

Genética del desarrollo y la conducta

Genetics of development and behaviour

Dr. Horacio Lejarraga^a

RESUMEN

La genética cuantitativa contribuye a discriminar la influencia relativa de los factores genéticos y medioambientales en el desarrollo humano. El cálculo de coeficientes de correlación del cociente intelectual, entre hermanos, o gemelos monocigóticos y dicigóticos, criados juntos o separados, permite efectuar estimaciones de la heredabilidad, que mide la contribución de la genética a la varianza de un rasgo del desarrollo. Muchos aspectos del desarrollo intelectual normal, tienen una heredabilidad de aproximadamente el 50%. El resto es atribuible a factores medioambientales. La influencia de la genética en el desarrollo no implica un destino programado e inexorable, sino una propensión, una tendencia, más que una certeza.

Palabras clave: genética cuantitativa, desarrollo, genética y medioambiente.

SUMMARY

Quantitative genetics can make a significant contribution to disentangle the relative influence of genetics and environment on human development and its disorders. Estimates of Pearson's correlation coefficients between siblings, mono and dizygotic twins reared together or apart, allows the calculation of heredability, that is, the contribution of genetics to the variance of a given trait. In the case of many aspects of intellectual development, heredability is around 50%. The rests is attributable to the influence of environment. The influence of genetics on development should be considered as a trend, a risk, rather than a programmed fate.

Key words: quantitative genetics, development, genetics and environment.

INTRODUCCIÓN

Abundan en la bibliografía médica las frases que invocan la influencia genética y del medioambiente en el crecimiento y desarrollo infantiles. Sin embargo, muy escasa información puede encontrarse en la misma fuente cuando se trata de profundizar algo más en el tema. ¿Qué tipo de herencia influencia el crecimiento y el desarrollo infantil?, ¿acaso estos factores actúan con la misma intensidad durante toda la vida?, ¿o su influencia varía con la edad? En este escrito repasamos los avances más recientes logrados en el campo de la genética del desarrollo.¹

Su relación con el medioambiente será motivo de otro artículo.

VARIACIÓN NORMAL Y ENFERMEDADES ESPECÍFICAS

La mayoría de los estudios de genética cuantitativa (ver más abajo) fueron hechos midiendo funciones cerebrales superiores, lo que se conoce ahora como capacidad cognitiva general (ccg), también llamada inteligencia, pero esta palabra tiene muchas connotaciones agregadas.² La ccg puede medirse con tests, algunos más específicos que otros, entre los que encontramos el cociente intelectual (CI). Por esta razón, en este artículo, se encontrarán muchos resultados sobre este indicador.

El desarrollo humano tiene dos aspectos distintivos: 1) se trata de rasgos fenotípicos cuantitativos, y 2) cuya herencia es poligénica.

En lo que respecta al primer punto, la variación del cociente intelectual no es un rasgo categórico (presente o ausente), sino una variable continua que se expresa en valores cuantitativos, en términos de puntajes o cocientes; y se puede expresar con distribuciones de frecuencias semejantes a las de la *Figura 1*. La genética que se ocupa de este tipo de rasgos se llama genética cuantitativa.

En lo que respecta al segundo punto, la herencia del desarrollo normal no está modulada por un solo gen, sino por una multiplicidad de ellos, se trata de una herencia poligénica. Existen genes diferentes que funcionan organizando los procesos de embriogénesis, de segmentación cerebral, de sinaptogénesis, migración neuronal, poda de sinapsis, etc. Este modelo poligénico, cuando afecta rasgos cuantitativos como la ccg, hace que cuanto más cercanos son

a. Servicio de Crecimiento y Desarrollo, Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan".

Correspondencia:
Dr. Horacio Lejarraga:
hlejarraga@garrahan.gov.ar

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 22-3-10
Aceptado: 18-5-10

los vínculos genéticos entre dos personas, mayor es el parecido del rasgo entre ellas. La *Tabla 1* ilustra, con parientes como ejemplo, diferentes grados de vecindad genética. Los parientes de primer grado (padres e hijos, hermanos entre sí) comparten el 50% de los genes, los de segundo grado son la mitad de similares que los de primer grado (comparten el 25% de los genes), y así sucesivamente, a medida que se alejan genéticamente del caso índice.

