

UAH

TEXTOS UNIVERSITARIOS
CIENCIAS SANITARIAS

Entre genes y ambientes.
Compendio práctico
de genética médica

El contenido de este libro no podrá ser reproducido,
ni total ni parcialmente, sin el previo permiso escrito del editor.
Todos los derechos reservados.

© De los textos: sus autores
© De las imágenes: sus autores
© Editorial Universidad de Alcalá, 2025
Plaza de San Diego, s/n
28801 Alcalá de Henares
www.uah.es

I.S.B.N. [papel]: 978-84-10432-30-7
I.S.B.N. [electrónico]: 978-84-10432-89-5
Depósito legal: M-24607-2025

Composición: Solana e hijos, A.G., S.A.U.
Impresión y encuadernación: Solana e hijos, A.G., S.A.U.
Impreso en Madrid - España

Entre genes y ambientes. Compendio práctico de genética médica

Miguel Ángel Ortega Nuñez
[Coord.]



Universidad
de Alcalá

EDITORIAL
UNIVERSIDAD DE ALCALÁ

*Dedicado a la Profesora María Julia Buján Varela,
por su gran dedicación con todos nosotros y ser un ejemplo de vida.*

PRESENTACIÓN DE LA OBRA

Este compendio práctico de genética médica reúne una serie de capítulos que abordan la genética humana desde múltiples dimensiones, ofreciendo al lector una visión integral, crítica y actualizada sobre esta compleja disciplina. Lejos de limitarse a los aspectos moleculares o clínicos, este libro propone un recorrido que va desde los fundamentos históricos hasta los avances tecnológicos más recientes, pasando por las influencias evolutivas y sociales que moldean nuestra comprensión del ser humano.

El contenido se organiza en bloques temáticos que abarcan una amplia variedad de enfoques. En primer lugar, se ofrece una sólida base introductoria en los *Fundamentos Básicos de la Genética*, donde se repasan desde los aportes pioneros de Gregor Mendel hasta la figura de Victor McKusick, padre de la genética médica moderna. En esta sección también se abordan las bases moleculares de la genética humana, el papel de la citogenética en el diagnóstico clínico, los patrones de herencia de las enfermedades monogénicas y poligénicas, así como el impacto clave de la epigenética, destacando cómo los genes interactúan con su contexto ambiental.

Un bloque especialmente innovador está dedicado a la *Medicina Evolucionista*, donde se plantea cómo los procesos evolutivos han influido –y siguen influyendo– en la salud y la enfermedad humanas. Desde una mirada histórica de nuestra evolución como especie, hasta una reflexión sobre las causas últimas de muchas enfermedades, estos capítulos abren la puerta a una lectura distinta de la medicina, fundamentada en la biología evolutiva.

También se incluye un análisis actualizado sobre la *Genética del Cáncer*, que expone la transformación de nuestra comprensión sobre esta enfermedad a lo largo de la historia, así como una sección dedicada a la *Genética de Precisión*, donde se presentan los avances tecnológicos más disruptivos en ingeniería genética, edición génica y tecnologías ómicas, fundamentales para la medicina personalizada del futuro.

La obra culmina con una reflexión sobre la dimensión social de la genética, abordando temas como el asesoramiento genético y la ética en el uso del conocimiento

BLOQUE 1
FUNDAMENTOS DE LA GENÉTICA HUMANA

CAPÍTULO 1. DE GREGOR MENDEL A VÍCTOR MCKUSICK. BASES HISTÓRICAS DE LA GENÉTICA MÉDICA

Diego Liviu Boaru Boaru, Julia Buján Varela,
Natalio García Honduvilla, Silvestra Barrena Blázquez,
Majd Haddadin, Miguel Ángel Sáez García, Miguel Ángel Ortega Núñez

1. INTRODUCCIÓN

Todos los organismos vivos están formados por unidades microscópicas capaces de funcionar de manera independiente: las células. Estas constituyen la base fundamental de la vida, proporcionando estructura al cuerpo, absorbiendo los nutrientes de los alimentos, transformándolos en energía y llevando a cabo funciones específicas. Son, en esencia, los bloques de construcción de la vida.

