HISTORIA DE LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON

Las poblaciones genéticamente aisladas, o "aislamientos genéticos", han demostrado ser inmensamente útiles para identificar y comprender la genética evolutiva de las mutaciones que subyacen a las enfermedades de transmisión hereditarias (Arcos-Burgos & Muenke, 2002), ya que la distribución de las frecuencias de los genes y genotipos está generalmente confinada o asociada a una zona geográfica restringida concreta (Tishkoff & Kidd, 2004) o sigue la transmisión desde un linaje ancestral en pedigríes que pueden ser delineados en el tiempo y el espacio (Lynn B Jorde & Wooding, 2004).

Malecot introdujo el concepto de parentesco biológico como el concepto básico de cómo los genes se ordenan en individuos pertenecientes a pedigríes multigeneracionales (varias generaciones) y extendidos (presencia de múltiples y nuevos fundadores externos) que exhiben diferentes patrones de apareamiento y, cuando están aislados (entrada restringida de nuevos genes por individuos

migrantes de clados externos), construyen patrones específicos de endogamia (Kristiansson et al., 2008; O'Brien et al., 1988; Rudan et al., 2003), por lo que la definición de la composición genética de la población es crucial para entender cómo las mutaciones únicas introducidas por los individuos fundadores se volvieron altamente prevalentes y juegan un papel importante como causa final de una enfermedad hereditaria particular (Al-Eitan et al., 2020; Bourgain & Génin, 2005; Heutink & Oostra, 2002).

La existencia de mutaciones fundadoras de enfermedades neurodegenerativas hereditarias raras, se ha descrito en muchas comunidades con tamaños que van desde pequeños aislamientos endogámicos hasta poblaciones mucho más grandes fundadas por unos pocos miles de individuos y sujetas a: 1) periodos variables de aislamiento geográfico, 2) endogamia reforzada socialmente y 3) efectos diferenciales de la selección natural que afectan a las distribuciones de las frecuencias alélicas y genotípicas que conducen a la estratificación de la población (diferenciación genética) (Bamshad & Wooding, 2003; Jorde et al., 2000; Olson et al., 2005).

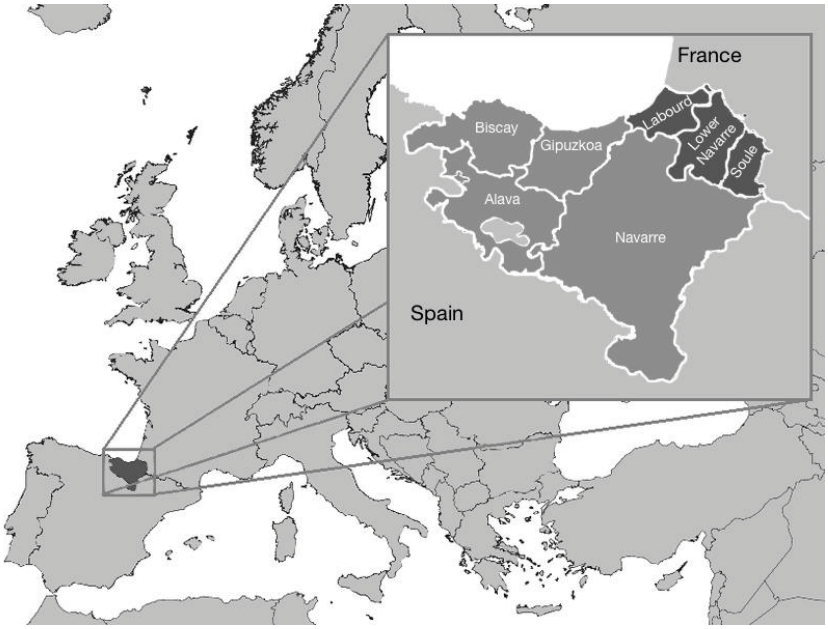
Las investigaciones históricas identificaron los registros originales del territorio de Juan de Acosta, que datan de 1533 cuando el conquistador español, don Pedro de Heredia, realizó su recorrido por la costa de "Tierradentro", albergada en el Caribe y habitada en pequeñas aldeas por las tribus "Mokanás" (actualmente, este territorio es ocupado por los municipios de "Juan de Acosta" y "Piojó"). En cuanto a los orígenes de Juan de Acosta, el continuo proceso de poblamiento desde Cartagena tuvo un hecho importante con la adquisición de las tierras por parte de Vasco Andrés de San Juan, su esposa doña María Lucía Orozco y sus cuatro hijos: María Teresa, María Encarnación, María Antonia y Santiago de San Juan

