médico puede solicitar una prueba que secuencie todas las partes del ADN de una persona que entregan instrucciones para producir proteínas (llamado exoma) o una prueba que secuencie todos los bloques de construcción de ADN (nucleótidos), o genoma. Estas pruebas se conocen como secuenciación del exoma completo y secuenciación del genoma completo, respectivamente.

Se pueden identificar muchos más cambios genéticos con la secuenciación del exoma y el genoma completo que secuenciando solo uno o pocos genes. En ocasiones, la prueba encuentra una variante que está asociada con una afección diferente a aquella para la que se indicó originalmente la prueba. A esto se le llama hallazgo secundario. Es posible que algunas personas con un hallazgo secundario aún no tengan ninguno de los síntomas asociados con la afección, pero pueden estar en riesgo de desarrollarla más adelante en la vida. Por ejemplo, es posible que una persona con una variante del gen *BRCA1*, que se asocia con un mayor riesgo de cáncer de mama y de ovario, no haya desarrollado cáncer. Otras personas con hallazgos secundarios pueden tener una afección médica conocida como colesterol extremadamente alto, pero reciben resultados que indican una causa genética para esa afección, como una variante en el gen *LDLR*.

En 2013 (de nuevo en 2017), y en 2021; el Colegio Estadounidense de Genética y Genómica Médica (ACMG, por sus siglas en inglés) recomendó que todos los laboratorios que realizan pruebas de secuenciación del exoma completo y del genoma completo reporten hallazgos secundarios particulares, además de cualquier variante relacionada con el propósito principal de la prueba. En las recomendaciones actualizadas de 2021, el ACMG propuso una lista de 73 genes que están asociados con una variedad de afecciones, desde cáncer hasta enfermedades cardíacas. Los 59 genes para los que se informan hallazgos secundarios se eligieron porque están asociados con afecciones que tienen un conjunto definible de características clínicas, la posibilidad de un diagnóstico temprano, una prueba genética clínica confiable y una intervención o tratamiento efectivo. La idea de informar estos hallazgos secundarios a un individuo es entregarle un beneficio médico al prevenir o manejar mejor las afecciones de salud. Se sabe que las variantes que se informan causan enfermedades. No se informan las variantes de importancia desconocida y cuyo papel en la enfermedad en el momento actual aún no está claro.

La información entregada por los hallazgos secundarios puede ser muy importante, ya

que puede ayudar a prevenir la aparición de una enfermedad o guiar el manejo de los signos y síntomas si la enfermedad se desarrolla o ya está presente. Sin embargo, como ocurre con cualquier tipo de diagnóstico médico, la noticia de un posible problema de salud inesperado puede causar costos de salud adicionales y estrés para las personas y sus familias. Sobre la base de hallazgos secundarios, se pueden recomendar pruebas adicionales para confirmar los resultados, pruebas de detección en curso o atención preventiva. Los individuos que reciben la secuenciación del exoma completo o del genoma completo pueden elegir “optar por no participar” del análisis de los 73 genes de hallazgo secundario y no recibir resultados de variantes. A medida que la secuenciación del exoma completo y del genoma completo se vuelve más común, es importante que las personas comprendan qué tipo de información pueden conocer y cómo puede afectar su atención médica.

Artículos de revistas científicas para lectura adicional (en inglés)

Robert C. Green MD, MPH, Jonathan S. Berg MD, PhD, Wayne W. Grody MD, PhD, Sarah S. Kalia ScM, CGC, Bruce R. Korf MD, PhD, Christa L. Martin PhD, FACMG, Amy L. McGuire JD, PhD, Robert L. Nussbaum MD, Julianne M. O’Daniel MS, CGC, Kelly E. Ormond MS, CGC, Heidi L. Rehm PhD, FACMG, Michael S. Watson PhD, FACMG, Marc S. Williams MD, FACMG & Leslie G. Biesecker MD. ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. *Genet Med.* 2013 Jul;15(7):565-74. doi: 10.1038/gim.2013.73. Epub 2013 Jun 20. PubMed: 23788249. Free full-text article from PubMed Central: 3727274.

Sarah S. Kalia ScM, Kathy Adelman, Sherri J. Bale PhD, Wendy K. Chung MD, PhD, Christine Eng MD, James P. Evans MD, PhD, Gail E. Herman MD, PhD, Sophia B. Hufnagel MD, Teri E. Klein PhD, Bruce R. Korf MD, PhD, Kent D. McKelvey MD, Kelly E. Ormond MS, C. Sue Richards PhD, Christopher N. Vlangos PhD, Michael Watson PhD, Christa L. Martin PhD & David T. Miller MD, PhD ; on behalf of the ACMG Secondary Findings Maintenance Working Group. Recommendations for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing, 2016 update (ACMG SF v2.0): a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med.* 2017 Feb;19(2):249-255. doi: 10.1038/gim.2016.190. Epub 2016 Nov 17. PubMed: 27854360.

Miller DT, Lee K, Chung WK, Gordon AS, Herman GE, Klein TE, Stewart DR, Amendola LM, Adelman K, Bale SJ, Gollob MH, Harrison SM, Hershberger RE, McKelvey K, Richards CS, Vlangos CN, Watson MS, Martin CL; ACMG Secondary Findings Working Group. ACMG SF v3.0 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med.* 2021 May 20. doi: 10.1038/s41436-021-01172-3. Epub ahead of print. PMID: 34012068.

7.18 ¿Qué son las pruebas prenatales no invasivas y qué trastornos pueden detectar?

La prueba prenatal no invasiva, o examen prenatal no invasivo, es un método para determinar el riesgo de que el feto nazca con ciertas anomalías genéticas. Esta prueba analiza pequeños fragmentos de ADN que circulan en la sangre de una mujer embarazada. A diferencia de la mayoría del ADN, que se encuentra dentro del núcleo de una célula, estos fragmentos flotan libremente y no están dentro de las células. También se le conoce como ADN fetal libre, ADN fetal en células libres o ADN fetal libre en sangre (cfDNA, por sus siglas en inglés). En general, estos pequeños fragmentos contienen menos de 200 bloques de construcción de ADN (pares de bases) y aparecen cuando las células mueren y se descomponen y su contenido se libera en el torrente sanguíneo, incluyendo el ADN.

Durante el embarazo, el torrente sanguíneo de la madre contiene una mezcla de ADN fetal libre que proviene de sus células y de células de la placenta. La placenta es un tejido del útero que une al feto con el suministro de sangre de la madre. Estas células se liberan al torrente sanguíneo de la madre durante el embarazo. El ADN de las células placentarias suele ser idéntico al del feto. El análisis de ADN fetal libre de la placenta presenta una oportunidad para la detección temprana de ciertas anomalías genéticas sin dañar al feto.

Con mayor frecuencia, la prueba prenatal no invasiva se usa para buscar trastornos cromosómicos causados por la presencia de una copia extra o faltante de un cromosoma (aneuploidía). La prueba prenatal no invasiva busca principalmente síndrome de Down (trisomía 21, causada por un cromosoma 21 adicional), trisomía 18 (causada por un cromosoma 18 adicional), trisomía 13 (causada por un cromosoma 13 adicional) y copias adicionales o faltantes del cromosoma X y cromosoma Y (cromosomas sexuales). Qué tan precisa es la prueba varía según el trastorno.

La prueba prenatal no invasiva puede incluir la detección de trastornos cromosómicos adicionales causados por secciones faltantes (eliminadas) o dobles (duplicadas) de un cromosoma. La prueba prenatal no invasiva está comenzando a usarse para detectar trastornos genéticos causados por cambios (variantes) en genes individuales. A medida que la tecnología mejora y baja el costo de las pruebas genéticas, los investigadores esperan que la prueba prenatal no invasiva esté disponible para muchas otras afecciones genéticas.

Se considera que la prueba es no invasiva porque requiere extraer sangre solo de la mujer embarazada y no representa ningún riesgo para el feto. La prueba prenatal no invasiva es un examen de detección, es decir, no entrega una respuesta definitiva sobre si un feto tiene o no un trastorno genético. La prueba solo puede estimar si el riesgo de tener ciertas afecciones aumenta o disminuye. En algunos casos, el resultado de una prueba prenatal no invasiva indica un mayor riesgo de un problema genético cuando el feto en realidad no está afectado (falso positivo), o los resultados indican un menor riesgo de una anomalía genética cuando el feto sí está afectado (falso negativo). Debido a que la prueba prenatal no invasiva analiza el ADN fetal libre tanto fetal como

materno, la prueba puede detectar una afección genética en la madre.

Debe haber suficiente ADN fetal libre en el torrente sanguíneo de la madre para poder identificar anomalías cromosómicas del feto. La proporción de ADN fetal libre en la sangre materna que proviene de la placenta se conoce como fracción fetal. En general, la fracción fetal debe estar por encima del 4 por ciento, lo que típicamente ocurre alrededor de la décima semana de embarazo. Una fracción fetal baja puede provocar la imposibilidad de realizar la prueba o un resultado falso negativo. Las causas de una fracción fetal baja incluyen pruebas demasiado tempranas en el embarazo, errores de muestreo, obesidad materna y anomalías fetales.

Existen múltiples métodos de prueba prenatal no invasiva para analizar ADN fetal libre en la sangre. Para determinar la aneuploidía cromosómica, el método más común es contar todos los fragmentos de ADN fetal libre (tanto fetales como maternos). Si el porcentaje de estos fragmentos de cada cromosoma es el esperado, entonces el feto tiene un menor riesgo de tener una afección cromosómica (la prueba tiene un resultado negativo). Si el porcentaje de fragmentos de ADN fetal libre de un cromosoma en particular es mayor de lo esperado, entonces el feto tiene una mayor probabilidad de tener una afección de trisomía (resultado positivo de la prueba). Un resultado positivo de detección indica que se deben realizar más pruebas (llamadas pruebas de diagnóstico, porque se utilizan para diagnosticar una enfermedad) para confirmar el resultado.

Artículos de revistas científicas para lectura adicional (en inglés)

Committee Opinion No. 640: Cell-Free DNA Screening For Fetal Aneuploidy. *Obstet Gynecol.* 2015 Sep;126(3):e31-7. doi: 10.1097/AOG.0000000000001051. PubMed: 26287791.

Dondorp W, de Wert G, Bombard Y, Bianchi DW, Bergmann C, Borry P, Chitty LS, Fellmann F, Forzano F, Hall A, Henneman L, Howard HC, Lucassen A, Ormond K, Peterlin B, Radojkovic D, Rogowski W, Soller M, Tibben A, Tranebjærg L, van El CG, Cornel MC. Non-invasive prenatal testing for aneuploidy and beyond: challenges of responsible innovation in prenatal screening. Summary and recommendations. *Eur J Hum Genet.* 2015 Apr 1. doi: 10.1038/ejhg.2015.56. [Epub ahead of print] PubMed: 25828867.

Goldwasser T, Klugman S. Cell-free DNA for the detection of fetal aneuploidy. *Fertil Steril.* 2018 Feb;109(2):195-200. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.12.019. PubMed: 29447662.

Gregg AR, Skotko BG, Benkendorf JL, Monaghan KG, Bajaj K, Best RG, Klugman S, Watson MS. Noninvasive prenatal screening for fetal aneuploidy, 2016 update: a position statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med.* 2016 Oct;18(10):1056-65. doi: 10.1038/gim.2016.97. Epub 2016 Jul 28. PubMed: 27467454. Rose NC, Kaimal AJ, Dugoff L, Norton ME; American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics; Committee on Genetics; Society for Maternal-Fetal Medicine. Screening for Fetal

Chromosomal Abnormalities: ACOG Practice Bulletin, Number 226. Obstet Gynecol. 2020 Oct; 136(4):e48-e69. doi: 10.1097/AOG.0000000000004084. PubMed: 32804883. Skrzypek H, Hui L. Noninvasive prenatal testing for fetal aneuploidy and single gene disorders. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2017 Jul;42:26-38. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2017.02.007. Epub 2017 Feb 28. PubMed: 28342726.

Para obtener más información sobre prueba prenatal no invasiva:

Prueba de laboratorio de MedlinePlus: Prueba de ADN fetal libre (<https://medlineplus.gov/spanish/pruebas-de-laboratorio/prueba-de-adn-fetal-libre/>)

Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano (NICHD) Eunice Kennedy Shriver: ¿Cómo diagnostican defectos de nacimiento los proveedores de atención médica? (<https://espanol.nichd.nih.gov/salud/temas/birthdefects/informacion/diagnostica>)

7.19 ¿Qué es el ADN tumoral circulante y cómo se usa para diagnosticar y tratar el cáncer?

El ADN tumoral circulante (ADNct o ADN circulante tumoral) se encuentra en el torrente sanguíneo y se refiere al ADN que proviene de células cancerosas y tumores. La mayor parte del ADN se encuentra dentro del núcleo de una célula. A medida que crece un tumor, las células mueren y son reemplazadas por otras nuevas. Las células muertas se descomponen y su contenido, incluido el ADN, se libera al torrente sanguíneo. El ADNct son pequeñas piezas de ADN, que en general comprenden menos de 200 bloques de construcción (nucleótidos) de largo.

