



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**MECANISMOS GENERALES DE TRANSFERENCIA EN
LOS TRASTORNOS GENÉTICOS.**

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANA DENTISTA

P R E S E N T A :

MIREILLE PARKER GONZÁLEZ

**DIRECTORA: MTRA. MARÍA EUGENIA PINZÓN TOFIÑO.
ASESORA: C.D. LILA ARELI DOMÍNGUEZ SANDOVAL.**

MÉXICO D. F.

2007



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.

A MIS PADRES CON AMOR, GRATITUD Y ADMIRACIÓN

A MI HERMANO CON CARIÑO

A todas las personas que me ofrecieron su ayuda, con las
cuales quedo profundamente agradecida

ÍNDICE

	PÁGINA
1. INTRODUCCIÓN	5
2. ANTECEDENTES	7
3. CONCEPTOS BÁSICOS DE LA HERENCIA	8
3.1 Gen como unidad de información genética	8
3.2 ADN como portador de información	9
3.3 Cromosomas	10
3.4 Mitosis	13
3.5 Meiosis	15
3.5.1 Primera División Meiótica	15
3.5.2 Segunda División Meiótica	19
3.6 Mutación	19
4. PATRONES DE TRANSMISIÓN DE LAS ENFERMEDADES	
MENDELIANAS	20
4.1 Enfermedades autosómicas dominantes	20
4.2 Enfermedades autosómicas recesivas	26
4.3 Enfermedades ligadas al cromosoma X	29
5. ENFERMEDADES CON HERENCIA MULTIFACTORIAL	31
6. ENFERMEDADES CITOGENÉTICAS	33
6.1 Anomalías en el número de cromosomas	36
6.2 Anomalías de la estructura cromosómica	36
6.2.1 Reordenamientos desequilibrados	37
6.2.2 Reordenamientos equilibrados	40
7. ENFERMEDADES MONOGÉNICAS CON HERENCIA	
NO CLÁSICA	51
7.1 Enfermedades causadas por mutaciones con repetición de tripletes	52
7.2 Enfermedades causadas por mutaciones en los genes mitocondriales	54

7.3 Enfermedades asociadas con la impronta genómica	55
7.4 Enfermedades asociadas con mosaicismo gonadal	56
7.5 Disomía uniparental	57
8. GENOMA HUMANO	58
8.1 Mapas genéticos y mapas físicos	59
8.2 Terapia farmacogenómica	62
8.3 Terapia génica	63
8.4 Retos del proyecto del genoma humano	65
9. GLOSARIO	69
10. CONCLUSIONES	72
11. BIBLIOGRAFÍA	74

1. INTRODUCCIÓN

Una de las características sobresalientes de los seres vivos es su capacidad para conservar, replicar y transmitir información genética a través de un número indefinido de ciclos reproductivos. Las moléculas involucradas en el proceso y los mecanismos responsables de la conservación de la continuidad biológica hoy por hoy se conocen con más detalle, lo que permite incorporarlos en el estudio de la patología.

El material genético portador de la información es el ADN que organizado en forma de genes y cromosomas participa en la meiosis y en la mitosis determinando la totalidad del genotipo y la mayor parte del fenotipo.

Aunque lo que se hereda es un paquete de genes transmitido por los progenitores, siempre debe considerarse al medio ambiente ya que entre este y los genes que rigen la herencia existe una relación muy compleja donde estos últimos no pueden producir seres normales a menos que los factores ambientales sean normales.

El presente trabajo, pretende abordar aquellos conceptos básicos de genética que todo cirujano dentista debe conocer, a fin de comprender con mayor claridad como errores de transferencia de información llegan a generar alteraciones genéticas diversas.

Se abordarán algunas enfermedades más representativas de cada mecanismo, proporcionando las características mas importantes aunque no se profundizará en ellas.

Agradezco profundamente a la Mtra. María Eugenia Pinzón Tofiño y a la C.D Lila Areli Domínguez Sandoval por haberme dirigido en la elaboración de esta Tesina, por haber compartido conmigo su conocimiento, valiosos consejos, sugerencias y dedicación.

2. ANTECEDENTES

La Genética es la ciencia que estudia los fenómenos de la herencia y la variación. Estos fenómenos son complejos y su análisis experimental solo fue fructífero a partir del momento en que se contó con un marco conceptual adecuado, que fue provisto por el monje austriaco Juan Gregorio Mendel (1822-1884) ⁽¹⁾.

