

176



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

EL GENOMA HUMANO

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
CIRUJANO DENTISTA

P R E S E N T A

MATÍAS JAVIER PÉREZ GALLARDO PEREDO

DIRECTORA: M.O. BEATRIZ C. ALDAPE BARRIOS

VoBo
[Signature]

276675



MÉXICO, D.F.

2000



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Ahora es el momento de atar los cabos sueltos que fuimos dejando a lo largo de la vida, para así poder emprender una nueva. Llena de experiencias inéditas, nuevas alegrías y momentos novedosos.

Tiempo de añorar lo hermoso y olvidar lo terrible.

Momento cumbre de ver realizados nuestros sueños, nuestros anhelos y lo más importante, compartir ese momento con las personas amadas.

M.P.G.P 1999

A mis padres, a mis hermanos y a mi abuelito quienes verán culminada una etapa más en mi vida.

A la M.O. Beatriz Aldape Barrios, la cual sin su apoyo incondicional y todas las oportunidades brindadas hubiera sido imposible ultimar este ciclo.

Y bueno a todos aquellos, los cuales me veo en la necesidad de no mencionar, ya que son capaces de imaginar su nombre dentro de mi gratitud.

Agradecimientos

Índice

El Genoma Humano

INTRODUCCIÓN.....	1
ANTECEDENTES	2
Introducción al Proyecto Genoma Humano	6
Esfuerzo internacional.....	6
Participación de la UNAM.....	6
Metas del proyecto	7
Avances y nuevas perspectivas del proyecto.	9
CROMOSOMAS HUMANOS	14
Cariotipo.....	14
Genes involucrados en las enfermedades.....	16
IMPLICACIONES ÉTICAS LEGALES Y SOCIALES	42
Metas principales.....	42
APLICACIONES DEL PROYECTO.....	44
CONCLUSIONES	47
GLOSARIO	49
BIBLIOGRAFIA.....	50



INTRODUCCIÓN

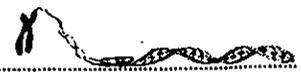
El proyecto del genoma humano es un ambicioso esfuerzo para comprender las instrucciones hereditarias que hace a cada individuo único. Dentro del núcleo de casi cada célula del cuerpo hay un juego de instrucciones genéticas conocido como genoma humano. El cual contiene 23 pares de cromosomas los cuales están compuestos por largas cadenas de ADN.¹⁹

La meta de este proyecto es el encontrar la localización de los más de 100,000 genes y así poder leer el código genético del ser humano. Gracias al descubrimiento de Watson y Crick de que el ADN tiene la forma de una escalera retorcida la famosa doble espiral y cada hilera consiste en cadenas de nucleótidos y a su vez sub-subunidades llamadas bases las cuales son A, T, G y C.

"Éste es el esfuerzo científico organizado más importante que la humanidad haya intentado —dice Francis Collins, director del Proyecto Genoma Humano en los Institutos de Salud en las afueras de Washington, D.C.— Empequeñece el viaje a la Luna".¹¹

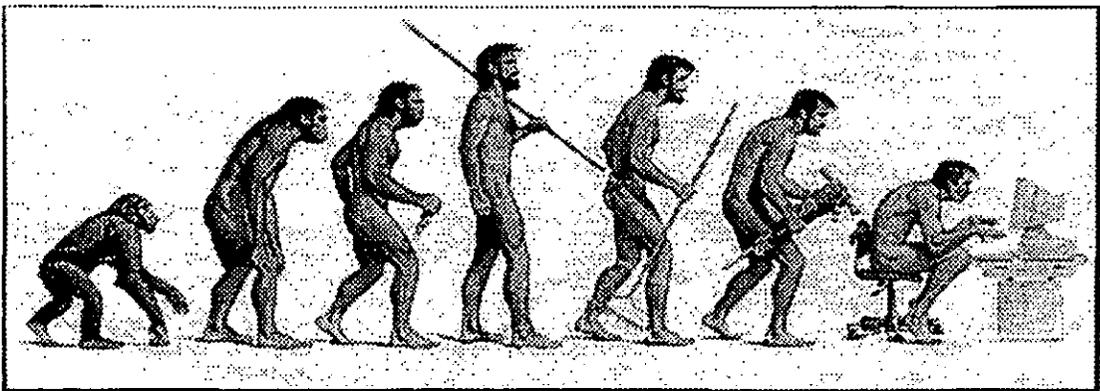
"La gente tiene problemas para entender la verdadera magnitud de este trabajo", dice Craig Venter, director de Celera Genomics de Rockville, Maryland. Según sus cálculos "hay aproximadamente 3,500 millones de letras en el genoma humano. Si fuera un libro y se pudieran leer diez palabras por segundo se necesitarían once años para recitar todo el texto".¹¹

Debido a lo que refieren los científicos es por lo que el proyecto además de ser muy ambicioso, debe de requerir de gente calificada, del desarrollo de tecnología para el almacenamiento y el ordenamiento y un programa en el que se estipulen las implicaciones que pudiera tener el proyecto en relación al ser humano en todas sus cuestiones.



ANTECEDENTES

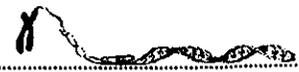
Sin remontarnos al origen del universo y al origen de la vida, y las múltiples teorías que existen, los antepasados ya usaban la biotecnología; término descrito por Karl Ereky en 1919, sin depender de la ingenuidad del hombre, basado simplemente en una de las bases del Método Científico, la observación, construyendo presas hace unos 15 000 años atrás en el paleolítico superior, con el fin de mantener ahí a los peces y que ahí mismo procrearan para evitar la falta de alimento. De la misma manera la fermentación de las frutas, para crear vino o jugos sólo estaba basada en la observación, siendo los sumerios los primeros en elaborar la cerveza hace unos 8 000 años atrás.¹



El ser humano posee esta cualidad, la cual lo ha llevado a descifrar muchas de las interrogantes que día a día se le presentan y que lo mantiene en continua lucha. Aunque este adoptando la misma forma encorvada que pudo haber tenido en alguna época, se puede decir que ha evolucionado.

Cuando el hombre aprendió a cultivar plantas y a domesticar animales, pasando a una vida sedentaria, le nació la inquietud de saber porqué en los animales que criaba había características que a veces se pasaban a la progenie y a veces no. Se sabe que 4000 años a.C. los babilonios grabaron en piedra figuras en las que se representan cabezas de caballos que muestran las diferentes características de los miembros de varias generaciones.

Al momento que los egipcios embalsamaron restos humanos fueron adquiriendo conocimiento de los órganos que integran al ser humano y así fue aumentando su



conocimiento con la simple observación. Revelando de ésta manera en sus papiros unos 2000 años a.C., la forma correcta de las técnicas quirúrgicas.^{1,2}

Así los griegos entre 470 y 320 años a.C. desarrollaron la rotación de cultivos la cual se usa hasta la fecha, con el fin de preservar la fertilidad de la tierra. Y así el hombre aplicaba la biotecnología a su vida cotidiana, realizaba cruza selectivas de animales, con el fin de obtener bestias de carga más resistentes, aunque a veces no obtenía los resultados esperados; ya que, desconocía los mecanismos hereditarios.²

A mediados del siglo II la anatomía antigua alcanzó su nivel más alto con Galeno, medico de origen griego. El cual elaboró teorías sobre las funciones del organismo que fueron aceptadas como un evangelio durante los siguientes 1,500 años.¹

Pero en ese entonces se realizaban pocas disecciones humanas ya que estaban prohibidas por la iglesia, dejando a la ciencia en el oscurantismo total. Y no es hasta el renacimiento como su nombre lo indica, que renace la investigación.

Así en el año de 1590 se desarrolla el primer microscopio, 75 años más tarde Hooke describe las células y en el año de 1675 Leeuwenhoek descubre las bacterias.¹

Charles Darwin en 1859 publica "El Origen de las Especies", en el cual habla de la evolución y la selección natural, el que mejor se adapte al medio ambiente sobrevivirá. Hoy en día se sabe que la displasia ectodérmica hipohidrótica ya había sido descrita por Darwin, como una mutación genética que pasa de generación en generación en los varones, ya que al tener un cromosoma Y, este no puede compensar la mutación del X, a diferencia de las mujeres, que por tener dos X se compensa esta mutación.³

Para el año de 1865 un fraile agustino llamado Gregor Johann Mendel realizó estudios, los cuales, le llevaron años para establecer las **Leyes de la Herencia**. Ahí menciona las características genéticas en la planta del chícharo las cuales desconocía y las llamaba rasgos dominantes y recesivos. Realizó una publicación de otro trabajo de investigación titulado "**Hibridación en Plantas**".

Hasta que Meischer en 1871, describió como nucleína al DNA por encontrarse en el núcleo de las células.



Para el año de 1902, Walter Sutton comparó el comportamiento de los cromosomas con lo que Mendel había llamado factores hereditarios paternos y maternos, concluyendo así que los cromosomas eran los responsables de la herencia.

En el año de 1920 Evans y Long descubrieron la hormona del crecimiento y para el año de 1928 Fleming descubre el primer antibiótico (penicilina).

Durante algún tiempo se pensó que los genes eran de naturaleza proteica debido a la presencia de proteínas en los cromosomas, pero hoy se sabe que son segmentos de ADN, lo cual se logró con las investigaciones de realizadas por F.Griffith en 1928; Avery, Macleod y McCarthy en 1944; y Hershey y Chase en 1952.

Hacia el año de 1933, Thomas Hunt Morgan recibió el primer premio Nobel otorgado a la investigación genética, probando así la teoría propuesta por Sutton (**Teoría Cromosómica de la Herencia**). Los genes antes llamados factores mendelianos, ahora se sabe que se localizan en los cromosomas.

En el año de 1958 Frank Stahl, usando isótopos de nitrógeno, probó la replicación del ADN.

Así continuaron las interrogantes, ¿Cómo están constituidos los cromosomas? ¿De que están constituidos y como están ordenados?

Ya que, la información obtenida no era suficiente, el reto posterior era determinar la estructura del ADN. Entre 1951 y 1969 James Watson y Francis Crick, descubrieron que el ADN consiste en una escalera retorcida, la famosa doble espiral. Las dos hileras de la espiral consisten en cadenas inmensamente largas de subunidades llamadas nucleótidos, la cual fue detectada utilizando la técnica por difracción de rayos X, técnica implementada por el físico Maurice Wilkins y Rosaline Franklin. Estos nucleótidos a su vez contienen subunidades llamadas bases a las que se les refiere con las letras A, T, G y C (adenina, tiamina, guanina y citosina). Estando estas organizadas de determinada manera, por lo que Watson y Crick comenzaron a crear modelos tridimensionales del ADN. Recibiendo así Watson, Crick, Wilkins y Franklin el premio Nobel de Fisiología en 1962. Participando Watson a su vez en la dirección del proyecto el genoma humano.



“En aquel entonces, lo más grande y maravilloso del ADN es que parecía muy simple – declara hoy en día James Watson-. No es que ahora nos desagrade, pero resulta aterrador tratar de imaginarse lo que se puede hacer con tanta complejidad. Mi cerebro no puede con ello.” ¹¹



James Watson y Francis Crick con su modelo de ADN.¹⁸

Así pasó el tiempo y para 1975 se desarrollaron las técnicas de Southern blotting, identificando así secuencias de ADN.

En 1977 se describieron dos procedimientos para determinar la secuencia del ADN, para que en 1980 Walter Gilbert y Fred Sanger recibieran el Premio Nobel por el procedimiento llamado secuenciación dideoxinucleotida, trata de descifrar toda la secuencia del ADN.



Introducción al proyecto "EL Genoma Humano"

El proyecto del genoma humano fue creado para beneficiar a las ciencias médicas con el fin de entender las más de 4000 enfermedades genéticas que afligen a la humanidad, así como, las múltiples enfermedades multifactoriales en las cuales la predisposición genética juega un papel muy importante. Esta tecnología podrá ser aplicada de igual manera en la agricultura y a las ciencias medioambientales. Siendo esto valioso para determinar y evaluar los efectos de la radiación y de los factores ambientales en el material genético. Los avances tecnológicos han permitido vislumbrar este proyecto, gracias a la inversión a largo plazo en la investigación básica por parte del gobierno de los estados unidos, es que, se mantiene a la vanguardia en las ciencias biomédicas.³

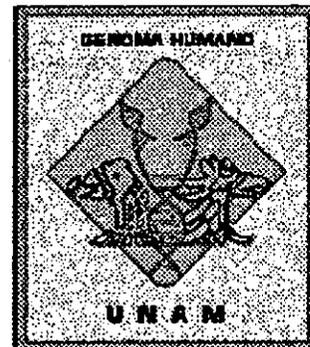
Esfuerzo internacional.