La cantidad de ADNct varía entre las personas y depende del tipo de tumor, su ubicación y, para los tumores cancerosos, la etapa del cáncer.

La detección de ADNct puede ser útil para:

- Detectar y diagnosticar un tumor: Debido a que el ADN del tumor ha pasado por varios cambios genéticos (variantes), lo que lleva al desarrollo del tumor, el ADNct no coincide con exactitud con el ADN de la persona. Encontrar ADN con diferencias genéticas ayuda a la detección de tumores. El diagnóstico del tipo de tumor mediante el ADNct puede disminuir la necesidad de obtener una muestra del tejido tumoral (biopsia del tumor), lo que puede ser complejo cuando un tumor es de difícil acceso, como es el caso de un tumor cerebral o pulmonar
- Orientar el tratamiento específico para el tumor: El análisis del genoma de las células tumorales mediante ADNct puede ayudar a los profesionales de la salud a determinar qué tratamiento será más eficaz. Sin embargo, la aprobación de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU. para las pruebas de ADNct para personalizar el tratamiento del cáncer es limitada en la actualidad
- Seguimiento del tratamiento: Una disminución en la cantidad de ADNct sugiere que el tumor se está reduciendo y el tratamiento está funcionando
- Seguimiento de periodos sin síntomas (remisión del cáncer): La falta de ADNct en el torrente sanguíneo indica que el cáncer no ha regresado

Artículos de revistas científicas para lectura adicional (en inglés)

Merker JD, Oxnard GR, Compton C, Diehn M, Hurley P, Lazar AJ, Lindeman N, Lockwood CM, Rai AJ, Schilsky RL, Tsimberidou AM, Vasalos P, Billman BL, Oliver TK, Bruinooge SS, Hayes DF, Turner NC. Circulating Tumor DNA Analysis in Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology and College of American Pathologists Joint Review. *J Clin Oncol*. 2018 Jun 1;36(16):1631-1641. doi: 10.1200/JCO.2017.76.8671. Epub 2018 Mar 5. PubMed: 29504847.

Stewart CM, Kothari PD, Moulriere F, Mair R, Somnay S, Benayed R, Zehir A, Weigelt B, Dawson SJ, Arcila ME, Berger MF, Tsui DW. The value of cell-free DNA for molecular pathology. *J Pathol*. 2018 Apr;244(5):616-627. doi: 10.1002/path.5048. Epub 2018 Mar

12. PubMed: 29380875.

8

Pruebas genéticas directas para el consumidor

8.1 ¿Qué son las pruebas genéticas directas para el consumidor?

La mayoría de las veces, las pruebas genéticas se hacen a través de profesionales de la salud, como médicos, enfermeros o asesores genéticos. Los profesionales de la salud determinan qué prueba es necesaria, solicitan la prueba a un laboratorio, recolectan la muestra de ADN y la envían a un laboratorio para su análisis e interpretación; y comparten sus resultados con el paciente. A menudo, una compañía de seguro médico cubre parte o la totalidad de su costo. Este tipo de análisis se conoce como prueba genética clínica.

Las pruebas genéticas directas para el consumidor, también conocidas como pruebas genéticas caseras o pruebas genéticas comerciales, son diferentes. Estas pruebas genéticas se publicitan directamente a los clientes a través de la televisión, la radio, publicidad impresa o internet y pueden comprarse en línea o en tiendas. Luego de adquirir un kit de pruebas, los clientes envían a la compañía una muestra de ADN y reciben sus resultados directamente de un sitio web seguro, una aplicación o en un reporte escrito. Las pruebas genéticas directas al consumidor brindan a las personas acceso a su información genética sin involucrar necesariamente a un profesional de la salud o compañía de seguro médico en el proceso.

Actualmente, muchas compañías ofrecen pruebas genéticas directas al consumidor para una variedad de propósitos. Las pruebas más populares utilizan una cantidad limitada de variaciones genéticas para hacer predicciones acerca de ciertos aspectos de la salud, brindan información sobre rasgos comunes y ofrecen pistas acerca de la ascendencia de una persona. El número de compañías que brindan pruebas genéticas directas al consumidor está creciendo, junto con el rango de información de salud que ofrecen estas pruebas. Debido a que actualmente hay poca regulación de los servicios de pruebas genéticas directas para el consumidor, es importante evaluar la calidad de los servicios disponibles antes de realizar cualquier prueba.

Otros nombres con los que se conoce a las pruebas genéticas directas para el consumidor incluyen pruebas genéticas DTC, pruebas genéticas de acceso directo, pruebas genéticas caseras y pruebas de ADN caseras. Las pruebas de ascendencia (también llamadas pruebas de genealogía) también son consideradas como pruebas genéticas directas para el consumidor.

8.2 ¿Qué tipos de pruebas genéticas directas para el consumidor están disponibles?

Con tantas compañías ofreciendo una variedad de pruebas genéticas directas al consumidor, puede ser difícil determinar qué pruebas son las que brindan más información y son útiles para usted. Cuando considere someterse a estas pruebas, piense en lo que espere obtener de ella. Algunas pruebas genéticas directas para el consumidor son muy específicas (como pruebas de paternidad), mientras que otros servicios brindan un rango más amplio de información de salud, ascendencia y estilo de vida.

Los principales tipos de pruebas genéticas directas para el consumidor incluyen:

Riesgo de enfermedad y salud

Los resultados de este tipo de pruebas estiman su riesgo genético de desarrollar enfermedades comunes que son causados por factores ambientales y múltiples variantes en varios genes. Estas afecciones comunes incluyen enfermedad celíaca, enfermedad de Parkinson y mal de Alzheimer. Algunas compañías también incluyen si una persona es portadora de genes para afecciones menos comunes, incluyendo fibrosis quística y enfermedad de células falciformes. Un portador es una persona que tiene una variante genética en una copia del gen que, cuando está presente en ambas copias del gen, causa un trastorno genético. Las pruebas también pueden buscar por ciertas variaciones genéticas que puedan tener que ver con otras características relacionadas con la salud, como el peso y metabolismo (la forma en que el cuerpo convierte los nutrientes de los alimentos en energía). Estas pruebas también pueden entregar información sobre cómo una persona puede responder a ciertos medicamentos (farmacogenómica).

Ascendencia o genealogía

Los resultados de estas pruebas brindan pistas acerca del origen de los antepasados de una persona, su ascendencia étnica y relaciones genéticas entre familias. Para más información, vea ¿Qué son las pruebas de ascendencia genética?

Parentesco

Los resultados de estas pruebas pueden indicar si las personas que se sometieron a ella están emparentadas biológicamente. Por ejemplo, la prueba de parentesco puede establecer si una persona es el padre biológico de otra (prueba de paternidad). Por lo general, los resultados de una prueba de parentesco directas para el consumidor, incluyendo pruebas de paternidad, no se admiten en un tribunal de justicia.

Estilo de vida

Los resultados de estas pruebas pretenden brindar información sobre factores de estilo

de vida, como nutrición, condición física, pérdida de peso, cuidado de la piel, hábitos del sueño e incluso sus preferencias de vino, basado en variaciones de su ADN. Muchas compañías que ofrecen este tipo de pruebas también venden servicios, productos o programas personalizados según los resultados de su prueba.

Antes de elegir una prueba genética directa para el consumidor, averigüe qué tipo de información de salud, ascendencia u otra se reportará. La mayoría de las pruebas genéticas directas al consumidor no secuencian genes completos, sino que analizan solo un subconjunto de variantes dentro de genes asociados con afecciones o rasgos sobre los que reportan. Para pruebas genéticas más completas, consulte a un profesional en genética. Piense si hay alguna información que preferiría no conocer. En algunos casos, puede negarse a conocer información específica si le informa a la compañía antes de que entregue sus resultados.

8.3 ¿Qué son las pruebas de ascendencia genética?

Las pruebas genéticas de ascendencia, o de genealogía genética, son una manera en que las personas que están interesadas en su historia familiar (genealogía) vayan más allá de lo que pueden aprender de parientes o documentación histórica. Examinar las variaciones de ADN puede brindar pistas acerca del origen de los antepasados de una persona y sobre las relaciones entre familias.

Con frecuencia, ciertos patrones de variaciones genéticas se comparten entre personas con antecedentes particulares. Mientras más cercana sea la relación entre dos individuos, familias o poblaciones, típicamente se comparten más patrones de variación.

En general, para genealogía se usan tres tipos de pruebas de genética de ascendencia:

Pruebas del cromosoma Y

Las variaciones en el cromosoma Y pueden utilizarse para explorar la ascendencia en la línea directa masculina. Solo personas con un cromosoma Y (típicamente hombres) pueden someterse a este tipo de pruebas. Sin embargo, las personas interesadas en este tipo de prueba genética pueden reclutar a un familiar masculino para hacérsela. Debido a que el cromosoma Y se hereda con el mismo patrón que los nombres de familia (apellidos) en muchas culturas, con frecuencia la prueba de cromosoma Y se utiliza para saber si dos familias con el mismo apellido están emparentadas.

Prueba de ADN mitocondrial

Este tipo de prueba identifica variaciones genéticas en el ADN mitocondrial. Aunque la mayoría del ADN está empaquetada en cromosomas dentro del núcleo de la célula, las estructuras de la célula llamadas mitocondrias también tienen una pequeña cantidad de su propio ADN (conocido como ADN mitocondrial). Tanto hombres como mujeres tienen ADN mitocondrial, el cual se transmite por las madres, por lo que este tipo de prueba se puede utilizar en ambos sexos. El ADN mitocondrial se transmite únicamente a partir de los óvulos, por lo que brinda información acerca del linaje ancestral femenino directo. Las pruebas de ADN mitocondrial pueden ser útiles para genealogía porque preservan información sobre ancestros femeninos que tal vez no se muestren en registros históricos por la forma que comúnmente se pasan los apellidos.

Prueba de polimorfismo de nucleótido único

Estas pruebas evalúan un gran número de variaciones individuales (polimorfismos de nucleótido único, o poliformismos de un solo nucleótido) en todo el genoma de una persona. Los resultados se comparan con similares poliformismos de nucleótido único en una base de datos de pruebas para brindar una estimación sobre el origen étnico de una persona. Por ejemplo, el patrón de polimorfismos de nucleótido único puede indicar que la ascendencia de una persona es aproximadamente 50 por ciento africana, 25 por

ciento europea, 20 por ciento asiática y 5 por ciento desconocida (en ocasiones, se puede entregar mayor especificidad regional). Los genealogistas utilizan este tipo de pruebas porque los resultados de pruebas de cromosoma Y y de ADN mitocondrial, las cuales representan solo líneas ancestrales individuales, no abarcan el origen étnico ancestral general de una persona.

Las pruebas de ascendencia genética tienen varias limitaciones. Los proveedores de pruebas comparan los resultados de los individuos con diferentes bases de datos de poliformismos de nucleótido único que se han hecho con anterioridad, por lo que estimaciones de origen étnico tal vez no sean consistentes de un proveedor a otro. Además, estas bases de datos no tienen la misma cobertura de poliformismos de nucleótido único para todas las poblaciones étnicas; por ello, los resultados para las poblaciones minoritarias pueden ser inespecíficos o imprecisos. Asimismo, puesto que la mayoría de las poblaciones humanas han migrado muchas veces a través de su historia y se han mezclado con grupos cercanos, las estimaciones de origen étnico basadas en pruebas genéticas pueden diferir de las expectativas de una persona. En grupos étnicos con rangos más pequeños de variaciones genéticas debido a su tamaño e historia, la mayoría de los miembros comparten muchos polimorfismos de nucleótido único, y tal vez sea difícil distinguir personas que tienen un ancestro común relativamente reciente, como primos cuartos, del grupo entero.

Varias compañías y organizaciones ofrecen pruebas genéticas de ascendencia. La mayoría de las compañías brindan foros en línea y otros servicios para permitir que las personas que se han hecho la prueba compartan y discutan sus resultados con otros, lo puede permitirles descubrir relaciones familiares que antes no conocían. A mayor escala, los resultados de pruebas genéticas de ascendencia de muchas personas pueden ser utilizadas por científicos para explorar la historia de las poblaciones, cómo surgieron, migraron y se mezclaron con otros grupos.

8.4 ¿Cuáles son los beneficios y riesgos de las pruebas genéticas directas para el consumidor?

Las pruebas genéticas directas para el consumidor brindan tanto beneficios como limitaciones; dado que son algo diferentes a las pruebas genéticas que solicita un profesional de la salud.