Mendel hizo sus descubrimientos trascendentes por análisis cuidadoso y paciente de las cruzas de variedades de guisantes ⁽²⁾.

En el año de 1865 Juan Gregorio Mendel predijo con exactitud una serie de fenómenos biológicos de gran importancia y el mecanismo de transmisión de los factores hereditarios ⁽¹⁾.

Al aumentar el interés por la "herencia mendeliana" hubo diversas teorías respecto a su base física. Se sabía que las plantas y los animales están compuestos de millones de células y que cada célula está formada por membrana celular, citoplasma, núcleo y membrana nuclear ⁽²⁾.

El médico inglés Garrod dedujo acertadamente que los factores o genes mendelianos eran responsables de enfermedades hereditarias del metabolismo y predijo también acertadamente que cada "enzima" era determinada por un gen ⁽¹⁾.

El ADN, como material hereditario fue demostrado por primera vez en la bacteria neumococo por Avery y McCarty en 1944 ⁽¹⁾.

En 1953 Rosalind Franklin consiguió las pruebas experimentales de la estructura del ADN y ese mismo año, sobre la base de esos datos y de las

proporciones de bases demostradas por Chargaff, J.D. Watson y F.H.C. Crick propusieron el modelo de estructura del ADN consistente en dos hélices de sentido inverso con las bases dirigidas hacia dentro ⁽¹⁾.

Tjio y Levan en 1956, establecieron el número de 46 cromosomas para el humano ⁽⁴⁾.

En 1960 Edwards identificó la etiología del síndrome que lleva su nombre como debido a una trisomía del cromosoma 18, y Patau hizo lo mismo para el cromosoma 13 ⁽⁴⁾.

En 1966 Nirember, Khorana, Ochoa y otros determinaron que la información hereditaria está codificada en tripletes de bases ⁽¹⁾.

La descodificación de todo el ADN, es decir su secuencia de bases, fue encargada por el Proyecto del Genoma Humano, que comenzó en 1990 y terminó con éxito en 2003 ⁽¹⁾.

3. CONCEPTOS BÁSICOS DE LA HERENCIA

3.1 Gen como unidad de información genética

Un gen es una porción de una cadena de ADN que determina alguna propiedad de la célula. Cada gen ocupa un lugar específico en el cromosoma, llamado locus del gen. Los cromosomas existen en pares excepto en los óvulos y espermatozoides. Por tanto, los genes también se encuentran en pares y los miembros de cada par se localizan en los loci genéticos correspondientes en los cromosomas homólogos. Se llama alelos a las formas alternas de un gen que pueden ocupar el mismo locus; un cromosoma dado sólo puede contener un alelo en un locus dado. Un individuo es homocigoto para un gen si ambos alelos son iguales y heterocigoto si los alelos son diferentes ⁽⁴⁾.

De los genes se originan los rasgos heredados, pero los efectos que producen (llamados expresión del gen) varían con los diferentes genes. Un gen recesivo es el que produce un efecto sólo en el estado homocigótico. Un gen dominante se expresa tanto en el estado heterocigótico como en el homocigótico. Algunas veces se expresan ambos alelos de un par, y se llaman codominantes. Los genes presentes en los cromosomas sexuales son los llamados genes ligados al sexo, los efectos que producen se llaman rasgos ligados al sexo ⁽⁴⁾.

Al conjunto de todos los genes que posee un individuo se denomina genotipo. Un genotipo dado se expresa en cada individuo en unas características biológicas observables que se denominan fenotipo⁽⁴⁾.

3.2 ADN como portador de información

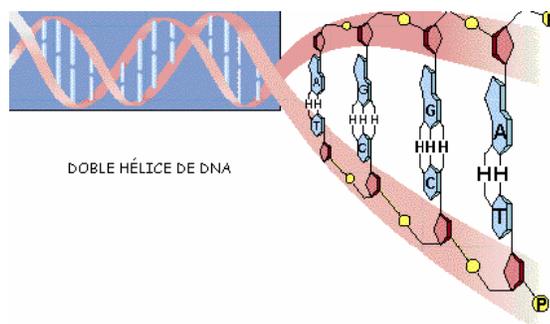
El ADN está compuesto por unidades (monómeros) que se repiten muchos miles de veces a lo largo de la molécula; estas unidades se llaman nucleótidos y, por consiguiente, el ADN es un polímero muy grande de nucleótidos, es decir, un enorme polinucleótido ⁽¹⁾.

