

# De la doble hélice a la trombofilia hereditaria: lo que Watson y Crick nunca imaginaron.

From the double helix to hereditary thrombophilia:  
what Watson and Crick would have never imagined.

Grand B

Médica hematóloga. Departamento Materno Infantil. División Obstetricia.  
Hospital Juan A. Fernández. CABA.  
Coordinadora del Grupo de Trabajo de Hemostasia y Trombosis  
en la Mujer del Grupo CAHT.

bgrand@arnet.com.ar

Fecha recepción: 15/07/2017  
Fecha aprobación: 17/08/2017



HISTORIA

HEMATOLOGÍA  
Volumen 21 n° 2: 227-231  
Mayo - Agosto 2017

**Palabras claves:** Doble hélice ADN,  
Watson y Crick,  
Trombofilia hereditaria.

**Keywords:** DNA double helix  
Watson & Crick  
Hereditary thrombophilia.

**“Hemos descubierto el secreto de la vida” Francis Crick, 28 de febrero de 1953.**

## Introducción

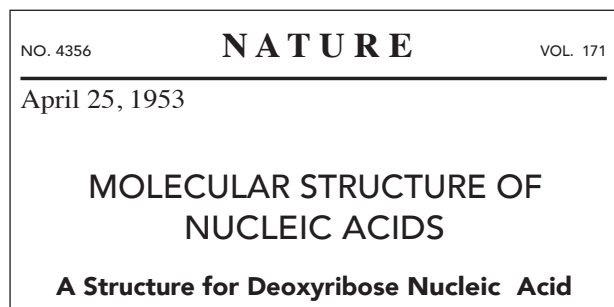
Se han cumplido 64 años del descubrimiento de la doble hélice. En 1953 Watson y Crick escribían en la revista Nature: “La importancia del ácido desoxirribonucleico (ADN) en las células es indiscutible. El ADN se encuentra en todas las células en división siendo un constituyente esencial de los cromosomas. Muchas líneas de estudio evidencian que en parte (si no todo) el ADN es el portador de la especificidad genética de los cromosomas y por lo tanto el gen en sí mismo. Hasta el momento no se habían descripto

los mecanismos de auto-duplicación. Nosotros acabamos de proponer una estructura para la sal del ADN que, de ser correcta, sugiere un mecanismo para su auto-duplicación... La primera figura de nuestra estructura que tiene valor biológico es que consiste en dos cadenas y no una sola... El otro aspecto biológicamente importante, es la forma en que estas dos cadenas se mantienen juntas...<sup>(1-3)</sup> (Figuras 1 y 2). Festejaron y anunciaron este descubrimiento en el bar “The Eagle”, en Cambridge, en donde una

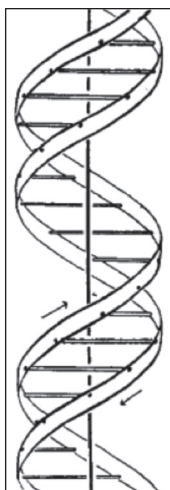
placa hace referencia al mismo (**Figura 3**).

La hipótesis presentada fue validada por otros científicos, y Watson y Crick fueron galardonados con el Premio Nobel por su descubrimiento en 1962<sup>(4)</sup>. Merece, sin embargo, recordar que quien ha tenido el mérito inicial en este descubrimiento fue Rosalind Franklin, del *King's College*, en Londres, cuyas

fotografías por rayos-x del ADN contribuyeron directamente al descubrimiento de la doble hélice (**Figura 4**). Entre sus notas en febrero de 1953, había escrito que la estructura del ADN tenía dos cadenas. Su ausencia en el podio fue notable: había fallecido en abril de 1958 de un cáncer de ovario<sup>(5)</sup>.