En base a un estudio preliminar y de organización en 1988, el proyecto del genoma humano comenzó oficialmente en octubre de 1990. Estando involucradas dos instituciones norteamericanas, el Departamento de Energía y el Instituto Nacional de Salud, en colaboración con 17 países; Australia, Brasil, Canadá, China, Dinamarca, La Unión Europea, Francia, Alemania, Israel, Italia, Japón, Corea, México, Holanda, Rusia, Suecia y Reino Unido. Cada país representando una región geográfica y un grupo étnico en particular. 1

Participación de la UNAM

El objetivo de este proyecto de investigación es adquirir la capacidad conceptual y metodológica, para entender una enfermedad o un proceso biológico por medio de la identificación, a través del mapeo en el genoma, de los genes responsables. En lo que respecta a México se eligió, por consenso, a la diabetes mellitus no dependiente de insulina, tipo MODY ("*maturity-onset diabetes of the young*"), una enfermedad que por su frecuencia y sus peculiaridades en la población mexicana, así como por tener en estudio un número importante de familias multigeneracionales, constituye

**PROYECTO UNIVERSITARIO
SOBRE EL GENOMA HUMANO**



**PROGRAMA UNIVERSITARIO
DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**



un modelo adecuado para desarrollar las habilidades, experiencia e infraestructura, para efectuar investigación genómica de alta calidad. Por medio de esta investigación multicolaborativa, en la que participarán numerosas dependencias de la UNAM y a la que esperamos que se vayan sumando otras instituciones nacionales de educación superior y salud, por medio del mapeo genético se buscarán los principales genes responsables de la diabetes MODY en la población mexicana.¹⁶

Metas del proyecto.

Para los primeros cinco años del proyecto las metas eran:

- a) Asociar y ordenar el genoma humano.
- b) Asociar y ordenar el genoma de un organismo modelo.
- c) Colección y distribución de los datos obtenidos.
- d) Consideraciones éticas y legales.
- e) Desarrollo tecnológico.
- f) Transferencia de la tecnología.

Dichas metas serían revisadas año con año con el fin de ver el progreso del proyecto.

Metas científicas:

a) Asociar y ordenar el genoma humano.

En los 23 pares de cromosomas, el genoma humano contiene de 50,000 a 100,000 genes. Un cromosoma es heredado por el padre y otro por la madre, y cada uno de estos contiene una larga molécula de ADN. El ADN es una molécula helicoidal, en la cual cada hélice contiene nucleótidos o bases, siendo estas A, T, G, C. Estando estas en relación con la otra hélice y correspondiendo A a T y G a C, y el orden de estas en cada segmento de ADN determina cierta información. Un gen puede tener de 2,000 hasta 2,000,000 de pares de bases, por lo que es necesario hacer un mapeo. El mapa, puede ser genético o físico, el cual se diferencia en los métodos de construcción y en la métrica que es utilizada para determinar la distancia entre los genes. Para ese tiempo solo se había mapeado menos del 2% del total de genes humanos. Secuenciación es el determinar el orden de las bases.⁴



Surgieron las interrogantes de cuál genoma o el de quien sería el secuenciado, pero la respuesta a esta interrogante era que el primer genoma humano que sería secuenciado era de una compuesto de secuencias siendo muchas de estas líneas celulares ya existentes en los laboratorios. Teniendo así una secuencia genérica representativa pero no de ninguna persona en especial y sobre esta hacer las comparaciones.⁴

1. **Mapa genético:** Los mapas genéticos tienen varios usos, como la identificación de los genes y estos asociados a enfermedades genéticas y otras propiedades biológicas. Estudios genéticos familiares para determinar que tan frecuentemente dos rasgos son heredados, encaminó a la producción de mapas genéticos en los cuales la distancia entre los genes es medida en centimorgans. Dos marcadores son 1 centimorgan. Un centimorgan corresponde a una gran distancia física, pero la longitud promedio del genoma es de un millón de pares de bases. El uso de los marcadores, es una técnica indirecta utilizada para rastrear genes en la herencia que aun no se han identificado pero si se sabe su localización.⁵
2. **Mapa físico:** son usados como la base para caracterizar y aislar un gen o un segmento del ADN. Hay dos tipos de mapas, uno determina el orden y el espacio entre marcadores del ADN, lo que vendría siendo un mapa citogenético, pero este no es muy preciso. El otro tipo son los de zonas de restricción de rango largo, el cual determina el orden y la distancia específica entre las zonas de restricción. Pero las técnicas se han ido mejorando hasta llegar a la electroforesis capilar en gel, al PCR (técnica creada por Kary B. Mullis, premio Nobel de química 1993), la inmunofluorescencia, hibridación *in situ*, y análisis de radiación híbrida, los cuales son de gran ayuda para la construcción de mapas. Para esto se creó un sistema STS "sequence-tagged site", un fragmento de ADN que aparentemente es único, para así poder determinar la secuencia.⁵
3. **Secuenciación u ordenamiento:** Determinar la manera más económica de secuenciar el ADN humano ya que hasta esa fecha solo habían descifrado el ADN completo de algunos virus como el del Eipstein Barr.⁵
 - b) **Asociar y ordenar el genoma de un organismo modelo:** Obtener mapas genéticos de bacterias, virus e incluso hasta de un ratón para compararlos con los del genoma humano.⁵
 - c) **Colección y distribución de los datos obtenidos:** Diseñar un programa y una base de datos que pueda soportar la larga escala de organización y el ordenamiento del



- genoma. Desarrollar algoritmos y formulas analíticas para poder entender la información.⁵
- d) **Consideraciones éticas y legales:** que toda la información sea usada de manera responsable y en beneficio de las ciencias médicas, las investigaciones biológicas y la biotecnología.⁵
 - e) **Investigación y entrenamiento.** Independientemente de quienes sean los investigadores que estén involucrados en el proyecto, siempre y cuando estén capacitados se les brindará todo el apoyo.⁵
 - f) **Desarrollo tecnológico:** Brindar automatización, optimización y reducción de costos a la tecnología ya existente, además del apoyo para la nueva tecnología.⁵
 - g) **Transferencia de la tecnología:** Difusión de los avances del proyecto a la comunidad médica por medio de la industria biotecnológica.⁵

Avances y nuevas perspectivas del proyecto.

Gracias a los avances tecnológicos y al esfuerzo herméutico internacional enfocado en el proyecto se cumplieron las metas impuestas en 1990, para el año de 1993, por lo que fue indispensable volver a revisar las metas las cuales se publicaron en la revista Science, dando a conocer a todos los participantes las nuevas ambiciones del proyecto.

Unos de los desarrollos más importante fue la creación de: a) Nuevos tipos de marcadores genéticos, los microsatélites los cuales pueden ser probados mediante PCR. b) Se mejoraron los sistemas de vector para la clonación de fragmentos largos de DNA y nuevas estrategias experimentales y computacionales para congregar estos largos fragmentos, solapando juegos de **contings** (traslapes señalados o establecidos) lo que nos brinda mapas físicos útiles. c) La definición de STS (sequence tagged site) como una unidad común de cartografía física.⁶

La esfera de acción del proyecto realmente es internacional, ya que lo que se logró hasta la fecha es gracias a la colaboración de los diferentes países participantes. Por ejemplo los Estados Unidos e Inglaterra colaboran en la secuenciación genómica del ***Caenorhabditis***



elegans. El Laboratorio Nacional de los Alamos junto con colegas australianos en el desarrollo de mapa físico del cromosoma 16 y en el Laboratorio Nacional Lawrence Livermore en conjunto con científicos japoneses en el mapa físico de alta resolución del cromosoma 21.⁶

Metas Específicas

Mapa genético: Se requieren de técnicas para hacer el mapa más útil y accesible.

Desarrollar técnicas más veloces para obtener el genotipo.

Desarrollo de marcadores de uso simple.

Desarrollo de nuevas técnicas de cartografía.

Mapa físico:

Se espera tener un mapa físico STS en los próximos 3 años con una resolución de 100 kilobases entre cada marcador, aunque este no fuera suficiente para el ordenamiento del DNA ni para encontrar genes.⁶

Ordenamiento del DNA:

Lograr el ordenamiento de 80 megabases para el año de 1998 y completar la secuencia de los organismos modelo.⁶

Identificación del gen:

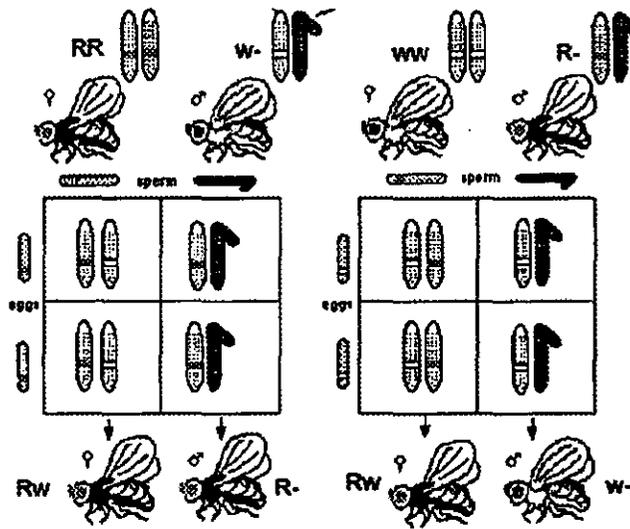
Es algo implícito en proyecto, la identificación de los genes humanos y de los organismos modelo habiendo de desarrollar métodos más eficientes para su identificación. Esto con el fin de que los mapas físicos y las secuencias de ADN sean de gran utilidad ya que juegan un papel muy importante en el proceso salud enfermedad.⁶

Desarrollo tecnológico:

Se tendrá que hacer en todo lo posible para disminuir costos y aumentar la velocidad de la secuenciación del genoma humano.⁶

Organismos modelo:

Hasta esta fecha había un gran avance en el mapa genético del ratón, del *Drosophilla melanogaster*, como de *E. coli*, *S. cerevisiae* y *C. elegans*. Pretendiendo terminar el mapa STS del ratón en 300 Kb de resolución, teniendo así segmentos seleccionados del ADN del ratón de alto interés biológico correspondientes al ADN humano.⁶



Concluyendo así que todavía había muchos retos por a vencer. Expresando de esta manera sus proyectos y sus metas a corto y a largo plazo, tratando de que estas fueran cumplidas para septiembre de 1998. Determinado así la gran homología de los organismos modelo. El proyecto del genoma ya tiene un gran impacto sobre las investigaciones biomédicas, ya que han logrado aislar un número de genes importantes relacionados con determinadas enfermedades como la enfermedad de Huntington, la esclerosis amiotrófica lateral, la neurofibromatosis tipo 1 y 2, la distrofia miotónica, y el síndrome del cromosoma X frágil. También genes para la predisposición del cáncer de mama y de colon, hipertensión, diabetes y enfermedad de Alzheimer.⁶

Así para el año de 1998 fue publicado de igual manera en la revista Science el nuevo plan el cual deberá culminar en el 2003, cumpliendo las metas ya establecidas y expandiendo el proyecto del genoma humano a las variaciones genéticas y al análisis funcional del genoma.

En la tabla 1 se muestra un análisis comparativo y cuantitativo de las metas desarrolladas en 1993 y algunas características de las nuevas metas para el 2003.

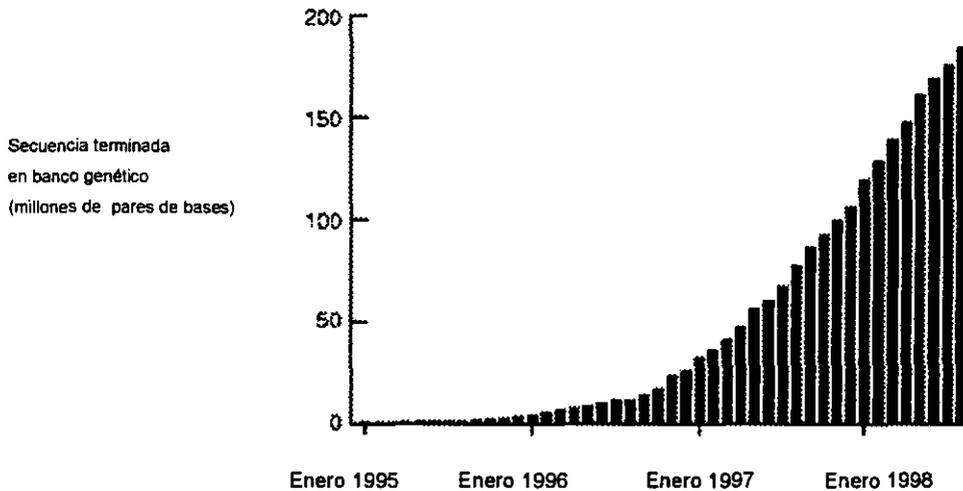


Tabla 1. Análisis comparativo de las metas de 1993 hasta 1998.⁶

Area	Metas 1993-1998	Hasta octubre de 1998	Metas 1998-2003
Mapa genético	2 a 5 cM (centimorgans) de resolución.	1cM mapa publicado en septiembre 1994.	Completario
Mapa físico	Mapear 30,000 STSs	52,000 STSs mapeados	Completario
Secuencia del DNA	Completar 80Mb de todos los organismos para 1998.	180 Mb humanos y además 111Mb no humanos.	Terminar 1/3 de la secuencia humana para finales del 2001 y completarla para el 2003.
Secuencia tecnológica	Tecnologías innovadoras.	90Mb/ 1 año / costo de \$0.50 por base. Electroforesis capilar aceptada. Microfabricación factible.	Integrar y automatizar para el archivo de 500 Mb/ 1 año/ costo de ≤\$0.25por base. Mantener innovaciones.
Variación Secuencial en el humano	No era una meta.		Mapear 100,000 SNPs Desarrollar tecnología.
Identificación del gen	Desarrolla tecnología.	Se mapearon 30,000 ESTs.	Completar el DNA
Análisis funcional	No era una meta.		Desarrollar tecnología para las escalas genómicas.
Organismos modelo	Secuencias completadas E.coli Levadura C. elegans Drosophila en proceso Mapa del ratón 10,000 STSs	Publicado sept. 1997 Abril de 1996 80% 9% Mapeados 12,000 STSs	Completario dic. 1998 Sequenciarlo para 2002 Desarrollar recursos genómicos extensos, dejar bases para terminar la secuencia antes del 2005.