En realidad el ADN está formado por dos polinucleótidos, cada uno de ellos con forma de hélice, es decir, que se trata de una doble hélice ⁽¹⁾.

Cada nucleótido es un compuesto orgánico formado a su vez por tres componentes: un radical del ácido fosfórico (o fosfato), un azúcar y una base nitrogenada. Para el ADN el azúcar es la desoxirribosa y las bases nitrogenadas usualmente son solo cuatro: adenina (A), guanina (G), citosina (C) y timina (T). Las dos primeras bases, que son mayores y están formadas por dos ciclos, se llaman bases púricas o purinas, mientras que las dos últimas, mas pequeñas, se denominan bases pirimídicas o pirimidinas ⁽¹⁾.

Las bases adenina y timina se enlazan a través de dos puentes de hidrógeno entre las cadenas opuestas, mientras que la citosina y la guanina lo hacen a través de tres. El emparejamiento de las bases produce dos polinucleótidos complementarios, que se disponen antiparalelos entre sí (es decir, uno se dispone de 5' a 3' y el otro de 3' a 5'.

El ADN se encuentra predominantemente en el núcleo, pero también en la mitocondria. Actúa como un vehículo de la herencia ⁽⁷⁾.

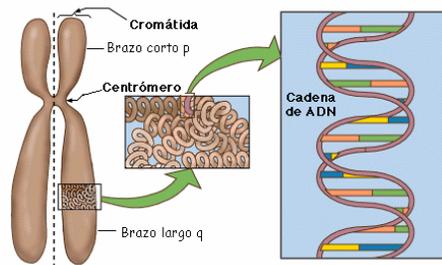


3.3 Cromosomas

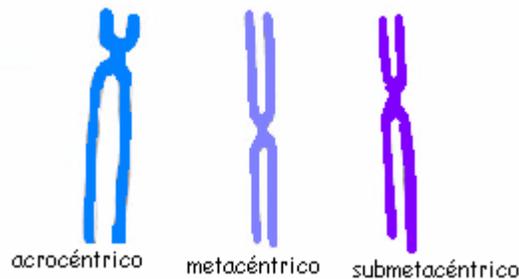
Cuando una célula se divide, su material nuclear (cromatina) pierde la apariencia relativamente homogénea característica de las células que no están en división y se condensa hasta tomar la apariencia de orgánulos en forma de bastoncillo, denominados cromosomas (*chroma*, color; *soma*: cuerpo), porque se tiñen de modo intenso con ciertos colorantes biológicos.

Los cromosomas de una célula humana en división se analizan mejor en el estado de metafase o prometafase de la mitosis. En estas etapas, los cromosomas se observan bajo el microscopio como un conjunto de manchas y cada cromosoma se observa compuesto por dos cromátides, que se unen en el centrómero.

El centrómero o constricción primaria posee un papel fundamental en la división celular, como región a la que se unen las fibras del huso. Es una señal citológica estándar que divide los cromosomas en dos brazos, denominados **p** (por *petit*) para el brazo corto y **q** para el brazo largo. Los brazos de los diferentes cromosomas se indican por el número del cromosoma seguido de las letras p o q; por ejemplo, 11p es el brazo corto del cromosoma 11, y Yq es el brazo largo del cromosoma Y ⁽⁶⁾.



Los cromosomas humanos se clasifican por la posición del centrómero en tres tipos: metacéntrico, con un centrómero más o menos central y brazos de aproximadamente igual longitud; submetacéntrico, con un centrómero descentrado y brazos evidentemente distintos en su longitud, y acrocéntrico, con el centrómero cerca de uno de los extremos. Un cuarto grupo posible, telocéntrico, con el centrómero en un extremo y sólo un brazo, no existe en el ser humano, aunque resulta un tipo común en otras especies ⁽⁶⁾.

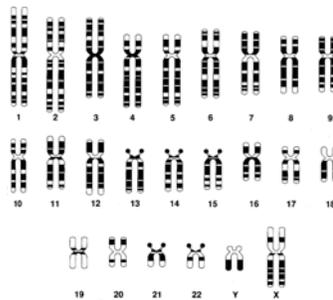


Las actividades celulares son controladas por los cromosomas presentes en el núcleo, a lo largo de los cuales están colocados los genes. El número normal de cromosomas de la especie humana es de 46, o sea, 23 pares, un miembro del par es de origen paterno y el otro materno ⁽³⁾.

