

EDITORIAL

Polimorfismo genético

Por el Dr.:

ADOLFO RODRÍGUEZ DE LA VEGA

El polimorfismo genético está dado por la existencia de dos o más rasgos, coexistiendo entre diferentes razas o especies como miembros normales de la población.

Es definido por Ford¹ "como la presencia en un mismo habitat, de dos o más formas alternantes o fases en una especie o raza, en tal proporción que, la más rara de ellas, no pueda ser explicada o mantenida solamente por mutación recurrente". Esta frecuencia numérica es postulada por dicho autor y aceptada de modo general como del 1%, ya que, menos de esto, puede deberse meramente a mutaciones. Cuando este determinado rasgo, forma o fase es conocido total o parcialmente para un locus determinado y establecido cierto número de sus variables o componentes (alelos) se le denomina "sistema".²

En los últimos años, el concepto de polimorfismo genético ha sido encontrado aplicable, a nivel molecular, para un gran número de estos sistemas en las poblaciones y el hecho ha cobrado tal auge, que Robertson³ decía hace dos años: "Quien quiera que desee escribir un trabajo que sea de interés seguro para la literatura internacional, que busque el polimorfismo genético de una determinada proteína y lo publique".

Tal impulso es debido en parte a que, en el actual nivel de la Genética bioquímica, el polimorfismo representa la antesala en el conocimiento íntimo del gene, y a pesar de

ello, o quizás por ello, las técnicas que permiten detectar las formas alternativas de moléculas, se han desarrollado rápidamente y no resultan ahora excesivamente difíciles en todos los casos, por lo que una extraordinaria proporción de sistemas está siendo examinada en el hombre con vistas a conocer el origen y la historia de un grupo racial, o lo que es más importante, para seguir la pista a un número cada vez mayor de enfermedades, cuya única solución por el momento es la profilaxis de la difusión, por medio de un pesquisaje a través del polimorfismo genético del individuo o de la población. En este sentido, el polimorfismo genético de la globulina antitripsina alfa 1 (por citar sólo el más reciente) ha permitido conocer un sistema de 22 variables,⁴ tres de las cuales: los fenotipos SS, SZ y ZZ coinciden en los enfermos afectados por enfisema pulmonar y es ahora investigado masivamente en la población noruega como parte de un programa de Salud Pública. En los sistemas de grupos sanguíneos; en el de cada una de las enzimas eritrocíticas; en el sistema del locus Gm e INY de las cadenas H y L de las inmunoglobulinas; en el de los antígenos leucocitarios HL-A, etc. los trabajos se multiplican a velocidad imposible de prever hace pocos años.

Actualmente se piensa en el asma bronquial como una enfermedad molecular ligada a un déficit genético de adenilciclase⁰ y de comprobarse este hecho de manera general, habrá que in

vestigar si algún sistema polimorfo aparece relacionado al déficit enzimático. Otro paso en las investigaciones sobre asma ha sido dado por Ishizaka⁰ con el aislamiento de la IgE y su identidad con la reagina y cabe ahora, abandonando el criterio cuantitativo, investigar el polimorfismo de la inmunoglobulina E.

Algunos de los fenotipos del sistema HL-A: el HL-A2; A3 y A8, están siendo relacionados⁷ con la glomerulonefritis difusa aguda, la fiebre reumática y el asma bronquial respectivamente.

Conjuntamente con la salud, las actividades productivas constituyen un aspecto prioritario en el trabajo de las colectividades humanas, y lógicamente al introducirse la genética como elemento de trabajo en la esfera de la producción, el polimorfismo genético ha sido también investigado con los animales domésticos muy especialmente, y era lógico esperarlo así, en la producción lechera. Claro que ciertos inversionistas privados, asfixiados por el ansia excesiva de ganancias rápidas, han cerrado laboratorios que llevaban trabajando ya algunos años; pero en otros centros capitalistas (Australia, Inglaterra) y en los países socialistas, entre ellos el nuestro, las investigaciones continúan y son alentadoras.