Dentro del cuerpo humano existen numerosos tipos de células, cada una con una función específica, y en su conjunto forman los órganos y tejidos del organismo. Un aspecto clave es que, salvo excepciones, todas las células humanas contienen el mismo ácido desoxirribonucleico (ADN), el material hereditario presente en caso todos los seres vivos. La mayor parte del ADN se encuentra en el núcleo celular (ADN nuclear), aunque una pequeña fracción también reside en las mitocondrias, donde se conoce como ADN mitocondrial.

El ADN es el código maestro de la vida, compuesto por la secuencia de cuatro bases químicas: adenina (A), citosina (C), guanina (G) y timina (T). Su disposición específica es comparable a las letras de un alfabeto que forman palabras, frases y párrafos. En los seres humanos, el ADN consta de aproximadamente tres mil millones de bases, y más del 99% de ellas son idénticas en todos los individuos. Estas bases se aparean de manera complementaria (A con T, C con G) y, junto con moléculas

de azúcar y fosfato, conforman los nucleótidos. Los nucleótidos se organizan en dos largas cadenas en espiral, dando lugar a la característica doble hélice del ADN, cuya estructura recuerda a una escalera de caracol.

Dentro de esta inmensa secuencia de ADN se encuentran los genes, unidades fundamentales de la herencia. En los seres humanos, los genes varían en tamaño desde unos pocos cientos hasta más de dos millones de bases. Según el Proyecto Genoma Humano, el ser humano posee entre 20.000 y 25.000 genes. Cada persona hereda dos copias de cada gen, una de cada progenitor. Aunque la mayoría de los genes son idénticos entre individuos, un pequeño porcentaje (menos del 1%) presenta variaciones. Estas diferencias genéticas, denominadas alelos, pueden influir en características físicas, predisposición a enfermedades y otros rasgos biológicos. Los genes contienen las instrucciones para la síntesis de proteínas, moléculas esenciales para la función celular. Para que una célula opere correctamente, necesita miles de proteínas que actúan en los momentos y lugares adecuados. Sin embargo, las mutaciones, es decir, alteraciones en la secuencia de ADN, pueden interferir en la producción y función de estas proteínas. En algunos casos, estas mutaciones provocan disfunciones celulares y enfermedades, como la fibrosis quística, causada por una mutación en el gen CFTR. Todos los seres humanos portan este gen, pero solo quienes heredan dos copias defectuosas desarrollan la enfermedad.

Los genes están organizados en estructuras denominadas cromosomas, compuestos de ADN y proteínas. Cada ser humano hereda 23 pares de cromosomas, un conjunto de cada progenitor. Esta disposición genética es fundamental para la transmisión de la información hereditaria.

Gracias a la investigación y al desarrollo científico, el ser humano ha logrado estudiar la materia y los organismos microscópicos, como las células, que son el motor de nuestro desarrollo. Pero: **¿Cómo hemos llegado hasta aquí? ¿Quiénes fueron los pioneros de la genética clásica y moderna? ¿Cómo podemos conocer la existencia de un gen sin verlo directamente?**

Todas estas preguntas tienen una respuesta en común: la **investigación**. Gracias a ella, hoy en día somos capaces de identificar enfermedades mediante el análisis del ADN de un paciente. La investigación genética nos permite explorar a nivel molecular y detectar indicadores de enfermedades a través de muestras sanguíneas, revolucionando el diagnóstico y tratamiento de múltiples patologías.

A lo largo de la historia, la genética ha evolucionado desde las primeras observaciones empíricas hasta convertirse en una ciencia de vanguardia. Sus cimientos fueron establecidos en el siglo XIX por Gregor Mendel, un monje que, mediante ciertos experimentos que se comentarán a continuación, descubrió los patrones de herencia. Sus leyes fueron la chispa que encendió el camino hacia la comprensión de la transmisión genética. Posteriormente, figuras como Victor McKusick, considerado el padre de la genética médica, ampliaron este conocimiento, catalogando enfermedades hereditarias y conectando el ADN con aplicaciones clínicas.

