

Neuropsicología Hoy – Conferencia On-Line

Genética y Aprendizaje

Lic. Lucio Cerdá, 13 de marzo de 2008

La genética y su prima hermana, la biología molecular, han abierto un panorama en las ciencias humanas y naturales inédito en la historia de la humanidad.

Hoy no se puede pensar el desarrollo del niño y las competencias que definen a la especie humana del mismo modo que hace 20 años. Los descubrimientos sorprendentes acerca del genoma y del funcionamiento particular de la expresión génica nos obligan a repensar muchos de los tópicos que creíamos sólidamente establecidos en la Psicología del Desarrollo y en la Teoría del Aprendizaje.

Esta breve comunicación busca contribuir a profundizar los temas de Genética que pueden ser útiles para colegas de distintas formaciones interesados en incorporar ciertos descubrimientos que permiten repensar varios temas vinculados especialmente con la neurogenética.

Por otra parte, incrementa mi interés por estos desarrollos, el hecho de haberme encontrado multiplicidad de veces con muy mala divulgación en relación a los temas de Genética. Esto ha originado que los no especialistas y el público culto en general caigan en confusiones, o lo que es peor, adquieran información directamente errónea. Esto es más notable en Neurogenética debido a la complejidad que conlleva el desarrollo del cerebro.

Nuestra especie tiene cerca de 35000 genes distribuidos a lo largo de todo el genoma. Por otra parte estos genes se hallan desparramados a lo largo de 23 cromosomas. ¿Pero no es acaso que nuestra especie posee 46 cromosomas? Así es, cada una de nuestras células tiene 46 cromosomas ubicados en el núcleo de cada célula. Lo que ocurre es que cada núcleo tiene 23 cromosomas que provienen de un progenitor y otros 23 muy parecidos que provienen del otro progenitor. A esto le llamamos número *diploide* de cromosomas. Por lo tanto tenemos dos juegos completos de cromosomas y por tanto de genes. (Aclaremos enseguida qué es un cromosoma y qué se entiende por gen)

La excepción a lo que venimos diciendo, es decir al número diploide, lo constituyen los gametos, o sea las células sexuales (espermatozoides y óvulos) que tienen una dotación solamente de 23 cromosomas, lo que se denomina número *haploide*. Es claro que de no existir en los gametos la *meiosis* (división especializada de la célula que logra que espermatozoides y óvulos queden con la mitad de cromosomas de su dotación genética original) en cada fertilización el número de cromosomas se duplicaría, lo que hará la vida inviable.

Este proceso logra, además, que cada individuo reciba información de herencia de sus dos progenitores, aunque la información que cada padre entrega a su descendencia es siempre diferente a la que él mismo porta. Este fenómeno, es debido a un entrecruzamiento azaroso de parte de sus propios cromosomas de tal manera que cada individuo que nace es único e irrepetible.

Sigamos un poco más. Dijimos que cada célula de nuestro cuerpo posee una dotación diploide de cromosomas, es decir dos juegos completos de la información necesaria (hay excepciones en algunos tipos de células, pero para nuestros propósitos, podemos dejar de lado este punto.)

Con el objeto de ser lo más claro posible, digamos que cada cromosoma contiene una molécula enorme, muy larga: el famosísimo ADN (ácido desoxirribonucleico). Cada cromosoma tiene, entonces, una molécula distinta de ADN.

Un cromosoma por lo tanto es una estructura compuesta por ADN y proteínas que lleva parte de la información genética de un organismo. Si esto es así, ¿qué es un gen? Pues bien, podemos decir varias cosas acerca de lo que es un gen y todas señalarán un aspecto cierto de este concepto: diremos que un gen es un fragmento de la molécula de ADN que “codifica” un producto funcional, es decir útil para determinada acción del organismo, ya sea metabólica, estructural o de diseño. También diremos que un gen es una unidad de herencia y no contentos con ello agregamos: un gen es una unidad física y funcional de herencia que lleva información de una generación a la siguiente.