Se ha dicho que las variaciones del polimorfismo están relacionadas con un gran número de genes, cada uno de ellos no separadamente detectable, y que si bien es verdad que hechos tales como la identidad de los hermanos gemelos, la variación esperada dentro de un grupo progénico del mismo padre, etc. pueden ser auxiliados por el polimorfismo genético y que si éste nos permite ahora tomar decisiones críticas que eran antes imposibles, y guiar sin dificultad programas de selección, no podemos sin embargo manipular con seguridad tantos loci como queramos, porque hay muchos afectando un carácter particular en grado también particular. La pregunta ¿Cuántos loci afectan este carácter? es significativa; pero se puede

hacer esa misma pregunta, en términos más útiles, como, por ejemplo: ¿Cuántos genes como máximo debemos incluir para explicar el 80% de los caracteres en líneas de selección extremas? La respuesta, atendiendo a evidentes experiencias realizadas con la *Drosophila*,⁸ sería: muy pocos, dos o tres a lo sumo. Ciertamente que no se puede trasladar la experimentación en *Drosophila* a la patología humana a los caracteres de producción en los animales; pero se ha sido muy persistente en la investigación en el primer caso y muy poco en el segundo a pesar de que, en uno y otro, hay evidencias de que una amplia variación genética en ciases completamente diferentes de caracteres están relacionados con un número limitado de variaciones en la estructura de la molécula de proteína: los antígenos de la serie roja, la molécula de hemoglobina y las moléculas de las sustancias transportadoras constituyen ejemplos importantes.

Estos conocimientos han sido fundamentales en los recientes avances de la genética molecular y la síntesis de las proteínas; pero nosotros necesitamos todavía discutir aquí, de qué forma pueden ellos ayudarnos a esclarecer las causas de ciertas patologías y a mejorar nuestros animales domésticos. En relación con esto, nosotros⁹ habíamos pensado que en tales relaciones, debían buscarse parámetros entre los genes que intervienen en la dirección de la síntesis de proteínas y se inició una investigación basada en 12 sistemas de polimorfismo genético probablemente involucrados y que pudieran servir como parámetros: sistema Hb; Tf; Al; S alfa₂; F; beta Lg; alfa La; beta Cn alfa SiCn; Gm y KCn; pronto se encontró una relación entre productividad lechera y ciertos locus.¹⁰ Esto, sin embargo, no debe ser esperado siempre. Por el contrario, si uno decide (poniendo un ejemplo de la vida diaria) hacer contacto personal con alguien e investigar su nombre, edad, sexo, raza, tipo físico, color de la piel, el cabello y los

ojos, así como la dirección y el pueblo donde reside y se encamina allí, nunca pensaríamos encontrarle entre el primer grupo de personas del pueblo con que tropecemos al llegar. Un pensamiento distinto a éste, conduce a cerrar laboratorios prematuramente y al abandono de la investigación. La conducta lógica es, y Robertson ha insistido en ello ante los grupos internacionales que trabajan en polimorfismo genético: "buscar en lugares de alta actividad sintética, tales como el hígado, los depósitos de grasa y las glándulas mamarias, cuando queramos investigar eficiencia en la producción".

Expondremos el estado actual de los conocimientos sobre acción del gene:

La información en el gene está contenida en la secuencia lineal de los pares de bases del DNA. Esta información específica, tanto la secuencia de aminoácidos en una cadena de polipéptidos, como la secuencia de bases en la molécula de RNA, la cual toma parte en la maquinaria de síntesis proteica de la célula. La proporción de loci para estas dos clases de información, no es conocida, aunque 110 podemos olvidar que las variaciones genéticas en esa parte conciernen al DNA como especificador de la cadena polipéptida; el papel del RNA, controlando la maquinaria de síntesis proteica como un todo, puede ser también importante, sobre todo, en la dirección genética de los procesos de crecimiento.

La idea de aplicar el conocimiento sobre polimorfismo bioquímico a determinados caracteres genéticos debe ser discutida, para mayor claridad, contestando algunas preguntas; pero antes, dejemos bien aclarado que cuando hablamos de locus, lo hacemos en el sentido de una porción del DNA relacionada con la especificación de

una cadena peptídica simple, algo parecido a lo que, hace algunos años se insistía en llamar "cistrón".