Hoy, la genética molecular ha progresado exponencialmente gracias a tecnologías avanzadas y técnicas ómicas, que permiten analizar el genoma en su totalidad

y comprender las complejas redes biológicas en las que interactúan los genes. La citogenética, por su parte, se ha consolidado como una herramienta clave para detectar alteraciones cromosómicas responsables de numerosas enfermedades genéticas. Asimismo, el estudio del cáncer como enfermedad genética ha abierto nuevas vías para tratamientos dirigidos, diseñados para atacar mutaciones específicas.

Además, la ingeniería genética y la edición del genoma han roto barreras que antes apreciaban inalcanzables, abriendo la posibilidad de corregir defecto hereditario y planteando importantes dilemas éticos sobre la manipulación genética y el futuro de la humanidad. Este recorrido, desde los experimentos de Mendel hasta la era de la genómica, demuestra cómo la curiosidad y el ingenio humano han desentrañado los secretos más profundos de nuestra existencia. La genética, lejos de ser solo una disciplina científica, es una ventana al pasado, presente y futuro de la vida misma.

2. GENÉTICA CLÁSICA

2.1. Gregor Mendel

Gregor Johann Mendel (1822-1884), conocido como el padre de la genética, fue un sacerdote agustino en el Monasterio de San Tomás en Brno, República Checa. Además de sus deberes religiosos, trabajó como profesor de historia natural y física en la Escuela Moderna de Brno. El monasterio no solo se dedicaba a actividades religiosas, sino que también funcionaba como un centro cultural y educativo, sino que también funcionaba como un centro cultural y educativo, proporcionando maestros para las escuelas públicas de Moravia. Contaba con una biblioteca bien surtida y otras comodidades.

A pesar de su destacado desempeño académico, Mendel enfrentó varios desafíos. Fracasó en su intento de convertirse en párroco y no completó su examen de certificación docente, a pesar de haber estudiado durante dos años en la Universidad de Viena. Además de sus obligaciones docentes y religiosas, Mendel realiza observaciones meteorológicas y astronómicas diarias, cuidaba el huerto de frutales y las colmenas del monasterio, y atendía las plantas en el invernadero y los pequeños jardines al aire libre. Entre 1856 y 1863, llevó a cabo experimentos sobre la herencia de rasgos en guisantes de jardín, trabajos que hoy se consideran revolucionarios pero que no fueron ampliamente reconocidos durante su vida, no hasta 16 años después de su muerte.

Por ello, George Mendel es reconocido como el padre de la genética moderna gracias a sus experimentos, en los que identificó patrones de herencia que más tarde se convertirían en las bases de la genética mendeliana. En su famoso trabajo «*Versuche über Pflanzen-Hybriden*» (Experimentos sobre hibridación en plantas), publicado en 1865, Mendel detalló cómo estudio 34 variedades de guisantes durante dos años antes de seleccionar 22 para su investigación principal. Durante seis años

adicionales, realizó cruzamientos y analizó los patrones de herencia en diferentes generaciones, encontrando que ciertos caracteres se transmitían de manera predecible. Mendel identificó siete características fundamentales de los guisantes, como la forma y el color de las semillas, que presentaban dos variantes contrastantes. Su meticuloso método experimental le permitió concluir que estas características eran determinadas por «factores» discretos, lo que hoy se conoce como genes. También formuló dos leyes fundamentales: la ley de la segregación, que establece que los alelos de un gen se separan durante la formación de gametos, y la ley de la distribución independiente, que indica que distintos rasgos se heredan de manera independiente.

Sin embargo, la interpretación de sus datos ha sido objeto de debate. Investigadores posteriores, como R.A. Fisher, sugirieron que la precisión de los resultados de Mendel era «demasiado buena para ser verdad», lo que llevó a sospechas de un posible sesgo o manipulación en los datos. Fisher argumentó que los resultados de Mendel mostraban una concordancia inusualmente alta con los valores esperados, algo improbable en experimentos reales. Sin embargo, otras revisiones han intentado demostrar que la selección de las variedades de guisantes podría haber influido en los resultados sin necesidad de alteración de los datos.

