

EDITORIAL

LA GENETICA EN MEDICINA CLINICA

La permanencia de cualquier forma de vida sobre el planeta en ausencia de factores depredadores, depende de su capacidad reproductiva.

La evolución de las especies está basada, desde el punto de vista molecular, en rearrreglos del material hereditario, a veces evidentes desde el punto de vista estructural. Al observar la disposición de las bandas positivas y negativas del cromosoma 1, coloreadas por la técnica de bandeo G, cuando comparamos cuatro especies diferentes de primates: *Homo sapiens*, *Pan trogloditas*, *Gorilla gorilla* y *Pongo pygmeaus*, son evidentes las grandes similitudes existentes en las regiones p 21 a 36 (5). Se puede inferir de que la constitución genética es similar, por lo menos en estos puntos. Hay también diferencias importantes, al parecer determinantes en la diferenciación de las especies.

Estos rearrreglos del material hereditario, han permitido a través de millones de años, la evolución de las especies: Se consideran **mutaciones positivas o benéficas**.

La naturaleza, sin embargo, es una experimentadora incansable, y continúa cambiando el material hereditario de todas las especies incluyendo al hombre mismo.

La fisiología normal del individuo está dada por la presencia de una constitución química normal, la formación correcta de sus vísceras y su sistema nervioso; en fin, por una integridad total de los mecanismos morfogenéticos y moleculares. Esta información se transmite de padres a hijos por medio del material hereditario: el ADN localizado en los cromosomas e intermezclado durante la fecundación de las células haploides, óvulo y espermatozoide.

En aproximadamente el 97% de los casos, este experimento llega a un feliz término: un recién nacido normal, tanto desde el punto de vista

morfológico como bioquímico y funcional. En el otro pequeño porcentaje de casos ocurre algún problema, a veces consecuencia de la expresión en doble dosis de un gen recesivo (estado homocigoto); en otros casos, a la herencia de genes dominantes, en ocasiones por **mutaciones negativas** o errores citogenéticos, y muchas veces por la influencia de factores ambientales sobre el feto durante su vida intrauterina (virus, drogas, etc.).

En estos casos el material hereditario se altera, dando origen a un defecto morfogenético, o funcional. Si el trastorno ocurrido al individuo afecta directamente, o es consecuencia de un defecto del ADN, y el individuo conservara su capacidad reproductiva, este defecto podrá perpetuarse como enfermedad hereditaria, en la especie, y en el caso del hombre en la familia, población o raza.

Se cree que estos defectos ocurridos al ADN, se deban a influencias directas del ambiente. Existen algunas pruebas de ello, entre otras la capacidad mutagénica de ciertos agentes físicos, como son las radiaciones X, Gamma y ultravioleta, y la acción de ciertos fármacos y agentes químicos.

Un buen ejemplo de esta interacción herencia - ambiente - enfermedad, es la anemia de células falciformes. Desde el punto de vista molecular el trastorno se debe a una mutación puntiforme, lo cual provoca el cambio de un solo aminoácido de la cadena beta de la hemoglobina. La sustitución del ácido glutámico por valina, en la posición sexta de la cadena beta, da origen a la formación de la hemoglobina S anormal, con las graves consecuencias fisiopatológicas de la enfermedad. Es conocido que la anemia de células falciformes es más frecuente entre individuos de raza negra. Lo que no es tan difundido es el hecho comprobado de que las fiebres palúdicas por *Plasmodium falciparum*, endémicas en Africa Central, son más graves en los individuos homocigotos normales, que en los individuos portadores del rasgo falciforme, los heterocigotos. Al parecer, poseer una hemoglobina con las características físico-químicas de la hemoglobina S, junto con la hemoglobina A normal, brinda una mayor protección al individuo contra un factor ambiental como lo es la infección por *P. falciparum*. Este defecto pues, apareció quizás como una mutación de tipo benéfico. Actualmente, sin embargo, parece constituir una **mutación negativa**, dado el cambio de las condiciones ambientales y la distribución actual de las razas.

Esta mutación negativa se ha perpetuado en la especie y sigue mecanismos de herencia definidos, cuyo conocimiento es de importancia para una mejor conducción, prevención y tratamiento de la enfermedad.

Etiología de la enfermedad hereditaria. Si definimos al individuo normal como aquel que ha heredado los mecanismos funcionales normales de sus padres, el enfermo de un problema genético, es aquel que ha heredado genes defectuosos de uno o ambos padres, o aquel cuyos genes se han hecho defectuosos en las células germinales antes ó después de la fecundación. El gen mutante, se debe considerar un agente etiológico de la enfermedad, comparable a una bacteria o un virus.