MÉTODOS DE INVESTIGACIÓN EN GENÉTICA CUANTITATIVA. LA HEREDABILIDAD

La investigación de rasgos cuantitativos de herencia poligénica es más compleja que la de rasgos cualitativos y de herencia mendeliana. Es posible discriminar aquellos aspectos que son debidos a la influencia del medioambiente y aquellos debidos a los genes, estudiando el grado en que se parecen los gemelos idénticos (que comparten el 100% de los genes) y de gemelos no idénticos que, como los hermanos, comparten el 50% de los genes. Si, además, podemos estudiar las diferencias en la similitud entre los gemelos criados en el mismo hogar y en diferentes hogares (criados aparte), es posible entonces estimar la proporción en que el medioambiente y la genética contribuyen a la variación de un rasgo en una población determinada.

La estadística que estima el grado de importancia que tiene el componente genético sobre un rasgo determinado se llama heredabilidad. Es la proporción de la varianza del fenotipo que puede ser explicada por diferencias genéticas entre individuos. Puede ser medida con el coeficiente de correlación de Pearson, que mide el grado en que se relacionan dos variables, y oscila entre 1,0 (relación completa) y 0 (ausencia de relación). Por ejemplo, si un rasgo tiene una heredabilidad del 100%, el coeficiente de correlación entre gemelos idénticos debería ser de 1,0, ya que comparte el 100% de los genes, y entre hermanos debería ser del 0,50, ya que ellos comparten sólo el 50% de los genes.

GENÉTICA DEL DESARROLLO NORMAL EN POBLACIONES

Capacidad cognitiva general

La capacidad cognitiva general (ccg) puede ser medida como cociente intelectual (CI). El coeficiente de correlación del CI entre hermanos biológicos criados aparte es 0,24;¹ esta relación se debe a genes compartidos, ya que el medioambiente es diferente porque fueron criados cada uno en un hogar distinto, o sea que la heredabilidad del CI puede estimarse en 48%: casi la mitad de la varianza de los puntajes de cociente intelectual en un grupo de población puede ser explicada por diferencias genéticas entre individuos. En la *Tabla 1* se ilustran los coeficientes de correlación del CI entre familiares de distinto grado.³ Los valores entre paréntesis muestran la proporción de genes que comparten entre sí las distintas combinaciones de parientes.

Los coeficientes de correlación de la *Tabla 1* muestran que la semejanza de miembros de la familia para ccg depende de la cercanía de la relación genética. La correlación entre primos es de 0,15 y entre hermanos con los dos padres en común es de 0,45, que es menor que la correlación entre gemelos idénticos, que es de 0,85.

Los parientes de primer grado (por ejemplo, hermanos) que viven en el mismo hogar tienen una moderada correlación para ccg. Pero esto puede deberse tanto a factores genéticos como al medioambiente que comparten. Comparando los coeficientes de correlación de ccg entre niños que comparten genes y fueron criados en distintos hogares o en el mismo hogar, se puede deducir la influencia relativa de los factores genéticos (*Tabla 2*).

Los gemelos idénticos (MZ) tienen, como es de esperar, un coeficiente de correlación muy alto, de entre 0,72 y 0,78. La correlación de valores ccg entre niños adoptados (que han crecido cada uno en hogares diferentes) y sus padres biológicos es de 0,24, al igual que la correlación de 0,24 entre hermanos criados aparte, en diferentes hogares. Esta cifra es la encontrada en parientes de primer grado, que son similares genéticamente en

TABLA 1. Semejanza de capacidad cognitiva general^{3,4}

Grado de parentesco (y % de genes compartidos)	Coefficiente "r" de correlación
Personas no relacionadas (0%)	0,00
Parientes de tercer grado (12,5%)	0,15 (primos)
Parientes de segundo grado (25%)	0,30 (tíos, sobrinos, abuelos)
Parientes de primer grado (50%)	0,45 (padres-hijos, hermanos)
Gemelos no idénticos (50%)	0,60
Gemelos idénticos (100%)	0,85

un 50%. Si multiplicamos esta correlación por 2, obtenemos una heredabilidad del 50%. Esto significa que la mitad de la varianza en puntajes de CI en la población estudiada es debida a diferencias genéticas entre individuos.