A pesar de las críticas y controversias, el trabajo de Mendel ha sido fundamental en la biología moderna. Sus experimentos establecieron los principios básicos de la herencia genética y su metodología rigurosa sentó las bases para el desarrollo de la genética como disciplina científica. Con el tiempo, sus descubrimientos fueron validados por investigadores posteriores, consolidando su legado como pionero en el estudio de la herencia biológica.

En 1868, fue elegido abad del monasterio, una posición que lo elevó significativamente en la jerarquía eclesiástica y civil. Aunque esperaba ser elegido y se sintió honrado al aceptar, subestimó las responsabilidades administrativas del cargo y gradualmente tuvo que abandonar sus intereses científicos. La última década de su vida estuvo marcada por una disputa con las autoridades civiles sobre la tributación al monasterio.

2.2. Los redescubrimientos de Mendel: Hugo de Vries, Carl Correns y Erich von Tschermak

– *Hugo de Vries*

Hugo de Vries (1848-1935) fue botánico y genetista neerlandés, gracias a sus investigaciones se mejoró la comprensión de la herencia biológica y la evolución. Su trabajo no solo contribuyó al redescubrimiento de las leyes de Mendel, sino que también introdujo la teoría de las mutaciones, un concepto que revolucionó la biología de la época.

Formado en las universidades de Leiden, Heidelberg y Würzburg, De Vries ini-

ció su carrera académica con investigadores en fisiología vegetal. Se destacó por sus estudios sobre la ósmosis, la turgencia y la permeabilidad celular, además de introducir el concepto de soluciones isotónicas. Su colaboración con Van't Hoff le permitió sentar las bases de la teoría de las soluciones ideales. Sin embargo, fue su interés por la evolución lo que marcó su mayor contribución científica. En 1886, mientras estudiaba poblaciones de la planta *Oenothera lamarckiana*, observó la aparición repentina de nuevas variedades, lo que lo llevó a formular la teoría de las mutaciones. Según esta teoría, la evolución no se produce exclusivamente a través de pequeños cambios graduales, como proponía Darwin, sino mediante la aparición súbita de nuevas características hereditarias. Este concepto se plasmó en su obra «Pangénesis intracelular» (1889) y posteriormente en «La teoría de las mutaciones» (1901-1903).

De Vries fue también uno de los tres científicos que, de manera independiente, redescubrieron las leyes de la herencia formuladas por Mendel en 1865, junto con Carl Correns y Erich von Tschermak. No obstante, al principio omitió citar a Mendel en sus publicaciones de 1900, lo que le valió críticas por parte de sus colegas. Eventualmente, reconoció la prioridad del trabajo mendeliano y ajustó su terminología la de su predecesor. Aunque su teoría mutacionista tuvo gran aceptación en sus inicios, con el tiempo fue desplazada por el desarrollo de la genética de poblaciones, impulsada por científicos como Fisher, Morgan y Wright. Estos investigadores demostraron que la evolución opera mediante la combinación de mutaciones, selección natural, y deriva genética, integrado así los postulados de mendelianos con el darwinismo.

De Vries continuó investigando hasta su retirada en 1918, dejando un legado de estudios que influyeron en la biología moderna. Su obra no solo impulsó la genética como disciplina científica, sino que también contribuyó a la comprensión del papel de las mutaciones en la evolución. A pesar de las limitaciones de su teoría, su trabajo abrió camino para la síntesis evolutiva moderna, uniendo la genética y la teoría de la evolución en un marco coherente y basado en evidencia empírica.

– *Carls Correns*

Car Correns (1864-1933) fue un biólogo, genetista y botánico alemán, reconocido por ser uno de los tres científicos que redescubrieron las leyes de la herencia de Gregor Mendel a comienzos del siglo XX, junto con Hugo de Vries, y Erich von Tschermak. Su trabajo sentó las bases para el desarrollo de la genética clásica en Alemania y contribuyó a la comprensión de la herencia intermedia y la transmisión de los caracteres hereditarios.

Nacido en Múnich, Correns perdió a su madre a temprana edad y fue criado por su tía en Suiza. Ingresó en la Universidad de Múnich en 1885, donde estudió botánica, química y física bajo la tutela de destacados científicos como Karl Wilhem von Nägeli. En 1892, se casó con Elisabeth Widmer, sobrina de Nägeli, y comenzó

su carrera académica en la Universidad de Tubinga, donde se dedicó a la investigación sobre la fisiología y morfología vegetal. Durante esta etapa, inició sus experimentos de hibridación con maíz y guisantes en el jardín botánico universitario.