Con frecuencia se escucha que la meta de determinado programa de investigaciones es buscar la causa de tal enfermedad (Corea de Huntington, por ejemplo); realmente en este caso la causa se conoce desde hace tiempo. La causa es un gen mutante, el cual se hereda en forma dominante, localizado en alguno de los 22 pares de autosomas del hombre enfermo. Lo que se busca con la investigación son los mecanismos conducentes a la enfermedad y la manera de intervenir sobre ellos. Es quizás difícil imaginar alguna enfermedad donde los factores genéticos y ambientales no estén relacionados. Se puede decir que las enfermedades con mecanismos de transmisión hereditaria claramente mendelianos, caen en el extremo de un espectro. En el otro extremo están las enfermedades consideradas no genéticas, tales como las infecciosas (3). Sin embargo, los genetistas pueden observar el acúmulo de casos de estenosis pilórica en ciertas familias y la preferencia por el sexo masculino. Los alergólogos están acostumbrados a observar familias donde los problemas alérgicos se repiten. Los tisiólogos ven las infecciones tuberculosas más graves en los individuos de raza guajira. La mayoría de los médicos no nos podemos explicar por qué individuos constantemente expuestos a la lepra, no la contraen mientras que otros sí. Existen familias de cancerosos, de cardiopatas, de varicosos y hasta de dementes. Todos estos hechos pueden explicarse en base a susceptibilidades individuales, familiares o raciales, dependientes de la constitución genética del individuo, la familia o la población.

El hombre puede sufrir una enfermedad tal como el escorbuto, mientras que ésta no se presenta en otras especies de mamíferos. ¿La causa? El hombre no tiene información genética para sintetizar la vitamina C y debe obtenerla del ambiente a través de su dieta; en consecuencia, pudiera uno decir que el escorbuto es una enfermedad hereditaria cuya aparición depende de factores ambientales. Lo mismo ocurre en los individuos con deficiencia de GGD, cuando se exponen a ingerir derivados de la primaquina o *Vicia faba*, y en aquellos susceptibles a la succinilcolina o agentes curarizantes en anestesia. Podemos observar pues, que cualquier alteración del mensaje genético heredado de nuestros padres ó abuelos, puede provocar una enfermedad.

El mensaje puede heredarse ya alterado. Si uno de los padres del individuo presenta ya una enfermedad, puede transmitir su gen anormal a

algunos de sus hijos; éstas son las enfermedades hereditarias dominantes, de las cuales el ejemplo más importante en nuestro medio es la Corea de Huntington.

Si la herencia es de genes recesivos, los cuales no se expresan clínicamente en dosis única, es decir, los padres portan el gen pero no padecen la enfermedad, tal como ocurre con los portadores del rasgo falciforme, la enfermedad se presentará sólo en los descendientes que hereden los dos genes recesivos provenientes de ambos padres heterocigotos.

Finalmente, los genes alterados pueden estar en uno de los cromosomas sexuales, el cromosoma X, y en este caso se habla de herencia ligada al cromosoma X, la cual tiene características especiales y distintivas de acuerdo a si el gen mutante es dominante o recesivo.

En resumen, el gen, como agente etiológico de la enfermedad hereditaria, puede ser dominante o recesivo, autosómico o ligado a X.

La enfermedad hereditaria puede también clasificarse, además, como unigénica (las de tipo dominante, recesivo o ligado a X), o multigénica, cuando existe interacción de varios genes, a veces influenciados por el ambiente como parece ocurrir en la estenosis pilórica, la anencefalia, el labio leporino, la acalasia esofágica y la diabetes sacarina, entre otras.

Además, no debemos olvidar los defectos extensos del material hereditario, evidenciados ya como defectos estructurales de los cromosomas, los cuales en algunos casos tienen también un comportamiento hereditario, como ocurre con las translocaciones cromosómicas. En estos casos, uno de los padres puede tener sus cromosomas rearrreglados de tal manera, que no provoquen en él alteración alguna, pero que durante la segregación en la meiosis puedan dar origen a gametas anormales que al fecundarse darán origen a cigotos e individuos anormales. Quizás el ejemplo más importante de este tipo de patología sean las translocaciones que afecten el cromosoma 21: la 21/13, la 21/22 y la 21/21. Estos individuos pueden tener gametas con el material hereditario del cromosoma 21 en dosis doble (lo cual es anormal para una célula haploide), y en consecuencia al fecundarse por una gameta normal, originará un cigoto trisómico para el cromosoma 21 y así un individuo con síndrome de Down. Los individuos con translocación 21/21, siempre darán gametas con doble cromosoma 21 y el 100% de sus descendientes serán mongólicos.