Con excepción de los cromosomas sexuales, ambos miembros del par son semejantes en tamaño, forma y apariencia y son llamados cromosomas homólogos.

En el hombre, el número normal de cromosomas es 22 pares de autosomas (término general para cromosomas no sexuales) y un par de cromosomas sexuales o gonosomas.

En la mujer el par de gonosomas está formado por dos cromosomas iguales entre sí, denominados X; en el varón son desiguales, uno es el cromosoma X y el otro de menor tamaño, el cromosoma Y ⁽³⁾.



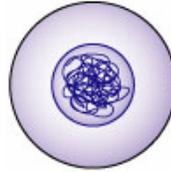
3.4 Mitosis

Durante este proceso se pone en funcionamiento un elaborado mecanismo para asegurar que cada una de las dos células hermanas reciba un conjunto completo de información genética. Esto se logra mediante un mecanismo que distribuye una cromátide de cada cromosoma en cada célula hija.

El proceso de la mitosis es continuo, pero se distinguen cinco etapas: profase, prometafase, metafase, anafase y telofase.

Profase: esta etapa inicia la mitosis y se caracteriza por la condensación gradual de los cromosomas, su desintegración y la desaparición de los nucleólos, así como el inicio de la formación del huso mitótico. Los centriolos, pares de orgánulos citoplasmáticos, forman centros a partir de los cuales

irradian los microtúbulos. De manera gradual, los centriolos se mueven hasta alcanzar posiciones en los polos de la célula ⁽⁶⁾.



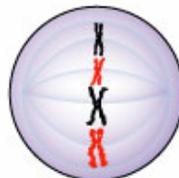
PROFASE

Prometafase: Las células inician la prometafase cuando la membrana nuclear se rompe, lo cual permite a los cromosomas dispersarse en la célula y unirse a los microtúbulos del huso mitótico mediante estructuras especializadas llamadas cinetocoros, que se localizan a cada lado del centrómero de cada cromosoma ⁽⁶⁾.



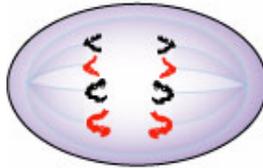
PROMETAFASE

Metafase: En ella, los cromosomas alcanzan su contracción máxima. Se agrupan en el plano ecuatorial de la célula, probablemente mediante los microtúbulos unidos a sus cinetocoros.



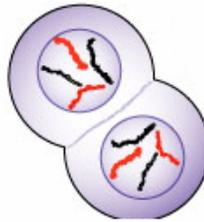
METAFASE

Anafase: Comienza súbitamente cuando los cromosomas se separan a nivel del centrómero, lo cual permite a las dos cromátides de cada cromosoma (ahora cromosomas hijos independientes) moverse hacia los polos opuestos de la célula ⁽⁶⁾.



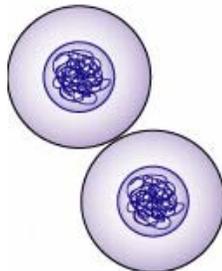
ANAFASE

Telofase: En esta fase, los cromosomas comienzan a descondensarse del estado altamente concentrado en el que se hallaban, comienza a formarse una membrana nuclear alrededor de cada uno de los núcleos hijos, y cada núcleo vuelve a adquirir la apariencia que tenía en la interfase de manera gradual.



TELOFASE

Para completar el proceso de división celular, el citoplasma se divide por medio de un proceso conocido como citocinesis, que ocurre de manera paralela a las últimas etapas de la mitosis. Finalmente, existen dos células hijas completas, cada una con un núcleo que contiene toda la información genética de la célula original y aproximadamente la mitad del citoplasma de la célula madre ⁽⁶⁾.



CITOCINESIS

3.5 Meiosis

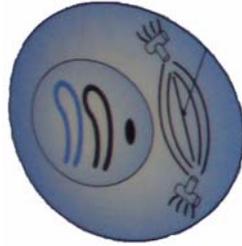
Es el tipo de división celular por medio de la cual las células diploides de la línea germinal producen gametos haploides. Los gametos femenino y masculino poseen historias diferentes, pero aunque el orden cronológico de los eventos es muy distinto, la secuencia es la misma. Existen dos divisiones meióticas sucesivas. La meiosis I se conoce como división reduccional porque constituye el proceso por el que el número de cromosomas disminuye de diploide a haploide por el emparejamiento de homólogos en la profase y su segregación en la anafase. Los cromosomas X e Y no son homólogos, pero tienen segmentos homólogos en el extremo de sus brazos cortos y se emparejan sólo en esta región. La meiosis II ocurre tras la meiosis I sin que se produzca replicación del ADN ⁽⁶⁾.