Así el proveer a la comunidad medica y a todos los centros de investigación, una secuencia genómica de alta calidad sigue siendo una de las primordiales metas del proyecto. Es muy ambiciosa la meta ya que el avance es poco alrededor del 6% como se muestra en la figura 2.⁶



La variación en la secuencia genómica no era una de las metas para el plan anterior pero lo es ahora debido a que es una propiedad fundamental de todos los genomas. Cualquiera de los dos genomas haploides humanos muestran múltiples zonas de y tipos de polimorfismo. Las más comunes son las diferencias en un par de base o también llamadas polimorfismo de nucleótido individual SNPs o snips (single- nucleotide polymorphisms). Así cuando dos genomas haploides son comparados ocurre en promedio una variación de este tipo por cada kilobase. El identificar variantes comunes en determinadas regiones, utilizando marcadores determinará la enfermedad que pudiera presentarse. Se pretende crear por lo menos 100,000 SNPs a intervalos de 30,000 nucleótidos, pero el estudio deberá estar basado en la cantidad de SNPs para cada población en específico.⁶

El estudio de un organismo brinda información importante con respecto a los otros ya que todos los organismos provienen de una evolución común. Por lo que culminar la secuencia de los organismos modelo restantes es prioritario, ya que, en base a la comparación de estos con el genoma se podrán descifrar muchas de las interrogantes.



CROMOSOMAS HUMANOS

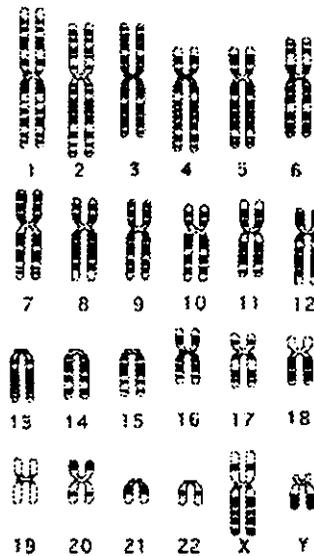
Cariotipo

Los mapas citogenéticos nos muestran en el cariotipo un estudio clínico el cual permite a los científicos determinar algunas alteraciones cromosómicas. El cariotipo muestra los cromosomas de cada célula acomodados en pares y de acuerdo al tamaño.¹⁴

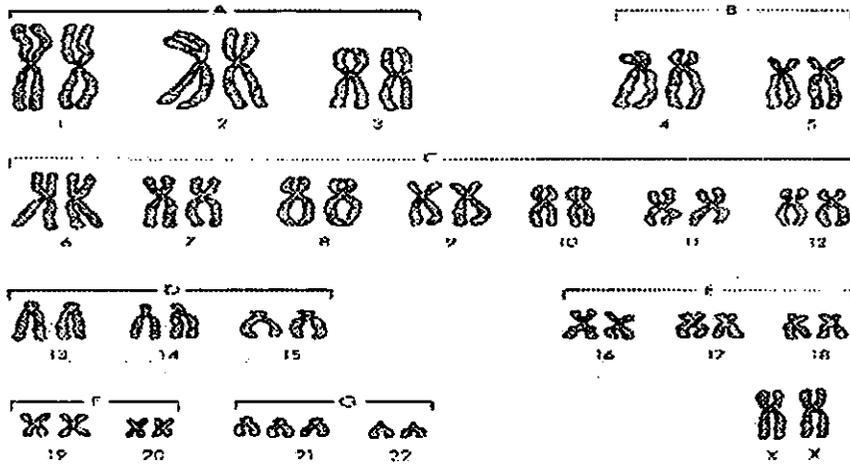
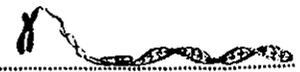
El ser humano consta de 22 pares de autosómicos y 1 par de cromosomas sexuales, "XY" en el Hombre y "XX" en la mujer.¹⁴

Es un método sencillo de evaluar los cromosomas, detectando enfermedades o malformaciones, por el resultado directo de la delección, la duplicación o la ausencia de un cromosoma.¹⁴

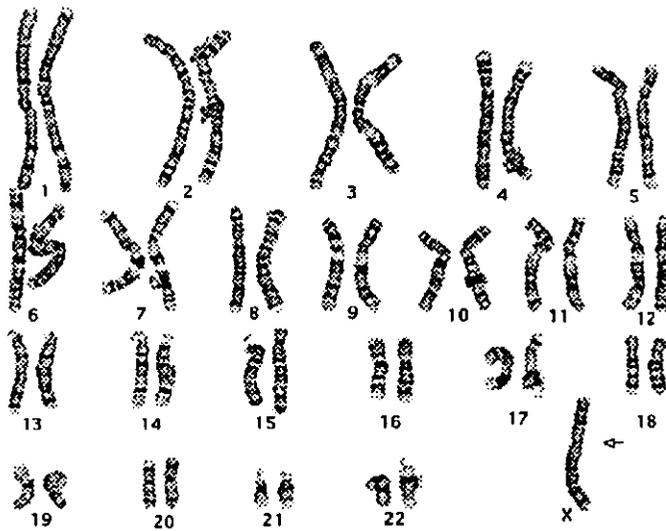
A continuación se muestran un cariotipo normal y dos cariotipos con alteración uno con síndrome de Turner y otro con síndrome de Down. Aunque estos mapas no son los más exactos son de gran utilidad.



Mapa citogenético de los cromosomas humanos de acuerdo a la clasificación de Paris de 1971.²



Síndrome de Down

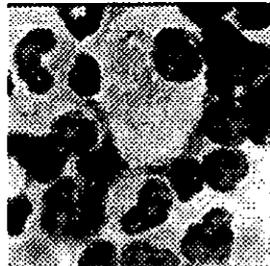
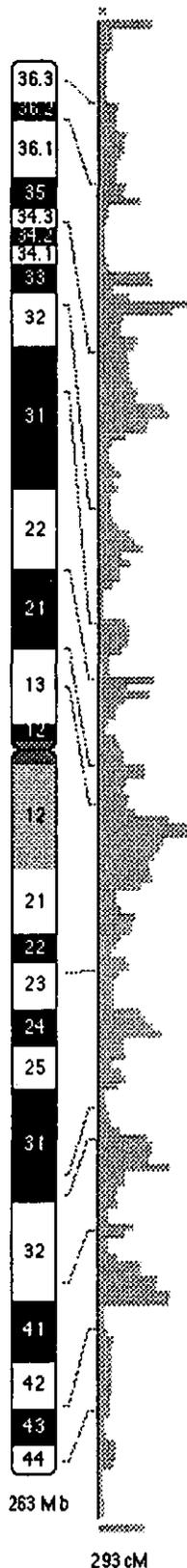


Síndrome de Turner



Cromosomas y los genes que determinan algunas enfermedades.

Cromosoma 1

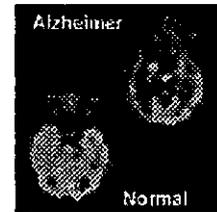


Institute, La Jolla, CA, USA.

GBA. En el mal de Gaucher, un trastorno metabólico de los lípidos, la enzima que sintetiza este gen es incapaz de metabolizar los glucocerebrosidos, que se acumulan en las células. IMAGEN : E. Beutler, Scripps Research

AD4. Escaner de los cerebros de dos personas ancianas, una sana y otra con la enfermedad de Alzheimer.

IMAGEN : Keith Johnson, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA, USA



HPC1. Un gen anómalo situado en el brazo largo de este cromosoma predispone a padecer cáncer de próstata, el tumor maligno más frecuente en el varón.

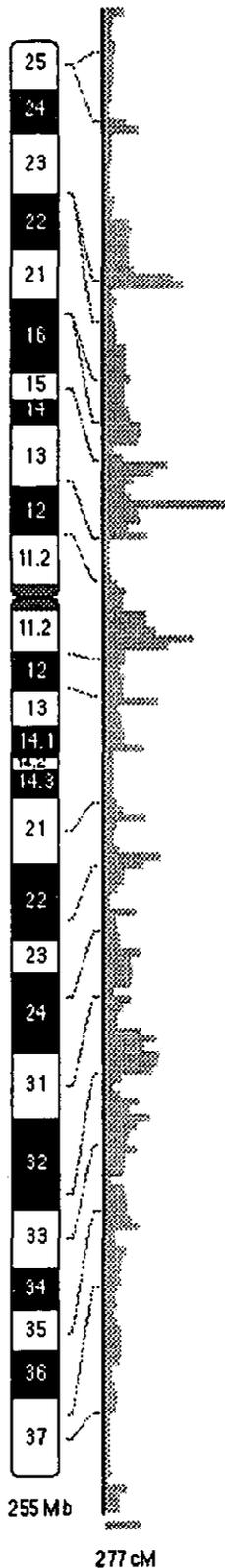
PPT. Lipofuscinosis cerosa neuronal tipo I infantil. Microcefalia.

GAA. Enfermedad por almacenamiento de glicógeno tipo II. Lengua larga.

ALPL. Hipofosfatasa alcalina infantil. Craneostenosis y microcefalia.

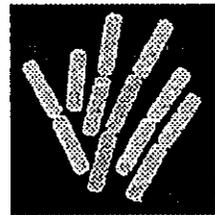
STGD1. Stargardt-1, . Degeneración macular y retinitis pigmentosa.

GLC1A. Glaucoma. Pupilas color verdoso, atrofia de la papila óptica y ceguera.^{9,1}



Cromosoma 2

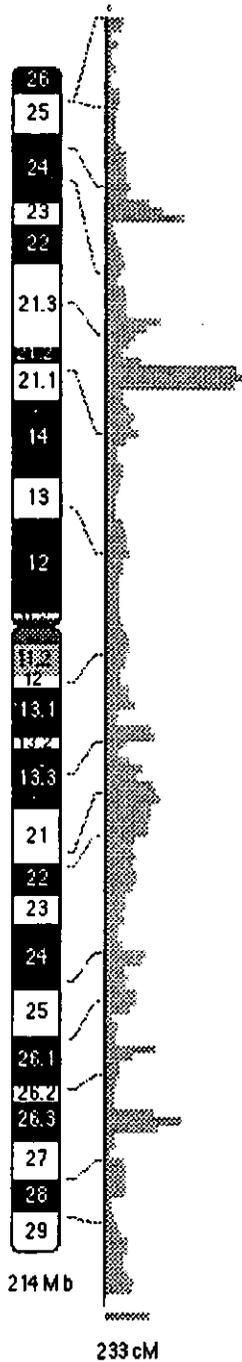
MSH2. Gen supresor de tumores que aparece mutando en algunas familias con cáncer de colon. Este es homólogo de uno que interviene en la reparación de ADN en las bacterias.



PAX3. Esta implicado en la aparición del síndrome de Waardenburg tipo I y III, que se caracteriza por la aparición de sordera y alteraciones pigmentarias, como es el color diferente de los ojos. Facies y perfil plano, hipertelorismo, nariz hipoplásica, labio o paladar hendido.

FSHR. Su alteración provoca la disgenesia hipergonadotrófica de los ovarios, una rara patología que conduce a la esterilidad a una de cada 8 300 mujeres.

