

COMENTARIO EDITORIAL

De los guisantes de Mendel a la genómica de las cardiopatías familiares

From Mendel's peas to family heart diseases

Alberto Barón Castañeda

Cardiología, Clínica de Marly S.A., Bogotá, Colombia



La Genética nació en el siglo XIX como una rama importante de la Biología gracias a las observaciones cuidadosas del monje checo Gregor Johann Mendel. Su trabajo no fue bien valorado entonces, a comienzos de 1865, cuando lo presentó en la Asociación de Historia Natural de Brno. El fundamento fue el cuidadoso seguimiento de los rasgos físicos a través de las generaciones y con base en las observaciones deducir la composición genética de la familia, es decir dio origen a la genética basada en fenotipos. La representación gráfica de los posibles genotipos se simplificó con los cuadros diseñados por el británico Reginald Punnett¹.

A comienzos del siglo XX el mundo científico se interesó en los trabajos de Mendel. En 1902 se estableció la base celular de la genética en los cromosomas, postulada en la teoría cromosómica de Sutton y Boveri. Pocos años después se fortaleció con los estudios de la variación de los rasgos de la *Drosophila melanogaster*, realizados por Thomas Hunt². Con el paso de los años las leyes mendelianas se convirtieron en el pilar del entendimiento de la herencia.

Quizá el más importante hallazgo en el campo de la genética durante el siglo XX fue la transición de los cromosomas a la base molecular de la herencia con el descubrimiento del papel de los nucleótidos y del ácido desoxirribonucleico (ADN)³. Este gran descubrimiento dio paso a la genética basada en secuencias de nucleótidos. Otro de los grandes avances fue el desarrollo de los procesos de secuenciación del ADN, con la que se puede determinar el orden de los nucleótidos.

El genoma es el conjunto de todos los genes, las secuencias reguladoras y toda la información contenida en el ADN de un individuo. Con el advenimiento de técnicas de secuenciación masiva se logró identificar todo el material genético de un individuo. El cambio de siglo fue testigo de un hecho histórico: el 26 de junio de 2000 se presentó el borrador oficial de la secuencia completa del genoma humano, información publicada al año siguiente en la revista *Nature*⁴.

Se sabe que el porcentaje de genes que se expresa activamente en un individuo es bajo. La expresión depende de factores reguladores. Esto explica que puedan existir diferencias en gemelos idénticos, quienes tienen la misma información en su genoma. La activación o inactivación de algunos puede tener efectos sobre la fisiología y la aparición de enfermedades. La epigenética estudia los elementos que regulan la expresión genética de una célula, sin alterar la secuencia del ADN. Esta ciencia permite marcar algunos genes que deben ser expresados⁵.

Otro avance digno de resaltar fue el desarrollo de chips de ADN, que se pueden utilizar para leer secuencias en algunas posiciones del genoma. Con esta técnica se logran identificar algunas variaciones en los individuos y en las poblaciones. Este método tiene algunas aplicaciones como el análisis de la expresión de los genes y de los factores de transcripción del ADN, la descripción de genotipos y la clasificación molecular de algunas enfermedades complejas; asimismo, ayuda a predecir la respuesta a un tratamiento y detectar mutaciones y polimorfismos de un gen^{6,7}.

En el campo de la cardiología moderna, la Genética y la Genómica están adquiriendo un papel valioso ya que se han descrito enfermedades con transmisión mendeliana como

Correo electrónico: albertobaronc@gmail.com

<https://doi.org/10.1016/j.rccar.2018.07.002>

0120-5633/© 2018 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

la miocardiopatía hipertrófica, los síndromes de QT prolongado, el síndrome de Marfán, la miocardiopatía dilatada familiar, la hipercolesterolemia familiar y el factor V de Leiden; también existen enfermedades genéticas complejas como la coronaria y la fibrilación auricular. De otro lado, un futuro prometedor es el entendimiento de la farmacogenética, que tiene como finalidad predecir la respuesta a fármacos como el clopidogrel o el metabolismo de la warfarina.

En lo que respecta a cardiología, muchas enfermedades hereditarias cursan con muerte súbita y con frecuencia este desenlace fatal es la primera manifestación en el individuo. Dada la existencia de ese potencial letal y silencioso es importante identificar a los individuos en riesgo y es la Genómica la que ayuda en su detección. Algunos ejemplos son la miocardiopatía hipertrófica, la miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho, las anomalías congénitas de las arterias coronarias, el síndrome de QT prolongado, la taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica, y los síndromes de Brugada y de Wolff-Parkison-White. Hay enfermedades infiltrativas como la amiloidosis primaria y la enfermedad de Fabry, que si bien no tienen relación con el riesgo de muerte súbita deben ser identificadas ya que en la actualidad existe tratamiento específico, en esta última por la posibilidad de administrar la alfa-galactosidasa deficiente.

Los doctores Trujillo-Quintero et al. publican una revisión interesante acerca del abordaje de las cardiopatías familiares desde la medicina genómica⁸. Resaltan el beneficio de la evaluación clínico-genética de la familia, con los objetivos de realizar un diagnóstico adecuado, facilitar el tamizaje

familiar, conseguir una mejor aproximación pronóstica, dar consejería genética y como herramienta de investigación clínica.

La medicina está cambiando y es nuestro deber como médicos en el siglo XXI actualizarnos en temas que siempre fueron considerados lejanos a la práctica clínica, como los conocimientos de la Genética.

Bibliografía

1. Gayon J. From Mendel to Epigenetics: History of genetics. *Comptes Rendus Biologies*. 2016;339:225–30.
2. O'Connor C, Miko I. Developing the chromosome theory. *Nature Education*. 2008;1:44.
3. Cobb M, Oswald Avery. DNA, and the transformation of Biology. *Current Biology*. 2014;24:R55–60.
4. International Human Genome Sequencing Consortium. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*. 2001;409:860-921.
5. Scherna M, Shalon D, Davis RW, Brown PO. Quantitative monitoring of gene expression patterns with a complementary DNA microarray. *Science*. 1995;270:467–70.
6. Lashkari DA, DeRisi JL, McCusker JH, et al. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997;94:13057–62.
7. Bumgarner R. DNA microarrays: Types, applications and their future. *Curr Protoc Mol Biol*. 2013;22(22.):1, <http://dx.doi.org/10.1002/0471142727.mb2201s101>.
8. Trujillo-Quintero JP, Palomino-Doza J, Cárdenas-Reyes I, Ochoa JP, Montserrat L. Abordaje de las cardiopatías familiares desde la medicina genómica. *Rev Colomb Cardiol*. 2018;24(4.), <http://dx.doi.org/10.1016/j.rccar.2018.01.004>.