3.5.1 Primera división meiótica

PROFASE: Se definen varias etapas. A lo largo de todas éstas, los cromosomas se condensan continuamente y se vuelven más cortos y gruesos.

Leptoteno: Se forma el huso. Los cromosomas, que ya se han replicado durante la fase S precedente, se vuelven visibles como delgados filamentos que comienzan a condensarse. En esta etapa temprana, las dos cromátides hermanas de cada cromosoma están estrechamente alineadas que no pueden distinguirse. los cromosomas meióticos tienen regiones alternativamente gruesas y delgadas; las áreas gruesas (cromómeros) poseen un patrón característico para cada cromosoma ⁽⁶⁾.

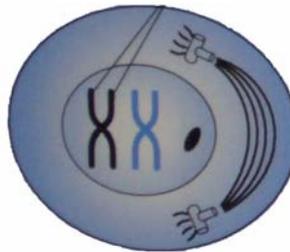
FORMACIÓN DEL HUSO



LEPTOTENO

Cigoteno: En esta etapa, los cromosomas homólogos comienzan a emparejarse a lo largo de toda su extensión. Este proceso de emparejamiento o sinapsis normalmente es muy preciso y provoca que las secuencias de ADN correspondientes, se alinien a lo largo de toda la extensión de los cromosomas ⁽⁶⁾.

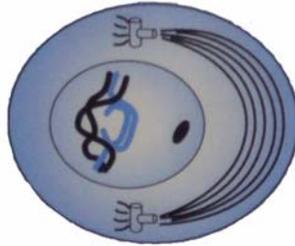
EMPAREJAMIENTO DE LOS CROMOSOMAS HOMÓLOGOS



CIGOTENO

Paquiteno: Durante esta etapa los cromosomas aparecen enrollados de manera mucho más condensada, con cromómeros más pronunciados ⁽⁶⁾. Comienzan a formarse los quiasmas. Estos son los puntos en los que las cromátides no homólogas se asocian unas a otras por apareamiento de bases. Se convertirán en los puntos de entrecruzamiento entre las cromátides ⁽⁷⁾.

FORMACIÓN DE QUIASMAS

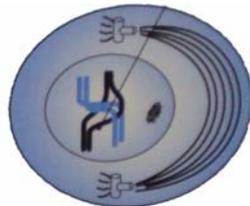


PAQUITENO

Diploteno: Los dos componentes de cada bivalente ahora comienzan a repelerse entre sí. Aunque los cromosomas homólogos se separan, sus centrómeros permanecen intactos, de manera que cada conjunto de cromátides hermanas inicialmente se mantiene unido ⁽⁶⁾. Intercambio de material genético en los quiasmas y desaparición de la membrana nuclear ⁽⁷⁾.

INTERCAMBIO DE INFORMACIÓN GENÉTICA

ENTRE QUIASMAS



DIPLOTENO

Diacinesis: En esta etapa, los cromosomas alcanzan su condensación máxima.

FORMACIÓN DE CROMOSOMAS RECOMBINANTES



DIACINESIS

METAFASE I: Comienza, como en la mitosis, cuando la membrana nuclear desaparece. Se ha formado un huso, y los cromosomas pareados se alinean

por sí solos en el plano ecuatorial con los centrómeros orientados hacia polos diferentes ⁽⁶⁾.



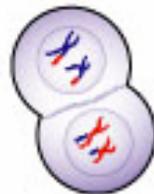
METAFASE

ANAFASE I: Los dos miembros de cada bivalente se separan y sus respectivos centrómeros con las cromátidas hermanas adosadas se desplazan a los polos opuestos de la célula. Así, el número de cromosomas se divide por 2, y cada producto tiene el número cromosómico haploide. El número posible de combinaciones de los 23 pares de cromosomas que pueden presentarse en los gametos es 2^{23} (más de 8 millones) ⁽⁶⁾.



ANAFASE

TELOFASE I: Mediante la telofase, los dos conjuntos haploides de cromosomas se agrupan en los polos opuestos de la célula.