COL1A1 o COL1A2. Síndrome de Ehlers-Danlos tipo VII. Maxilar angosto, mandíbula pequeña, hipodoncia y microdoncia.^{9,17}



Cromosoma 3

VHL. Esta implicado en la génesis del hemangioblastoma (imagen microscópica) tumor del cerebelo característico de los pacientes con la enfermedad de Hippel-Lindau. Ésta se manifiesta por el crecimiento anormal de los vasos sanguíneos de la retina, ciertas áreas del cerebro y la espina dorsal.

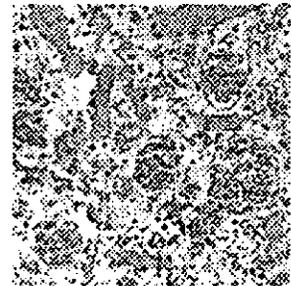


IMAGEN: Kevin Roth and Robert Schmidt, Washington University, St. Louis, MO, USA



SCLC1. La delección o pérdida de este gen supresor de tumores se asocia con un tipo de cáncer de pulmón. Tomografía computarizada de pulmón.

IMAGEN: Pat Connelly, Miami Valley Hospital, Dayton, OH, USA

MLH1. Al igual que el MSH2, este funciona como un supresor de tumores de colon no formadores de pólipos. Homólogo con la levadura.

COL7A1. Epidemolisis bulosa distrófica. Hipoplasia del esmalte y bulas.

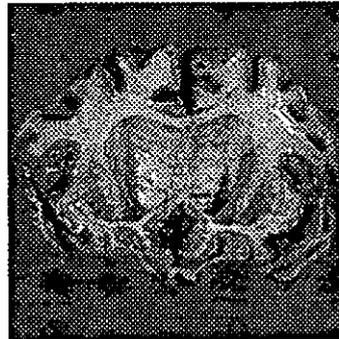
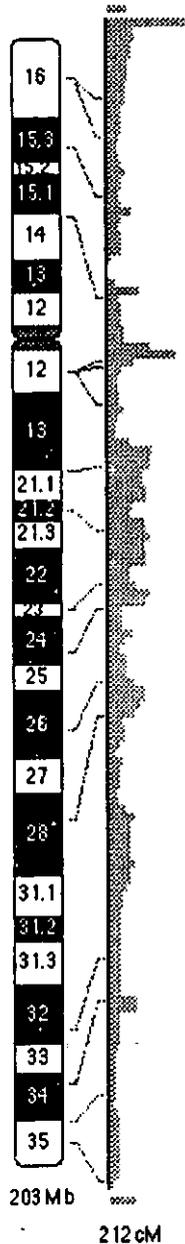
GLB1. Gangliosidosis generalizada tipo I. Agrandamiento gingival.

PTHR. Condrodisplasia metafisial. Esclerosis de la base del cráneo, suturas craneales amplias, hiperplasia frontonasal, micrognasia y arco palatino pronunciado.

MITF. Síndrome de Waardenburg tipo IIA. Labio paladar hendido y sordera.^{9,17}



Cromosoma 4



HD. Implicado en la corea de Huntington, un desorden neurodegenerativo que causa movimientos involuntarios y un deterioro intelectual progresivo.

IMAGEN: Kevin Roth and Robert Schmidt, Washington University, St. Louis, MO, USA



EVC. Síndrome Ellis-van Creveld. Presenta seis dedos en cada mano y enanismo.

IMAGEN: Clement D. Erhardt, Jr., Baltimore, MD, USA

FGFR3. Acondrodisplasia. Hipoplasia del tercio medio de la cara.

AGU. Aspartilglucosaminuria. Asimetría facial.

FGFR3. Síndrome de Crouzon con acantosis nigricans. Hipoplasia maxilar

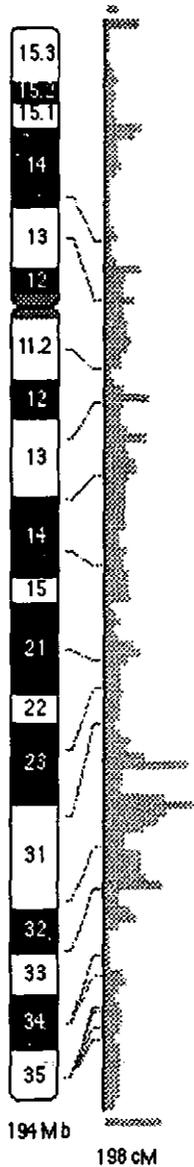
DG11. Dentinogénesis imperfecta-1. Dentina opalescente. Desgaste rápido del esmalte y fracturas.

MSX1. Agenesia dental familiar. Hipodoncia

RIEG. Síndrome de Reiger tipo I. Hipoplasia maxilar, prognatismo leve, labio inferior protruido, microdoncia, hipodoncia y dientes en forma de cono.^{9,17}

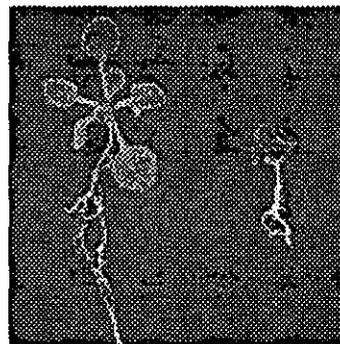
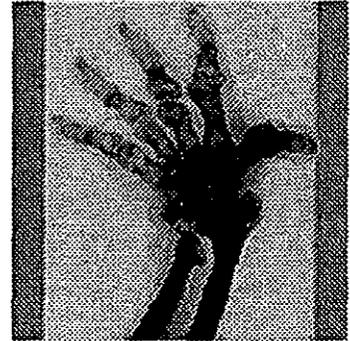


Cromosoma 5



DTD. Displasia distrófica Es una forma de enanismo con el pulgar en posición de auto stop y pie zambo, provocada por el gen que gobierna la síntesis de una proteína transportadora de sulfato.

IMAGEN: Eric Lander, Whitehead Institute, MIT, Cambridge, MA, USA



SRD5A1. Esteroide 5-alfa reductasa, homólogo en el humano, favorecerá el desarrollo de fármacos contra trastornos hormonales, la calvicie, el acné y el hirsutismo.

IMAGEN: J. Chory, The Salk Institute, CA, USA. Reprinted from THE PLANT CELL, by permission.

MSX2. Craneosinostosis tipo II

DTDST. Displasia distrófica. Labio paladar hendido y micrognasia.

APC. Síndrome de Gardner. Osteoma mandibular.

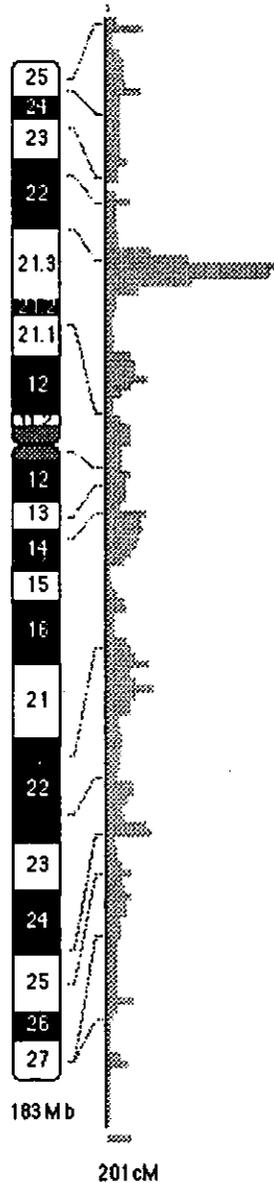
DTDST. Displasia ósea neonatal tipo I. Paladar hendido.

HEXB. Enfermedad de Sandhoff. Macroglia, macrocefalia, facies toscas.

TCOF1. Síndrome de Treacher Collins. (Disostosis mandibulo-facial) Hipoplasia mandibular, maxilar, cigomática y del oído medio y externo. Macrostomía y paladar hendido.^{9,17}

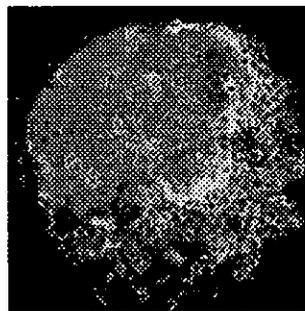
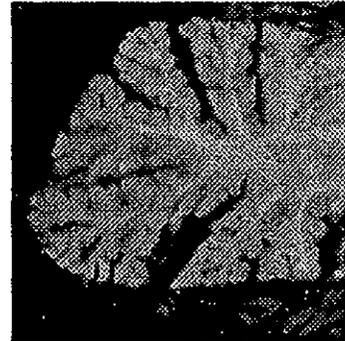


Cromosoma 6



SCA1. La atrofia espino cerebral se manifiesta por una degeneración progresiva del cerebro y de la espina dorsal que desemboca en la pérdida de la coordinación muscular.

IMAGEN: Kevin Roth and Robert Schmidt, Washington University, St. Louis, MO, USA.



IDDM1. Diabetes juvenil. En la que los linfocitos T se infiltran en el páncreas y destruyen las células productoras de insulina.

IMAGEN: A. Cooke and John Todd, Wellcome Trust Center for Human Genetics, Oxford, UK.

CBFA1. Displasia Cleidocraneal. Retardo en la erupción dentaria temporal como permanente y presencia de dientes supernumerarios, hipoplasia del tercio medio de la cara.

COL11A2. Síndrome de Osmed. Nariz en silla de montar y paladar hendido.

Síndrome de Stickler tipo II. Paladar hendido, micrognasia, glosoptosis y algunas anomalías dentales.

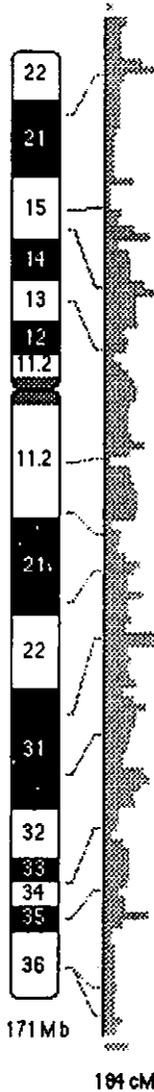
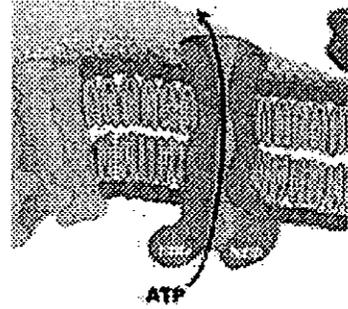
EPM2A. Epilepsia.^{9,17}



Cromosoma 7

CFTR. Este gen dirige la síntesis de la proteína que se ocupa de sacar los iones de cloruro de las células. Este canal es defectuoso en los enfermos con fibrosis quística.

IMAGEN: Q. Alawqati, Columbia University, NY, USA. Adapted by K. Sutliff, SCIENCE.



OBS. La mutación del ratón obeso, sirve de modelo para el estudio de la obesidad humana.

IMAGEN: Jeff Friedman, Rockefeller University, New York, NY, USA. Reprinted from SCIENCE.

COL1A1 or COL1A2. Síndrome de Ehlers-Danlos type VII. Maxila angosta, mandíbula pequeña, puede haber hipodoncia y microdoncia.

Osteogénesis imperfecta tipo I Dentinogénesis imperfecta, hipoplasia pulpar, dientes translúcidos color amarillo o azul grisáceo, retraso en la erupción susceptibilidad a caries posible sordera.

Osteogénesis imperfecta tipo II letal

Osteogénesis imperfecta tipo III

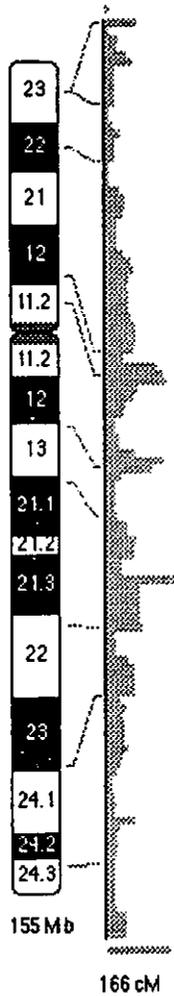
Osteogénesis imperfecta tipo IV

TWIST. Síndrome de Saethre-Chotzen. Craniosintosis, braquicefalia, facies planas, paladar hendido, asimetría craneal y malformación de orejas.

GLI3. Síndrome de Pallister-Hall. Microglosia, micrognasia y paladar hendido.

ELN. Síndrome de Williams-Beuren. Hipoplasia del esmalte e hipodoncia.

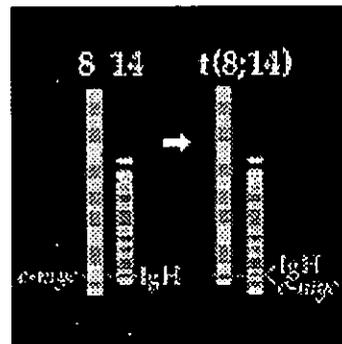
GKC. Diabetes.^{9,17}



Cromosoma 8

WRN. Síndrome de Werner. Patología que se manifiesta en el envejecimiento prematuro y acelerado de los niños.