Por lo tanto deducimos: los genes se hallan en los cromosomas, razón por la cual no es lo mismo una enfermedad genética que una patología cromosómica.

La enfermedad genética señala un disturbio que involucra uno o varios genes, mientras que una patología cromosómica es el resultado de una anomalía que puede sumar miles de genes (todos aquellos genes ubicados en el cromosoma en cuestión)

Del hecho de poseer dos juegos de cromosomas se desprende entonces que poseemos dos juegos de genes, sin embargo normalmente se *expresa* uno sólo de ellos. A cada gen del juego se los denomina alelos.

Recordemos que poseemos dos juegos de cromosomas: un par de cada uno; Por convención, se los suele numerar en función de su tamaño; por lo tanto tenemos un par del cromosoma 1, un par del cromosoma 2, etc. Hasta llegar al par 22. A estos pares se los denomina *autosomas* y son *homólogos* entre sí. No son iguales, son homólogos, es decir a pesar de ser ambos el mismo “tipo” de cromosoma (recordemos: uno es aportado por la madre y el otro por el padre), jamás son idénticos, son parecidos.

El par 23 tiene sus particularidades: se trata de los cromosomas sexuales. Aquí es necesario andar con cuidado porque mientras que en las mujeres el par sexual es homólogo como en los autosomas (la mujer posee dos cromosomas X) no ocurre lo mismo en el hombre. Los varones humanos (y algunos otros mamíferos) tienen un cromosoma X y otro cromosoma, mucho más pequeño, llamado cromosoma Y. Por lo tanto en el varón los cromosomas sexuales son completamente diferentes: no son homólogos como sí lo son en las mujeres. Esto tendrá enormes consecuencias como veremos un poco más adelante.

Al conjunto de genes que son capaces de diseñar y generar u organismo lo llamamos genoma. Ahora bien dichas estas generalidades básicas daremos un salto bastante considerable y señalaremos algunos descubrimientos sumamente importantes para nuestra comprensión del funcionamiento del genoma.

Como es de prever, los genes no son todos iguales: los hay maestros, es decir responsables de diseños básicos y estructurantes, los hay reguladores, o sea genes que modulan y/o permiten que otros genes se enciendan o se silencien, y esto es de suma importancia para comprender la maquinaria genética. Alrededor de la mitad de los genes humanos son genes reguladores o moduladores de otros genes. Los genes reguladores generan un producto que queda en el núcleo de la célula donde se hallan todos los demás genes. Asimismo muchos de estos genes son extremadamente sensibles a señales que llegan de fuera de la célula.

Uno de los puntos centrales que contribuye a comprender cómo funciona el genoma es saber además que existe una exquisita maquinaria de control de expresión de los genes. Esto significa que existen ventanas temporales y espaciales para que determinados genes se expresen o se silencien, es decir momentos en el tiempo muy específicos y

lugares asimismo muy específicos para que determinado gen se exprese. Un gen se puede expresar o permanecer silencioso según las necesidades de la célula en un momento determinado. De hecho cada célula de nuestro cuerpo expresa una cantidad pequeña de genes a pesa de poseer en su núcleo el genoma completo. Se expresan solamente aquellos genes que son necesarios para el funcionamiento específico de esa célula.

Por ejemplo en una célula del hígado (llamada hepatocito) se expresan solamente los genes que son necesarios para que esta célula trabaje como hepatocito aunque en el núcleo de ella se halla el genoma completo. Todos los demás genes se silencian para siempre. En una célula del oído interno se silencian todos los genes que no tienen nada que ver con la función de las células ciliadas del oído. Sólo se expresan aquellos genes que convierten a esa célula en una maquinaria especializada en convertir sonido en señales eléctricas. Los ejemplos pueden seguir.