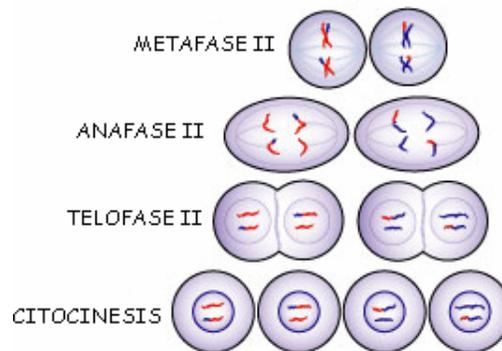


TELOFASE

Citocinesis: Después de la telofase I, la célula se divide en dos células hermanas haploides y comienza la interfase. Después de la interfase, los cromosomas se separan de nuevo y comienza la meiosis II ⁽⁶⁾.

3.5.2 Segunda división meiótica

Resulta similar a una mitosis corriente, excepto en que el número de cromosomas de las células que participan en la meiosis II es haploide. Como resultado final, aparecen cuatro células haploides y cada una contiene 23 cromosomas ⁽⁶⁾.



3.6 Mutación

Se define como cualquier cambio permanente en el ADN, esto es, una modificación en la secuencia de nucleótidos o en la disposición del ADN en el genoma. En términos generales, las mutaciones pueden clasificarse en tres categorías; genómicas, cromosómicas y génicas. Estos tres tipos de mutación ocurren con considerable frecuencia y constituyen la base no sólo de todas las enfermedades genéticas o hereditarias, sino también de muchos casos de cáncer.

Las mutaciones pueden ocurrir en cualquier célula tanto de la línea germinal como de la somática. No obstante sólo las mutaciones de la línea germinal pueden transmitirse de una generación a la siguiente y, por tanto, son las que generan la enfermedad hereditaria ⁽⁶⁾.

4. PATRONES DE TRANSMISIÓN DE LAS ENFERMEDADES MENDELIANAS

Todas las enfermedades mendelianas son el resultado de mutaciones expresadas en genes únicos de gran efecto.

Las mutaciones que afectan a genes únicos siguen uno de los tres patrones de herencia: autosómica dominante, autosómica recesiva y ligado al cromosoma X ⁽⁷⁾.

4.1 Enfermedades autosómicas dominantes

Entre los más o menos 4.500 fenotipos mendelianos conocidos, más de la mitad son rasgos autosómicos dominantes. La incidencia de algunos trastornos autosómicos dominantes es bastante alta, al menos en áreas geográficas específicas; por ejemplo, 1 en 500 para la hipercolesterolemia familiar en poblaciones que descienden de europeos o japoneses; más de 1 en 1000 para la distrofia miotónica en algunas partes de Norteamérica, y alrededor de 1 en 2.500 a 3.000 para varias alteraciones como la enfermedad de Huntington (en poblaciones de origen noreuropeo), neurofibromatosis de von Recklinghausen y enfermedad poliquística renal. Si bien muchos trastornos autosómicos dominantes son mucho menos comunes, resultan tan numerosos que su incidencia total es apreciable. La magnitud de los trastornos autosómicos dominantes se incrementa aún más debido a su naturaleza hereditaria. Éstos pueden transmitirse en las familias y convertirse en problemas no sólo para los individuos, sino para el conjunto total de

parientes, a menudo a través de muchas generaciones. Además, en algunos casos, esta carga se acompaña de dificultades sociales generadas por incapacidad física o mental ⁽⁶⁾.

Las enfermedades autosómicas dominantes se manifiestan en el estado heterocigoto, de forma que al menos uno de los padres de un caso suele estar afectado; afecta por igual a hombres y a mujeres, y ambos pueden transmitir la enfermedad ⁽⁵⁾.

Los genotipos de los padres pueden representarse como:

$A/a \times a/a$ A es un gen dominante para un fenotipo anormal; a es un alelo normal.

Progenie de una unión de $A/a \times a/a$

		Progenitor normal	
		<i>a</i>	<i>a</i>
<i>A</i>		<i>A/a</i> Afectado	<i>A/a</i> Afectado
<i>a</i>		<i>a/a</i> Normal	<i>a/a</i> Normal

Cada hijo de esta pareja tiene una probabilidad del 50% de recibir el alelo A anormal del progenitor afectado, y así afectarse a su vez (A/a), y una probabilidad del 50% de recibir el alelo normal a y, de tal modo, no estar afectado (a/a). (El progenitor no enfermo puede transmitir solamente un alelo normal a a cada hijo). Desde el punto de vista estadístico, cada embarazo constituye un "evento independiente", no determinado por el desarrollo de embarazos previos; de esta manera, dentro de una familia la

distribución de niños enfermos y no enfermos puede ser bastante diferente de la distribución teórica 1:1, aunque la población como conjunto la descendencia de los progenitores $A/a \times a/a$ es de aproximadamente 50% de A/a y 50% de a/a ⁽⁶⁾.