Orozco mediante una subasta en la Plaza Pública de Cartagena el 29 de abril de 1727. El primer censo, de junio de 1745 contabilizó 3 casas con 21 personas en las que se añaden Javier Molina y Pablo Hernández como yernos de don Andrés De San Juan. Hacia 1777, Juan García Turín realiza el segundo censo: 100 habitantes en 21 casas (Blanco-Barrios, 1983). El crecimiento del territorio parece tener un ritmo ascendente, pero el historiador José Blanco (Blanco, 2011, p.248) llama la atención sobre el hecho de que dos siglos después, en el censo de 1964, seguían existiendo casi las mismas localidades y la concentración de la población en agregaciones o corregimientos asociados al territorio.

ASCENDENCIA VASCA DE JUAN DE ACOSTA

La comunidad vasca se encuentra en la frontera occidental entre Francia y España y se considera como un aislamiento genético muy particular y único con una lengua no indoeuropea (Gorrochategui, 2002; Laayouni et al., 2010). Su llegada hacia América, se remonta a la época colonial española (Baeta et al., 2015), convirtiéndose los países hispanoamericanos en importantes puntos de asentamiento de estos emigrantes. Este proceso de colonización se inició en las costas y poco a poco la población se movilizó hasta llegar al interior de los territorios (Calafell & Bertranpetit, 1994b).

Figura 1. Mapa que muestra la ubicación del territorio vasco en el norte de España y el sur de Francia



Tomado de doi: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0144919.g001

Colombia es considerada como uno de los lugares con mayor concentración de descendientes de vascos en el mundo. En el departamento del Atlántico, existe una población de ascendencia vasca, con apellidos como: Arteta, Curiaga, Molina, Barros y Echeverría, Jimeno, Higgins y Coronell; asemejándose a los apellidos fundacionales (Saloum de Neves Manta et al., 2013). Cabe mencionar que entre 1640 y 1859, el 18,9 % de los residentes en Colombia tenían origen vasco, observado en más de 3.500 apellidos de ese origen. Por la información recogida por las diásporas vascas, se ha podido establecer que entre 1832 y 1907, cien mil personas abandonaron las tierras vasco-francesas, lo cual es preocupante porque la población de la región en ese momento era de 120.000.

ORÍGENES FUNDACIONALES DE LA POBLACIÓN DE JUAN DE ACOSTA EN EL DEPARTAMENTO DEL ATLÁNTICO EN COLOMBIA

En el municipio de Juan de Acosta, ubicado a 40 km al oeste de la ciudad de Barranquilla –capital del departamento del Atlántico– al Norte de Colombia, habita la que se considera la segunda población más grande del mundo afectada por la enfemedad de Huntington (Maestre et al., 2010). Este municipio, que cobija un área de 175 Km^2, y bordea el mar Caribe por el Oeste (Departamento Administrativo Nacional de Estadistica (DANE), 2007), cuenta con 17.777[7] habitantes identificados con el gentilicio de "Costeros (DANE, 2019). Juan de Acosta, se organizó en pequeñas comunidades rurales semiaisladas desde sus inicios; debido a que esta población seguía habitando las mismas 19 localidades, con poca migración y emigración. Se podría decir, que se estratificó por etnias (Risch et al., 2009). Estas comunidades tienen un fuerte sentido de la historia genealógica dada la propiedad de la tierra, el poder político y el valor de los apellidos como indicadores de parentesco (Castilla & Adams, 1996; Liascovich et al., 2001), porque las familias suelen vivir en Juan de Acosta desde el nacimiento hasta la muerte (FUNPEHUJAC, 2004), lo que podría dar paso a patrones de aislamiento genético sin restricciones geográficas, siendo el resultado de factores culturales (es decir, demográficos, lingüísticos, e incluso factores legales que ahora, y en el pasado, limitan y circunscriben la elección de pareja) más que biológicos, ya que la elección del cónyuge no es aleatoria, sino que está dada dentro de la misma población por la ascendencia, la composición ancestral y el grupo étnico (Burrell & Disotell, 2009). En general, en Colombia existe una alta variabilidad interpoblacional, correlacionada con su distinto origen geográfico y sus propias características culturales y religiosas, donde los apellidos no mezclados constituyen elementos útiles para evaluar la presencia de efectos