Las neuronas expresan una gran cantidad de genes, debido a la enorme especialización que desarrollan estas células y los expresan en determinados momento, en lo que llamamos ventanas temporales. Los mecanismos de control de muchísimos de estos genes son extraordinariamente sensibles al medio ambiente. Es decir estos genes se expresan si aparecen señales externas que originan una cascada de acontecimientos que terminan despertando o “encendiendo” estos genes. A estos procesos se los denomina **epigénesis** (un proceso epigenético es aquél que se halla por fuera de un determinismo génico).

Este concepto es válido para los genes responsables de la construcción de rutas neurales y la proliferación de sinapsis (sinaptogénesis) entre muchos otros procesos. De este modo el Nobel Eric Kandel señala “la arquitectura de cada cerebro es única. Incluso los gemelos genéticamente idénticos tienen cerebros distintos porque sus experiencias son distintas”. En efecto la comunicación de las neuronas es altamente modulada por la experiencia, del mismo modo como la eficacia de las rutas neurales que cada cerebro “elige” para determinada tarea es una, entre otras miles posibles.

Esta elección se halla condicionada por la experiencia. Todo cerebro es plástico, es decir tiene la capacidad de autoorganizarse en función de los estímulos medioambientales que recibe.

Ilustraremos lo que venimos desarrollando con un ejemplo que creemos es de fácil intelección. Pediatras y fonoaudiólogos saben que si un niño pequeño con su sistema auditivo intacto y normal anatómicamente no escucha debido a recurrentes y no tratadas

otitis medias (aquellas otitis que llenan de moco o líquido el oído medio debido a infecciones de vías aéreas) el niño corre el riesgo cierto de no adquirir el lenguaje de modo normal. Esto sucede debido a que las complejas conexiones neurales que permiten el desarrollo del lenguaje necesitan para poder madurar la llegada de señales de un idioma humano, de lo contrario el sistema queda inconcluso e inacabado y la construcción de un lenguaje no se logra.

Como señala Mark Solms un psicoanalista y neuropsicólogo británico: “la manera cómo las neuronas se conectan entre sí depende de lo que nos *ocurre*” (subrayado del autor). Los genes vinculados con el funcionamiento neural actúan como cascada temporal, de tal modo que el cerebro del recién nacido posee innumerables patrones potenciales de organización; sin embargo esta organización requiere como condición necesaria el ejercicio de la experiencia. La compleja organización del cerebro -señala asimismo Solms- es literalmente esculpida por el ambiente en que éste se encuentra.

Voy aquí a referirme un instante al significado del concepto de “medio ambiente” o “experiencia” para que no queden dudas acerca de qué estoy queriendo decir. Cuando señalo al medio ambiente implícito, naturalmente, la calidad y cantidad de nutrientes que un niño recibe; y también la calidez con la que es tratado. Me refiero a los otros humanos que lo rodean, que son los que le hablan con interés o de un modo estereotipado. Esos otros que rodean al niño y lo acarician con más o menos frecuencia y más o menos afecto; esos adultos que también le proponen juegos e intercambios que pueden ser de mayor o menor calidad interpersonal constituyen lo que denominamos medio ambiente.

Un niño pasa por miles de experiencias con adultos y con otros niños y estas experiencias que configuran un dibujo único y personalísimo constituyen el alimento de la portentosa complejidad que va adquiriendo su cerebro y por ende su psiquismo.

Esto es así tanto para el niño común y normal como para el niño dañado. Y además podemos comprender mejor porqué tantos disturbios genéticos cursan con retardo mental

Acerca de las mutaciones

Se denomina mutación en Genética a todo cambio permanente ocurrido en la secuencia de bases del ADN de un organismo, es decir al orden en que se hallan dispuestos los cuatro nucleótidos que posee la molécula. Tal como un lenguaje de cuatro letras, (Adenina, Citosina, Guanina y Timina) el orden de estas bases determina a su vez el orden de otros elementos llamados aminoácidos. El cambio o pérdida de una o varias

“letras” implica el cambio y/o pérdida de la cadena de aminoácidos que a su vez determina la existencia de una proteína normal o mutada. Las mutaciones siempre existen: son la sal de la vida. Si no hubiera mutaciones seríamos todavía bacterias. Pero claro, existen distinto tipo de mutaciones: las neutras que no dañan ni benefician al organismo que las posee, las benéficas que le dan al organismo ventajas adaptativas y las hay dañinas. Estas últimas son el objeto de estudio de la Genética Médica.