Beneficios

- Las pruebas genéticas directas para el consumidor promueven el conocimiento de enfermedades genéticas
- Brindan información personalizada sobre su salud, riesgo de enfermedad y otros rasgos
- Puede ayudarle a volverse más proactivo sobre su salud
- No requiere aprobación de un profesional de la salud o de compañías de seguro médico
- Dado que los resultados se entregan directamente a la persona, no se registran en su seguro médico ni en su historia clínica (a menos que se compartan los resultados con su profesional de la salud)
- A menudo es menos costoso que las pruebas genéticas obtenidas a través de un profesional de la salud, lo que puede hacer que las pruebas sean más accesibles para personas sin seguro médico o con seguro limitado
- En general, la recolección de la muestra de ADN es sencilla y no invasiva; y los resultados están disponibles rápidamente
- Su información anónima se agrega a una gran base de datos que puede ser utilizada para realizar más investigación médica. Dependiendo de la compañía, la base de datos puede representar hasta varios millones de participantes

Riesgos y limitaciones

- Puede que las pruebas no estén disponibles para afecciones de salud o rasgos de su interés
- Este tipo de pruebas no puede decirle si definitivamente tendrá o no una enfermedad en particular. A menudo, los resultados deben confirmarse con pruebas genéticas administradas por un profesional de la salud
- Estas pruebas analizan solo un subconjunto de variantes dentro de los genes, por lo que las variantes que causan enfermedades pueden pasar desapercibidas
- Puede recibir información inesperada sobre su salud, relaciones familiares o ascendencia, la que puede resultar estresante o perturbadora
- Dado que las pruebas se realizan fuera de una clínica de atención médica, las personas a menudo no reciben asesoramiento genético ni consentimiento informado completo
- Las personas pueden tomar decisiones importantes acerca de tratamiento o prevención de enfermedades basándose en información imprecisa, incompleta o

mal entendida de sus resultados

- Actualmente hay poca supervisión o regulación de las compañías que hacen las pruebas
- Las pruebas no comprobadas o inválidas pueden ser engañosas. Puede que no haya suficiente evidencia científica para vincular una variación genética particular con cierta enfermedad o rasgo
- La privacidad genética puede verse comprometida si las compañías que hacen las pruebas utilizan la información genética sin autorización o si se roban su información
- Los resultados de pruebas genéticas pueden impactar su capacidad para obtener un seguro de vida, discapacidad o de cuidado de largo plazo

Las pruebas genéticas directas para el consumidor brindan únicamente información parcial sobre su salud. Otros factores genéticos y ambientales, preferencias de estilo de vida y su historia clínica familiar también afectan la posibilidad de desarrollar muchas enfermedades. Puede conversar sobre estos factores durante una consulta con un especialista o asesor genético, pero en muchos casos no se discuten cuando se utilizan pruebas genéticas caseras.

8.5 ¿Cómo elijo una compañía de pruebas genéticas?

Si está interesado en las pruebas genéticas directas para el consumidor, busque información sobre las compañías que ofrecen estos servicios. Algunas preguntas que pueden ayudarle a evaluar la calidad y credibilidad de estas empresas incluyen:

- ¿Parece profesional el sitio de internet de la compañía? ¿Tiene disponible una aplicación? ¿Se ven seguros ambos? ¿Brinda información adecuada acerca de los servicios que ofrece, incluyendo reportes de muestra, precios y metodología?
- ¿La compañía posee dentro de su personal profesionales genéticos con experiencia, como médicos genetistas y asesores genéticos? ¿Ofrece consultas con profesionales genéticos si usted tiene preguntas sobre sus resultados?
- ¿La compañía explica cuáles variaciones genéticas está probando? ¿Incluye evidencia científica para vincular esas variaciones con una enfermedad o rasgo particular? ¿Deja en claro las limitaciones de la prueba y la interpretación de los resultados?
- ¿Qué tipo de laboratorio hace las pruebas genéticas y está el laboratorio dentro o fuera de los Estados Unidos? ¿Está el laboratorio certificado o acreditado? Por ejemplo, ¿cumple el laboratorio con los estándares de regulación federal llamados Enmiendas para la Mejora de Laboratorios Clínicos (CLIA, por su sigla en inglés) de los Estados Unidos? ¿Está la prueba aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA)?
- ¿Indica la compañía cómo protegerá su privacidad y mantendrá segura su información genética? ¿Incluye esa información tanto prácticas de privacidad actuales como lo que pueda pasar con su información genética en el futuro?
- ¿Indica la compañía quién tendrá acceso a su información y cómo podría ser compartida? ¿Comparte o vende la información genética de sus clientes para investigación u otros propósitos? Para algunas empresas, gran parte de sus ganancias provienen de vender grandes cantidades de información de los participantes para investigación y desarrollo de medicamentos, y no de vender kits de pruebas individuales

Antes de comprar una prueba genética directa para el consumidor, asegúrese de leer y entender la “letra pequeña” en el sitio web de la compañía. Esta información detallada, que a menudo se denomina “condiciones de uso” o “condiciones de servicio”, es un acuerdo legal entre usted y la empresa que ofrece las pruebas. Esta información detalla lo que está incluido y excluido en el servicio e indica sus derechos y las responsabilidades de la compañía. Si usted tiene preguntas, contacte a la compañía para obtener más información antes de tomar una decisión acerca de la prueba.

Para más información acerca de factores a considerar al elegir una compañía de pruebas genéticas directas para el consumidor:

Instituto Nacional de Investigación del Genoma Humano: Regulación de pruebas genéticas (<https://www.genome.gov/es/about-genomics/policy-issues/Regulation-of-Genetic-Tests>)

8.6 ¿Cómo se realizan las pruebas genéticas directas para el consumidor?

El proceso para la mayoría de las pruebas genéticas directas para el consumidor consiste en:

1. Comprar una prueba

Los kits de la prueba pueden comprarse en línea (y son enviados a su hogar) o en una tienda. El precio de algunos kits de prueba incluye el análisis y su interpretación, mientras que en otros casos esta información se paga por separado.

2. Recolectar la muestra

En general, la recolección de la muestra de ADN involucra colocar saliva en un tubo o frotar el interior de su mejilla con un recolector de muestra y luego colocarlo en un tubo. Posteriormente, usted enviará la muestra por correo, tal como se lo indique la compañía. En algunos casos debe visitar una clínica de salud para que le saquen sangre.

3. Analizar la muestra

Un laboratorio analizará la muestra para buscar variaciones genéticas particulares. Las variaciones incluidas en la prueba dependen del propósito de la prueba.

4. Recibir los resultados

En la mayoría de los casos, podrá acceder a sus resultados en un sitio web o aplicación segura (es probable que deba crear una cuenta en el sitio web de la compañía para acceder a sus resultados). Otras compañías de pruebas informan los resultados por correo o por teléfono. En general, los resultados incluyen la interpretación de lo que variaciones genéticas específicas pueden significar para su salud o ascendencia. En algunas compañías, usted puede solicitar una explicación más detallada de parte de un asesor genético u otro profesional de la salud. Este servicio adicional puede involucrar un costo adicional. Algunas compañías que ofrecen pruebas pueden actualizar sus resultados con el tiempo basados en nueva información disponible, por ejemplo, una nueva variante asociada a un rasgo en su análisis.

Los kits de prueba incluirán instrucciones paso a paso, así que asegúrese de entender las instrucciones antes de empezar. Si tiene preguntas, contacte a la compañía antes de recolectar su muestra.

8.7 ¿Cuánto cuestan las pruebas genéticas directas para el consumidor y las cubre el seguro médico?

El precio de las pruebas genéticas directas para el consumidor está entre los \$100 dólares hasta \$1,000 dólares. El costo depende de cuántas variaciones genéticas se analicen (y costará más si se utiliza la secuenciación del genoma o el exoma completo), qué tan extensa es la interpretación y si se incluyen otros productos, programas o servicios. Algunas compañías cobran por separado el kit de recolección de la muestra y el análisis, mientras que otras ofrecen como parte del paquete la recolección de la muestra y su análisis. En algunos casos, la consulta con un profesional de la salud (como un asesor genético) se incluye en el costo de la prueba; en otros puede agregarse por un costo adicional. Antes de proceder con la prueba, asegúrese de conocer el costo total por todos los resultados, consejería y otros servicios que espera recibir.

Las pruebas genéticas directas para el consumidor, incluso las que brindan información acerca de la salud y riesgo de enfermedad, no están cubiertas por la mayoría de los planes de seguro médico. Como estas pruebas se hacen sin que las ordene un profesional de la salud y no son consideradas “de diagnóstico” (es decir, no pueden ser utilizadas para diagnosticar ninguna enfermedad o afección), en general las compañías de seguros médicos no pagan por ellas. Sin embargo, si usted comparte sus resultados con su profesional de la salud y él o ella recomienda pruebas o tratamientos adicionales, esa atención médica puede que esté cubierta.

Típicamente, las pruebas genéticas directas para el consumidor que no están relacionadas (o indirectamente relacionadas) con la salud, como pruebas de ascendencia y pruebas de paternidad, no las cubre los planes de seguro médico.

Conoce más acerca de los costos de las pruebas genéticas directas para el consumidor:

Información genética de MedlinePlus proporciona información acerca de:

- ¿Cuál es el costo de las pruebas genéticas y cuánto tiempo tardan los resultados? (<https://medlineplus.gov/spanish/genetica/entender/pruebas/costoresultados/>)
- ¿Cubren los seguros médicos los costos de las pruebas genéticas? (<https://medlineplus.gov/spanish/genetica/entender/pruebas/coberturaseguro/>)

8.8 ¿Qué significan los resultados de las pruebas genéticas directas para el consumidor?

Las pruebas genéticas directas para el consumidor pueden brindar información de interés sobre su salud, rasgos y ascendencia. Sin embargo, los resultados tal vez no sean tan claros como muchas personas suponen. Frecuentemente, las compañías que comercializan estas pruebas dicen a sus clientes que los resultados tienen únicamente fines informativos, educativos o de investigación; éstos no están hechos para diagnosticar, prevenir o tratar ninguna enfermedad o afección de salud. Es útil tener esta distinción en mente cuando interprete sus propios resultados.

Salud y riesgo de enfermedad

Los resultados de estas pruebas genéticas brindan información acerca de su posibilidad de desarrollar ciertas enfermedades (como la enfermedad celíaca o la enfermedad de Parkinson) y la probabilidad de que tenga rasgos particulares (como hoyuelos o intolerancia a la lactosa). Estas pruebas también pueden entregar información sobre cómo una persona puede responder a ciertos medicamentos (farmacogenómica). Estas pruebas están basadas en un análisis de una o más variaciones genéticas que se sabe o se sospecha están asociadas con la enfermedad o rasgo. Las pruebas genéticas directas al consumidor no analizan todas las variantes genéticas asociadas con enfermedades o rasgos.

Los resultados de las pruebas para predecir riesgos de enfermedad no entregan una respuesta positiva o negativa de si una persona desarrollará cierta enfermedad. Otros factores, incluyendo variaciones genéticas que no han sido probadas, factores ambientales y su estilo de vida (como dieta y ejercicio) también contribuyen al riesgo de enfermedad en formas que quizás aún no se comprendan del todo. Por ello, un resultado que muestre un mayor riesgo no significa definitivamente que desarrollará una enfermedad y un resultado que muestre un menor riesgo no significa que nunca la desarrollará.

Ascendencia o genealogía

Los resultados de estas pruebas brindan pistas sobre las principales áreas geográficas de origen de su familia. Estos resultados se calculan basándose en variaciones genéticas que son más comunes en personas de ciertas áreas del mundo que en otros. Usted también puede elegir recibir información sobre individuos que tienen más posibilidades de estar relacionados con usted. (Estos individuos también se han sometido a la prueba y las predicciones se basan en similitudes entre las secuencias de ADN).

En ocasiones, los resultados de ascendencia son inesperados o inconsistentes con lo que una persona entiende sobre su historia familiar. Estas pruebas pueden revelar información que antes no se conocía sobre relaciones biológicas entre personas (como paternidad).

Las personas que tienen una relación cercana, como hermanos, tal vez reciban información ligeramente diferente sobre su ascendencia porque los resultados están limitados por el número y la diversidad de personas que han sometido sus muestras de ADN a cierta compañía de pruebas genéticas directas para el consumidor. Es importante saber que recibir información inesperada o ambigua sobre sus antecedentes es un riesgo potencial con este tipo de prueba.

Parentesco

Los resultados de estas pruebas entregan información sobre las personas que probablemente estén relacionadas con usted (estas personas también se han sometido a pruebas y las predicciones se basan en las similitudes entre las secuencias de ADN). Estas pruebas pueden descubrir información previamente desconocida sobre las relaciones biológicas entre las personas (como la paternidad). Es importante tener en cuenta que recibir información inesperada o ambigua sobre sus antecedentes o su familia es un riesgo potencial con este tipo de prueba.

Estilo de vida

En la mayoría de los casos, las pruebas de estilo de vida directas para el consumidor evalúan variaciones genéticas relacionadas con rasgos muy específicos, como la forma en que su cuerpo convierte los nutrientes de la comida en energía (metabolismo), ritmo diurno / nocturno (circadiano), o los sentidos del tacto y olfato. La compañía tal vez recomiende una dieta o programa de ejercicio específico, suplementos dietéticos, productos de cuidado de la piel u otros productos y servicios según sus resultados. Sin embargo, en la mayoría de los casos, el vínculo entre una variación genética y un rasgo complejo como el peso, rendimiento atlético o hábitos del sueño es indirecto o desconocido. Por ello, los resultados de estas pruebas pueden ser difíciles de interpretar y, además, puede ser difícil predecir si un producto o servicio recomendado sea útil para usted.

Si tiene preguntas sobre sus resultados, la compañía que brindó la prueba puede ofrecer apoyo profesional (como la orientación de un asesor genético). Usted también puede consultar sobre sus resultados con su propio profesional médico. Hable con su médico antes de hacer cualquier cambio significativo en su salud, dieta o ejercicio tras recibir los resultados de una prueba genética directa para el consumidor.