La lista de enfermedades hereditarias es, para la mayoría de los médicos, sorprendentemente larga. El Dr. Víctor McKusick, en su obra "Mendelian Inheritance in Man", lista 1789 enfermedades en las cuales se han

comprobado características de heredabilidad. La mayoría lo constituyen los fenotipos dominantes (943). Entre las enfermedades con características de herencia recesiva se presentan 788, y hay 58 que se describen como heredables ligadas al cromosoma X. En esta obra no están incluidas las anomalías cromosómicas heredables, ni aquellas enfermedades con mecanismos de herencia diferente al mendeliano (4).

Es difícil imaginar una especialidad médica que no trate con enfermedades hereditarias en vista de una lista tan larga de las mismas.

Areas de influencia de la genética médica. Llevando un orden cronológico en cuanto al origen del individuo (reproducción, gestación, nacimiento, desarrollo y crecimiento, adolescencia, madurez y vejez), se pueden ir nombrando las especialidades y enfermedades en las cuales se hace necesario el concurso de la genética para una adecuada evaluación, tratamiento y conducta para con el paciente y la familia.

1.— Reproducción humana.— Esta área de la medicina está íntimamente relacionada con las especialidades de ginecoobstetricia, urología y endocrinología. Los problemas de esterilidad masculina y femenina requieren de los métodos de diagnóstico citogenético para anomalías cromosómicas, tales como síndrome de Turner (XO), y sus variantes por mosaïcismo (XO, XX/XO, XXX/XX/XO, etc.). Síndrome de Klinefelter (XXY) y sus variantes mosaicos (XY/XXY y otros). Aquí se incluyen también las anomalías estructurales de los gonosomas, especialmente el cromosoma X, como son las deleciones e isocromosomas. También otros trastornos del desarrollo sexual como el testículo feminizante (hembras estériles con amenorrea primaria con cariotipo 46, XY), diagnóstico éste que sólo puede obtenerse mediante el estudio cromosómico.

La infertilidad, manifestada por abortos repetidos o mortinatos en determinadas familias, puede tener su origen en algún tipo de trastorno metabólico endocrino o de origen cromosómico, en cuyos casos los estudios citogenéticos son necesarios. En muchos otros casos, será preferible el estudio directo del material de aborto, para concluir. La bioquímica genética interviene también en la metodología diagnóstica de estos pacientes, utilizando métodos metabólicos y endocrinos de exploración funcional.

2.— Neonatología y Pediatría.— Las muertes neonatales inexplicables y repetidas en la misma familia, las malformaciones congénitas, los problemas neurológicos convulsivos neonatales e infantiles sin explicación evidente, las fallas en el desarrollo neuromotor, etc., son hechos frecuentes en este grupo etario. Ellos no pueden ser aclarados en muchos casos, a menos que se realice una adecuada evaluación clínica genética y cierto

tipo de técnicas exploratorias incluyendo despistaje metabólico de alto riesgo para aminoacidurias, acidurias orgánicas, trastornos cromosómicos y estudios bioquímico-enzimáticos.

3.— Neuropediatría.— Muchos trastornos del desarrollo infantil se hacen evidentes más adelante en la etapa de lactancia. En estos casos, entre las técnicas de diagnóstico aparecen de nuevo la citogenética y la bioquímica genética, principalmente. Ciertas anomalías cromosómicas estructurales pequeñas tales como deleciones y translocaciones, pueden tener poca influencia sobre el aspecto del niño, pero gran influencia sobre su comportamiento. Podemos mencionar como importante el síndrome 4p- el 5p-, diferentes trisomías parciales del grupo C, deleciones y anillos que afectan el cromosoma 13 (la trisomía 13 o síndrome de Patau, es demasiado evidente para mencionarla en este grupo, y lo mismo ocurre con la trisomía 18). Sí debemos incluir, sin embargo, los defectos parciales del cromosoma 18, como son los síndromes 18 p - y 18 q-. Existe una lista creciente de síndromes cromosómicos recientemente descritos, hasta el punto que éste ha requerido la publicación de un libro sobre este tema (1).