Las enfermedades autosómicas dominantes se caracterizan por lo siguiente:

- En cada una de las enfermedades autosómicas dominantes, algunos pacientes no tienen padres afectados. Estos pacientes deben su enfermedad a nuevas mutaciones que afectan al óvulo o al espermatozoide de los que derivan. Sus hermanos no están afectados ni tienen un riesgo aumentado de presentar la enfermedad. Si una enfermedad reduce marcadamente el rendimiento reproductivo, cabe esperar que la mayor parte de los casos se deban a nuevas mutaciones. Muchas mutaciones nuevas parecen ocurrir en células germinales de padres relativamente mayores.
- Los signos clínicos pueden modificarse por una penetrancia reducida y una expresividad variable. Algunos individuos heredan el gen mutante pero son fenotípicamente normales. Esto se denomina penetrancia reducida. La penetrancia se expresa en términos matemáticos; de esta forma, una penetrancia del 50% indica que el 50% de los portadores expresan el rasgo. A diferencia de la penetrancia, si un rasgo se observa en todos los individuos portadores del gen mutante pero se expresa de forma diferente entre los individuos, el fenómeno se denomina expresividad variable.

- En muchas enfermedades la edad de inicio está retrasada: los síntomas y signos no aparecen hasta la edad adulta (como en la enfermedad de Huntington) ⁽⁵⁾.
- Cualquier hijo de un progenitor afectado posee un 50% de riesgo de heredar el rasgo.
- Los miembros fenotípicamente normales de una familia no transmiten el fenotipo a sus hijos.
- Los varones y las mujeres poseen la misma probabilidad de transmitir el fenotipo a sus hijos de cualquier sexo. En particular, la transmisión de varón a varón puede ocurrir, y es posible que los varones tengan hijas no afectadas ⁽⁶⁾.

Mecanismos bioquímicos de las enfermedades autosómicas dominantes:

Exceptuando los genes con impronta, se expresan tanto los genes del cromosoma materno como los del paterno. Si el gen materno o paterno contiene una mutación, la célula expresará dos proteínas diferentes. Las mutaciones ejercen sus efectos sobre el fenotipo mediante uno de estos dos mecanismos: pérdida de función o ganancia de función ⁽⁷⁾.

- **Mutaciones con pérdida de función:** Se producen por disminución de la actividad o pérdida del producto génico. En el estado heterocigoto, estas mutaciones estarían típicamente asociadas con

niveles de la proteína funcional correspondientes a la mitad del nivel normal. Pueden heredarse de forma dominante o recesiva.

- **Mutaciones con ganancia de función:** Se heredan de forma dominante y el resultado puede ser el aumento de la expresión de proteínas normales (ganancia simple de función), y el desarrollo de nuevas funciones proteicas (mutaciones dominantes negativas) ⁽⁷⁾.

La mayoría de las mutaciones da lugar a una producción reducida de los productos génicos o a una proteína inactiva. El efecto de estas mutaciones con pérdida de función depende de la naturaleza de la proteína afectada. Si la mutación afecta a una proteína enzimática, los heterocigotos suelen ser normales. Más del 50% de pérdida de la actividad enzimática puede compensarse, por lo que la mutación en los genes que codifican proteínas enzimáticas no manifiesta un patrón de herencia autosómico dominante. Existen dos categorías de proteínas enzimáticas afectadas en las enfermedades autosómicas dominantes:

- Las implicadas en la regulación de las vías metabólicas complejas que están sujetas a inhibición por retroalimentación: receptores de membrana como el receptor de Lipoproteína de baja densidad (LDL) en la hipercolesterolemia familiar, una pérdida del 50% de los receptores de LDL da lugar a una elevación secundaria del colesterol, que a su vez, predispone a la aterosclerosis en los heterocigotos afectados.
- Las proteínas estructurales clave, como el colágeno y los elementos del citoesqueleto de la membrana de los glóbulos rojos. En algunos

casos, especialmente cuando el gen codifica una subunidad de una proteína multimerica, el producto del alelo mutante puede interferir con el ensamblaje de un multímero funcionalmente normal. Por ejemplo; la molécula de colágeno es un trímero en el que se agrupan las tres cadenas de colágeno con una configuración helicoidal. Con una única cadena mutante de colágeno, los trímeros normales de colágeno no se pueden formar y, por lo tanto, existe una deficiencia significativa de colágeno observado en algunas formas de osteogénesis imperfecta). En este caso, el alelo mutante se denomina negativo dominante porque altera la función de un alelo normal ⁽⁵⁾.