IMAGEN: William and Wilkens Publishing Co.



MYC.

Oncogén que cuando no opera correctamente propicia la aparición del linfoma de Burkitt, un tipo de cáncer que afecta a los niños africanos entre cuatro y ocho años de edad. Translocación recíproca.

IMAGEN: Gregory Schuler, NCBI, NIH,

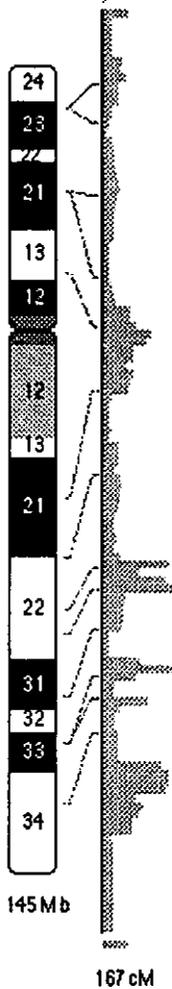
Bethesda, MD, USA.

CRH. Deficiencia en la liberación de la hormona corticotrópica. Presenta dimorfismo facial.

PXMP3. Síndrome de Zellweger 3. Paladar hendido, cara plana y frente ancha.^{9,17}

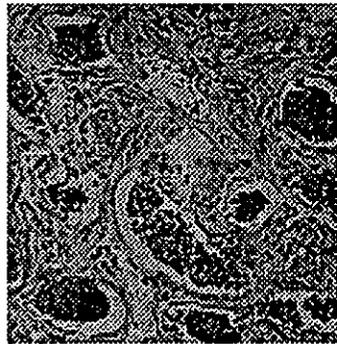
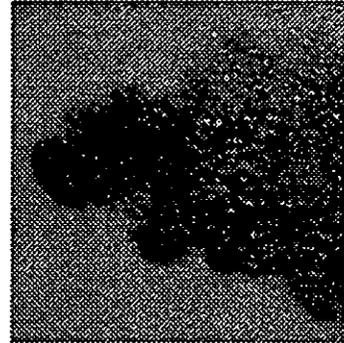


Cromosoma 9



CDKN2. Melanoma maligno. Cáncer de piel asociado a la mutación de un gen supresor de tumores implicado en el control del ciclo celular.

IMAGEN: National Cancer Institute



TSC1. Esclerosis tubular. Sección microscópica de un angiomiolipoma, tumor benigno del hígado.

IMAGEN: Moyra Smith, Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA.

PTC. Síndrome de nevos basocelulares (Síndrome de Gorlin). Macrocefalia, prognatismo ligero, queratoquistes odontogénicos en mandíbula y labio paladar hendido.

FACC. Anemia de Fanconi tipo III. Microcefalia, estrabismos y microoftalmia.

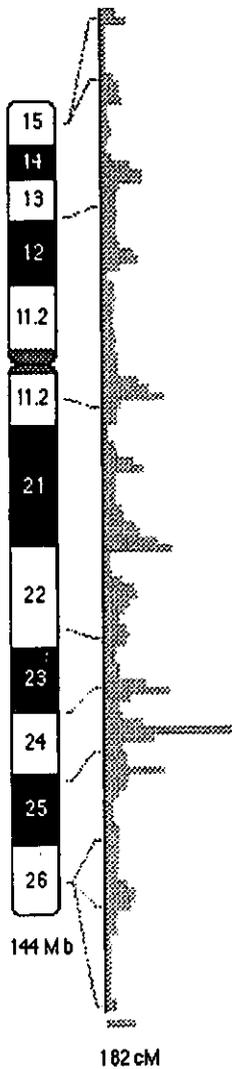
ALDOB. Intolerancia a la fructosa. No habrá caries dental.

X25. Su versión defectuosa causa la ataxia de Friedreich, dolencia neurodegenerativa que afecta al sistema nervioso central y periférico.

FRDA. Ataxia de Friedreich.^{9,17}

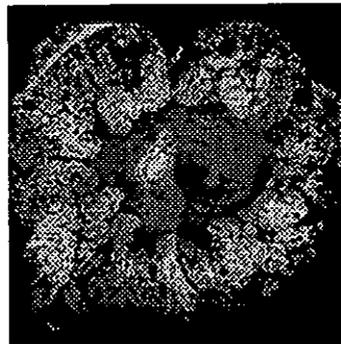
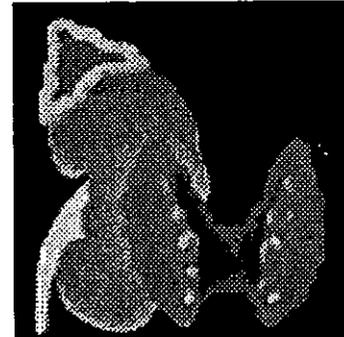


Cromosoma 10



MEN2A. Neoplasia endocrina múltiple tipo II. Desarrollo de tumores en tiroides, parótida y glándulas suprarrenales.

IMAGEN: K. Sutliff, SCIENCE.



OAT. La mutación de este gen crea un déficit severo en la enzima omitina aminotransferasa que deriva en serias lesiones de la retina y la coroides.

IMAGEN: Muriel Kaiser-Kupfer, NEI, NIH, Bethesda, MD, USA and David Valle, Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA.

FGFR2. Síndrome de Apert. Craneosinostosis, fácies planas y paladar angosto y profundo.

Disostosis Craneofacial de Crouzon. Paladar hendido o úvula bífida, labio superior corto, hipoplasia maxilar, prognatismo mandibular relativo.

Síndrome de Jackson-Weiss. Craneosinostosis e hipoplasia de la mitad de la cara.

Síndrome de Pfeiffer. Craneosinostosis ligera y fácies planas.

COL17A1. Epidermolisis bulosa. Formación de bulas por traumatismos ligeros. Hipoplasia dentaria. Caries severa.

RET. Síndrome de neoplasia endocrina múltiple. Carcinoma medular de la tiroides, feocromocitoma de la glándula suprarrenal y neuromas mucosos en labio y lengua generalmente.^{9,17}



Cromosoma 11

LQT1. Gen asociado con la fabricación de un canal proteico para el paso de iones a la célula. En su versión alterada, causa una grave arritmia cardiaca.

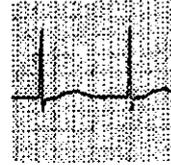
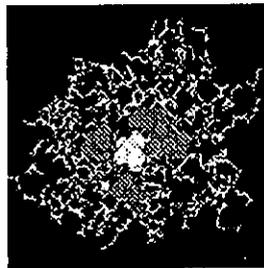
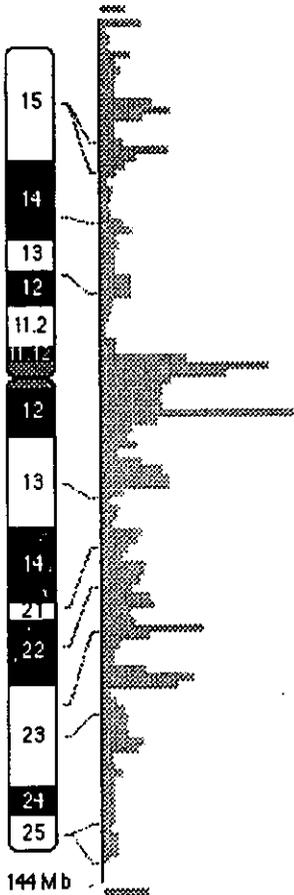


IMAGEN: John T. Cockerham, Georgetown University Medical Center, Washington DC, USA.



HRAS. Se trata de un gen que aparece mutado en muchos tipos de cánceres humanos: pulmón, ovario, colon y páncreas.

IMAGEN: Mark Boguski, NCBI, NIH, Bethesda, MD, USA

ATM. La ataxia telangiectásica es un trastorno genético que afecta a los linfocitos T y B. Se manifiesta antes de los dos años de edad con estos síntomas: degeneración del cerebelo, inmunodeficiencia, hipersensibilidad a las radiaciones y predisposición al cáncer.

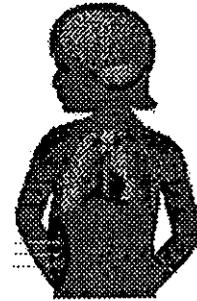
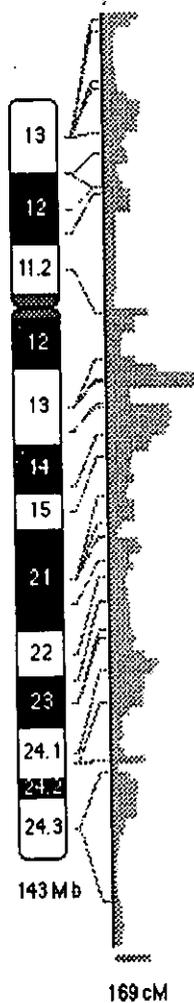


IMAGEN: K. Sutliff, SCIENCE.

CDKN1C. Síndrome de Beckwith-Wiedemann. Macroglosia e hipoplasia parcial de la cara.

MEN1. Neoplasia endócrina múltiple.

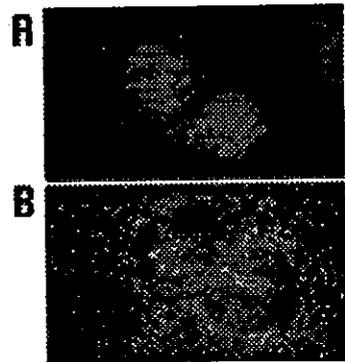
IDDM2. Diabetes.^{9,17}



Cromosoma 12

PXR1. Síndrome de Zellweger. Afecta a los niños y se manifiesta por a reducción o ausencia de peroxisomas, estructuras ricas en enzimas que se hallan en el interior de las células. Hay altos niveles de fierro y cobre, así como alteraciones visuales.

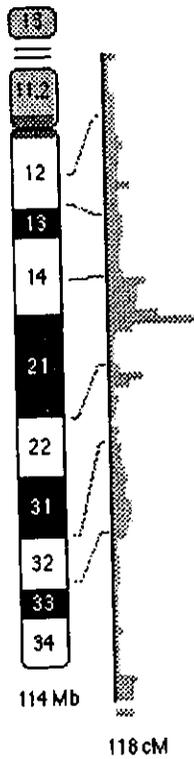
IMAGEN: Nancy Braverman, Gabrielle Dodt, Hugo Moser, Stephen Gould and David Valle from the Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA.



PAH. Millones de neonatos al año son revisados para detectar si sufren fenilcetonuria, deficiencia de la enzima fenilalanina hidroxilasa que desencadena un retraso mental. Microcefalia, paladar hendido ocasional y labio superior delgado.^{9,17}

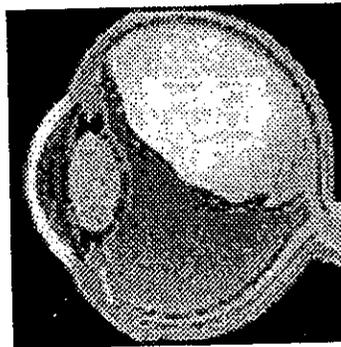
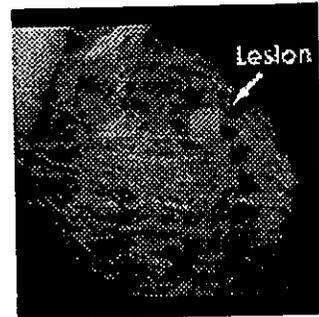


Cromosoma 13



BRCA2. Gen implicado en el cáncer de mama y ovario. Mamografía que muestra el cáncer de mama.

IMAGEN: Pat Connelly, Miami Valley Hospital, Dayton, OH, USA



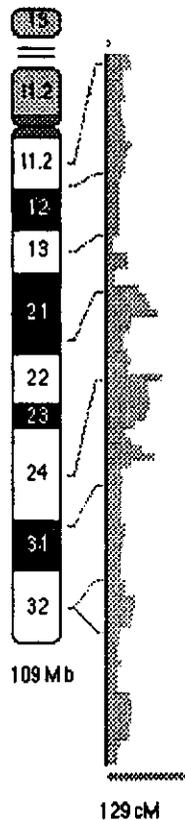
RB1. Tumores infantiles de la retina están asociados con la inactivación de esta secuencia de ADN supresora del retinoblastoma. Puede haber paladar hendido.

IMAGEN: K.Sutliff, SCIENCE

ATP7B. Enfermedad de Wilson. Aumento peligroso en los niveles de cobre en el hígado, el cerebro, las córneas y los ganglios basales del encéfalo.