fundadores (Kandt & Longley, 2018) por su singularidad en cuanto a sus características genéticas (Aguirre et al., 1991; Alonso et al., 2005; Iriondo et al., 2003; Salzano & Sans, 2014).

De ahí la importancia y utilidad de los datos genealógicos (Gerovska et al., 2020), estrategia que ha sido reconocida en varias áreas de la investigación científica (es decir, ciencias históricas, demografía, epidemiología genética y genética de poblaciones) (Gauvin et al., 2015; Larmuseau et al., 2012; Newman et al., 2001; Zaitlen et al., 2013). En efecto, la reconstrucción de genealogías con datos fiables puede revelar información histórica sobre la evolución y estructura de una población (Lopera et al., 1997); evidenciando ciertas particularidades en cuanto a la distribución de las enfermedades hereditarias (es decir, frecuencias inusuales o efectos fundacionales). (Calafell & Bertranpetit, 1994a; Etcheverry, 1945) de tipo mendeliano que podrían tener incidencia en los vascos (Bauduer et al., 2005; Simón-Sánchez et al., 2006).

Un aspecto importante sobre la población vasca es la subestructura interna, es decir, la heterogeneidad genética y cultural de esta población (Bauduer, 2008; Calafell & Bertranpetit, 1994b) que se establece por tres grupos principales: los vascos occidentales, los vascos centrales y los vascos orientales (Sans et al., 2011), de los cuales se han podido establecer mutaciones fundadoras (Zivelin et al., 2002) que aparentemente estaban emparentadas a través de un ancestro común (Paisán-Ruiz et al., 2004; Simón-Sánchez et al., 2006).

LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON EN JUAN DE ACOSTA

Pupo, Rojas, Rodríguez, Batista y Arias (2013) definen la Enfermedad de Huntington (EH) como un trastorno neurodegenerativo, causado

por una mutación de tripletes CAG albergada en el gen HTT (Peng et al., 2018; Pierzynowska et al., 2019) con una penetrancia acumulativa que depende del número de tripletes expandidos y de la edad dando lugar a una pérdida neuronal selectiva en el estriado que se manifiesta clínicamente por síntomas progresivos motores, conductuales-cognitivos y psiquiátricos (Jensen et al., 2018; Pierzynowska et al., 2019) afectando a ambos géneros por igual (Phillips et al., 2008; Snowden, 2017) con una amplia variación en la edad de inicio que evoluciona crónicamente durante años; donde los hijos de los portadores del gen de la EH tienen un 50 % de posibilidades de heredar la enfermedad (Myers, 2004).