Los factores que afectan el desarrollo intelectual, o las ccg en grupos de población, no son necesariamente los mismos que los que actúan en los casos patológicos. Hay tres tipos de alteraciones genéticas que se asocian a trastornos del desarrollo y de las ccg:

- Alteraciones de un solo gen, que se transmiten según una herencia mendeliana (por ejemplo: fenilcetonuria, síndrome de fragilidad del X, distrofia muscular de Duchenne, neurofibromatosis, de tipo I).
- Trastornos cromosómicos (síndromes de Down, de Prader Willie, del XXY, del XXXX, etc.), que generalmente cursan con alteraciones estructurales del cerebro.

La explicación sobre las formas de transmisión genética de los tipos a y b se puede encontrar en libros de genética. Hay un vasto campo de investigación dirigido a la detección de microdeleciones (algunos individuos con retardo cognitivo grave pueden sufrir este tipo de deleciones). La *Tabla 3* muestra el cociente intelectual (promedio) en algunas alteraciones cromosómicas agrupadas por su asociación en diferentes grados de retardo mental.

La causa de los trastornos cromosómicos puede ser de muy variado origen, incluso desconocido. Por ejemplo, la mayoría de los niños con síndrome de Down tiene trisomía del cromosoma 21, que se asocia a su vez con elevada edad materna, pero un pequeño porcentaje se debe a translocación no balanceada de un segmento cro-

mosómico, lo cual tiene una incidencia familiar mucho más elevada.

- De transmisión poligénica, causa asociada a una gran proporción de casos de ccg, y muchos trastornos inespecíficos del desarrollo.

En este sentido, el problema más estudiado dentro de la ccg ha sido el retardo cognitivo. Una de las formas de estudiar si los factores genéticos juegan un papel importante es determinar la prevalencia de retardo mental en los hermanos de niños afectados.

En una encuesta llevada a cabo en más de 17 000 niños, sólo el 0,5% mostró retardo mental grave o moderado.⁵ Sorprendentemente, los hermanos de estos niños, no mostraron discapacidad cognitiva alguna, el promedio de su CI fue de 103, con un intervalo normal de 85 a 125. En otras palabras, el retardo mental moderado o grave no tiene mucha semejanza familiar, lo que equivale a decir que no es heredable; muchos casos se asocian con problemas al nacer, traumatismos del medioambiente, deficiencias nutricionales, infecciones del SNC, etc. Otros casos pueden, ciertamente, deberse a mutaciones o defectos del material genético (ADN) (muchos síndromes malformativos), pero esto no significa que se trate de enfermedades con incidencia familiar transmitidas de padres a hijos.

En cambio, si estudiamos la heredabilidad del retardo mental leve, los resultados dan un cuadro muy diferente. En la misma encuesta mencionada antes,⁵ se encontró un 1,2% de niños con retardo mental leve y el CI promedio de los hermanos de niños con esta afección fue de 85,0, lo cual sugiere que el retardo mental leve tiene una asociación familiar.

En una encuesta hecha a los 80 000 parientes

Tabla 2. Coeficientes de correlación de capacidad cognitiva general entre familiares biológicos y adoptados^{3,4}

Relación	Biológicos criados juntos	Adoptados criados aparte	Adoptados criados juntos	Gemelos criados aparte		
				MZ	MZ	DZ
Padre-hijos	0,42	0,24	0,19	-	-	-
Hermanos	0,47	0,24	0,32	0,72-0,78	0-86	0-60

MZ: monocigotas (gemelos idénticos). DZ: dicigotas (gemelos no idénticos).

Tabla 3. Cociente intelectual promedio en algunas alteraciones cromosómicas¹

- Cociente intelectual normal o ligeramente disminuido: síndromes 47 XYY, 45XO.
- Cociente intelectual moderadamente disminuido (85): síndromes XXX, XXY, Angelman, Prader-Willie.
- Cociente intelectual gravemente disminuido (55): síndrome de Down, de Williams.

de 289 individuos con retardo mental,⁶ se demostró que el retardo mental leve es fuertemente familiar, y el riesgo para niños, hijos de padres con trastornos cognitivos leves, fue del 20%. Si ambos padres tienen retardo mental leve, el riesgo es del 50%.