IMAGEN: Kevin Roth and Robert Schmidt, Washington University, St. Louis, MO, USA
9,17





Cromosoma 14

AD3. En el cerebro con el mal del Alzheimer. Surgen placas seniles o amiloides y ovillos neurofibrilares. Ambas relacionadas con la síntesis de la proteína beta amiloide defectuosa, que es la causante de estas heridas.

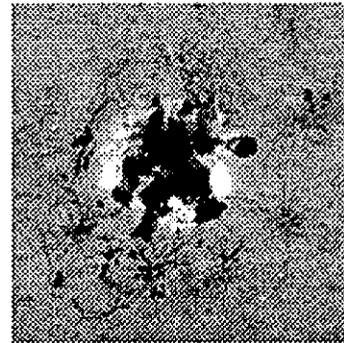
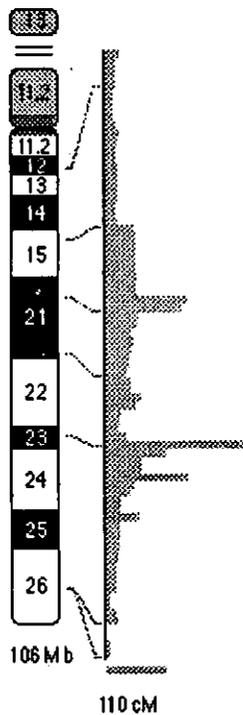


IMAGEN: Patrick McGeer, University of British Columbia, B.C., CANADA.

GALC. Enfermedad de Krabbe. Esclerosis cerebral difusa infantil familiar.^{9,17}



Cromosoma 15



FBN1. Síndrome de Marfan. Personas muy altas, dedos largos desproporcionados, pies planos y luxación del cristalino. Ausencia de fibrina. Paladar ancho y profundo, apiñamiento dental, micrognasia y dolicocefalia.

Síndrome de Shprintzen-Goldberg.

Craneosinostosis, microcefalia, hipoplasia maxilar y mandibular, hipertrofia del paladar blando, paladar hendido, nariz prominente.

IMAGEN: Hal Dietz, Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA.

UBE3A. Síndrome de Angelman. Microcefalia, mandíbula larga, múltiples diastemas, mentón prominente y afilado, aspecto de boca abierta y lengua protruida.

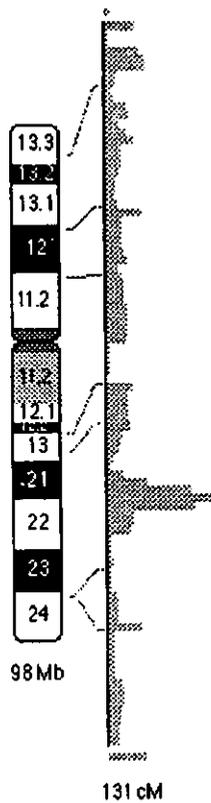
BLM. Síndrome de Bloom. Microcefalia, hipoplasia maxilar ligera, nariz larga, micrognasia y puede existir ausencia de los incisivos laterales.

SNRPN. Síndrome de Prader-Willi. Dimensión craneal bitemporal angosta, labio superior delgado y saliva viscosa.^{9,17}



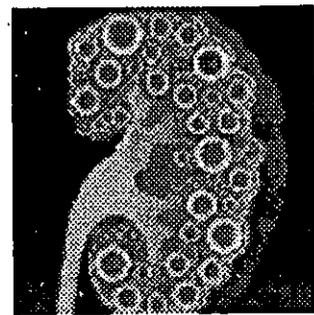


Cromosoma 16



PKD1. Enfermedad poliquística renal del adulto. Aparición de quistes en el riñón, como consecuencia mueren por hipertensión.

IMAGEN: K.Sutliff, SCIENCE.



FACA. Anemia de Fanconi Tipo A. Microcefalia, poptosis de los párpados, estrabismo.

CREBBP. Síndrome de Rubinstein-Taybi. Microcefalia, hipoplasia maxilar, nariz en forma de pico, fisura palpebrales oblicuas, hipertelorismo, labio superior corto y labio inferior torcido.

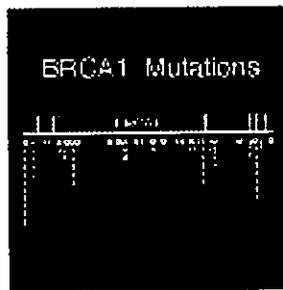
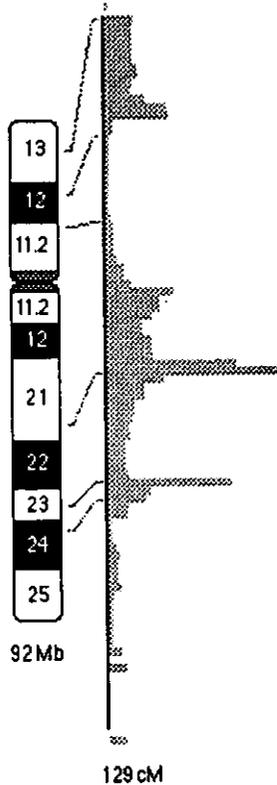
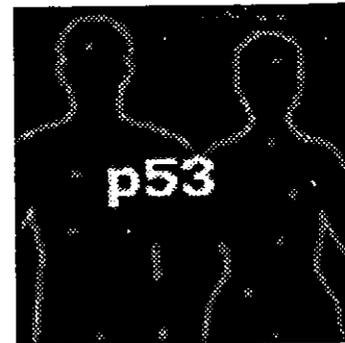
GALNS. Síndrome de Morquio. Mucopolisacridosis tipo IVA. Boca grande, esmalte delgado y dientes espaciados.^{9,17}



Cromosoma 17

TP53. Proteína capaz de detener la división celular e inducir a las células normales a suicidarse. Este gen supresor de tumores aparece implicado en la génesis de diferentes procesos oncológicos.

IMAGEN: K. Sutliff and C. Paber Smith. Reprinted from SCIENCE.



BRCA1. Gen supresor de tumores relacionado con el cáncer de mama y ovario de origen familiar.

IMAGEN: Larry Brody, NCHGR, NIH, Bethesda, MD, USA

SOXP. Displasia Campomeli. Paladar hendido, condrocraqueo pequeño, neurocraqueo largo, micrognasia, retracción de la lengua, malformación de orejas.

COL1A1 o COL1A2. Síndrome de Ehlers-Danlos tipo VII. Maxilar angosto, mandíbula pequeña, hipodoncia y microdoncia ocasional.

Osteogénesis Imperfecta tipo I

Osteogénesis Imperfecta tipo II

Osteogénesis Imperfecta tipo III. Dentinogénesis imperfecta.

Osteogénesis Imperfecta tipo IV

GAA. Enfermedad por almacenamiento de glucógeno tipo II. Lengua larga.

PAFAH. Síndrome de Miller-Dieker Lisencefalia. Hipertelorismo, microcefalia, hundimiento de los huesos temporales, tabique nasal ancho, hipoplasia de la mitad de la cara, micrognasia, erupción tardía y labio superior delgado.^{9,17}



NF1. Neurofibromatosis tipo I. Macrocefalia y displasia del esfenoides.

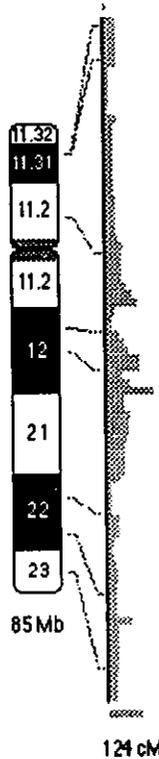
KRT17. Paquioniquia congénita, tipo Jackson-Lawler. Dientes neonatales, pérdida temprana de la segunda dentición y no hay leucoplasia. Engrosamiento anormal de uñas de los dedos.

KRT16. Paquioniquia congénita, tipo Jadassohn-Lewandowsky. Dientes neonatales pérdida temprana de la segunda dentición y hay leucoplasia presente. Engrosamiento anormal de uñas de los dedos.

SCN4A. Parálisis periódica tipo II. Microcefalia.

NF1. Síndrome de Watson. Macrocefalia.

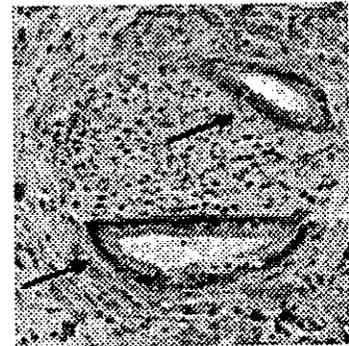
CMT1A. Síndrome de Charcot-Marie-Tooth. Atrofia muscular de tipo mixto. La atrofia del pie produce flexión plantar de los dedos (pie de garra) e incurvación hacia dentro (varoequinismo).^{9,17}



Cromosoma 18

DPC4. La delección o pérdida de este gen desata cánceres en el páncreas de crecimiento muy agresivo.

IMAGEN: R.H. Hruban, Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA. Reprinted from SCIENCE.



BPI. El gen predispone a sufrir la enfermedad bipolar, también llamada psicosis maniaco-depresiva.

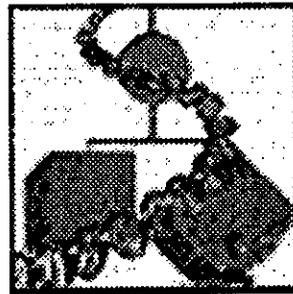
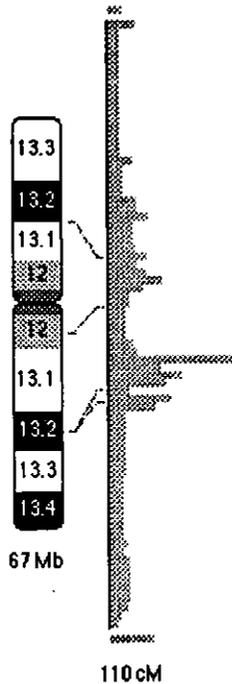
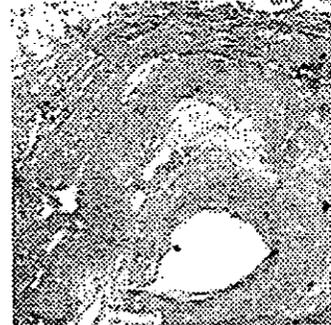
NPC1. Enfermedad de Niemann-Pick. Histiocitosis lipóide; afección de la infancia de curso rápido y mortal, caracterizada por anemia y leucocitosis, pigmentación de los tegumentos, esplenomegalia y hepatomegalia.^{9,17}



Cromosoma 19

APOE. Enfermedad arterioesclerótica coronaria, el endurecimiento de las arterias está propiciado por el gen que codifica para la apolipoproteína E, uniéndose esta al receptor de las lipoproteínas de baja densidad.

IMAGEN: Mark Boguski, NCBI, NIH, Bethesda, MD, USA.



DM. La distrofia miotónica es una patología muscular ligada a la repetición de un nucleótido en este gen. En los casos graves aparece una pronunciada debilidad muscular, cataratas y trastornos cardíacos.

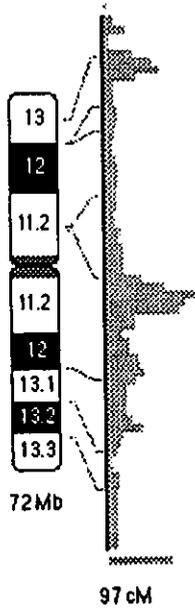
IMAGEN: M.A. de la Flor. Reprinted

from SCIENCE.

LDRL. La mutación del receptor de las lipoproteínas de baja densidad, ocasiona la aparición de depósitos de colesterol.

IR. Leprechaunism, Diabetes Mellitus insulino-resistente con acantosis nigricans. Dientes supernumerarios, caninos inferiores y centrales superiores prominentes, caries prematura severa, labios adelgazados y orejas prominentes.

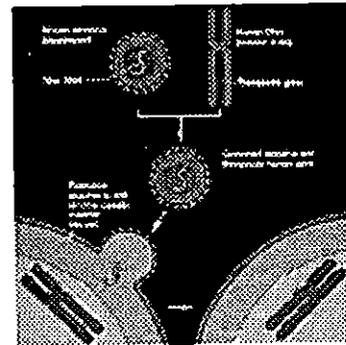
MANB. Mannosidosis alfa. Macroglosia, diastemas, prognatismo y sordera.^{9,17}



Cromosoma 20

ADA. Sé esta buscando la forma de terapia génica, ya que, los bebés que nacen con la versión inversible de este gen, son incapaces de fabricar la enzima adenosina deaminasa, la cual produce una severa inmunodeficiencia.

IMAGEN: National Cancer Institute.



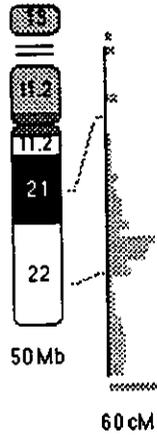
PPGB. Galactosialidosis. Facies toscas.