Existen mutaciones azarosas, producto de las radiaciones que nos llegan del espacio, o de errores en la replicación del ADN, así como existen mutaciones debidas a mutágenos (sustancias químicas y/o físicas que dañan el ADN). También ocurren errores en la meiosis es decir en el proceso por el cual un óvulo o espermatozoide se divide.

Sin que podamos profundizar en ello, digamos que una mutación o un error pueden originar una patología o, nada.

Veamos.

Recordemos que, como señalamos más arriba los 44 autosomas son homólogos; esto significa que los pares 1 al 22 son similares y que para cada rasgo existen dos formas alternativas o diferentes del gen en el mismo locus, (a las formas alternativas que posee un gen los denominábamos alelos) o sea, hay, para cada rasgo o característica, dos genes que pueden ser diferentes o idénticos, uno en cada cromosoma homólogo, es decir uno heredado de la madre y otro del padre.

A veces hablamos de formas alternativas pero funcionales, es decir normales del gen en cuestión. Por ejemplo, el color del pelo en ciertos mamíferos tienen alelos diferentes y, por lo tanto da lugar a diferentes colores aunque todos son alelos normales; el locus para los grupos sanguíneos en los seres humanos (ABO) presenta alelos distintos aunque todos funcionales, etc.

Por ejemplo el gen PAH que codifica una enzima hepática importante que degrada el aminoácido fenilalanina se halla en el cromosoma 12 pero este cromosoma, como todos los autosomas tiene un homólogo; por lo tanto tendremos dos alelos del gen PAH, es decir dos copias que pueden ser idénticas (condición homocigótica) o tener una de ellas una forma alternativa (condición heterocigótica). Esto es de suma importancia pues de los

dos alelos generalmente se expresa uno solo llamado por ello alelo dominante. Cuando esto ocurre el alelo que no se expresa llamado alelo recesivo no cuenta, es silencioso, es decir simplemente no se expresa.

En el caso del gen PAH, que tomamos como ejemplo, puede ocurrir que uno de los alelos se halle mutado lo que ocasiona que ese alelo no produzca la enzima responsable de metabolizar la fenilalanina (un aminoácido esencial) que ingerimos en los alimentos. ¿Qué le ocurre al individuo portador de un gen mutado? Nada, pues el alelo sano alcanza para producir suficiente enzima normal.

Ahora bien, este portador puede transmitir el gen mutado a sus descendientes y, en algún momento alguno de ellos unirse a una pareja que también posea un alelo defectuoso. Esto ocurre, en promedio en 1 de cada 15000 nacimientos con la aparición de un niño con una enfermedad denominada fenilcetonuria. El niño no puede metabolizar la sustancia fenilalanina y ello le trae graves consecuencias.

Sus dos alelos no funcionan bien y si esta dolencia no es tratada de inmediato genera retraso mental profundo, convulsiones, erupciones eczematoideas entre otros problemas. El tratamiento consiste en una restricción estricta, de por vida, de alimentos que posean fenilalanina de tal manera que el paciente pueda mantener en sangre un nivel apropiado de este aminoácido esencial. Estamos ante una enfermedad que se comporta como autosómica (el problema se halla en un autosoma, es decir en un cromosoma no sexual, en este caso el 12) y recesiva, es decir para que la enfermedad se exprese deben estar mutados ambos alelos del gen.