Que un problema tenga una fuerte incidencia familiar no quiere decir que, necesariamente, sea de naturaleza genética, podría deberse al hecho de que padres e hijos comparten el mismo medioambiente. Los estudios de gemelos pueden desentrañar esta duda. Uno de los más importantes fue llevado a cabo en una muestra de 15 pares de gemelos idénticos y 23 pares de gemelos no idénticos,⁵ en quienes un miembro del par era discapacitado leve. La concordancia entre gemelos idénticos fue del 70% y entre gemelos no idénticos del 46%, lo cual prueba una influencia genética moderada para el retardo mental leve. En este sentido, podemos decir que el CI ligeramente bajo es tan heredable como el CI en el intervalo normal.⁷ Esto es así porque, en realidad, lo que llamamos "retardo mental leve" no es sino el grupo de individuos normales que están en la cola izquierda de la distribución de frecuencias del CI normal de la población, tal como ilustra la *Figura 1*.

En el eje de las abscisas está la variación normal del CI. La media (x) es 0 (cero) y equivale a

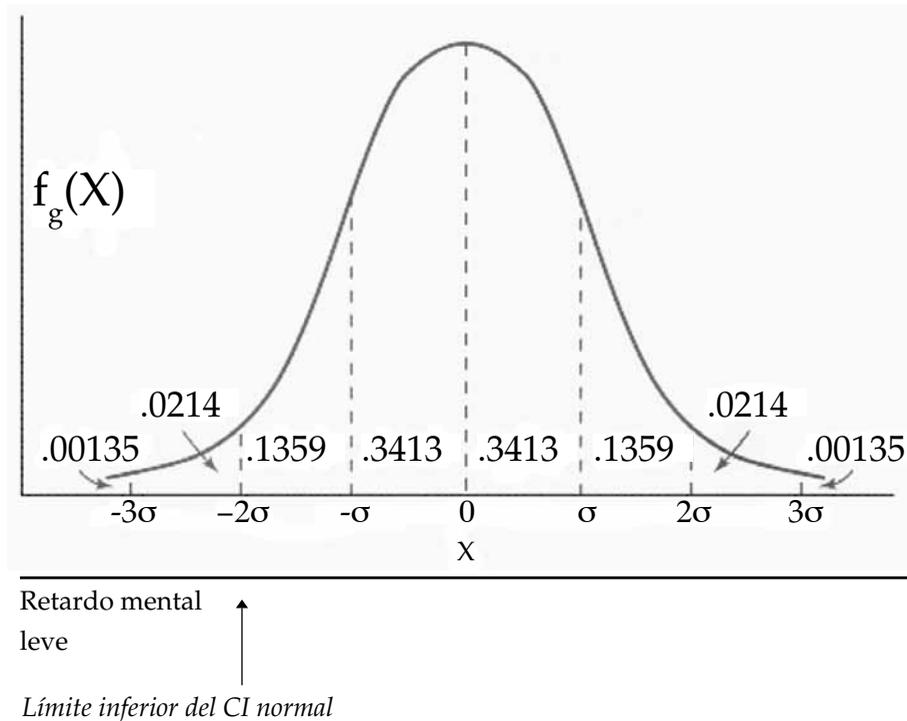
un cociente de 100. El valor de la letra griega σ (rho) es el de un desvío estándar (DE), dos DE y 3 DE. El desvío estándar del CI es de aproximadamente 15, o sea que -2σ equivale a 70 puntos, aproximadamente ($100 - 2 = 100 - 30 = 70$), que es el límite inferior establecido convencionalmente como normal. Si establecemos este valor de -2 como límite inferior, todos los niños normales con un CI inferior a este valor serán clasificados como con retardo mental. En el caso de la figura, $0,0214 + 0,00135 = 0,039\%$ de niños normales serán clasificados como con retardo mental leve, en este caso, un 3,9% de individuos normales. En nuestro país, Fejerman encontró una cifra muy parecida en una encuesta nacional de retardo mental.⁸

En resumen, el retardo mental moderado y grave se asocia a patologías que no contribuyen mucho a la variación del intervalo normal del CI. En cambio, la discapacidad cognitiva leve parece ser sólo cuantitativamente (y no cualitativamente) diferente de la variación normal de la capacidad cognitiva.