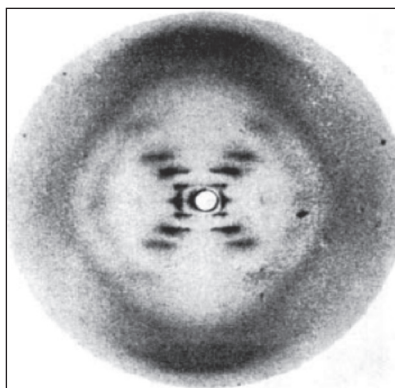
**Figura 1.** Publicación Revista Nature 1953.



**Figura 2.** Estructura del ácido desoxirribonucleico (ADN). Revista Nature, 1953.



**Figura 3.** Placa en el bar “The Eagle”, Cambridge.



**Figura 4.** Fotografía por rayos X del ADN. Rosalind Franklin, Nature, abril 1953.

En los años sucesivos hubo reiteradas publicaciones en importantes revistas internacionales festejando este descubrimiento. Ejemplo de ello es la revista JAMA, cuyo suplemento en homenaje a los 40 años del descubrimiento de la doble hélice era titulado: “Desde una teoría biológica al cuidado del paciente”<sup>(4)</sup>. Este suplemento ilustró en tres de sus artículos la poderosa contribución de la genética molecular para entender enfermedades en humanos. Uno de ellos es el de Caskey y col., donde se reportaba su investigación sobre la importancia de la longitud del trinucleótido (GCT) y la severidad de la distrofia miotónica; otro es el de King y col., cuyo descubrimiento sobre la asociación entre la aparición tem-

prana de cáncer familiar de mama y el cromosoma 17, propició estudios posteriores que permitieron aplicar la genética molecular al estudio del cáncer de mama y ovario con la finalidad de asesorar a las mujeres sobre su riesgo hereditario<sup>(3)</sup>.

Sin embargo, este nuevo conocimiento científico desafió en su momento y lo sigue haciendo en forma permanente al “arte de la Medicina”. Por último, en ese mismo suplemento el trabajo de Collins y col. abordaba la dificultad que se presentaba con el descubrimiento del gen de la fibrosis quística y la información a la familia<sup>(4)</sup>. Esto desencadenó planteos en el manejo de la genética que siguen vigentes en la actualidad. Ejemplo de ellos son las ventajas o no

de usar la medicina molecular en predecir riesgo de enfermedad, cómo y cuándo usarla y la importancia en dar una información o un consejo genético adecuado antes de solicitar los estudios y, después de realizados, con los resultados obtenidos.

En la historia de la hemostasia y trombosis la genética molecular ha sido y sigue siendo una herramienta valiosa en el estudio de enfermedades hemorrágicas y/o trombóticas. En la medicina reproductiva aporta importantes avances en el conocimiento de aquellos factores relacionados con los fallos reproductivos, observándose a su vez un crecimiento increíble en lo que hace a la precisión y aplicación de las nuevas técnicas de laboratorio.

En forma sintética, dado que no es el objetivo de esta publicación desarrollar este tema en forma profunda, se describirán algunos aspectos de la historia de la trombofilia hereditaria y la importancia actual de la genética en la enfermedad tromboembólica venosa (ETEV).

Luego se hará una breve referencia a los progresos en la medicina reproductiva gracias a la genética molecular, para, finalmente, relacionar ambas especialidades en lo referente a los fallos reproductivos. Es importante que los hematólogos estemos informados sobre los resultados de los estudios que son publicados en forma creciente sobre la genética del embrión y/o blastocito. Es un dato que nos permite profundizar el conocimiento de las causas del aborto y/o fallos de implantación y comprender el lugar que la trombofilia hereditaria ocupa realmente en estos eventos tan angustiantes para la pareja en edad fértil<sup>(6-9)</sup>.