Ahora bien, debido a que la fenilcetonuria (también llamada idiocia fenilpirúvica) es un trastorno recesivo puede haber mucha gente que sea portadora de un gen mutado pero que fenotípicamente sea sana: el alelo funcional que tiene le alcanza para no enfermar. A estas personas las llamamos portadores sanos. Por ello se aconseja que las personas que padecen la enfermedad o tienen un familiar cercano con ella, busquen consejo genético, es decir estén atentas por la posibilidad que en la familia haya otros portadores sanos.

A veces, sin embargo la situación es otra: basta con un solo alelo mutado para que la patología se despliegue: nos hallamos aquí frente a las enfermedades llamadas dominantes. Como puede comprenderse, cada persona con un rasgo dominante (normal o patológico) debe heredar el alelo al menos de uno de sus padres. Ejemplos de patologías genéticas autosómicas dominantes son la *hipercolesterolemia familiar*, la *corea de Huntington*, la *neurofibromatosis*, la *epilepsia mioclónica juvenil*, la *enfermedad*

de Charcot-Marie-Tooth y otras. No vamos a profundizar este tipo de enfermedades aquí porque nos llevaría lejos de nuestro tema.

Es importante en este punto ocuparnos de las patologías ligadas al X.

Este tipo de enfermedades son especialmente destacables debido a la trascendencia que tiene el conocer su transmisión.

Se las denomina ligadas al X porque los genes que son responsables de las mismas se hallan en el cromosoma X. Cuando se trata de una mujer estos genes o sus alelos se comportan como los autosomas: cada mujer tiene dos copias del mismo gen, por lo tanto si la enfermedad es recesiva estamos ante una portadora sana.

Y aquí se halla el problema: la mayoría de las veces el portador sano de una mutación no sabe que tiene esa condición. Cuando una mujer portadora tiene descendencia puede ocurrir que tenga hijos varones o niñas. De tener una niña existe el 50% de probabilidades que su hija sea sana totalmente y el otro 50% de que también sea portadora. Recordemos que una X es transmitida por un padre y otra por el otro.

Cada niña de esa madre tendrá al azar el cromosoma X que lleva la mutación o el X totalmente sano. ¿Y qué sucede si esta mujer tiene hijos varones?

En este caso el problema se hace más serio porque el varón tiene un solo cromosoma X que proviene de la madre. Por lo tanto este niño tiene 50% de probabilidades de ser sano completamente y el 50% de padecer la enfermedad. Nunca portador sano pues ningún varón tiene alelos de los genes del cromosoma X. Este tipo de enfermedades ligadas al X suelen ser transmitidas por mujeres a sus hijos varones sin que ellas mismas las padezcan. Son ejemplo claro la *hemofilia tipo A*, la *ceguera para los colores (específicamente para el verde y el rojo)*, la *distrofia muscular de Duchenne (enfermedad grave de los músculos)* y muchas otras.

El síndrome de X frágil

Para terminar me quiero referir especialmente a esta patología (también conocida como síndrome de Martin-Bell o síndrome fra X) por dos razones de importancia: en primer lugar constituye la forma más frecuente de retraso mental hereditario en varones y en segundo lugar no es todavía lo suficientemente conocido.

El síndrome es ligado al X como veníamos explicando pero se comporta como dominante y por ello se desarrolla tanto en varones como en mujeres aunque éstas presentan menos profundidad en los síntomas.

La incidencia calculada es de 1 cada 1200 varones y 1 cada 2500 mujeres. Al ser una mutación que ocurre en el cromosoma X, existen muchas mujeres que son “portadoras” aunque como veremos enseguida esto quiere decir algo muy particular.

La herencia de esta mutación no responde a las reglas usuales: existen varones fenotípicamente normales que transmiten la premutación y mujeres no afectadas que también la transmiten aunque en este caso con amplificaciones de la mutación como veremos enseguida.

El gen FMR1 (del inglés *Familial Mental Retardation gene 1*) codifica una proteína llamada FMRP (del inglés *Familial Mental Retardation Protein*) y se encuentra en el brazo largo del cromosoma X.