Veamos entonces las preguntas:

1. ¿En qué proporción de loci especificadores de cadenas peptídicas, podemos encontrar polimorfismo en una población?

Con sólo leer la literatura genética de los últimos 10 años podemos afirmar que es en muy alta proporción. Más adelante veremos, en forma resumida, los principales sistemas encontrados ya, así como sus loci y los alelos detectados.

2. ¿En un determinado sistema de polimorfismo, afectando a una simple cadena de polipéptidos, cuántas formas alternativas o alelos serían registrables y estarían disponibles dentro de una población criada al azar? Teniendo in mente el concepto restringido de la palabra "locus" que liemos señalado, puede contestarse que no muchas, con la excepción del locus B de los grupos sanguíneos, ya que por otra parte hay evidencia de que constituyen en sí un sistema y que posee múltiples loci. De todos modos,

eso afectaría más al tiempo y al costo de la investigación que a sus resultados.

3. ¿Cómo se mantiene la variación genética en una población?

Esta es quizás la pregunta más interesante. Si nosotros tenemos segregación en una población, en una alta proporción de loci, es imposible mantener la segregación por una directa superioridad de los heterocigóticos en todos los casos; pero no hay razón para que desaparezca la variación sólo porque aparentemente no tenga efecto en la adaptación natural. Probablemente algunos de estos loci son activamente mantenidos por la supe-

rioridad heterocigótica, en relación, tanto con la reproducción, como con la viabilidad y sobrevivencia. En todo caso puede crearse deliberadamente la variedad por un programa de selección controlada con el estudio del polimorfismo como guía, lo cual es

muy difícil de hacer mediante métodos convencionales.

Por último, es ahora tiempo de contestar con más detalle lo relacionado con los sistemas de polimorfismo genético disponibles para investigación. Sucintamente, éstos son:

A) <i>En la especie homo sapiens</i> (hombre).			
1) Sistema grupos sanguíneos.	Locus	Alelos	Referencias
	ABD	A B	
	M	MS - MS _s M _s - MNS MNS _s - MN _s MN _s - NS NS _s - N _s	Gershorvitz, H. et al. Am. J. Hum. Genet. 22:515-1970 ¹¹
	P	P + (P ¹) P - (P ²)	
	R (D) (rH)	R1 r (CcDe) R1 R1 (CDe) R2 R2 (cDe) R2 r (cDEe) R1 R2 (cDEe) R2 R1 (CDEe) R2 R2 (CcDE)	¹¹
	F (Duffy)	F _y (a+b-) F _y (a+b+) F _y (a-b+) F _y (a+) F _y (a-)	
	J (Kidd)	JK (a+) JK (a-)	
	Di (Diego)	Di (a+) Di (a-)	
	Le (Lervis)	Le (a-b+) Le (a-b-) Le Secretor Le no secretor	
2) Haptoglobinas.	Hb	1 - 1 2 - 1 2 - 2 0	Arends, T. et al. Am. J. Hum. Genet. 22:526, 1970. ¹²