GNAS1. Seudohipoparatiroidismo tipo Ia. Cara redonda, erupción retardada de los dientes e hipoplasia del esmalte.

Síndrome de McCune-Albright. Hiperostosis craneofacial asimetría facial y prognatismo. Displasia fibrosa poliostática. Pigmentación melanótica de la piel y prec idad sexual en mujer.^{9,17}



Cromosoma 21



SOD1. Esclerosis Lateral Amiotrófica o Enfermedad de Lou Gehrig. Enfermedad neurodegenerativa. Causada en ocasiones por la deficiencia de la enzima super-óxido dismutasa.



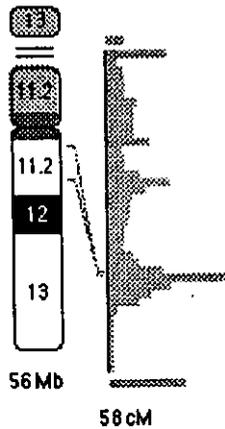
IMAGEN: Terry E. Smith, Crofton, MD.

EPMI. Una mutación en el gen que sintetiza la proteína cristalina B origina un tipo raro de epilepsia.

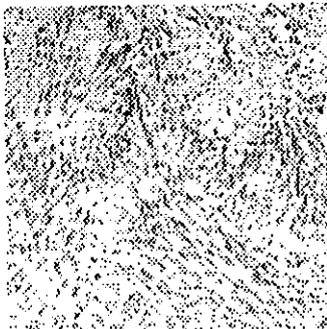
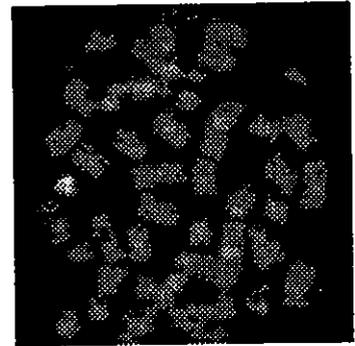
APS1. Síndrome autoinmune poliglandular.^{9,17}



Cromosoma 22



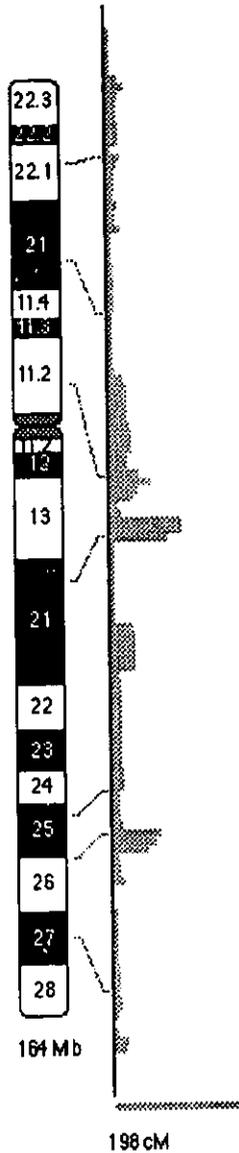
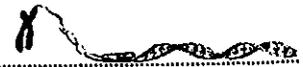
DGS. Síndrome de George.
Inmunodeficiencia congénita. Trastornos
cardíacos orejas bajas, hendiduras
faciales, micrognasia y retrognasia.
IMAGEN: David Ian Wilson, University of
Newcastle upon Tyne, UK



NF2. Neurofibromatosis tipo 2. Corte histopatológico de un
schwanoma. Erosión en piel y tumores cutáneos.
IMAGEN: Kevin Roth and Robert Schmidt, Washington
University, St. Louis, MO, USA.

CATCH22. Síndrome Di George. Orejas pequeñas, boca chica, labio y paladar hendido y
micrognasia.

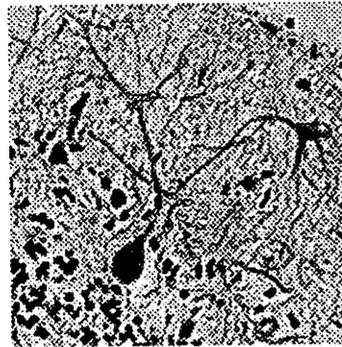
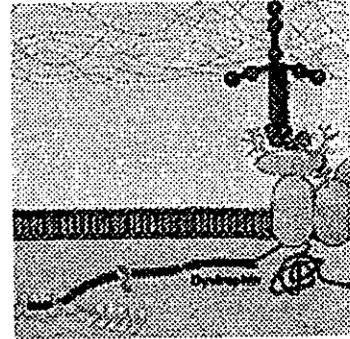
Síndrome Velocardiofacial. Síndrome de Pierre Robin. Paladar hendido, boca pequeña
entreabierta, retrognasia y nariz prominente.^{9,17}



Cromosoma X

DMD. Distrofia muscular de Duchenne.
Degeneración muscular progresiva en niños.

IMAGE CREDIT: R. Worton, Ottawa General Hospital, Ottawa, CANADA.
Adapted for SCIENCE by K. Sutliff.



ATP7A. Enfermedad de Menkes.
Retraso mental, cabello escaso, surge por deficiencias de cobre en el hígado y en el plasma de ciertas cuproproteínas, como la enzima citocromo c oxidasa. Dendritas anormales de las células de Purkinge. Microcefalia y braquicefalia.

IMAGE CREDIT: Kevin Roth and Robert

Schmidt, Washington, University, St. Louis, MO, USA.

FMR1. Síndrome de cromosoma X frágil. La repetición de un nucleótido inestable en este gen conduce a la forma más común de un retraso mental. Acromegalia, frente larga, asimetría facial, labios delgados, mandíbula prominente, orejas largas, macrocefalia y dolicocefalia.



IMAGE CREDIT: Steve Warren, Emory University School of Medicine, Atlanta, GA, USA.



ALD. Adenoleucodistrofia. Trastorno metabólico de las cadenas largas de los ácidos grasos que se caracteriza por la atrofia de las glándulas suprarrenales y la pérdida de mielina cerebral.

IMAGE CREDIT: Kevin Roth and Robert Schmidt, Washington, University, St. Louis, MO, USA.



XH2. Alpha-thalassemia/síndrome de retardo mental sin delección. Facies distróficas, telecantus, epicantus, tabique nasal plano, hipoplasia hemifacial, microcefalia, hipertelorismo y dientes pequeños.

Síndrome de Juberg-Marsidi. Anormalidades oculares.

AMELX. Amelogenesis imperfecta-1, tipo hipoplásica. Esmalte muy duro, delgado, dientes pequeños, y superficie rugosa.

ARSE. Condrodisplasia punctata. Hipoplasia nasal, maxila corta y prognatismo relativo.

EDA. Displasia ectodérmica anhidrótica. Dientes ausentes, incisivos pequeños y puntiagudos, nariz en silla de montar, frente prominente al igual que labios.

KAL1. Kallmann syndrome-1 Paladar alto y arqueado.

IDS. Mucopolysacaridosis, tipo II (Síndrome de Hunter) Macrocefalia, lengua alargada, sordera y escafocefalia.

NDP. Enfermedad de Norrie. Microcefalia, pseudoglioma, sordera.

PLP. Enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher. Microcefalia.

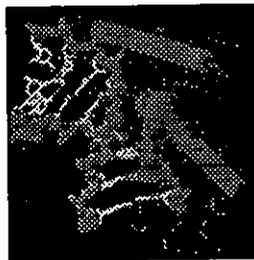
GPC3. Síndrome dismórfico de Simpson. Cabeza Larga y desproporcionada, protrusión mandibular, labios adelgazados, labio inferior hendido y cuello corto.^{9,17}



28 Mb

Cromosoma Y

TDF. Llamado también SRY, es un factor determinante de los testículos que regula los genes que controlan el desarrollo de las glándulas masculinas.^{9,17}





Implicaciones Éticas, Legales y Sociales.

Metas principales.

Las implicaciones éticas, legales y sociales que puedan existir en consecuencia de la evolución del proyecto, también forman parte de una de las principales metas del mismo. La primer reunión de trabajo con respecto a las implicaciones éticas, legales y sociales, se llevó a cabo en el año de 1989.¹⁵

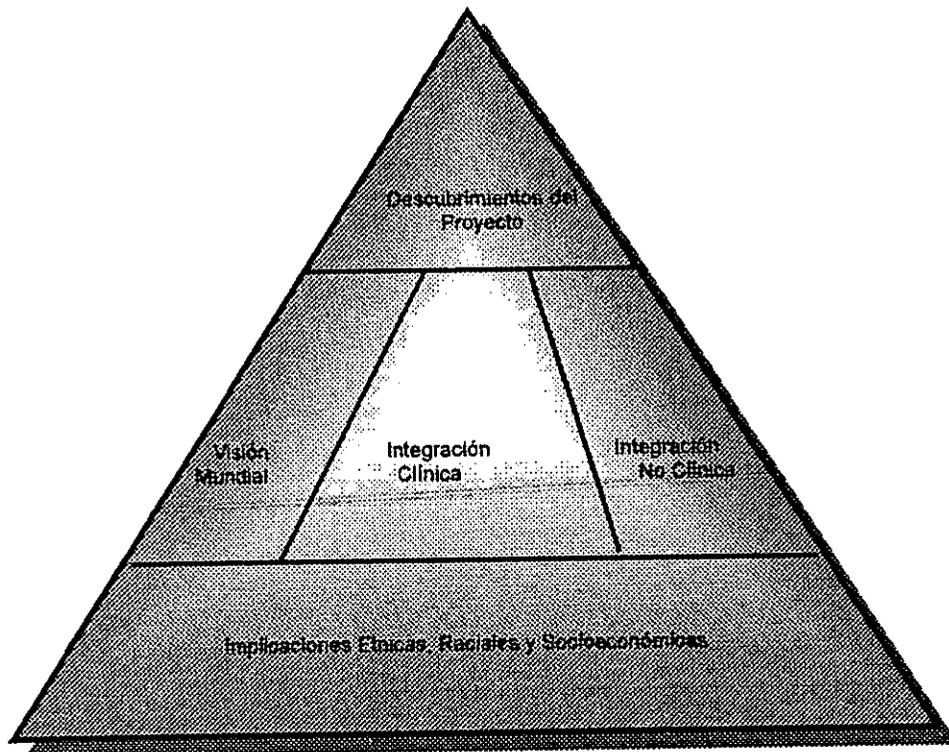
Siendo estas una parte integral y esencial del proyecto, científicos biológicos y sociales, como los profesionales de la salud, historiadores, eruditos legales y otros, están comprometidos al estudio de esto conforme el progreso del proyecto. Después de crear un gran número de instituciones y de organizaciones que estuvieron involucradas con las implicaciones éticas, legales y sociales, se publicaron en la revista "Science", cinco metas principales muy específicas para el periodo 1998-2003.⁶

- a) Examinar las implicaciones que con lleva el término de la secuenciación del ADN humano y el estudio de la variación genética.
- b) Examinar las implicaciones que puedan surgir por la integración de la información y la tecnología genética en el cuidado de la salud y las actividades de la salud pública.
- c) Examinar las implicaciones que puedan surgir por la integración de conocimientos acerca del genoma y las interacciones del genoma con el ambiente en aspectos no clínicos.
- d) Explorar medios de manera que el nuevo conocimiento genético pueda interactuar con una variedad de perspectivas filosóficas, teológicas y las éticas.
- e) Explorar de que manera factores socioeconómicos y conceptos de raza y etnia, influyen en el uso, la comprensión y la interpretación de la información genética y el desarrollo de sus políticas y principios.

De esta manera, políticas bien establecidas deberán de ser determinadas antes de que el genoma humano sea descrito por completo, ya que, las consecuencias que pudiera tener una prueba genética en la cual se detectará la predisposición a determinada enfermedad, podrían ser devastadoras.



En la pirámide inferior se puede observar en la parte superior la primer meta la cual trata de la terminación de la secuenciación y variación genética humana y determinando los avances conforme avance el proyecto. La segunda y la tercera como la integración de la información generada en el aspecto clínico y no clínico. La cuarta meta la visión mundial de cómo va a interactuar este conocimiento con las ideas filosóficas, teológicas y éticas. Y finalmente como base o como fundamento de estas metas anteriores está a quinta meta que es él como entender el uso de la información genética y como se ve afectado por los problemas socioeconómicos principalmente y los conceptos de raza y etnia.⁶



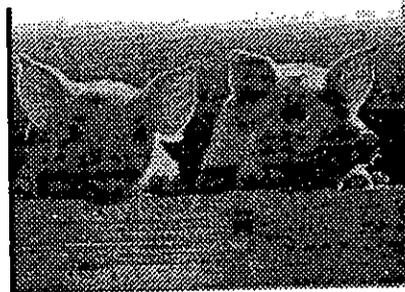


Aplicaciones del Proyecto.