En una región no codificante del gen se encuentra un trecho en el que se repite el trinucleótido o triplete CGG (citosina-guanina-guanina). Este número de repeticiones es polimórfica en todas las poblaciones humanas, es decir varía desde muy pocas hasta un número cercano a sesenta. En realidad todos poseemos normalmente entre 5 y 54 repeticiones de ese triplete.

Por razones todavía desconocidas las repeticiones del trinucleótido pueden aumentar en las sucesivas generaciones. Cuando ello ocurre el ADN se torna inestable y luego de que las repeticiones sobrepasan el número de 230 se impide la transcripción del gen, es decir, deja de producirse la proteína FMRP. Esta proteína se expresa básicamente en el cerebro con una función probablemente ligada a facilitar las sinapsis.

Cuando el número de repeticiones supera las 60, los genetistas hablan de *premutación*, es decir comienza una etapa en la que la enfermedad no se expresa, pero debido a la inestabilidad del ADN es probable que lo haga en algún momento en siguientes generaciones. La categoría de premutación se da entre 60 y 230 repeticiones. Más allá de 230 repeticiones del trinucleótido CGG se declara la enfermedad en el individuo.

Las mujeres portadoras de una “premutación” corren un riesgo de tener un hijo con el síndrome de X frágil que es proporcional al número de repeticiones que posean, aunque en ellas no se expresa la enfermedad. El fenotipo es bastante variable: si bien todos los afectados sufren de retraso cognitivo, la profundidad del mismo varía (posiblemente vinculado a la cantidad de repeticiones); no hay disfunción neurológica característica y puede haber particularidades faciales (generalmente mentón prominente, orejas grandes) y en los varones pospúberes macroorquidismo (testículos aumentados de tamaño). Se han reportado también muchos casos con paladar ojival y trastornos en el tejido

conectivo. Es muy frecuente, asimismo que el niño con X frágil pueda mostrar una conducta muy similar al autismo clásico.

En las familias en las que ha habido un caso de frágil X, un promedio del 10% de los varones normales son portadores de la premutación y la transmiten a todas sus hijas. Estas mujeres también son normales pero sus hijos varones corren un alto riesgo de padecer la enfermedad. En todo caso todas los especialistas señalan que se trata de una patología subdiagnosticada debido a su desconocimiento (el síndrome fue identificado en 1991) y que muchos retrasos mentales adjudicados a diversas causas ambientales son en realidad frágil X. El síndrome es responsable de aproximadamente el 30% de todas las formas de deterioro cognitivo según análisis epidemiológicos europeos. Asimismo hoy los estudios más serios sostienen que 1 de cada 260 mujeres poseen el gen expandido. Esta enfermedad no puede diagnosticarse con el estudio del cariotipo que se realiza habitualmente en citogenética. Hoy se recomienda utilizar técnicas moleculares para detectar los segmentos repetidos, principalmente la técnica denominada Southern.

Consideraciones finales

En resumidas cuentas, la Genética nos instruye acerca de la enorme importancia que posee para el desarrollo de las funciones mentales superiores no sólo la fortuna de poseer un genoma sano sino además el papel clave que juega el medio ambiente, o sea el cúmulo de experiencias que un niño recorre en su desarrollo.

El conocimiento cada vez más detallado de las patologías genéticas nos muestran la enorme complejidad de los mecanismos de la herencia y la necesidad de tener presente esta variable al momento de establecer una hipótesis diagnóstica vinculada sobre todo a los descendios cognitivos.

Finalmente, tanto la plasticidad neuronal como la importancia de los procesos epigenéticos muestran el valor que posee la actividad terapéutica cuando hablamos de intentos de curación o recuperación de niños con diversos daños en sus procesos de aprendizaje.

Lucio Cerdá

Adrogué, Buenos Aires, 2008

Para más información escriba al Lic. Cerdá a lusol@ciudad.com.ar