### Genética y trombosis

Las trombofilias hereditarias son un grupo de condiciones heterogéneas asociadas a un incremento del riesgo trombótico. El síndrome de tendencia hereditaria a la trombosis, o trombofilia, fue reconocido exclusivamente luego del descubrimiento de los mecanismos regulatorios del sistema hemostático<sup>(10)</sup>. En publicaciones previas hemos detallado la historia del nacimiento del término trombofilia y cómo fue su evolución hasta nuestros días<sup>(11)</sup>. Inicialmente fueron los defectos conocidos como la deficiencia de antitrombina III (1963)<sup>(12)</sup>, la deficiencia de proteínas C y S (1980), la disfibrirogenemia y la displasminogenemia<sup>(10)</sup>. Estos datos llevaron tempranamente a la recomendación sobre la importancia de

tomar la historia clínica familiar en todos aquellos casos de trombosis venosa “espontánea” y la realización de estudios de laboratorio con la finalidad de identificar ese defecto del sistema regulatorio de la coagulación. Este descubrimiento condujo a un largo período de publicaciones basadas en los estados de hipercoagulabilidad, la trombofilia y los estudios sobre las bases moleculares de dichos cuadros<sup>(10)</sup>. Muchos años más tarde se descubrieron el factor V de Leiden y la mutación de la protrombina 20210A. Mientras que las primeras alteraciones mostraron un mayor riesgo de ETEV, en el caso del factor V Leiden su riesgo es mayor en caso de ser homocigota o asociado a anticonceptivos orales<sup>(13)</sup>. La perspectiva del laboratorio inicialmente superó al valor clínico real en la toma de decisiones en el paciente con trombosis y las recomendaciones a los familiares. Lo que en un principio se presentaba como el descubrimiento de la causa genética del 50% de las trombosis, hoy es tomado con prudencia en lo que hace a su valor en la toma de decisiones referida a prolongar indefinidamente el tratamiento anticoagulante, el riesgo de recurrencia trombótica, el de estudiar a toda la familia o si hay que estudiar a los menores de edad<sup>(14)</sup> y a la importancia del consejo genético en la trombofilia hereditaria<sup>(15)</sup>.

En la actualidad, la recomendación para la solicitud de estudios de trombofilia hereditaria queda reservada para un grupo muy puntual de pacientes<sup>(16,17)</sup>. Sin embargo, en el campo de la obstetricia y la hematología, el interés inicial<sup>(18)</sup> por explicar la fisiopatología de las complicaciones gestacionales a través de mecanismos de hipercoagulabilidad y trombosis placentaria, amplió rápidamente la indicación del estudio de la trombofilia hereditaria a mujeres con estos eventos, a pesar de que su asociación es modesta o no significativa<sup>(13,19-23)</sup>. Este tema está vigente en la actualidad y se ha creado un concepto, tanto entre algunos profesionales médicos como en la población general, de que dicho estudio debe formar parte de la rutina de la mujer en edad fértil en búsqueda de un embarazo.

### Genética y reproducción

En la actualidad la eficacia de la tecnología genómica permite detectar embriones anormales que, de otra manera, podrían aparentar ser morfológicamente normales<sup>(6-9)</sup>. El entender la etiología de la pérdida reproductiva permite aliviar el sentimiento de culpa

o de responsabilidad en la mujer que se encuentra bajo tratamiento por problemas de fertilidad. Cuándo y qué procedimiento es el indicado es terreno de la medicina reproductiva y no de la hematología. No hay tratamiento que pueda superar al embrión aneuploide. Los errores cromosómicos, las aneuploidías en los embriones humanos son la mayor causa de fallos en las técnicas de reproducción asistida, abortos, muertes fetales e infertilidad. Las nuevas tecnologías permiten detectar estas alteraciones<sup>(24-27)</sup>.

### Genética, sociedad y políticas de salud

A partir del siglo XX y aún más en el actual, los avances tecnológicos son muchas veces tomados por la sociedad para resolver temas de la vida cotidiana, como herramienta de campaña política o para aumentar la popularidad en los medios de difusión masivos como Facebook, Internet, foros de pacientes, televisión etc.