Los errores innatos del metabolismo de aminoácidos, fenilcetonuria, prolinemias, homocistinuria, entre otros, pueden manifestarse solamente por retraso mental. Otros más pueden presentarse como cuadros metabólicos de acidosis recurrentes, tal como la cetonuria de cadena ramificada y otros, más todavía, como enfermedades degenerativas de depósito de aparición temprana tal como ocurre en las mucopolisacaridosis y las esfingolipidosis.

4.— Cardiología.— Muchas malformaciones cardíacas congénitas puras tienen un comportamiento hereditario. Sin embargo, la mayoría de los síndromes cromosómicos tienen incluida una malformación cardíaca más o menos importante, y en otros casos, existen malformaciones asociadas, formando parte o no de un síndrome hereditario. Es conveniente pues, que todo niño con una malformación cardíaca congénita, sea examinado por un genetista, o por lo menos que se esté pendiente de ciertos signos de alarma como pueden ser, retraso psicomotor, otras malformaciones asociadas, o antecedentes familiares.

5.— Endocrinología.— En este grupo etario, las anomalías de la diferenciación sexual, solo pueden aclararse a través de estudios citogenéticos y bioquímico-endocrinos: hiperplasia suprarrenal congénita, pseudohermafroditismo y otros.

6.— Nefrourología.— Los problemas malformativos leves a severos (poliquistosis, agenesia renal, otros), que produzcan infecciones a repetición,

pueden en algunos casos, seguir un patrón familiar y en otros estar asociados a síndromes malformativos con patrón familiar.

Los cálculos urinarios en el niño deben ser signos de alarma para descartar trastornos metabólicos o endocrinos, tales como cistinuria, oxalosis, acidosis tubular renal, hiperparatiroidismo, etc. Todos estos trastornos siguen un patrón familiar, pero dado su carácter recesivo, pueden no existir antecedentes hereditarios.

7.— Traumatología y ortopedia.— La luxación congénita de la cadera, el pie varo equino, la polidactilia, son malformaciones comunes, a veces aisladas, pero otras veces forman parte de síndromes malformativos hereditarios. Los distintos síndromes con enanismo y la lista de displasias esqueléticas es también importante: la condrodistrofia calcificante congénita, el síndrome de Ellis Van Creveld, algunos tipos de mucopolisacaridosis, etc., en muchos casos son consultados por primera vez al ortopedista.

8.— Neurología.— La hidrocefalia puede ser heredada en forma mendeliana, o puede formar parte de un síndrome hereditario dominante tal como la acondroplasia. Algunos tipos de macro o microcefalia y craneostenosis son hereditarios o forman parte de síndromes hereditarios. El mielomeningocele y la anencefalia, pueden actualmente diagnosticarse en forma prenatal y la planificación de tal diagnóstico hasta la fecha es del concurso de laboratorios de genética. Ciertas malformaciones vasculares del cerebro tienen un componente hereditario que debe ser informado a los miembros de la familia con fines de despistaje y prevención, así como de planificación familiar.

9.— Metabolismo.— El cretinismo, la hipofosfatasa y una lista de errores innatos del metabolismo, son diagnosticables, previa evaluación clínica adecuada, mediante métodos bioquímicos en laboratorios especializados.

Existen además métodos de despistaje, los cuales permiten detectar tempranamente los niños portadores de trastornos metabólicos hereditarios. Estos trastornos cuyos efectos irreversibles se presentarán más tardíamente, pueden evitarse mediante el diagnóstico precoz y el tratamiento temprano. La fenilcetonuria es el ejemplo más importante de este grupo de enfermedades.

La fenilcetonuria es de despistaje obligatorio en recién nacidos en diferentes países del mundo y este método ha permitido rescatar del grupo de retrasados mentales un gran número de niños, desde 1962 cuando se comenzaron a utilizar estos métodos.

10.-- **Hematología.**— El síndrome de Bloom, la anemia de Fanconi, las hemofilias y otros trastornos de la coagulación, tienen mecanismo de herencia mendeliana y requieren de un laboratorio de genética para llegar a conclusiones diagnósticas precisas. La presencia del cromosoma Ph1, tiene implicaciones diagnósticas, terapéuticas y pronósticas en la leucemia mielocítica crónica.

Definitivamente, es en el grupo pediátrico donde se encuentra con mayor frecuencia los problemas relacionados con la Genética Médica. Sin embargo, en otras edades también encontramos patología relacionada con la misma.