8.9 ¿Qué me pueden indicar los datos primarios de las pruebas directas para el consumidor?

Además de brindarnos varios reportes y análisis basados en su genética, algunas compañías de pruebas genéticas directas para el consumidor tienen los datos primarios (información sin procesar o datos brutos) disponibles para descargar. Los datos primarios son sus genotipos; los particulares A, C, T y G de su ADN; extraídos de la muestra que usted entregó. Esta información es única para usted. La mayoría de las compañías advierten que los datos primarios solo son para investigación y educación y no se recomiendan para fines médicos, como diagnosticar una enfermedad.

Es un desafío interpretar los datos primarios o brutos del genotipo por su cuenta. Para ayudar con esto, varios servicios en línea de “interpretación de terceros” ofrecen analizar e interpretar los datos primarios recolectados por otra compañía. Los servicios de interpretación de terceros pueden potencialmente utilizar su información genética para entregarle más información acerca de sus riesgos de enfermedad, rasgos y ascendencia. No obstante, estos servicios también tienen algunos riesgos y limitaciones:

- Con relativa frecuencia, los resultados de las pruebas indican un mayor riesgo de enfermedad, cuando su riesgo en realidad no es mayor al de la población general. Estos errores pueden causar estrés y ansiedad
- Los resultados pueden incluir información inesperada o perturbadora sobre su riesgo de enfermedad o relaciones familiares, sin ningún contexto ni orientación
- Una vez que usted descarga la información y la manda por e-mail o la guarda en su computadora, ya no está protegida por las medidas de privacidad del servicio original
- Hay poca regulación de los servicios de interpretación de terceros

Como con cualquier tipo de prueba genética, es importante evaluar la credibilidad de cualquier compañía que esté considerando y averiguar cómo protege su privacidad antes de someter su información genética. Su profesional de la salud puede ayudarle a entender los resultados y determinar si alguna prueba de seguimiento sería útil.

8.10 ¿Puede una prueba genética directa para el consumidor decir si tendré cáncer?

Si bien una prueba genética directa para el consumidor puede estimar su riesgo, no puede decirle si desarrollará o no ciertas formas de cáncer. Muchos otros factores, incluyendo género, edad, dieta y ejercicio, origen étnico, historial previo de cáncer, factores hormonales y reproductivos e historial familiar también contribuyen al riesgo general de cáncer de una persona.

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) ha permitido a por lo menos una compañía de pruebas genéticas directas para el consumidor, 23andMe, ofrecer una prueba de riesgo de cáncer. La prueba identifica cambios genéticos específicos que están relacionados a cánceres particulares. Por ejemplo, busca 44 variantes genéticas específicas (también conocidas como mutaciones) en dos genes, *BRCA1* y *BRCA2*.

Los investigadores estiman que de un 5 a un 10% de todos los cánceres son hereditarios. Algunos de estos cánceres están asociados con variaciones hereditarias en genes particulares, como *BRCA1* o *BRCA2*. Más de 1,000 variantes en cada uno de estos genes han sido asociados con un mayor riesgo de cáncer. No obstante, la prueba genética directa para el consumidor aprobada por la FDA analiza sólo 44 de estos cambios genéticos.

La prueba que ofrece 23andMe también busca dos variantes en el gen *MUTYH*. Estas variantes pueden causar una afección llamada poliposis asociada a *MUTYH* (o PAM, también conocida como poliposis adenomatosa familiar autosómica recesiva). PAM aumenta en gran medida el riesgo de una persona de desarrollar cáncer colorrectal, pero representa menos del 1 por ciento de los casos de este cáncer. Las dos variantes incluidas en la prueba son los cambios más comunes asociados con PAM en personas de ascendencia europea. Sin embargo, hay más de 100 variantes en el gen *MUTYH* que se sabe están asociadas con un mayor riesgo de desarrollar cáncer.

Debido a que las variantes en estas pruebas son poco comunes, la mayoría de las personas tendrá un resultado negativo. Un resultado negativo no significa que nunca tendrá cáncer. De igual forma, un resultado positivo (que indica una variación genética relacionada con cáncer) no significa que definitivamente tendrá cáncer.

Hacerse una prueba genética directa para el consumidor para riesgo de cáncer puede ser estresante y producir ansiedad. Las organizaciones de profesionales de la salud y grupos de defensa de pacientes recomiendan enfáticamente que las personas que estén considerando pruebas genéticas para variantes de genes relacionadas con el cáncer, incluyendo aquellas que se ofrecen en las pruebas genéticas directas para el consumidor, hablen con un asesor genético sobre sus razones para someterse a la prueba y lo que los resultados podrían significar para su salud.

Para saber más sobre las pruebas genéticas directas para el

consumidor para riesgo de cáncer:

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos: FDA autoriza, con controles especiales, una prueba de comercialización directa al consumidor que informa sobre tres mutaciones en los genes de cáncer de seno BRCA (<https://www.fda.gov/news-events/comunicados-de-prensa/la-fda-autoriza-con-controles-especiales-una-prueba-de-comercializacion-directa-al-consumidor-que>)

8.11 ¿Puede una prueba genética directa para el consumidor decir si tendré Alzheimer?

Si bien una prueba genética directa para el consumidor puede estimar su riesgo, no puede decirle con certeza si desarrollará o no la enfermedad de Alzheimer. Variaciones en múltiples genes, junto con factores de estilo de vida como dieta y ejercicio, juegan un papel al determinar el riesgo de una persona.

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) ha permitido que por lo menos una compañía de pruebas genéticas directas para el consumidor, “23andMe”, ofrezca una prueba para riesgo de enfermedad de Alzheimer. La prueba analiza un gen llamado *APOE*.

Ciertas variaciones de este gen están asociadas con la probabilidad de desarrollar enfermedad de Alzheimer de aparición tardía (la forma más común de esta afección, la cual empieza después de los 65 años). Específicamente, la prueba le permite averiguar cuántas copias (cero, una o dos) tiene de una versión del gen llamado alelo E4. Las personas que tienen cero copias del alelo E4 tienen el mismo riesgo de desarrollar enfermedad de Alzheimer de aparición tardía que la población general. El riesgo aumenta con el número de copias del alelo E4, así que las personas con una copia tienen más riesgo de desarrollar la enfermedad y las personas con dos copias tiene aún mayor riesgo. Sin embargo, muchas personas que tienen una o más copias del alelo E4 nunca desarrollan la enfermedad de Alzheimer, y muchas personas sin ninguna copia de este alelo termina desarrollando la enfermedad.

Variaciones del gen *APOE* son uno de los muchos factores que influyen en el riesgo general de una persona de tener enfermedad de Alzheimer. Variaciones en muchos otros genes, los cuales no se reportan en la prueba genética directa para el consumidor aprobada por la FDA, también contribuyen al riesgo de enfermedad.

Además, hay factores de riesgo de enfermedad de Alzheimer que aún no se han descubierto. Por tanto, el alelo E4 *APOE* representa solo una pieza de su riesgo de enfermedad de Alzheimer.

Actualmente, no hay enfoques efectivos de prevenir la enfermedad de Alzheimer y, aunque la enfermedad puede tratarse, no tiene cura. Por estas razones, el Instituto Nacional sobre el Envejecimiento y grupos de defensa de pacientes recomiendan enfáticamente que las personas que están considerando hacerse pruebas genéticas de enfermedad de Alzheimer, incluyendo pruebas genéticas directas para el consumidor, hablen con un profesional de la salud o un asesor genético sobre las razones por las que quieren someterse a la prueba y cómo afrontarían sus resultados.

Para aprender más acerca de pruebas genéticas directas para el consumidor para enfermedad de Alzheimer:

Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos: FDA permite la comercialización directa al consumidor de las primeras pruebas que proporcionan

información sobre el riesgo genético de sufrir ciertos padecimientos (<https://www.fda.gov/new-s-events/comunicados-de-prensa/la-fda-permite-la-comercializacion-directa-al-consumidor-de-las-primeras-pruebas-que-proporcionan>)

El Instituto Nacional sobre el Envejecimiento: La genética de la enfermedad de Alzheimer (<https://www.nia.nih.gov/espanol/alzheimer-causas-factores-riesgo/genetica-enfermedad-alzheimer>)

8.12 ¿Qué significa tener ADN neandertal o denisovano?

Varias compañías de pruebas genéticas directas para el consumidor reportan cuánto ADN una persona ha heredado de humanos prehistóricos, como neandertales o denisovanos. En general, esta información se reporta como un porcentaje que sugiere cuánto ADN un individuo ha heredado de sus ancestros. El porcentaje de ADN neandertal en humanos modernos es cero o cercano al cero en personas de poblaciones africanas, y alrededor de 1 a 2 % en personas de origen europeo o asiático. El porcentaje de ADN denisovano es mayor en la población de Melanesia (4 a 6 %), más baja en otras poblaciones del sureste de Asia y las islas del Pacífico, y muy baja o indetectable en otras partes del mundo.

Los neandertales fueron humanos muy primitivos (arcaicos) que vivieron en Europa y Asia occidental hace unos 400,000 años, hasta que se extinguieron hace alrededor de 40,000. Los denisovanos son otra población de humanos primitivos que vivieron en Asia y estuvieron relacionados a los neandertales de forma lejana. (Se sabe mucho menos sobre los denisovanos porque los científicos han descubierto menos fósiles de esta antigua población). Todavía se está estudiando la forma precisa en que están relacionados los humanos modernos, los neandertales y denisovanos. Sin embargo, las investigaciones han mostrado que los humanos modernos se superpusieron con poblaciones neandertales y denisovanas por un periodo y que tuvieron hijos juntos (se cruzaron). Como resultado, muchas personas viviendo hoy tienen una pequeña cantidad de material genético de estos ancestros lejanos.

Los científicos han secuenciado los genomas neandertales y denisovanos de fósiles descubiertos en Europa y Asia. Esta información genética está ayudando a los investigadores a aprender más sobre estos humanos.

Determinar cuáles áreas del genoma se comparten con humanos arcaicos, y cuáles son diferentes, también ayudará a los investigadores a descubrir qué diferencia a los humanos modernos de nuestros parientes extintos más cercanos.

Además del porcentaje de ADN neandertal o denisovano, los informes de las pruebas genéticas directas para el consumidor pueden incluir información sobre algunas variantes genéticas heredadas de estos ancestros que influyen en rasgos específicos. Algunos estudios sugieren que ciertas variaciones genéticas heredadas de humanos arcaicos pueden tener un papel en la textura del cabello, altura, sensibilidad del sentido del olfato, respuestas inmunitarias, adaptación a mayor altitud y otras características en humanos modernos. Estas variaciones también pueden influir en el riesgo de desarrollar ciertas enfermedades. Sin embargo, otros estudios no han encontrado las mismas asociaciones. La importancia de las variantes genéticas neandertales o denisovanas en el riesgo de enfermedad todavía es un área de estudio activa y no se incluyen en la mayoría de las pruebas genéticas directas para el consumidor.

Si bien puede ser interesante saber cuánto ADN una persona tiene en común con sus ancestros neandertales o denisovanos, estos datos no brindan información práctica sobre su salud actual o sus posibilidades de desarrollar enfermedades particulares. Tener más o menos ADN en común con humanos arcaicos no indica nada sobre cómo

es una persona “evolucionada”, tampoco da ninguna indicación de fuerza o inteligencia. Por ahora, saber cuáles variantes específicas una persona heredó de ancestros neandertales o denisovanos brinda sólo información limitada acerca de algunos rasgos físicos.

Artículos de revistas científicas para información adicional (en inglés)

Ormond KE(1), Mortlock DP(2), Scholes DT(3), Bombard Y(4), Brody LC(5), Faucett WA(6), Garrison NA(7), Hercher L(8), Isasi R(9), Middleton A(10), Musunuru K(11), Shriner D(12), Virani A(13), Young CE(3). Human Germline Genome Editing. *Am J Hum Genet.* 2017 Aug 3;101(2):167-176. PubMed: 28777929. Free full-text available from PubMed Central: PMC5544380.

Gupta RM, Musunuru K. Expanding the genetic editing tool kit: ZFNs, TALENs, and CRISPR-Cas9. *J Clin Invest.* 2014 Oct;124(10):4154-61. doi: 10.1172/JCI72992. Epub 2014 Oct 1. Review. PubMed: 25271723. Free full-text available from PubMed Central: PMC4191047.

Hsu PD, Lander ES, Zhang F. Development and applications of CRISPR-Cas9 for genome engineering. *Cell.* 2014 Jun 5;157(6):1262-78. doi:10.1016/j.cell.2014.05.010. Review. PubMed: 24906146. Free full-text available from PubMed Central: PMC4343198.

Komor AC, Badran AH, Liu DR. CRISPR-Based Technologies for the Manipulation of Eukaryotic Genomes. *Cell.* 2017 Apr 20;169(3):559. doi:10.1016/j.cell.2017.04.005. PubMed: 28431253.

8.13 ¿Cómo protegen la privacidad de sus clientes los proveedores de pruebas genéticas directas para el consumidor?