Esto ha sucedido en la Argentina con la trombofilia hereditaria y su potencial asociación con los abortos, fallos de implantación y otras complicaciones gestacionales. En nuestro medio, a través de una ley<sup>(28)</sup> y por decisiones políticas, se decidió exigir la realización de estudios genéticos de trombofilia sin indicaciones clínicas claramente establecidas, desoyendo las verdades sobre la información actual existente sobre estas pruebas y su valor como causa de abortos o fallos de implantación<sup>(13,19-23)</sup>.

Parte de la población a la cual va dirigida esta ley es la pareja infértil, la cual, tal como lo describe Evers J<sup>(29)</sup> en su editorial, pertenece a un grupo vulnerable que va a hacer cualquier cosa para lograr un embarazo y, dice el mismo autor, no debería ser explotada<sup>(29,30)</sup>.

### Comentarios finales

En 1999 Kupfermic y col.<sup>(26)</sup> describieron un incremento en la trombofilia genética en mujeres con complicaciones obstétricas. Su hipótesis de estudio fue que, dado que estas trombofilias genéticas se encontraban presentes en pacientes con predisposición a trombosis, las mismas podrían ser un factor de riesgo para padecer también complicaciones obstétricas. Encontraron un aumento significativo de trombofilia genética en las mujeres con complicaciones gestacionales en relación con el grupo normal, lo que los llevo a sugerir su estudio como factor de riesgo. Sin embargo estudios de cohorte prospec-

tivos posteriores no confirmaron este hallazgo.

Los estudios observacionales no pueden nunca comprobar una relación causal entre dos factores, como mucho pueden establecer una asociación y proveer información para el diseño de futuros estudios experimentales internacionales. Claude Bernard dijo: *“La observación muestra, la intervención enseña”*<sup>(27)</sup>.

¿Qué dirían hoy Watson y Crick y muchos otros que han dedicado su vida al estudio de la genética aplicada a resolver o explicar enfermedades en el ser humano, sobre esta utilización inadecuada de varios polimorfismos y de la trombofilia hereditaria con la finalidad de atribuirles ser la causa principal de las complicaciones reproductivas como el aborto temprano o la falla en implantación, cuando en forma acelerada la misma genética nos está aportando un mensaje diferente sobre cuál es la causa real?<sup>(20-27)</sup>

Para finalizar, la historia del descubrimiento de la doble hélice ha superado todas las expectativas de aquellos años. Está entre los descubrimientos más importantes de la historia. El uso responsable de los conocimientos obtenidos gracias a los avances de la genética molecular está a cargo de cada uno de nosotros y es un desafío diario que va más allá de lo científico.

### Agradecimientos

El autor agradece a Eugenia M. Ravenna por revisar la publicación y hacer las correcciones de estilo y gramaticales.

### Declaración de conflictos de intereses

La autora declara no poseer conflictos de intereses.

### Bibliografía

1. Watson J, Crick F. Molecular structure of nucleic acids. *Nature*. 1953; 171:737-738.
2. Watson J, Crick F. Genetical implications of the structure of deoxyribonucleic acid. *Nature*. 1953; 171:738-739.
3. Landmark Articles. *JAMA*. 1993; 269:1966-1967.
4. Editorials: Celebrating 40 years of the double helix. From a theory of biology to the care of patients. *JAMA*. 1993; 269:1993-1994.
5. Maddox B. The double helix and the “wronged heroin”. *Nature*. 2003; 421:407-408.