En el adolescente y adulto joven, los trastornos de la diferenciación sexual vuelven a necesitar de la evaluación clínica del genetista y el concurso del laboratorio de genética para llegar a conclusiones diagnósticas y con fines terapéuticos y preventivos también.

Ciertas enfermedades hereditarias se manifiestan a esta edad o en el adulto joven: distrofias musculares, esfingolipidosis, porfirias, hiperlipoproteïnemias, Corea de Huntington, parálisis periódicas, calculosis renal, síndrome de Fanconi y muchas otras.

Todavía en la vejez puede uno encontrar trastornos tales como el síndrome de Werner, el cual consiste en una aceleración de la degeneración senil de carácter familiar. Esto sin mencionar, que todos los procesos degenerativos de la vejez están íntimamente influenciados por factores de tipo genético, interactivos con el ambiente. Cabe mencionar la longevidad observada en ciertas familias, y también la observada en habitantes de ciertas zonas geográficas como ocurre en algunas regiones de Rusia y en el Himalaya.

Volviendo al espectro ideado por McKusick (3), podemos observar que a medida que el individuo avanza en edad, los trastornos genéticos que manifiesta son cada vez más dependientes del ambiente. Con excepciones, tales como la Corea de Huntington y otros trastornos de aparición tardía, en los cuales no se ha comprobado efecto ambiental. La diabetes, la hipertensión y la arterioesclerosis, son buenos ejemplos de esta interacción herencia-ambiente.

Fisiología y Tratamiento de las Enfermedades Hereditarias. El éxito en el tratamiento de cualquier problema médico estriba principalmente en un buen conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad.

En materia de enfermedad hereditaria, la fisiopatología general es conocida. Un defecto molecular puntiforme o extenso de la cadena de ADN, tiene como consecuencia la síntesis alterada de una enzima o grupo de enzimas. El defecto enzimático traerá como consecuencia trastornos en cierta vía metabólica con consecuencias fisiopatológicas variables en cada caso particular: acumulación de cierto metabolito, falta de un compuesto importante, ausencia de mecanismos de retro-inhibición, formación de metabolitos secundarios, etc. Un ejemplo adecuado para ilustrar este hecho, en donde se presentan la mayoría de los trastornos fisiopatológicos antes mencionados, ocurre en la hiperplasia suprarrenal congénita. Existen por lo menos 5 trastornos enzimáticos en la vía metabólica del cortisol, de los cuales el más frecuente es, en el 95% de los casos, el defecto de la 21-hidroxilación.

Los aspectos terapéuticos en Genética Médica pueden resumirse como sigue: 1) Dietas de eliminación: PKU, cetonuria de cadena ramificada, hipermetioninemia, otros. 2) Suplementación del metabolito faltante: tiroides, cortisol. 3) Evitar el metabolito desencadenante de la enfermedad: drogas, *Vicia faba* en la deficiencia de Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. Evitar exposición a succinil colina o agentes curarizantes, etc. 4) Eliminar del organismo el metabolito acumulado: Hierro en la hemocromatosis; cobre en la enfermedad de Wilson. 5) Inducción enzimática, represión enzimática y suplementación enzimática o de cofactores con el fin de acelerar, bloquear o favorecer determinada vía metabólica. La inducción enzimática se ha intentado con fenobarbital en la ictericia fisiológica del recién nacido, la represión en la aciduria orótica y la suplementación en las mucopolisacaridosis y la enfermedad de Fabry. La terapia vitamínica en la acidemia metilmalónica, en la acidemia propiónica y en algunas formas de cetonuria de cadena ramificada. 6) Reemplazo del tejido defectuoso: el inicio de este tipo de terapia lo constituyen los trasplantes renales, cuyo éxito definitivo ocurrirá cuando esté completamente resuelto otro problema, el cual tiene también implicaciones genéticas: el rechazo inmunológico. 7) Cirugía reparadora: En un gran número de malformaciones congénitas el cirujano debe reparar el error de la naturaleza. Aquí se incluyen problemas tan simples como una polidactilia, pasando por defectos tales como el labio leporino, hasta defectos tan complicados como los siameses.

A pesar de los éxitos obtenidos en el tratamiento de enfermedades de origen genético, un gran número de ellas permanecen sin tratamiento. De allí que sea necesario aplicar métodos preventivos, cuya finalidad primordial es la de disminuir la incidencia o evitar la aparición de trastornos hereditarios y/o congénitos.