Sistema	Locus	Alelos	Referencias
			(Continuación)
3) Ceruloplasmina	Cc	1 - 1 2 - 1 2 - 2 1 - Makiritari	
4) Transferrina	Tf	18 variedades. Principales: C; D ₁ ; Dchi	Giblett, E. R., Prog. Med. Genet. 2: 34, 1962. (13)
5) Albúmina	Al	F; N N - Makiritari (Variantes)	Weitkamp, L. R. Human-genetic 1: 780, 1969. (14)
6) Lipoproteína	Lp	1 VIC + (1Va+) 1 VIC - (1Va-) AMARBOR + (AAa+) AMARBOR - (AAa-)	(12)
7) Pseudocolines Teresa E ₁ (Coli- nesterasa, acyl- hidrolasa de a- cylcolina).		C5(+) C5(-) Deficiencia = gene silente	Scott, E. M., Am. J. Hum. Genet. 22: 363, 1970. (15)
8) Fosfatasa ácida.	pha	A;B; (-)	Weitkamp, L. Am. J. Hum. Genetics 22: 533, 1970. (16)
9) Fosfoglucomu- tasa ₁	PGM ₁	1 - 1 2 - 1 2 - 2	
10) Fosfoglucomu- mutasa ₂	PGM ₂	1 - 1	
11) Adenilkinasa	AK	1 - 1	
12) Dehidrogenasa láctica	LDH	A;B;C	
13) Dehidrogenasa málica	MDH		
14) 6-Fosfoglucona- nato dehidroge- nasa.	G6PD	A; AB A - Makiritari	
15) Adenosin dea- midasa	ADA	1 - 1	
16) Cadena H de la Ig. G.	GM	GM (1) GM (9) GM (2) GM (10/13) GM (3/4) GM (5) GM (6) GM (11) GM (14) GM (17) GM (21)	Steinberg, A. G. et al. Am. J. Hum. Genet. 22: 378, 1970. (17)

Sistema	Locus	Alelos	Referencias
(Continuación)			
17) Cadena L. de la Ig. G; Ig. M. e Ig. A.	INV	(4 variedades)	Reportz C., Nature 189: 508-4, 1968. (18)
18) Sistema WHO (HL-A) (Anti-leucocitarios).	HL-A	(13 variedades) AL-A ₁ al HLA ₁₃	Bodner, J. et al Am. J. Hum. Genet. 22: 396, 1970. (19)
19) Sistema 4 (anti-leucocitario).	4	4a;4b; Ac=HL-A ₇ -8 ₇ 12 Ba=LA-W=HL-A ₂ (Los 3 están contenidos en el suero 3 002 a)	
20) Hemoglobina	Hb	A y F (144 variedades Patológicas) S y C en Africa D en India E en Asia	Literatura corriente (usual) (20)
21) alfa ₁ globulina antitripsina.	Pi	E; M; F; I; G; S; P; Z; V; W; X	Fagerhol, M. K., (comunicación personal), 1971. (21)
B) Especie <i>Bos tauro</i> y <i>Bos indicus</i> (Bovinos).			
1) Grupos sanguíneos.	A	A ₁ A ₁ D; H 2 ; a	(22) J. Bow. 1) Com. personal, 1970. J. Bow.
	B	B ₁ B ₂ G ₁ G ₂ I ₁ I ₂ K O ₁ O ₂ O ₃ P ₁ P ₂ Q T ₁ T ₂ Y ₁ Y ₂ A' A' ₂ B' D'	2) Vol. VII-V (Congreso Inter. Reprod. animal. efec-artif. Sept. 8/64.

Sistema	Locus	Alelos	Referencias
		E ₁ E ₂ E ₃ F ₁ G ₁ F ₂ J ₁ K ₁ O ₁ X ₁ b C C ₁ C ₂ E R ₁ R ₂ W X ₁ X ₂ L' c	(Continuación)
	F/V	F ₁ F ₂ V ₁ V ₂	(22)
	J	J _{es} J _s J	
	L	L l	
	M	M ₁ M ₂ M' m	
	N	Nn	
	S	S ₁ S ₂ V ₁ V ₂ V' s	
	Z	Z ₁ Z ₂	
	R'/S'	z R' S'	
2) Hemoglobina	Hb	A; B C; D Rhodesia X	Ashton, G. et Al. Genetics 3: 1, 353, 1967. (23)
3) Transferrina	Tf	A; B; F D ₁ D ₂ E G H	Ashton (23) Granado, A. Rodriguez de la Vega, A. III Seminario CENIC (Dic. 14-71) (24)
4) Albúmina	Al	F; S A; B C	(23)
5) Posalbúmina	Pa	F S	
6) Globulina S alfa ₂	S alfa	A O	