La información genética de una persona representa información de salud personal y privada. Si usted piensa en hacerse pruebas genéticas directas para el consumidor, es importante saber cómo protegerá su información la compañía que realiza la prueba. En particular, debe saber cómo la compañía manejará su muestra (por ejemplo, saliva), cómo planea resguardar su información y si su información será utilizada para propósitos secundarios (como investigación o publicidad).

La mayoría de las empresas de pruebas genéticas directas para el consumidor brindan información detallada en sus páginas web sobre sus prácticas de privacidad y seguridad. Esta información puede incluirse en una “política de privacidad”, “declaración de privacidad”, o “centro de privacidad”. Asegúrese de leer, entender y aprobar esta información antes de empezar con el proceso de prueba. Si usted tiene preguntas, contacte al proveedor para obtener más información.

Las preguntas que pueden ayudarle a evaluar las prácticas de privacidad de una compañía son:

- ¿Qué hace la compañía con la muestra una vez que ha completado el análisis? ¿La muestra se almacenará, compartirá, venderá o destruirá?
- Una vez que se haga la prueba, ¿quién es el dueño de los datos genéticos?
- ¿Cómo protege la compañía su información genética y otra información personal que usted proporcione? ¿Se almacena en una base de datos que está protegida contra acceso no autorizado? ¿Qué ocurre si la base de datos es hackeada o comprometida?
- ¿Puede borrar sus resultados de la base de datos de la compañía si lo desea?
- ¿Utiliza la compañía su información para investigación interna, publicidad u otros propósitos secundarios?
- ¿Compartirá la compañía su información genética o la venderá a compañías farmacéuticas o de biotecnología, instituciones académicas u organizaciones sin fines de lucro? Si es así, ¿los datos que compartan incluirán alguna otra información que pudiera identificarlo (como su nombre o fecha de nacimiento)? ¿Para qué propósitos se utilizará su información? ¿Se le informará cuando se compartan o

información genética con otros, pueden estar obligados por ley a dar a conocer la información a las autoridades en respuesta a una orden judicial, de la corte o cualquier otro requisito legal. Muchas empresas ahora brindan información explícita acerca de si autoridades legales pueden acceder a su información genética y cómo. Si usted sube su información a una base de datos pública, como las que administran servicios de interpretación de terceros, esa información estará disponible para las autoridades. Asegúrese de leer y entender cómo las autoridades pueden tener acceso a su información antes de enviar su muestra. Dado que todos compartimos similitudes genéticas con nuestros familiares, tal vez haya implicaciones no sólo para su propia privacidad, sino también para los que están emparentados con usted.

Artículos de revistas científicas para información adicional (en inglés)

Berkman BE, Miller WK, Grady C. Is It Ethical to Use Genealogy Data to Solve Crimes? *Ann Intern Med.* 2018 May 29. doi: 10.7326/M18-1348. [Epub ahead of print] PubMed: 29809242.

Ram N, Guerrini CJ, McGuire AL. Genealogy databases and the future of criminal investigation. *Science.* 2018 Jun 8;360(6393):1078-1079. doi:10.1126/science.aau1083. PubMed: 29880677.

Shen H, Ma J. Privacy Challenges of Genomic Big Data. *Adv Exp Med Biol.* 2017;1028: 139-148. doi: 10.1007/978-981-10-6041-0_8. Review. PubMed: 29058220.

8.14 ¿Pueden los resultados de mi prueba genética directa para el consumidor afectar mi capacidad para obtener seguro médico?

La Ley de No Discriminación por Información Genética (GINA por sus siglas en inglés), una ley federal aprobada en 2008, declaró ilegal que los proveedores de seguros de salud en los Estados Unidos usen información genética en decisiones sobre la elegibilidad o cobertura de seguro de salud de una persona. Esto significa que las compañías de seguros médicos no pueden utilizar los resultados de una prueba genética directa para el consumidor (o cualquier otra prueba genética) para rechazar la cobertura o exigir que usted pague primas más altas. No obstante, GINA no aplica cuando un empleador tiene menos de 15 empleados.

GINA no aplica en otras formas de seguro, como de discapacidad, de atención de largo plazo o seguro de vida. Sin embargo, algunos estados tienen leyes que cubren estas formas de seguros. A menos que esté prohibido por leyes estatales, las compañías que ofrecen estas pólizas tienen derecho de pedir información médica, incluyendo los resultados de cualquier prueba genética, cuando están decidiendo acerca de cobertura y precios. Algunas de estas compañías requieren información sobre pruebas genéticas como parte de su proceso de solicitud, pero otras no lo hacen. No está claro si la información genética, incluyendo los resultados de pruebas genéticas directas para el consumidor, se convertirán en una parte estándar de la evaluación de riesgo que las compañías de seguro realizan cuando toman decisiones sobre coberturas.

Antes de empezar el proceso de prueba, se recomienda evaluar los posibles beneficios y riesgos de las pruebas genéticas directas para el consumidor, incluyendo impactos potenciales en la elegibilidad y cobertura de seguro médico.

Terapia genética y otros avances médicos

9.1 ¿Qué es la terapia genética?

La terapia genética (también conocida como terapia génica o genoterapia) es un enfoque médico que trata o previene afecciones al corregir un problema genético subyacente. Las técnicas de terapia genética permiten a los profesionales de la salud tratar un trastorno alterando la composición genética de una persona, en vez de utilizar medicamentos o cirugía.

El primer método de terapia genética, a menudo llamado transferencia de genes o adición de genes, se desarrolló para:

- Introducir un nuevo gen en las células para ayudar a luchar contra una afección
- Introducir una copia no defectuosa de un gen para reemplazar la copia alterada que está causando la afección

Estudios posteriores llevaron a avances en las técnicas de terapia genética. Una técnica más reciente, llamada edición del genoma (un ejemplo es CRISPR-Cas9), utiliza un enfoque diferente para corregir diferencias genéticas.

En lugar de introducir nuevo material genético en las células, la edición del genoma introduce herramientas moleculares para cambiar el ADN existente en la célula. La edición del genoma se estudia para:

- Reparar una alteración genética subyacente a un trastorno, para que el gen pueda funcionar apropiadamente
- Activar un gen para ayudar a luchar contra una enfermedad
- Desactivar un gen que no está funcionando apropiadamente
- Remover una pieza de ADN que impide la función de un gen y está causando enfermedad

Las terapias genéticas se están utilizando para tratar un pequeño número de enfermedades, incluyendo un trastorno del ojo llamado amaurosis congénita de Leber y un trastorno muscular llamado atrofia muscular espinal. Muchas más terapias están en investigación para asegurar que sean seguras y efectivas. La edición del genoma es una técnica prometedora que se está estudiando y que los profesionales de la salud esperan que pueda tratar trastornos en personas pronto.

Para información general sobre terapia genética:

MedlinePlus ofrece una lista de enlaces a información acerca de genes y terapia genética (<https://medlineplus.gov/spanish/genesandgenetherapy.html>).

KidsHealth de Nemours brinda una hoja informativa sobre terapia genética y los niños (<https://kidshealth.org/es/parents/gene-therapy.html>).

9.2 ¿Cómo funciona la terapia genética?

La terapia genética (también llamada terapia génica o genoterapia) funciona alterando el código genético para recobrar funciones de proteínas críticas. Las proteínas son los "caballos de batalla" de la célula y la estructura básica de los tejidos del cuerpo. Las instrucciones para producir proteínas se encuentran en el código genético de una persona y las variantes (o mutaciones) en este código pueden impactar la producción o función de proteínas que pueden ser críticas para el funcionamiento del cuerpo. Reparar o compensar los cambios genéticos que causan enfermedades puede ayudar a recuperar el papel que juegan estas proteínas y permitir que el cuerpo funcione como debe.

La terapia genética puede compensar por alteraciones genéticas en dos formas:

- La terapia de transferencia de genes introduce nuevo material genético en las células. Si un gen alterado causa que una proteína necesaria funcione mal o no se encuentre, la terapia de transferencia genética introduce una copia normal del gen para recuperar la función de la proteína. De forma alternativa, la terapia puede introducir un gen diferente que brinda instrucciones para una proteína que ayuda a la célula a funcionar de forma normal, a pesar de la alteración genética
- La edición del genoma es una técnica más nueva que podría utilizarse para terapia genética. En lugar de agregar material genético nuevo, la edición del genoma introduce herramientas de edición de genes que pueden cambiar el ADN existente en la célula. La tecnología de edición del genoma permite que se agregue, remueva o altere material genético en sitios precisos en el genoma. CRISPR-Cas9 es un tipo bien conocido de edición del genoma

El material genético o las herramientas de edición genética que se insertan directamente en la célula por lo general no funcionan. En su lugar, un portador llamado vector está diseñado genéticamente para portar y entregar el material. Ciertos virus se utilizan como vectores porque pueden entregar el material al infectar la célula. Los virus se modifican para que no causen enfermedad cuando se usan en personas. Algunos tipos de virus, como los adenovirus, introducen el ADN en el núcleo de la célula, pero el ADN no se integra al cromosoma. Los virus también pueden entregar las herramientas de edición genética al núcleo de la célula.

El vector puede inyectarse o administrarse de forma intravenosa directamente en un tejido específico en el cuerpo, para luego ser absorbido por células individuales. Alternativamente, se puede extraer una muestra de las células del paciente y exponerla al vector en un laboratorio. Luego, las células que contienen el vector son reinsertadas en el paciente. Si el tratamiento es exitoso, el gen nuevo entregado por el vector producirá una proteína que funcione o las moléculas editoras corregirán un error de ADN y restaurarán la función de la proteína.

La terapia genética con vectores virales ha sido exitosa, pero tiene riesgos. A veces el virus provoca una reacción inmunitaria peligrosa. Además, los vectores que integran el material genético en el cromosoma pueden causar errores que pueden resultar en cáncer. Los investigadores están desarrollando nuevas tecnologías que pueden

entregar material genético o herramientas de edición de genes sin utilizar virus. Una de estas técnicas utiliza estructuras especiales llamadas nanopartículas como vectores para entregar el material genético o componentes de edición genética en las células. Las nanopartículas son estructuras increíblemente pequeñas que se han desarrollado para muchos usos. Para la terapia genética, estas pequeñas partículas están diseñadas con características específicas para ciertas células particulares. Las nanopartículas tienen menos probabilidades de causar reacciones inmunes que los vectores virales y son más fáciles de diseñar y modificar para propósitos específicos.

Los investigadores continúan trabajando para superar muchos desafíos técnicos de la terapia genética. Por ejemplo, los científicos están encontrando mejores maneras de entregar genes o herramientas de edición genéticas y dirigirlos a células particulares. También están trabajando para controlar de manera más precisa cuando el tratamiento funciona en el cuerpo.

Artículos de revistas científicas para información adicional (en inglés)

Bulcha JT, Wang Y, Ma H, Tai PWL, Gao G. Viral vector platforms within the gene therapy landscape. *Signal Transduct Target Ther.* 2021 Feb 8;6(1):53. doi: 10.1038/s41392-021-00487-6. PMID: 33558455. Free full-text article from PubMed Central: PMC7868676.

Duan L, Ouyang K, Xu X, Xu L, Wen C, Zhou X, Qin Z, Xu Z, Sun W, Liang Y. Nanoparticle Delivery of CRISPR/Cas9 for Genome Editing. *Front Genet.* 2021 May 12; 12:673286. doi: 10.3389/fgene.2021.673286. PubMed: 34054927. Free full-text article from PubMed Central: PMC8149999.