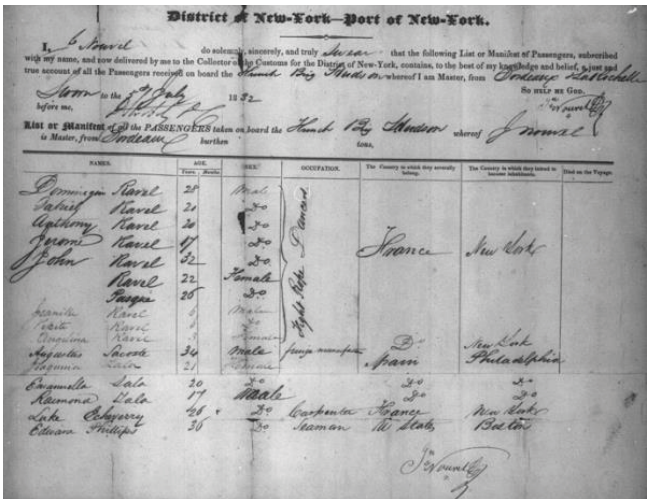
Durante mucho tiempo se ha conocido con el nombre de "Corea de Huntington" debido a que una de las principales características clínicas son los movimientos involuntarios: coreoatetosis. Sin embargo, en la actualidad se ha optado por la denominación de Enfermedad de Huntington, ya que no todos los pacientes afectados presentan corea (Lasprilla, Dorado y Lopera, 2003).

Sobre la prevalencia, existen grandes diferencias relacionadas con la ascendencia, la genética, y la variabilidad geográfica y étnica, con una tasa mucho mayor en las poblaciones de ascendencia europea (Kay et al., 2017).

Algunos investigadores ubican el primer rastro de la EH en Juan de Acosta hacia el año 1790, cuando llegó de Cartagena de Indias, el español Lucas Echeverría (Luc Etcheberry). Este se radicó en Juan de Acosta y estableció una relación con Josefa Arteta, de cuya unión nacieron cuatro hijos, quienes referenciaron que Lucas Echeverría murió disminuido por los efectos de la EH (De Castro & Restrepo, 2015).

Es necesario destacar, que los registros de nacimiento y migración muestran que Luc Etcheberry nació en Garris, Francia, el 15 de noviembre de 1806, de la unión de Pierre Etcheberry y Agne (Anne) Cazet o Cazette. Luc Etcheberry, identificado como Lucas Echeverría llegó aproximadamente hacia 1832 con pasaporte francés a Panamá, y unos diez años después ingresó al norte de Colombia para establecerse en Juan de Acosta. La evidencia, muestra que las fechas de ingreso al país no concuerdan con las fechas de referencia del primer caso de EH en Juan de Acosta.

Figura 2. Ingreso de Lucas Echeverría al puerto de Nueva York



Tomado de: http://www.emigration64.org/2017/05/etcheverria-etcheberry-luc/

A partir de diagnósticos realizados mediante pruebas clínicas observacionales, se pudo establecer en Juan de Acosta entre 1989 y 1991, la prevalencia de enfermedades neurológicas como cefalea, epilepsia, enfermedades vasculares, accidentes cerebrovasculares y otras enfermedades neurológicas, identificando 43 casos de trastornos del movimiento asociados a la EH. Los primeros estudios realizados con pruebas diagnósticas para la Enfermedad

de Huntington en esta población, se aplicaron en 1995 en siete familias, obteniendo una muestra de 49 sujetos de los que 9 eran sintomáticos: 5 mujeres y 4 hombres, con edades comprendidas entre 44 y 72 años (Daza, J., Carbonell, C., 1995; Daza J., Carbonell, C., Brokate A., & Caiaffa H., 1996). Estos estudios continuaron, y hacia finales de 2009 se publicó un informe sobre la EH en el que se afirmaba que 50 habitantes padecían la enfermedad (Linares Gómez Andrea, 2009). En el mismo año, 2009, se confirmaron 7 personas con manifestaciones clínicas de la Enfermedad de Huntington y 157 familiares en riesgo de padecerla de varias poblaciones vecinas (Maestre et al., 2010), y para el año 2015, se estimaron más de 25 familias multigeneracionales afectadas por la EH (Cuevas-Guarnizo, 2014; De Castro & Restrepo, 2015). Estas cifras, muestran la necesidad de aunar esfuerzos académicos, asistenciales y científicos para identificar herramientas de diagnóstico, intervención y atención integral a las personas que padecen la enfermedad; y acrecienta el compromiso investigativo para su comprensión.