Toda la información necesaria para crear un ser humano está escrita en el ADN. Una de las principales aplicaciones es la clonación, Ian Wilmut el 27 de enero de 1995 publicó en la revista "Nature" un artículo inédito titulado "*Descendencia viable derivada de las células de mamífero fetales y adultas*". Ahí se explicaba paso a paso el proceso de la creación de la cordera Dolly.

Dolly marcó así un gran esfuerzo para convertir a los animales de granja en fábrica de medicamentos vivientes. Algunas ovejas han sido alteradas genéticamente para producir una proteína en su leche que se está probando en Irlanda del Norte para que los pacientes con fibrosis quística respiren mejor.

Lechones con un gen humano han heredado de generación en generación el gen que produce la proteína conocida como factor VIII, agente coagulante necesario para los hemofílicos tipo A. Así cuando los cerdos maduren las hembras producirán la proteína en su leche. "El ordeño de 300 a 600 puercas podría satisfacer la demanda mundial", dice Bill Velander, director del Instituto de Ingeniería Farmacéutica de Virginia Tech.¹¹



Pero detrás de la cordera Dolly emerge amenazantemente el fantasma de la clonación humana. Obligando así a crear un informe sobre las implicaciones éticas y morales de la clonación.



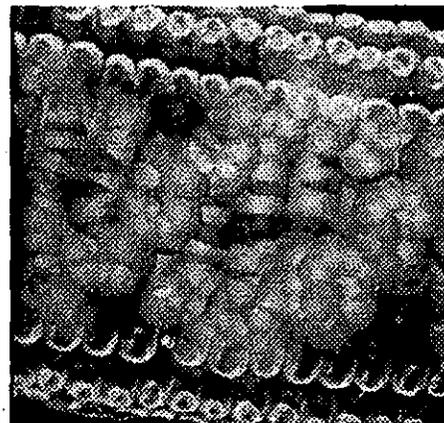
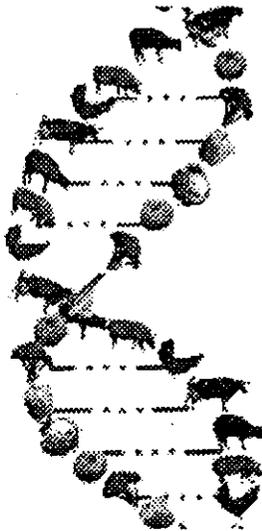


En la última década, la "huella digital" de ADN se ha convertido en una herramienta indispensable para los investigadores de asesinato, violación y otros crímenes en los que el agresor pudiera haber dejado en la escena del crimen despojos de su "código de barras" personal, tales como cabello piel y fluidos corporales.

El año pasado, el FBI abrió una base de datos local del ADN de la gente convicta por ciertas agresiones graves. Inglaterra ya cuenta con una base de datos de ADN de todos los convictos por algún crimen desde 1995, así como de los sospechosos en los casos sin resolver.

El "Proyecto Inocencia" establecido por Peter Neufeld y Barry Shek. El cual es de gran utilidad ya que los verdaderos culpables de los delitos serán consignados con más frecuencia y lo más importante, los inocentes quedarán exonerados.^{11,12}

Esta misma biotecnología es aplicada a la industria alimenticia, de manera que han creado los famosos alimentos transgénicos. Los cuales alterados genéticamente han logrado que estos produzcan su propio insecticida, sean más resistentes a las heladas y de alguna manera se retarde su proceso de maduración. Pero hay dudas sobre la seguridad de los alimentos y de cómo podrían afectar a la biodiversidad. El fortalecimiento de las plagas más difíciles de combatir y que además se ha comprobado que el polen del maíz transgénico daña a las larvas mariposas Monarca, por lo que ha habido grandes campañas por parte de Greenpeace en contra de la introducción del maíz transgénico.¹³





Los reclutas de la marina renuncian a algo más que a su cabello en el campo de entrenamiento de la isla Parris, en Carolina del Sur. Muestras de sangre se recolectan y se envían a un almacén en Maryland para guardarlas en congeladores hasta que se necesite el ADN para identificar a las víctimas de combates o accidentes cuyos restos queden demasiado mutilados para un análisis convencional.¹¹

En restos humanos los depósitos de ADN más duraderos son los dientes y los huesos. El interior de un diente sin daños se puede albergar por miles de años ADN susceptible de pruebas.

El ADN mitocondrial que solo se hereda de la madre y por consiguiente pasa sin cambios, por lo que sirve para refechar eventos en el pasado. Incluso ahora estudia la colonización del continente europeo y cuáles fueron los ancestros de los habitantes actuales de cada región.



CONCLUSIONES

Tomando en cuenta las bases que han sido ordenadas y las que están por terminar se tienen un total de 310 millones de bases ordenadas, esta cifra aparentemente podría llegar a ser muy significativa, pero si se vuelve a mencionar que el genoma humano tiene alrededor de 3,500 millones de bases, se puede decir que el ordenamiento del genoma humano lleva un poco más del 10% de avance. Siendo el programa muy ambicioso, pero posiblemente a la vez realista ya que con la nueva tecnología según los científicos tendrán el total ordenamiento del ADN humano para finales de año 2003. El cromosoma 22 fue ya ha sido totalmente secuenciado. Se ha identificado casi la mitad de los 80 000 o más genes que corresponden al ser humano.

Dicen los científicos que al finalizar el ordenamiento del genoma, tendrán la posibilidad de crear una especie de "Tabla Periódica", la cual será de gran ayuda para poder determinar la acción de los genes.

A la par de que se va introduciendo nueva información al banco genético, los científicos utilizan esta información para ver como funcionan los genes, como varía el material genético entre individuos y como ciertas variaciones genéticas predisponen a determinada enfermedad.

El ordenamiento del genoma humano es el de un grupo de voluntarios, que su identidad se mantendrá en secreto para brindarles cierta privacidad.

Algunos científicos creen que con el ordenamiento del genoma humano van a poder descifrar todo tipo de enfermedades, el actuar de los genes, pero algunos otros hablan del continuo cambio que hay en una simple base lo cual podría generar nuevas enfermedades y por consiguiente tener que seguir complementando la base de datos ya obtenida.

Eso sí con el ordenamiento total del genoma humano el científico podría no solo clonar la especie humana, sino que modificando este ordenamiento a su antojo podría crear un superhombre o una especie superior al hombre.



Pero bueno el proyecto del genoma humano fue creado con el fin de beneficiar al hombre y no para perjudicar o para hacer negocio, por lo que las implicaciones del proyecto deberán de quedar bien determinadas antes de que se termine la secuenciación.

Lo que sí se concluye es que hay miles de interrogantes acerca del proyecto y sus consecuencias, las cuales quizá nunca tengan respuesta o tengan una respuesta poco comprensible para algunos. Ya que algunas aplicaciones del proyecto pudieran ser benéficas pero a costa de que como sería el clonar a la especie exclusivamente para tener un banco de órganos para trasplante.



GLOSARIO

- Autosómico dominante

Gen que si está presente casi siempre producirá el rasgo o la enfermedad, la probabilidad de 50-50 en cada embarazo.

- Autosómico

Cualquier cromosoma que no sea el "X" o el "Y", ya que estos son los cromosomas que determinan el sexo.

- Clonación

Los genetistas se refieren a la clonación como a la duplicación de una parte específica de ADN (un gen) más no al crear una copia idéntica de un organismo completo.

- Contig

Región de un mapa cromosómico donde los segmentos contiguos de ADN se traslapan.

- Mapa citogenético

Apariencia visual de un cromosoma teñido y examinado al microscopio. La importancia son las bandas oscuras y claras las cuales brindan la particularidad al cromosoma. Cariotipo.

- Electroforesis

Proceso en el cual, por medio de una corriente eléctrica las moléculas tales como proteínas, ADN y fragmentos de RNA, pueden ser separados de acuerdo al tamaño y a su carga eléctrica gracias al gel poroso que se utiliza.

- Gen

Factor hereditario, unidad principal en la transmisión de los caracteres hereditarios, considerado como una partícula ultramicroscópica, que ocupa un locus definido en un cromosoma.

- Genoma

Serie completa de factores hereditarios o genes, como los contenidos en una serie haploide de cromosomas.

- PCR (Polymerase Chain Reaction)

Técnica rápida y económica con la cual se pueden obtener un número ilimitado de copias de fragmentos de ADN.

- STS (Sequenced Tagged Site)

Segmento corto de ADN que solo se presenta una vez y que se conoce su localización exacta y el orden de sus bases.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

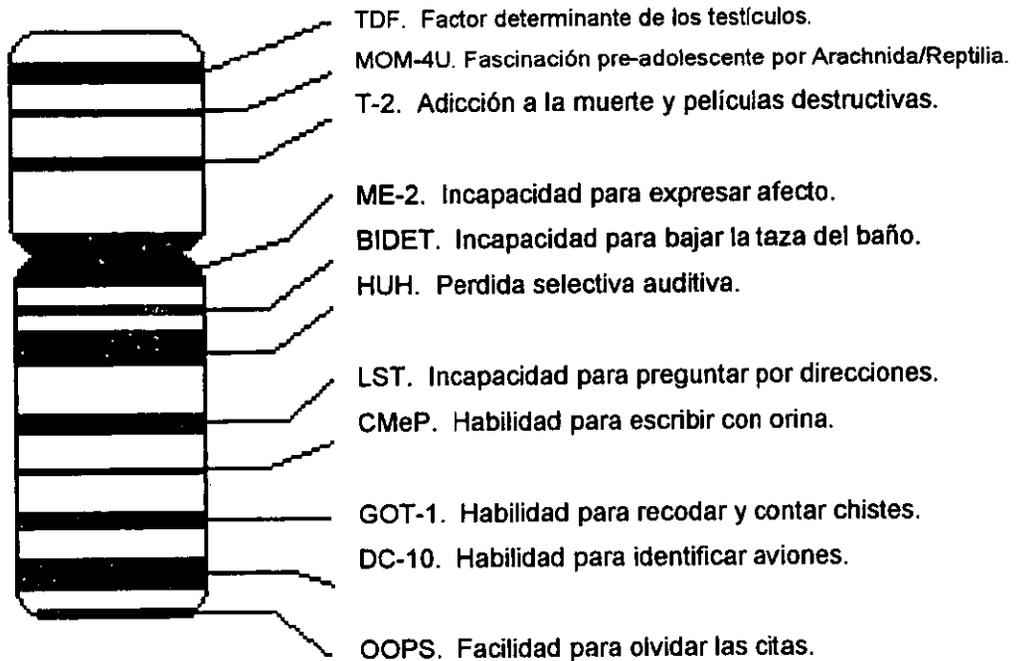


BIBLIOGRAFIA

1. Asimov I., "Introducción a la Ciencia", Plaza & James S.A. Editores, España, 1977.
2. <http://www.civil.auc.dk/hotel/aqua/biotechnology-history/biotechnology.html>
3. <http://www.accessexcellence.org/AE/AEPC/MWC/1994/geneticstln.html>
4. http://www.nhgri.nih.gov/HGP/HGP_goals/5yrplan.html
5. Collins F. and Galas D., "A New Five-Year Plan for the U.S. Human Genome", SCIENCE Magazine 262: 43-46(1993).
6. Collins F. et. al, "New Goals for the U.S. Human Genome Project: 1998-2003", SCIENCE Magazine 282 (5389): 682.
7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/disease/index.html>
8. <http://www.nidr.nih.gov/cranio/chromosome.html>
9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SCIENCE96/>
10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genemap99/>
11. Shreeve J., "Los Secretos del Gen", Revista National Geographic, Octubre 1999.
12. Cohen A., "Innocent After Proven Guilty", TIME Magazine, September 13, 1999.
13. Kluger J., "Food Fight", TIME Magazine, September 13, 1999.
14. <http://raven.umnh.utah.edu/units/karyotyping/whatisit.html>
15. <http://www.nhgri.nih.gov/ELSI/aboutels.html#Whatis>.
16. <http://www.unam.mx/genoma/>
17. <http://www.nidr.nih.gov/cranio/chromosome.html>
18. <http://www.marshfield.coos-bay.k12.or.us/Student-Works/OPUS10/watcrick.html>
19. [http://www.nhgri.nih.gov/Policy_and_public_affairs/Communications/Publications/Maps to medicine/about.html](http://www.nhgri.nih.gov/Policy_and_public_affairs/Communications/Publications/Maps_to_medicine/about.html)



Algunos genetistas han omitido al Cromosoma Y o simplemente le han otorgado pocos créditos por lo que con mi ardua investigación me decidía a buscar algunas otras propiedades de este gen.



Nota: Leyendo los genes en ingles será un poco más comprensible pero sino pueden de cualquier manera pueden agregar algún otro gen perdido de nuestro ya tan bien renombrado CROMOSOMA Y con el fin de acrecentar la ciencia.