Los científicos han descubierto que las células tumorales moribundas liberan pequeñas partes de su ADN en el torrente sanguíneo. Estas piezas se denominan ADN tumoral circulante libre de células (ADNct). (Figura 7.2)

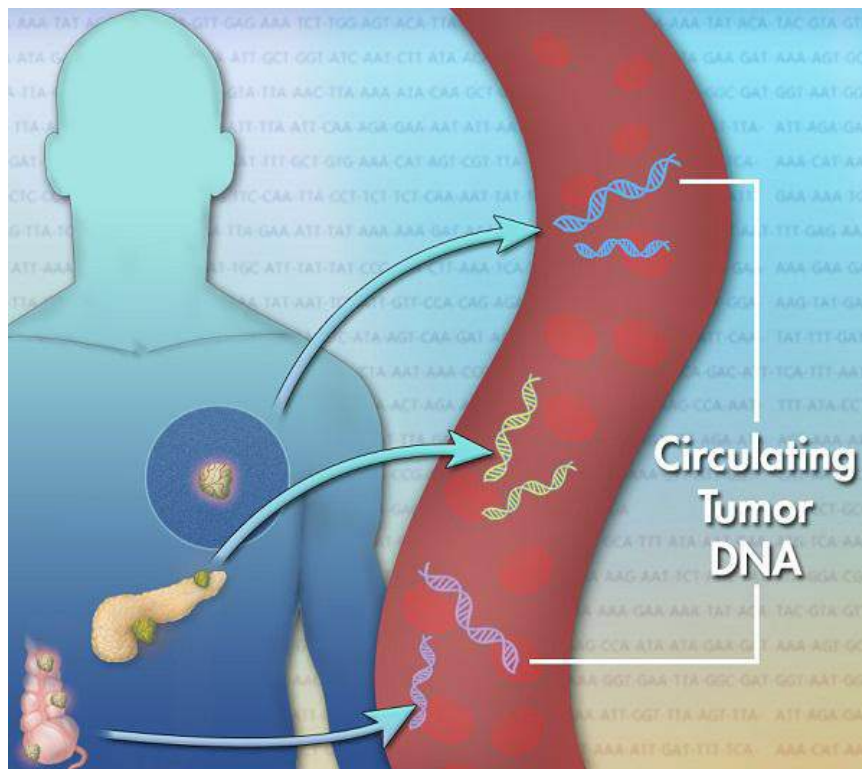
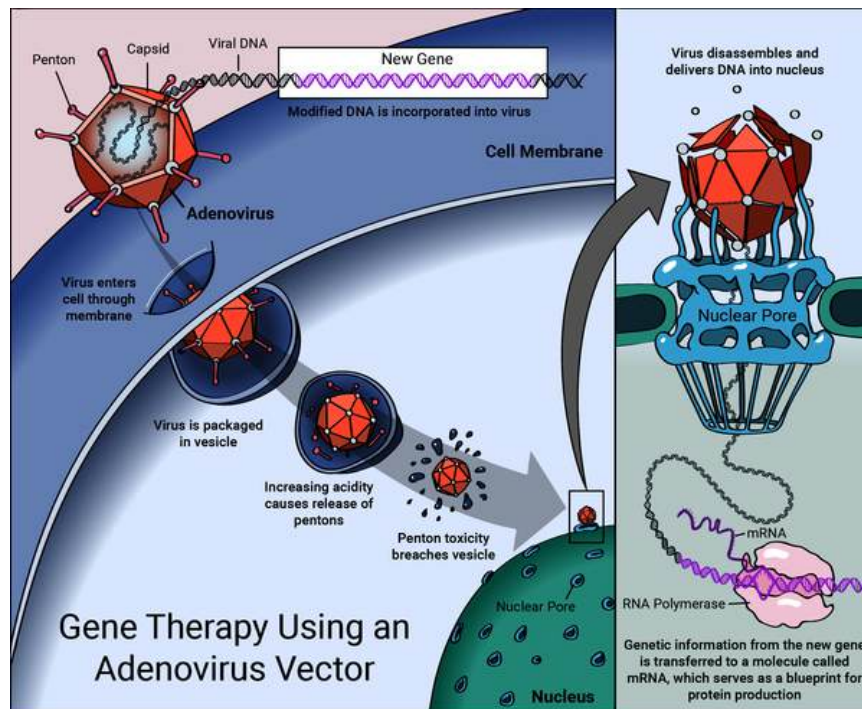


FIGURA 7.2: Ilustración de fragmentos de ADN en un vaso sanguíneo con flechas indicando que los fragmentos proceden de tumores de los órganos del cuerpo.

Un nuevo gen se inserta directamente en una célula. Un portador llamado vector está diseñado genéticamente para entregar el gen. Un adenovirus introduce el ADN en el núcleo de la célula, pero el ADN no se integra en un cromosoma. (Figura 9.1)



NIH U.S. National Library of Medicine

FIGURA 9.1: A new gene is inserted directly into a cell. A carrier called a vector is genetically engineered to deliver the gene. An adenovirus introduces the DNA into the nucleus of the cell, but the DNA is not integrated into a chromosome. Terapia genética utilizando un vector de adenovirus (Gene therapy using an adenovirus vector)

9.3 ¿Es segura la terapia genética?

La primera terapia genética se hizo hace más de treinta años. Los primeros estudios mostraron que la terapia genética podía tener riesgos de salud muy serios, como toxicidad, inflamación y cáncer. Desde entonces, los investigadores han estudiado los mecanismos y desarrollado mejores técnicas que tienen menos probabilidades de causar reacciones inmunitarias peligrosas o cáncer. Dado que estas técnicas son relativamente nuevas, algunos de los riesgos pueden ser impredecibles. Sin embargo, investigadores médicos, instituciones y agencias regulatorias están trabajando para asegurarse que la investigación de terapia genética, los estudios clínicos y tratamientos aprobados sean lo más seguros posible.

Leyes, regulaciones y pautas integrales ayudan a proteger a las personas que participan en estudios de investigación (o estudios clínicos). La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) regula todos los productos de terapia genética en los EE. UU. y supervisa la investigación en esta área. Los investigadores que deseen probar este enfoque en un estudio clínico primero deben obtener autorización de la FDA. La FDA tiene la autoridad de rechazar o suspender los estudios clínicos que sospeche no son seguros para sus participantes.

Los Institutos Nacionales de la Salud (NIH) también juegan un papel importante a la hora de garantizar la seguridad de la investigación de la terapia genética. Los NIH brindan pautas a seguir para los investigadores e instituciones (como universidades y hospitales) cuando conducen estudios clínicos con terapia genética. Estas pautas dictan que los estudios clínicos en instituciones que reciben fondos de los NIH para este tipo de investigaciones deben estar registradas en la Oficina de Actividades de Biotecnología. Luego, el Comité Asesor de ADN Recombinante (RAC) de los NIH revisa el protocolo, o plan, de cada estudio clínico para determinar si presenta problemas médicos, éticos o de seguridad que justifiquen una mayor discusión en la reunión pública del RAC.

Una Junta de Revisión Institucional (IRB) y un Comité Institucional de Bioseguridad (IBC) debe aprobar cada estudio clínico de terapia genética antes de que pueda llevarse a cabo. Un IRB es un comité de asesores científicos, médicos y consumidores que revisa toda la investigación dentro de una institución. Un IBC es un grupo que revisa y aprueba un estudio de investigación potencialmente peligroso de una institución. Múltiples niveles de evaluación y supervisión aseguran que cualquier problema de seguridad sea la principal prioridad en la planificación y realización de una investigación de terapia genética.

El proceso de los estudios clínicos ocurre en tres fases. La fase I del estudio determina si un tratamiento es seguro para las personas e identifica sus efectos secundarios. La fase II del estudio determina si el tratamiento es efectivo, es decir, si funciona. La fase III del estudio compara el nuevo tratamiento a los tratamientos disponibles en la actualidad. Los médicos quieren saber si el nuevo tratamiento funciona mejor o si tiene menos efectos secundarios que el tratamiento estándar. La FDA revisa los resultados del estudio clínico. Si determina que los beneficios del tratamiento superan los efectos

secundarios, aprueba la terapia y los médicos pueden utilizarla para tratar un trastorno.

Estudios clínicos exitosos han resultado en la aprobación de un pequeño número de terapias genéticas, incluyendo terapias para tratar trastornos hereditarios como atrofia muscular espinal y amaurosis congénita de Leber.

9.4 ¿Cuáles son los asuntos éticos que rodean a la terapia genética?

Dado que la terapia genética (también llamada terapia génica o genoterapia) involucra hacer cambios en los bloques básicos de construcción del cuerpo, presenta preocupaciones éticas únicas. Los asuntos éticos que rodean la terapia genética y la edición del genoma incluyen:

- ¿Cómo pueden distinguirse los usos “buenos” y “malos” de estas tecnologías?
- ¿Quién decide cuáles rasgos son normales y cuáles constituyen una discapacidad o trastorno?
- ¿Harán los altos costos de la terapia genética que sólo esté disponible para las personas adineradas?
- ¿Podría el uso generalizado de terapia genética hacer que la sociedad acepte menos a personas que son diferentes?
- ¿Debería permitirse a las personas utilizar la terapia genética para mejorar rasgos humanos básicos como altura, inteligencia o habilidad atlética?

La investigación de tratamientos de terapia genética actual se ha centrado en enfocarse en las células del cuerpo (somáticas) como médula ósea o células sanguíneas. Este tipo de alteración genética no puede ser heredada a los hijos de una persona. Sin embargo, la terapia genética podría dirigirse a óvulos y espermatozoides (células germinales), lo que permitiría que los cambios genéticos se transmitan a generaciones futuras. Este enfoque es conocido como terapia génica germinal.

La idea de estas alteraciones germinales es controversial. Si bien podría evitar que generaciones futuras de una familia tengan un trastorno genético en particular, puede afectar el desarrollo de un feto de maneras inesperadas o tener efectos secundarios a largo plazo que aún se desconocen. Dado que las personas que serían afectadas por la terapia génica germinal aún no han nacido, no pueden elegir si tendrán o no el tratamiento. Debido a estas preocupaciones éticas, el Gobierno de los Estados Unidos no permite que fondos federales se utilicen para la investigación de terapia génica germinal en personas.

9.5 ¿Hay terapia genética disponible para tratar mi trastorno?

Actualmente, la terapia genética (también llamada terapia génica o genoterapia) está disponible principalmente en el entorno de investigación. La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) ha aprobado únicamente un pequeño número de productos de terapia genética (en inglés) para su venta en los EE. UU. Por ejemplo, las terapias genéticas aprobadas por la FDA están disponibles para afecciones que incluyen un raro trastorno del ojo llamado amaurosis congénita de Leber, un tipo de cáncer de la piel conocido como melanoma y una afección muscular genética llamada atrofia muscular espinal. Otras terapias genéticas se han aprobado para cánceres de células sanguíneas como linfoma y mieloma múltiple. Terapias genéticas para tratar afecciones adicionales se han aprobado en otros países.

Se están realizando cientos de estudios de investigación (estudios clínicos) para probar la terapia genética como tratamiento para trastornos genéticos, cáncer y VIH y sida. Si usted está interesado en participar en un estudio clínico, hable con su profesional de la salud o genetista sobre cómo participar.

Para obtener información acerca de estudios clínicos de terapia genética:

Usted también puede buscar estudios clínicos en línea. ClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov/>) (en inglés), un servicio de los Institutos Nacionales de la Salud, brinda fácil acceso a información sobre estudios clínicos. Usted puede buscar un estudio clínico específico o buscar una afección de salud o patrocinador. Tal vez quiera consultar una lista de estudios clínicos de terapia genética (<https://clinicaltrials.gov/search?term=%22gene+therapy%22>) (en inglés) o estudios clínicos de edición del genoma o genes que esté aceptando (o aceptará) participantes.

9.6 ¿Qué es la terapia de células T con CAR, terapia ARN y otras terapias genéticas?

Varios tratamientos que involucran material genético han sido desarrollados pero, por lo general, no se consideran terapia genética. Algunos de estos métodos alteran el ADN para un uso ligeramente diferente al de la terapia genética. Otros no alteran los genes en sí, pero cambian cómo se llevan a cabo las instrucciones de un gen para hacer proteínas.

Terapia genética basada en células

La terapia de células T con CAR (o terapia de células T con receptor de antígeno quimérico) es un ejemplo de terapia genética basada en células. Este tipo de tratamiento combina las tecnologías de la terapia genética y la terapia celular. La terapia celular introduce al cuerpo células que tienen una función particular para ayudar a tratar una afección. En la terapia genética basada en células, las células han sido alteradas genéticamente para darles una función especial. La terapia de células T con CAR introduce un gen a las células T de una persona, un tipo de célula inmunitaria. Este gen brinda instrucciones para hacer una proteína, llamada el receptor de antígeno quimérico (CAR por sus siglas en inglés), las cuales se adjuntan a las células cancerosas. Las células inmunitarias modificadas pueden atacar específicamente a las células cancerosas.

Terapia ARN

Varias técnicas, llamadas terapias ARN, utilizan piezas del ARN, el cual es un tipo de material genético similar al ADN, para tratar un trastorno. En muchas de estas técnicas, las piezas de ARN interactúan con una molécula llamada ARN mensajero (o ARNm). En las células, el ARNm utiliza la información en los genes para crear un plan para hacer proteínas. Al interactuar con el ARNm, estas terapias influyen cuánta proteína se produce de un gen, lo cual puede compensar por los efectos de una alteración genética. Ejemplos de estas terapias de ARN incluyen oligonucleótidos antisentido (ASO por sus siglas en inglés), terapias de ARN pequeño de interferencia (siARN) y microARN (miARN). Una terapia de ARN llamada terapia de aptámero ARN introduce pequeñas piezas de ARN que se adjuntan directamente a las proteínas para alterar sus funciones.

Terapia epigenética

Otra terapia relacionada a la genética, llamada terapia epigenética, afecta los cambios epigenéticos en las células. Los cambios epigenéticos son modificaciones específicas (a menudo llamadas "etiquetas") que se adjuntan al ADN que controla si los genes se activan o se desactivan. Patrones anormales de modificaciones epigenéticas alteran la actividad de los genes y, por tanto, la producción de proteínas. Las terapias epigenéticas se utilizan para corregir errores epigenéticos detrás de los trastornos genéticos.

Artículos de revistas científicas para información adicional (en inglés)

Kim YK. RNA Therapy: Current Status and Future Potential. Chonnam Med J. 2020 May;56(2):87-93. doi: 10.4068/cmj.2020.56.2.87. Epub 2020 May 25. PubMed: 32509554. Free full-text article from PubMed Central: PMC7250668.

Lu Y, Chan YT, Tan HY, Li S, Wang N, Feng Y. Epigenetic regulation in human cancer: the potential role of epi-drug in cancer therapy. Mol Cancer. 2020 Apr 27;19(1):79. doi: 10.1186/s12943-020-01197-3. 32340605. Free full-text article from PubMed Central: PMC7184703.