Discapacidad en la lectura

Se estima que un 10% de la población infantil sufre dificultades en la lectura (antes llamada dislexia). En algunos de estos niños el agente primario es daño cerebral, sordera u otros problemas,

FIGURA 1. Distribución de frecuencias del coeficiente intelectual



pero la mayoría no tiene estas alteraciones. Pareciera que los trastornos de la lectura tienen una incidencia familiar. Uno de los estudios más importantes es el de De Fries y cols.,⁹ realizado en familias con un vástago con problemas de lectura en cada una de ellas, junto con controles apareados. Tanto los padres de los niños con discapacidad en la lectura, como los hermanos, tuvieron un pobre desempeño en la lectura, comparado con los controles normales. En otros estudios similares, el porcentaje de concordancia fue del 66% en los hermanos de gemelos idénticos y del 36% en los hermanos gemelos no idénticos, lo que sugiere una influencia genética importante.¹⁰ En todos estos estudios, la influencia del medioambiente compartido es bastante baja, de alrededor del 20%.^{11,12}

Esquizofrenia

En este cuadro, que también tiene una herencia poligénica, la probabilidad de padecerla para un miembro cualquiera de la población elegida al azar es del 1%, mientras que para un pariente de segundo grado (tío, abuelo) es del 4%, y para un pariente de primer grado el riesgo es del 9%. Para gemelos idénticos, que comparten exactamente los mismos genes, el riesgo es del 48%, mucho mayor que el riesgo de 17% para gemelos no idénticos.¹³

Trastornos de la comunicación, discapacidad matemática, comorbilidad

Estudios familiares hechos en gemelos muestran una concordancia del 75% entre gemelos idénticos y del 43% entre gemelos no idénticos para trastornos del lenguaje, lo que sugiere una moderada influencia genética.¹⁴ Los estudios sobre heredabilidad para los test de matemáticas en la población normal dan un valor de 0,61, y para el mal desempeño escolar una heredabilidad de 0,47 (Kovas y cols., en prensa, citado en Plomin, 2008, referencia 1).

Entre los niños con dificultades del desarrollo se observa, frecuentemente, una comorbilidad manifiesta. Por ejemplo, hay niños con trastornos cognitivos que tienen también trastornos de conducta. Curiosamente, los resultados encontrados en la genética del retardo mental leve son muy similares a los hallados en la discapacidad de la lectura,¹⁰ lo cual hace pensar que algunos de estos trastornos no constituyen enfermedades *per se*, sino la cola izquierda de la distribución normal de ambas entidades, reguladas tal vez por los mismos genes. Recientemente se han desarrollado métodos estadísticos llamados "Análisis

extremos",¹⁵ que permiten inferir que muchos de los genes que afectan la lectura también afectan la capacidad de resolución, las matemáticas y, en general, puede haber una superposición entre varios aspectos vinculados al desarrollo cognitivo. Por otro lado, esta última perturbación podría deberse a un efecto secundario del trastorno cognitivo. Este es un tema que requiere aun mayor investigación.

REFLEXIONES FINALES

Los estudios de genética cuantitativa han permitido un avance notable en el conocimiento del desarrollo humano y sus trastornos.

La determinación genética del desarrollo no significa, de ninguna manera, un destino programado e inexorable. Los genes involucrados interactúan con el medioambiente en forma permanente; así, la heredabilidad, indica una propensión, una tendencia, un riesgo, más que una certeza.