Métodos preventivos. Los métodos preventivos los constituyen: a) El consejo o asesoramiento genético y b) El diagnóstico prenatal.

Consejo Genético.— Si analizamos las razones de un paciente para buscar consejo médico, es decir, la búsqueda de la salud perdida, podemos constatar que distan algo de las razones de un consultante de genética. En contadas ocasiones, el consultante de genética es al mismo tiempo un paciente. Esto puede deducirse de la siguiente definición de Consejo Genético:

“La sensación de ego destrozado por el nacimiento de un niño malformado o retrasado mental, la angustia de luchar inútilmente contra una enfermedad mortal y la de no saber lo que ocurrirá en los próximos embarazos, aunado al temor de que el problema se repita. La culpabilidad que implica continuar propagando para los hijos y para generaciones futuras una tara familiar, obliga a los padres a buscar la información necesaria para resolver todos estos problemas: el consejo o asesoramiento genético”

El consejero genetista debe tener un conocimiento profundo de la patología hereditaria con el fin de poder hacer un diagnóstico preciso del trastorno. Además, debe conocer los mecanismos hereditarios de la enfermedad en cuestión y por último los métodos terapéuticos, de detección temprana y preventivas de la misma cuando existen. Dado que el conocimiento sobre estos aspectos crece constantemente, debe además permanecer bien informado al respecto. Además, debe constituir un soporte moral para los padres y hacerlos realistas con respecto al problema con el fin de evitar que ellos continúen buscando soluciones inexistentes. El paciente motivo de la consulta debe ser referido a centros de rehabilitación adecuados, cuando ésto sea pertinente.

Diagnóstico Prenatal.— En muchos países del mundo y gracias a la liberación de las leyes del aborto, es permitido hoy en día terminar un embarazo si existe un riesgo substancial de que el feto pueda presentar una alteración física o mental importante.

La habilidad de detectar tales desórdenes en el feto durante el embarazo temprano, con fines de aborto, constituye el diagnóstico prenatal. Este tipo de aborto se ha definido como selectivo, profiláctico o eugenésico.

El interés por este tema es cada vez mayor y la información a discutir sobre el mismo es demasiado amplia para incluirla en esta revisión.

Mencionaremos brevemente que la metodología del diagnóstico prenatal incluye métodos tales como amniocentesis y estudio cromosómico y bioquímico tanto del material celular como del líquido amniótico; ultrasonografía, radiografía fetal, y en vías de perfeccionamiento, la fetoscopia (2).

La amniocentesis ofrece la posibilidad de obtener líquido amniótico y de esta forma estudiar el componente celular y el sobrenadante, lo cual nos permite predecir hasta con un 95% de certeza el sexo fetal, anomalías cromosómicas numéricas o estructurales, defectos del cierre del tubo neural, y trastornos enzimáticos o bioquímicos. La ultrasonografía y la radiografía fetal o fetografía nos permiten detectar malformaciones del tubo neural tales como anencefalia y mielomeningocele. La fetoscopia sería ideal para diagnosticar cierto tipo de malformaciones y es un paso previo importante para llegar a la obtención de sangre fetal. Las posibilidades de esta última técnica quedan sobreentendidas por su importancia.

Es evidente que la historia que comenzó en el pequeño jardín del monasterio de Brno, en los años previos a 1865, ha originado un número de caminos en la Ciencia, a cual más importante. La aplicación clínica de estos conocimientos es solamente una parte muy pequeña del beneficio que Gregorio Mendel ha brindado a las Ciencias Biológicas y a la Medicina moderna.

Dr. Humberto Moreno Fuenmayor

- 1— De Grouchy J., Turelau C.: *Atlas des Maladies Chromosomiques, Expansion Scientifique, ed., Paris, 1976.*
- 2— Emery AEH: *Antenatal Diagnosis of Genetic Disease. The Williams and Wilkins Co. ed, New York, 1973.*
- 3— McKusick V.: *Genes and Disease, en Human Genetics, Chap 9, Foundations of Modern Genetics Series, Prentice-Hall, ed. New York, 1969.*
- 4— McKusick V.: *Mendelian Inheritance in Man. Catalog of Autosomal Dominant, Autosomal Recessive and X-linked Phenotypes. John Hopkins University Press, Third ed. Baltimore, 1971.*
- 5— *Standardization in Human Cytogenetics, Paris Conference, Vol XI, N° 9, en Birth Defects, Original Articles Series, The National Foundation, March of Dimes eds. New York, 1975.*