El trabajo de Correns alcanzó su mayor relevancia en 1900, cuando publicó sus estudios sobre la herencia en planta en función de las leyes mendelianas. A diferencia de Hugo de Vries, quien en su publicación inicial omitió la referencia a Mendel, Correns reconoció de inmediato la importancia del monje agustino como el verdadero descubridor de estas reglas fundamentales de la genética. Se indignó por la omisión de su colega y defendió la prioridad de Mendel en sus escritos. Uno de sus mayores aportes fue el descubrimiento de la herencia intermedia al cruzar variedades de la planta *Milibis jalapa* (Dondiego de noche). Observó que, al cruzar las plantas de flores rojas y blancas, la descendencia presentaba flores rosadas, lo que indicaba que algunos caracteres hereditarios no seguían un patrón de dominancia incompleta, sino que podían manifestarse de manera intermedia.

En 1913, Correns fue nombrado director del Instituto Kaiser Wilhelm para la Biología en Berlin-Dahlem, donde llevó a cabo investigaciones sobre herencia extra nuclear, explorando la influencia del citoplasma en la transmisión de caracteres genéticos. A lo largo de su carrera, trabajó con más de 300 especies del sexo en plantas, demostrando que estos rasgos seguían patrones mendelianos.

Correns dedicó su vida al estudio de la genética y al análisis de la relación entre los factores hereditarios y el desarrollo de los organismos. Sus contribuciones permitieron comprender mejor la interacción entre el núcleo y el citoplasma en la herencia genética, abriendo nuevas líneas de investigación en la biología del siglo XX: Su legado quedó registrado en múltiples publicaciones científicas y en la correspondencia entre Gregor Mendel y Carl von Nägeli, que recopiló y publicó para destacar la importancia de los descubrimientos mendelianos.

A pesar de la destrucción de gran parte de sus documentos durante la Segunda Guerra Mundial, la obra de Carl Correns sigue siendo una referencia en la historia de la genética, consolidándolo como una de las figuras clave en la consolidación de esta disciplina científica.

– *Erich von Tschermak*

Erich von Tschermak-Seysenegg (1871-1962) nacido en Viena, Austria, fue un agrónomo y genetista que también contribuyó al redescubrimiento de las leyes mendelianas. Provenía de una familia de científicos; su abuelo, Eduard Fenzl, había enseñado botánica a Mendel. Tschermak estudió en las universidades de Viena y Halle, especializándose en agronomía y botánica. Se centró en la mejora de cultivos agrícolas, aplicando principios genéticos para desarrollar variedades más resistentes y productivas. A través de sus **experimentos de hibridación**, identificó patrones de herencia que coincidían con las leyes de Mendel, publicando sus hallazgos en 1900.

Sin embargo, su contribución ha sido objeto de debate en cuanto a su originalidad y su conocimiento previo del trabajo de Mendel.

El redescubrimiento simultáneo de las leyes mendelianas por estos tres científicos en 1900 marcó un antes y un después en la biología. Este hito revitalizó el estudio de la herencia, sentando las bases para el desarrollo de la genética moderna. A pesar de las diferencias en sus enfoques y circunstancias, de Vries, Correns y Tschermak coincidieron en destacar la importancia de las leyes mendelianas, consolidando su relevancia en la comprensión de los mecanismos biológicos de la herencia. Este momento histórico no solo recuperó el legado de Mendel, sino que también abrió una nueva era en la biología, transformando para siempre nuestra visión sobre cómo se transmiten las características genéticas entre generaciones.

2.3. Johan Friedrich Miescher

Johann Friedrich Miescher (1844-1895) fue un biólogo y médico suizo cuyo trabajo sentó las bases para uno de los descubrimientos más trascendentales en la biología molecular: la identificación del ADN como portador de la información genética. Aunque en su época su hallazgo pasó desapercibido, sus investigaciones marcaron el inicio de una nueva era en la comprensión de los mecanismos hereditarios.