Por esta razón, la heredabilidad no debe ser usada para justificar (tal como se ha hecho en el pasado con un criterio determinista), capacidades del ser humano inherentes a su "raza", familia de origen o condición de nacimiento, naturalizando así diferencias que no son de ninguna manera "naturales", sino resultado de una complejísima (y aun no bien comprendida) interacción genética-medioambiente.¹⁶

La variabilidad en la genética humana no es un fenómeno que deba llevar a una concepción de un hombre ideal con un genoma perfecto, "la diversidad genética es la esencia de la vida".¹

Agradecimientos

A los Dres. Víctor Penchaszadeh y María Magdalena Contreras por la revisión del manuscrito. ■

BIBLIOGRAFÍA

1. Plomin R, Defries JC, McClearn GE, McGuffin P. Behavioural genetics. Nueva York: Worth Publishers; 2008.
2. Lejarraga H. Influencia del medioambiente en el desarrollo. En: Lejarraga H, Desarrollo del niño en contexto. Buenos Aires: Paidós; 2004. Págs. 99-142.
3. Bouchard TJ Jr, McGue M. Familial studies of intelligence: a review. *Science* 1981;212(4498):1055.
4. Loehlin JC, Horn JM, Willerman L. Modelling IQ change evidence from the Texas adoption project. *Child Dev* 1989;60(4):993-1004.
5. Nichols PL. Familial mental retardation. *Behavior genetics* 1984;14(3):161-170.
6. Reed EW, Reed SC. Mental retardation: a family study. Filadelfia: Saunders; 1965.
7. Spinath FM, Harlaar N, Ronald A, Plomin R. Substantial genetic influence on mild mental impairment in early childhood. *Am J Mental Retard* 2004;109(1):34-43.
8. Fejerman N. Estudio de la prevalencia del retardo mental en la población infantil de Buenos Aires. Tesis de docto-

- rado. Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires; 1970.
9. DeFries JC, Vogler GP, LaBuda MC. Colorado family reading study: an overview. En: Fuller JL, Simmel EC (Eds). *Perspectives in behavioral genetics*. Hillsdale NJ. Lawrence Erlbaum Associates; 1986. Págs. 29-56.
 10. DeFries JC, Fulker DW, LaBuda MC. Evidence for a genetic aetiology in reading disability of twins. *Nature* 1987;329(6139):537-539.
 11. Olson JM, Vernon PA, Harris JA, Jang KL. The heritability of attitudes: a study of twins. *J Pers Soc Psychol* 2001;80(6):845-860.
 12. DeFries JC, Gillis JJ. Genetics and reading disabilities. En: Plomin R, McClearn GE, Eds. *Nature, Nurture and Psychology*. Washington DC: American Psychological Association; 1993. Págs. 121-145.
 13. Gottesman II. *Schizophrenia genesis: the origin of madness*. Nueva York: Freeman, 1993.
 14. Stromswold K. The heritability of language: a review and meta-analysis of twin, adoption and linkage studies. *Languaje* 2001;77:647-723.
 15. DeFries JC, Fulker DW. Multiple regression analysis of twin data. *Behav Genet* 1985;15(5):467-473.
 16. Lewontin RC, Rose S, Kamin LJ. *Not in our genes: biology, ideology and human nature*. Nueva York: Pantheon Books; 1984.

La educación amenazada

Son tantas las graves amenazas que se ciernen sobre nuestras universidades y escuelas de medicina que no resulta posible ni siquiera enumerarlas por la escasez de espacio. Como lo señala el académico estadounidense Bill Readings en su libro *La universidad en ruinas* (Harvard, 1996): "Las universidades se están transformando en corporaciones transnacionales en las que la idea de la cultura está siendo reemplazada por el discurso de la 'excelencia'. Si bien, a primera vista, esta mutación no parece peligrosa, deberíamos ser cautos en adherir rápidamente a este enfoque tecno-burocrático. Esta Nueva 'Universidad de la Excelencia' es, en realidad, una corporación movida por las fuerzas del mercado y, como tal, está más interesada en los márgenes de beneficio que en el pensamiento". La universidad se está convirtiendo en un servicio más en la era de los servicios y se aleja velozmente de aquella ideal comunidad de estudiosos reunidos en busca de la verdad. Una más entre las empresas, la universidad actual persigue como principal objetivo la satisfacción de sus "clientes", alumnos y potenciales proveedores de fondos. Muchas de estas amenazas a nuestra misión, como universitarios y sobre todo como médicos, ingresan vestidas con el atractivo ropaje de la apelación a la "modernidad" y al cambio.

¿Por qué ser médico hoy?

Guillermo Jaim Etcheverry, et.al.
Buenos Aires: Libros del Zorzal, 2009