9.7 ¿Qué son las vacunas ARNm y cómo funcionan?

Las vacunas ayudan a prevenir infecciones al preparar al cuerpo para luchar contra invasores extraños (como bacterias, virus u otros patógenos). Todas las vacunas introducen en el cuerpo una partícula inofensiva de una bacteria o virus en particular, causando una respuesta inmunitaria. La mayoría de las vacunas contienen bacterias o virus debilitados o muertos. Sin embargo, los científicos han desarrollado un nuevo tipo de vacuna que utiliza una molécula llamada ARN mensajero (o ARNm), en lugar de parte de una bacteria o virus. El ARN mensajero es un tipo de ARN necesario para la producción de proteínas. En las células, el ARNm utiliza la información de los genes para crear un modelo para producir proteínas. Una vez que las células terminan de hacer una proteína, rápidamente descomponen el ARNm. El ARNm de las vacunas no entra en el núcleo y no altera el ADN.

Las vacunas ARNm funcionan al introducir un fragmento de ARNm que corresponde a la proteína viral, en general un pequeño fragmento de una proteína que se encuentra en la membrana externa del virus. (Las personas que reciben una vacuna ARNm no se exponen al virus ni tampoco pueden infectarse por la vacuna). Al utilizar este modelo ARNm, las células producen la proteína viral. Como parte de una respuesta inmunitaria normal, el sistema inmunitario reconoce que la proteína es extraña y produce proteínas especializadas llamadas anticuerpos. Los anticuerpos ayudan a proteger el cuerpo de infecciones al reconocer virus individuales u otros patógenos, aferrándose a ellos y marcando los patógenos para su destrucción. Una vez producidos, los anticuerpos permanecen en el cuerpo, incluso después de que se ha eliminado el patógeno, para que el sistema inmunitario pueda responder rápidamente si es expuesto nuevamente. Si una persona se expone al virus después de recibir la vacuna ARNm para ese virus, los anticuerpos pueden reconocerlo rápidamente, aferrarse a él y marcarlo para su destrucción antes de que cause una enfermedad seria.

Como todas las vacunas en los Estados Unidos, las vacunas ARNm requieren autorización o aprobación de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) antes de que puedan utilizarse. Actualmente, las vacunas contra el COVID-19, la enfermedad causada por el coronavirus SARS-CoV-2, son las únicas vacunas ARNm autorizadas o aprobadas. Estas vacunas utilizan ARNm que dirigen a las células para producir copias de una proteína en el exterior del coronavirus conocido como "*proteína spike*". Los investigadores están estudiando cómo el ARNm puede utilizarse para desarrollar vacunas para otras enfermedades infecciosas.

Artículos de revistas científicas para información adicional (en inglés)

Jain S, Venkataraman A, Wechsler ME, Peppas NA. Messenger RNA-based vaccines: Past, present, and future directions in the context of the COVID-19 pandemic. *Adv Drug Deliv Rev.* 2021 Oct 9;179:114000. doi: 10.1016/j.addr.2021.114000. Epub ahead of print. PMID: 34637846; PMCID: PMC8502079.

Verbeke R, Lentacker I, De Smedt SC, Dewitte H. The dawn of mRNA vaccines: The COVID-19 case. *J Control Release.* 2021 May 10;333:511-520. doi: 10.1016/j.jconrel.

Imagen microscópica de SARS-CoV-2, el virus que causa COVID-19. Se observan proteínas "spike" rodeando la membrana exterior de cada partícula de virus. (Figura 9.2)

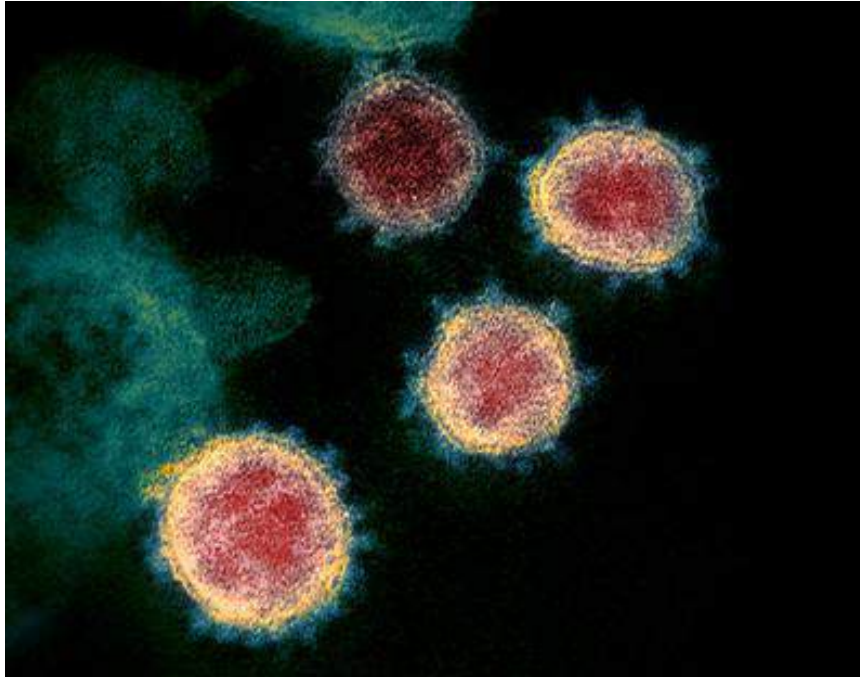


FIGURA 9.2: Imagen microscópica de SARS-CoV-2, el virus que causa COVID-19. Se observan proteínas

Para más información sobre las vacunas ARNm:

MedlinePlus en español ofrece muchos otros recursos adicionales con información acerca de vacunas ARNm, específicamente relacionadas con su uso contra el COVID-19

- MedlinePlus: Tema de salud: Vacunas contra el COVID-19 (<https://medlineplus.gov/spanish/covid19vaccines.html>)
- Enciclopedia MedlinePlus: Vacunas contra el COVID-19 (<https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/007775.htm>)
- MedlinePlus: Medicinas, hierbas y suplementos: Vacuna contra COVID-19 ARNm (Pfizer-BioNTech) (<https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a621003-es.html>)
- MedlinePlus: Medicinas hierbas y suplementos: Vacuna COVID-19, ARNm (Moderna) (<https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a621002-es.html>)

Los Centros para el Control y la Prevención de enfermedades tienen información (<https://www.cdc.gov>)

[//espanol.cdc.gov/covid/vaccines/how-they-work.html](https://espanol.cdc.gov/covid/vaccines/how-they-work.html)) sobre vacunas ARNm.

Investigación genómica

10.1 ¿Qué son los polimorfismos de nucleótido único (SNP)?

Los polimorfismos de nucleótido único (SNP por sus siglas en inglés), también llamados polimorfismos de un solo nucleótido o polimorfismos de nucleótido simple; son el tipo de variación genética más común entre las personas. Cada SNP representa una diferencia en un solo bloque de construcción de ADN, llamado nucleótido. Por ejemplo, un SNP puede reemplazar el nucleótido citosina (C) con el nucleótido timina (T) en un tramo específico de ADN.

Los SNP ocurren normalmente a través del ADN de una persona. En promedio, ocurren una vez por cada 1,000 nucleótidos, lo que significa que hay alrededor de 4 a 5 millones de SNP en el genoma de una persona. Estas variaciones ocurren en muchas personas; para ser clasificadas como un SNP, una variante se encuentra en al menos 1 por ciento de la población. Científicos han encontrado más de 600 millones de SNP en poblaciones alrededor del mundo.

Más comúnmente, los SNP se encuentran en el ADN entre los genes. Pueden actuar como marcadores biológicos, ayudando a los científicos a localizar genes asociados con enfermedades. Cuando los SNP ocurren dentro de un gen o en una región regulatoria cerca de un gen, pueden jugar un papel más directo en la enfermedad al afectar la función del gen.

La mayoría de los SNP no tienen ningún efecto en la salud o el desarrollo. Sin embargo, algunas de estas diferencias genéticas han demostrado ser muy importantes en el estudio de la salud humana. Los SNP pueden ayudar a predecir la respuesta de una persona a ciertos medicamentos, así como la susceptibilidad a factores ambientales como toxinas y el riesgo de desarrollar enfermedades. Los SNP también pueden utilizarse para rastrear la herencia de enfermedades asociadas con variantes genéticas dentro de las familias. Se están realizando investigaciones para identificar SNP asociadas con enfermedades complejas como enfermedades cardíacas, diabetes y cáncer.

Para más información sobre SNP:

Una definición de poliformismos de nucleótido único (<https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Polimorfismos-de-nucleotido-%C3%BAnico>) en audio está disponible en el glosario hablado de términos genéticos del Instituto Nacional de Investigación del Genoma Humano.

10.2 ¿Qué son los polimorfismos de nucleótido único (SNP)?

Los polimorfismos de nucleótido único (SNP por sus siglas en inglés), también llamados polimorfismos de un solo nucleótido o polimorfismos de nucleótido simple; son el tipo de variación genética más común entre las personas. Cada SNP representa una diferencia en un solo bloque de construcción de ADN, llamado nucleótido. Por ejemplo, un SNP puede reemplazar el nucleótido citosina (C) con el nucleótido timina (T) en un tramo específico de ADN.

Los SNP ocurren normalmente a través del ADN de una persona. En promedio, ocurren una vez por cada 1,000 nucleótidos, lo que significa que hay alrededor de 4 a 5 millones de SNP en el genoma de una persona. Estas variaciones ocurren en muchas personas; para ser clasificadas como un SNP, una variante se encuentra en al menos 1 por ciento de la población. Científicos han encontrado más de 600 millones de SNP en poblaciones alrededor del mundo.

Más comúnmente, los SNP se encuentran en el ADN entre los genes. Pueden actuar como marcadores biológicos, ayudando a los científicos a localizar genes asociados con enfermedades. Cuando los SNP ocurren dentro de un gen o en una región regulatoria cerca de un gen, pueden jugar un papel más directo en la enfermedad al afectar la función del gen.

La mayoría de los SNP no tienen ningún efecto en la salud o el desarrollo. Sin embargo, algunas de estas diferencias genéticas han demostrado ser muy importantes en el estudio de la salud humana. Los SNP pueden ayudar a predecir la respuesta de una persona a ciertos medicamentos, así como la susceptibilidad a factores ambientales como toxinas y el riesgo de desarrollar enfermedades. Los SNP también pueden utilizarse para rastrear la herencia de enfermedades asociadas con variantes genéticas dentro de las familias. Se están realizando investigaciones para identificar SNP asociadas con enfermedades complejas como enfermedades cardíacas, diabetes y cáncer.

Para más información sobre SNP:

Una definición de polimorfismos de nucleótido único (<https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Polimorfismos-de-nucleotido-%C3%BAnico>) en audio está disponible en el glosario hablado de términos genéticos del Instituto Nacional de Investigación del Genoma Humano.

10.3 ¿Qué es la farmacogenómica?

La farmacogenómica es el estudio de cómo los genes afectan la respuesta de una persona a medicamentos. Este campo combina la farmacología (estudio de los medicamentos) y la genómica (el estudio de los genes y sus funciones) para desarrollar medicamentos seguros que pueden prescribirse basados en la composición genética de cada persona.

Muchos medicamentos que están disponibles actualmente son “talla única”, pero no funcionan de la misma manera para todos. Puede ser difícil predecir quién se beneficiará de un medicamento, quién no responderá y quién experimentará efectos secundarios negativos (llamados reacciones adversas). Las reacciones adversas a medicamentos son una causa significativa de hospitalizaciones y muertes en los Estados Unidos.

Los investigadores están aprendiendo cómo las variantes en los genes afectan la respuesta del cuerpo a los medicamentos. Estas diferencias genéticas serán utilizadas para predecir si un medicamento será efectivo para una persona en particular y qué dosis ayudará a prevenir reacciones adversas a medicamentos. Los trastornos que afectan la respuesta de una persona a ciertos medicamentos incluyen resistencia a clopidogrel, sensibilidad a warfarin, resistencia a warfarin, hipertermia maligna, síndrome de Stevens-Johnson / necrólisis epidérmica tóxica y deficiencia de tiopurina S-metiltransferasa.

El campo de la farmacogenómica está en desarrollo y se están estudiando nuevos enfoques en estudios clínicos. En un futuro la farmacogenómica se utilizará para desarrollar medicamentos a la medida para tratar una gran variedad de problemas de salud, incluyendo enfermedades cardiovasculares, enfermedad de Alzheimer, cáncer y asma.

Para más información acerca de farmacogenética:

MedlinePlus brinda detalles adicionales acerca de pruebas farmacogenéticas (<https://medlineplus.gov/spanish/pruebas-de-laboratorio/pruebas-farmacogeneticas/>).

El Instituto Nacional de Investigación del Genoma Humano brinda una lista de preguntas frecuentes acerca de farmacogenómica (<https://www.genome.gov/es/FAQ/Preguntas-frecuentes-sobre-la-farmacogenomica>).

10.4 ¿Qué son la edición del genoma y CRISPR-Cas9?