Miescher realizó sus estudios en la Universidad de Basilea y más tarde trabajó en el laboratorio de Felix Hoppe-Seyler en la Universidad de Tubinga. Fue en este laboratorio donde, en 1869, al analizar los residuos de pus de vendajes quirúrgicos, aisló una sustancia hasta entonces desconocida dentro de los núcleos de los glóbulos blancos. Esta sustancia, rica en fósforo y distinta de las proteínas conocidas, fue denominada por él «nucleína», hoy identificada como ácido nucleico o ADN.

El hallazgo de Miescher no tuvo un impacto inmediato, pues en aquel entonces se creía que las proteínas eran las principales responsables de la transmisión hereditaria. No fue sino hasta décadas después, con los estudios de científicos como Albrecht Kossel, Phoebus Levene y, más tarde, Oswald Avery, que se reconoció la importancia fundamental del ADN en la herencia.

Además de su contribución a la biología molecular, Miescher realizó estudios sobre la regulación de la respiración y la influencia del dióxido de carbono en la sangre. En 1872 fue nombrado profesor en la Universidad de Basilea, donde continuó su labor científica hasta que, a finales de la década de 1890, la tuberculosis deterioró su salud. Falleció en Davos en 1895, a los 51 años.

2.4. Walther Flemming

Walther Flemming (1843-1905) fue un anatomista y biólogo alemán cuyo trabajo pionero sentó las bases de la citogenética moderna. Es reconocido por

su meticuloso estudio de la división celular, en el cual describió el proceso de la mitosis y acuñó el término cromatina para referirse al material que conforma los cromosomas.

Flemming nació en Sachsenberg, Alemania, en el seno de una familia de intelectuales. Desde joven mostró una gran inclinación por la ciencia, lo que lo llevó a estudiar medicina en la Universidad de Rostock. Tras graduarse en 1868, sirvió como médico militar en la guerra franco-prusiana antes de embarcarse en una destacada carrera académica. Su formación lo llevó a trabajar en diversas universidades, incluyendo Praga y Kiel, donde ocupó la cátedra de anatomía y se convirtió en director del instituto Anatómico.

Su investigación más influyente comenzó en la década de 1870, cuando utilizó innovadoras técnicas de tinción con anilina para observar con precisión la estructura del núcleo celular. Gracias a estas técnicas, Flemming identificó una sustancia intensamente teñida que denominó cromatina. En sus estudios sobre la división celular, describió cómo la cromatina se organizaba en estructuras alargadas que se duplicaban y separaban en células hijas, estableciendo así la continuidad del material genético. A este proceso lo llamó mitosis, un término derivado del griego que significa «hilo», en referencia a la apariencia de los cromosomas en división.

Aunque Flemming logró describir con precisión las fases de la mitosis, desconocía la existencia del ADN como material hereditario y no pudo relacionar sus observaciones con la herencia genética. No obstante, su trabajo fue necesario para la posterior comprensión del papel de los cromosomas en la transmisión de información genética. Décadas después, con el redescubrimiento de las leyes de Mendel y el avance de la genética, sus hallazgos adquirieron una relevancia aún mayor.

Flemming también realizó contribuciones importantes en histología y citología, perfeccionando métodos de tinción y fijación celular que aún son utilizados en la investigación biológica. Su meticulosidad y rigurosidad en la observación científica marcaron un estándar en el estudio de la biología celular.

A pesar de enfrentar dificultades, como la falta de recursos en sus primeros años en la Universidad de Kiel, Flemming construyó un instituto de referencia en histología y anatomía comparada. Su trabajo sentó las bases para el desarrollo de la genética citológica y la comprensión del ciclo celular.

El impacto de sus descubrimientos es incuestionable. Su libro «Zellsubstanz, Kern und Zelltheilung» (1882) sigue siendo su referente en la historia de la biología celular. Hoy, su legado es reconocido con la Medalla Walther Fleming, otorgada por la Sociedad Alemana de Biología Celular a aquellos científicos que han realizado contribuciones al campo de la citología. Su meticulosa labor, que en su momento pasó desapercibida, es ahora considerada una piedra angular en la comprensión de los mecanismos de la vida: la reproducción celular.