6. Stephenson MD, Awartani KA, Robinson WP. Cytogenetic analysis of miscarriages from couples with recurrent miscarriages: a case control study. *Hum Reprod.* 2002; 17:446-451.
7. Ogasawara MS, Ozaki Y, Suzumori N. Poor prognosis of recurrent aborters with either maternal or paternal reciprocal translocation. *Fertil Steril.* 2004;81:367-373.
8. Ogasawara MS, Ozaki Y, Suzumori N. Management of recurrent miscarriage. *J Obstet Gynecol Res.* 2014; 40:1174-1179.
9. Futch T, Spinosa J, Bhatt S et al. Initial clinical laboratory experience in noninvasive prenatal testing for fetal aneuploidy from maternal plasma DNA samples. *Prenatal Diagnosis.* 2013; 33:569-574.
10. Briet E, Engesser L, Brommer EJ. Regulation of blood coagulation and thrombosis. *Haemostasis.* 1985; 15(4):228-32.
11. Grand B. Yo Opino: Complicaciones gestacionales y trombofilia. *Hematología.* 2016; 20:70-98.
12. Egeberg O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Throm Diath Haemorrh.* 1965; 13:516-530.
13. Middeldorp S. Inherited thrombophilia: a double-edged sword. *Hematology.* 2016; 1-9.
14. van Ommen C H, Middeldorp S. Thrombophilia in childhood: to test or not to test. *Semin Thromb Hemost.* 2011; 37(7):794-801.
15. Reich L, Bower M and Key N. Role of the geneticist in testing and counseling for inherited thrombophilia. *Genetics in Medicine.* 2003; 5:133-143.
16. Stevens S et al. Guidelines for the evaluation and treatment of hereditary thrombophilia and acquired thrombophilia. *J Thromb Thrombolysis.* 2016; 41:154-164.
17. Baglin T, Gray E, Greaves M et al. Clinical guidelines for testing for hereditary thrombophilia. *BJH.* 2010; 149:209-220.
18. Preston FE, Rosendal FR, Walker ID et al. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet.* 1996; 348:913-16.
19. Silver R, Saade G, Thorsten V et al. Factor V Leiden, prothrombin G20210A, and methylene tetrahydrofolate reductase mutations and stillbirth: the Stillbirth Collaborative Research Network. *Am J Obstet Gynecol.* 2016; 215:468.e1-17.
20. ACMG Practice Guideline: Lack of evidence for MTHFR polymorphism testing. *Genet Med.* 2013; 15(2):153-6.
21. Genetic and Molecular Diagnostic Testing, Genetic Testing, Policy No. 20. 2017.
22. Genetic Testing for Inherited Thrombophilia, Medical Policy Manual, Genetic Testing, Policy No. 47. 2017.
23. Genetic Testing for Methionine Metabolism Enzymes, including *MTHFR*, for Indications Other than Thrombophilia, Genetic Testing, Policy No. 65. 2017.
24. Wang Y, Cheng Q, Meng L, Luo Ch, Hu H et al. Clinical application of SNP array analysis in first-trimester pregnancy loss: a prospective study. *Clin Genet.* 2017 Jun;91(6):849-858.
25. Qiao Y, Wen J, Tang F et al. Whole exome sequencing in recurrent early pregnancy loss. *Molecular Human Reproduction.* 2016; 22: 364-372.
26. Minasi MM, Fiorentino F, Ruberti R. et al. Genetic diseases and aneuploidies can be detected with a single blastocyst biopsy: a successful clinical approach. *Hum Reprod.* 2017 Jun 12:1-8.
27. Precision Medicine in Gynecology and Obstetrics. Edited by Ikuo Konishi.
28. Grupo Cooperativo Argentino de Hemostasia y Trombosis: Ley de Trombophilia. *Hematología.* 2016; 20:53-69.
29. Evers JLH. Observations shows, intervention teaches- Claude Bernard. *Hum Reprod.* 2015; 30:1005.
30. Nap AW, Evers JLH. Couples with infertility belong to a vulnerable group, they should not be exploited. *Hum Reprod.* 2007; 22:3262-3263.
31. Kupferminc M, Eldor A, Steinman N et al. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Eng J Med.* 1999; 340:1-11.