Sistema	Locus	Alelos	Referencias
(Continuación)			
7) Fosfatasa alcalina	S	A O	
8) Amilasa	Am	A B C	
9) Anhidrasa carbónica	Ca	F; S	(23)
10) Lactoglobulina beta	Lg	A, B, C, D,	
11) Lactoglobulina alfa	La	A; B	
12) Caseína beta	Beta Cos	B; C A1 A2 A3	(23)
13) Caseína alfa	alfa S ₁ Cn	A; B; C	
14) K-Caseína. (Kappa Caseína).	K-Cn	A; B	
15) Haptoglobina	Hp.	1 - 1 2 - 1 2 - 2	Granado, A., Rodríguez de la Vega, A. III Seminario CENIC 1971. (24)
16) Ceruplasmina	Cc	1 - 1 2 - 1 2 - 2	(24)

Por último, puede decirse que hay evidencias de que la situación en las tres diferentes variedades de caseína de la leche de vaca corre paralela con las cadenas de la hemoglobina humana y esto es

esperanzador.

No caben dudas que en esta parte de la Genética descansará todo el interés del futuro en los años próximos.

REFERENCIAS

- Ford, E. B.: Genetic Polymorphism. Farber and Farber Edit. pag. 11, 1965.
- Rodríguez de la Vega, A.: Conferencia sobre "Principios de Inmunogenética". Sala Torralba. Hospital Calixto García. 1968.
- Robertson, A.: European Conference in animals blood groups and Biochemical Polymorphism. (Paris) Edit. Inst. Nat. Recherch. Agr. 149 Rué de la Grenelle, Paris, France. Juli 5-6, 1966.
- Fagerhol, M. K.: (com. pers.) 1971.
- Szentivanyi, A. of Allergy. 2:203 oct. 68.
- Ishizaka, K., Ishizaka, T.: J. Allergy 37: 169, 66. J. Immunol. 100: 554, 1968.
- Salazar Mallén, M.: Comunicación personal, 1972.
- Cited (3).
- Rodríguez de la Vega, A.: Comunicación al Gobierno Revolucionario de Cuba y al Rector de la Universidad de La Habana.
- Granado, A., Rodríguez de la Vega, A. y Fernández, María H.: in Seminario Científico del Centro Nac. de Investigaciones CENIC (En prensa) Dic. 14-71.

1. —Gershorvitz, H., Layriase M, Layrisse, Z., Neel, J. V.; Bretver, C.; Chagnon N., and Agres M. A.M.: J. Hum. J. Genet i es 22: 515, 1970.
2. —Arends, Weitekamp, L.R.; Gallargo, M. L., Neel, J. V. and Schuetz: J. Am J. Hum. G. Am. J. Hum. Genetics 22: 256 1970.
3. —Giblet, E. R.: Praga. Med. Genet. 2: 34, 1962.
4. —Weitekamp, L. R.; Basu, A.; Gall, J. C. and Brown, N.: Human Genetie (cited 12). 7: 180, 1969.
5. —Scott, E. M.; Weaver, D. D.; and Wriqth. R. C.: Am. J. Hum. Gent. 22: 363, 1970.
6. —Weitekamp, L. R. and Neel J. V.: Am. J. Hum. Genet. 22: 533, 1970.
7. —Steinberg, A. G.; ..A.; Rivat, L. and Ro- portz, C.: Am. J. Hum. Genet. 22: 378, 1970
8. —Roportz, C.; Lonoir, J. and Rivat, L.: Nature 189: 586, 1961.
9. —Bodner, J. G., and Bodner W. F.: Am. J. Hum. Genet 22: 396, 1970.
10. —Literatura usual de Hematología.
11. —Fagerhol, M. K.: The serum alpha, anti- trypsin Polymorphism. Depart. of Inmuno- log. Uleral Hospital, Oslo 1 Norway, unpu- blished. (Comunicación personal), 1971.
12. —Bow, J.: V Congreso Intern. Reprod. Anim. Fec. Artif. sep. 8, 1964. Com. personal, 1970.
13. —Ashton, G.: Genetics. 56: 3: 1: 353 jul. 1967.
14. —Granado, A., Rodríguez de la Vega, A. y Duque, Delia: III Sem. Ci. CENIC. Extracto pág. 50, Dic. 14 1971.