La edición del genoma (también llamado edición de genes o edición genética) es un grupo de tecnologías que brindan a los científicos la habilidad de cambiar el ADN de un organismo. Estas tecnologías permiten agregar, quitar o alterar material genético en ciertos lugares del genoma. Se han desarrollado varios enfoques de edición del genoma. Uno bien conocido se llama CRISPR-Cas9 (abreviatura de "repeticiones palindrómicas cortas agrupadas regularmente interespaciadas asociada a la proteína 9"). El sistema CRISPR-Cas9 ha generado mucho entusiasmo en la comunidad científica porque es más rápido, más barato, más preciso y más eficiente que otros métodos de edición del genoma.

El CRISPR-Cas9 se adaptó de un sistema de edición del genoma natural que las bacterias utilizan como defensa inmunitaria. Cuando se infectan con un virus, las bacterias capturan pequeños fragmentos de ADN de virus invasores y los insertan en su propio ADN en un patrón particular para crear segmentos conocidos como arreglos CRISPR. Los arreglos CRISPR permiten que las bacterias "recuerden" los virus (o virus relacionados estrechamente). Si los virus atacan de nuevo, las bacterias producen segmentos de ARN a partir de los arreglos CRISPR para reconocer y adjuntar regiones específicas del ADN de los virus. Luego, las bacterias usan Cas9 o una enzima similar para cortar el ADN, lo que desactiva el virus.

Los investigadores adaptaron esta defensa inmunitaria para editar el ADN. Ellos crean una pequeña pieza de ARN con una secuencia "guía" corta que se adhiere (se une) a una secuencia objetivo específica de ADN de una célula, parecido a los segmentos de ARN que las bacterias producen a partir del arreglo CRISPR. Este ARN guía también se une a la enzima Cas9. Cuando se introduce en las células, el ARN guía reconoce la secuencia de ADN deseada y la enzima Cas9 corta el ADN en la ubicación objetivo, reflejando el proceso en las bacterias. Aunque Cas9 es la enzima que se usa con más frecuencia, también se pueden usar otras enzimas, como la Cpf1. Una vez que se corta el ADN, los investigadores utilizan la propia maquinaria de reparación de ADN de la célula para agregar o borrar piezas de material genético, o para realizar cambios en el ADN reemplazando un segmento existente con una secuencia personalizada de ADN.

La edición del genoma es de gran interés en la prevención y tratamiento de enfermedades humanas. Actualmente, la edición del genoma se usa en células y modelos animales en laboratorios de investigación para comprender enfermedades. Los científicos aún están trabajando para determinar si este enfoque es seguro y efectivo para utilizar en las personas. Se está explorando en investigación y estudios clínicos en una gran variedad de enfermedades, incluyendo trastornos de un solo gen como fibrosis quística, hemofilia y enfermedad de células falciformes. También es prometedora para tratamientos y prevención de enfermedades más complejas como cáncer, enfermedad cardíaca, enfermedades mentales e infección de virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

Cuando la edición del genoma utilizando tecnologías como CRISPR-Cas9 se usa para alterar los genomas humanos, surgen preocupaciones éticas. La mayoría de los cambios introducidos con la edición del genoma se limitan a las células somáticas, que

son células distintas de los óvulos y los espermatozoides (células germinales). Estos cambios afectan solo ciertos tejidos y no se transmiten de una generación a la siguiente. Sin embargo, los cambios realizados en los genes del óvulo o de los espermatozoides o en los genes de un embrión podrían transmitirse a las generaciones futuras. La edición del genoma de las células germinales y del embrión plantea una serie de desafíos éticos, incluyendo si se permitiría utilizar esta tecnología para mejorar los rasgos humanos normales (como la altura o la inteligencia). Debido a las preocupaciones sobre la ética y la seguridad, la edición del genoma de células germinales y del embrión es actualmente ilegal en los Estados Unidos y muchos otros países.

Artículos de revistas científicas para información adicional (en inglés)

Ormond KE(1), Mortlock DP(2), Scholes DT(3), Bombard Y(4), Brody LC(5), Faucett WA(6), Garrison NA(7), Hercher L(8), Isasi R(9), Middleton A(10), Musunuru K(11), Shriner D(12), Virani A(13), Young CE(3). Human Germline Genome Editing. *Am J Hum Genet.* 2017 Aug 3;101(2):167-176. PubMed: 28777929. Free full-text available from PubMed Central: PMC5544380.

Gupta RM, Musunuru K. Expanding the genetic editing tool kit: ZFNs, TALENs, and CRISPR-Cas9. *J Clin Invest.* 2014 Oct;124(10):4154-61. doi: 10.1172/JCI72992. Epub 2014 Oct 1. Review. PubMed: 25271723. Free full-text available from PubMed Central: PMC4191047.

Hsu PD, Lander ES, Zhang F. Development and applications of CRISPR-Cas9 for genome engineering. *Cell.* 2014 Jun 5;157(6):1262-78. doi:10.1016/j.cell.2014.05.010. Review. PubMed: 24906146. Free full-text available from PubMed Central: PMC4343198.

Komor AC, Badran AH, Liu DR. CRISPR-Based Technologies for the Manipulation of Eukaryotic Genomes. *Cell.* 2017 Apr 20;169(3):559. doi:10.1016/j.cell.2017.04.005. PubMed: 28431253.

Medicina de precisión

11.1 ¿Qué es la medicina de precisión?

Según la Iniciativa de Medicina de Precisión, la medicina de precisión es “un enfoque emergente para el tratamiento y prevención de enfermedades que toma en cuenta la variabilidad individual en los genes, el ambiente y estilo de vida de cada persona.” Este enfoque permitirá a los médicos e investigadores predecir de manera más precisa cuáles estrategias de tratamiento y prevención para una enfermedad en particular funcionarán para un grupo de personas. Es diferente al enfoque de “talla única” en el que las estrategias de tratamiento y prevención de enfermedades se desarrollan para la persona promedio, con menor consideración por las diferencias entre individuos.

Aunque el término “medicina de precisión” es relativamente nuevo, el concepto ha sido parte de la atención médica durante muchos años. Por ejemplo, una persona que necesita una transfusión de sangre no recibe sangre de un donador al azar; sino que el tipo de sangre del donador se empareja con el de la persona que recibe la transfusión para reducir el riesgo de complicaciones. Aunque pueden encontrarse ejemplos en varias áreas de la medicina, el papel de la medicina de precisión en la atención médica diaria es relativamente limitada. Los investigadores esperan que este enfoque se expanda a muchas áreas de la salud y atención de salud en los próximos años.

11.2 ¿Cuál es la diferencia entre medicina de precisión y medicina personalizada? ¿Qué hay acerca de farmacogenómica?

Existe una gran superposición entre los términos “medicina de precisión” y “medicina personalizada”. Según el Consejo Nacional de Investigación, “medicina personalizada” es un término antiguo con un significado similar a “medicina de precisión”. Sin embargo, existía la preocupación de que la palabra “personalizada” pudiera malinterpretarse y dar a entender que se estaban desarrollando tratamientos y prevenciones únicos para cada persona. En medicina de precisión, la atención se centra en identificar cuáles enfoques serán efectivos para pacientes basados en factores genéticos, ambientales y de estilo de vida. Por esta razón, el consejo prefirió el término “medicina de precisión” en lugar de “medicina personalizada”. Sin embargo, algunas personas aún utilizan ambos términos como sinónimos.

La farmacogenómica es parte de la medicina de precisión. La farmacogenómica es el estudio para identificar cuáles genes afectan la respuesta de una persona a ciertos medicamentos. Este campo relativamente nuevo combina la farmacología (la ciencia de los medicamentos) y la genómica (el estudio de los genes y sus funciones) para desarrollar medicamentos efectivos y seguros, además de dosis que estén hechas a la medida de las variaciones genéticas de cada persona.

11.3 ¿Qué es la Iniciativa de Medicina de Precisión?

La Iniciativa de Medicina de Precisión es un esfuerzo de investigación a largo plazo que involucra a los Institutos Nacionales de la Salud (NIH, por sus siglas en inglés) y otros múltiples centros de investigación, cuyo objetivo es entender cómo la genética, el ambiente y estilo de vida de una persona pueden ayudar a determinar el mejor enfoque para la prevención o tratamiento de enfermedades.

La Iniciativa de Medicina de Precisión tiene objetivos a corto y largo plazo. Los objetivos a corto plazo involucran expandir la medicina de precisión en el área de investigación del cáncer. Los investigadores en el Instituto Nacional del Cáncer (NCI) esperan utilizar un mayor conocimiento de genética y biología del cáncer para encontrar tratamientos nuevos y más efectivos para varias formas de esta enfermedad. Los objetivos a largo plazo de la Iniciativa de Medicina de Precisión se enfocan en llevar la medicina de precisión a todas las áreas de la salud y atención de salud a larga escala. Con este fin, NIH ha lanzado un estudio conocido como el Programa de Investigación All of Us, el cual involucra un grupo de por lo menos un millón de voluntarios de todos los Estados Unidos. Los participantes brindan información genética, muestras biológicas y otra información sobre su salud. Para fomentar el intercambio abierto de información, los participantes pueden acceder a su información de salud, así como a la investigación en la que se utiliza su información durante el estudio. Los investigadores pueden utilizar esta información para estudiar un gran rango de enfermedades, con los objetivos de predecir mejor el riesgo de enfermedad, entender cómo ocurre la enfermedad y encontrar mejores diagnósticos y estrategias de tratamiento.

11.4 ¿Cuáles son algunos beneficios potenciales de la medicina de precisión y de la Iniciativa de Medicina de Precisión?

La medicina de precisión promete mejorar muchos aspectos de la salud y atención de salud. Algunos de estos beneficios serán evidentes pronto, a medida que continúe el Programa de Investigación All of Us y que se desarrollen nuevas herramientas y enfoques para manejar información. Otros beneficios resultarán de la investigación a largo plazo de la medicina de precisión y tal vez no se obtengan en años.

Los beneficios potenciales de la Iniciativa de la Medicina de Precisión son:

- Nuevos enfoques para proteger a los participantes de la investigación, particularmente la privacidad de los pacientes y la confidencialidad de su información
- Diseño de nuevas herramientas para construir, analizar y compartir grandes conjuntos de información médica
- Mejoramiento en la supervisión de la FDA de pruebas, medicamentos y otras tecnologías para apoyar la innovación y, al mismo tiempo, asegurarse que estos productos sean seguros y efectivos
- Nuevas asociaciones de científicos en una gran variedad de especialidades, así como personas de la comunidad de defensa del paciente, universidades, compañías farmacéuticas y otros
- Oportunidad para un millón de personas de contribuir al avance de la investigación científica

Beneficios potenciales a largo plazo de la investigación de medicina de precisión:

- Mayor habilidad de los médicos para utilizar la información genética y otra información molecular del paciente como parte rutinaria de la atención de la salud
- Mejor capacidad de predecir cuáles tratamientos funcionarán mejor para pacientes específicos
- Mejor entendimiento de los mecanismos subyacentes por los cuales ocurren varias enfermedades
- Mejores enfoques para prevenir, diagnosticar y tratar un gran rango de enfermedades
- Mejor integración de registros médicos electrónicos en la atención del paciente, lo que permitirá a los médicos e investigadores tener más fácil acceso a la información médica

11.5 ¿Cuáles son algunos retos que enfrenta la medicina de precisión y la Iniciativa de Medicina de Precisión?

La medicina de precisión es una rama en crecimiento. Muchas tecnologías necesarias para cumplir con los objetivos de la Iniciativa de la Medicina de Precisión solo recientemente se han desarrollado. Por ejemplo, los investigadores necesitaban estandarizar la recolección de datos clínicos y de hospital de más de 1 millón de voluntarios en todo el país. También necesitaban diseñar bases de datos para almacenar grandes cantidades de información de pacientes de forma efectiva.

La Iniciativa de Medicina de Precisión también plantea asuntos éticos, sociales y legales. Es crucial encontrar maneras de proteger la privacidad de los participantes y la confidencialidad de su información personal y de salud. Los participantes deben entender los riesgos y beneficios de participar en la investigación, lo cual significa que los investigadores deben tener un proceso riguroso de consentimiento informado.

El costo también es un problema con la medicina de precisión. La Iniciativa de la Medicina de Precisión por sí misma costará millones de dólares en financiamiento federal y este esfuerzo en marcha requerirá que el Congreso apruebe fondos por varios años. Las tecnologías como la secuenciación de grandes cantidades de ADN son caras de llevar a cabo (aunque el costo de secuenciar está disminuyendo rápidamente). Además, las medicinas que se desarrollen para tratar afecciones basadas en variaciones genéticas o moleculares probablemente sean de alto costo. Es probable que el reembolso de terceros pagadores (como compañías de seguros privadas) para estos medicamentos específicos también puede ser un problema.

Si los enfoques de la medicina de precisión se vuelven parte de la rutina de atención de salud, los médicos y otros profesionales de la salud necesitarán saber más sobre genética molecular y bioquímica. Se cada vez más tendrán la necesidad de interpretar los resultados de pruebas genéticas, entender cómo la información es relevante para los enfoques de tratamiento o prevención y transmitir este conocimiento a pacientes.