Menos frecuentes son las mutaciones con ganancia de función. En este tipo de mutación el producto proteico del alelo mutante adquiere propiedades normalmente no asociados con la proteína de tipo salvaje. La transmisión de enfermedades producidas por mutaciones con ganancia de función es casi siempre autosómica dominante, como en la enfermedad de Huntington.

La proteína huntigtina mutante es tóxica para las neuronas y, por lo tanto, incluso los heterocigotos presentan la deficiencia neurológica ⁽⁵⁾.

ENFERMEDADES AUTOSÓMICAS DOMINANTES
<ul style="list-style-type: none">• Acondroplasia• Porfiria aguda intermitente.• Síndrome de Gilles de la Tourette.• Hipercolesterolemia familiar.• Enfermedad de Marfan.• Enfermedad de von Willebrand.

4.2 Enfermedades autosómicas recesivas

Los fenotipos autosómicos recesivos son menos frecuentes que los autosómicos dominantes. Constituyen alrededor de una tercera parte de los fenotipos mendelianos reconocidos. En contraste con los trastornos autosómicos dominantes, en los cuales los sujetos afectados son generalmente heterocigotos, los trastornos autosómicos recesivos se expresan sólo en homocigotos que por lo tanto, ambos alelos de un determinado locus génico son mutantes.

Si bien cualquier unión en la cual cada padre posea al menos un alelo recesivo puede producir descendencia homocigótica afectada, la más común es la unión de dos portadores ⁽⁶⁾.

Ejemplo de árbol genealógico y descendencia propia del emparejamiento en la herencia autosómica recesiva. (a, alelo de enfermedad) ⁽⁷⁾.

Descendencia de dos portadores (Aa)

		portadores	
		A	a
portadores	A	AA	Aa
	a	Aa	aa

25% afectados, 50% portadores, 25% normales ⁽⁷⁾.

Descendencia de portadores y no afectados

		portadores	
		A	a
No afectados	A	AA	Aa
	A	AA	Aa

50% portadores, todos fenotípicamente no afectados ⁽⁷⁾.

Las enfermedades autosómicas recesivas se caracteriza por los siguientes datos:

- El rasgo no suele afectar a los padres, pero los hermanos pueden tener la enfermedad.
- Los hermanos tienen una posibilidad sobre cuatro de estar afectados (es decir, el riesgo de recurrencia es del 25% para cada nacimiento).
 - Si el gen mutante ocurre con baja frecuencia en la población, existe una fuerte probabilidad de que el sujeto sea el producto de un matrimonio consanguíneo.
 - La expresión del defecto tiende a ser uniforme.
 - Es frecuente la penetrancia completa.
 - El inicio suele presentarse precozmente en la vida.
 - Aunque ocurren nuevas mutaciones por trastornos recesivos, muy pocas veces se detectan clínicamente. El individuo con una nueva mutación es un heterocigoto asintomático, por lo que pueden pasar varias generaciones antes de que los

descendientes de esta persona se emparejen con otros heterocigotos y produzcan descendientes afectados.

- En muchos casos, las proteínas enzimáticas están afectadas por una pérdida de función. En los heterocigotos se sintetizan cantidades iguales de enzima normal y defectuosa. Generalmente el "margen de seguridad" natural garantiza que las células con la mitad de su contenido enzimático habitual funcionen normalmente ⁽⁵⁾.

- Ambos sexos se afectan por igual ⁽⁷⁾.

ENFERMEDADES AUTOSÓMICAS RECESIVAS
<ul style="list-style-type: none">▪ Talasemia α.▪ Talasemia β.▪ Hiperplasia suprarrenal congénita.▪ Fibrosis quística.▪ Ataxia de Friedreich.▪ Enfermedad de Gaucher.▪ Hemocromatosis.▪ Fenilcetonuria.▪ Anemia falciforme.▪ Enfermedad de Tay-Sachs.

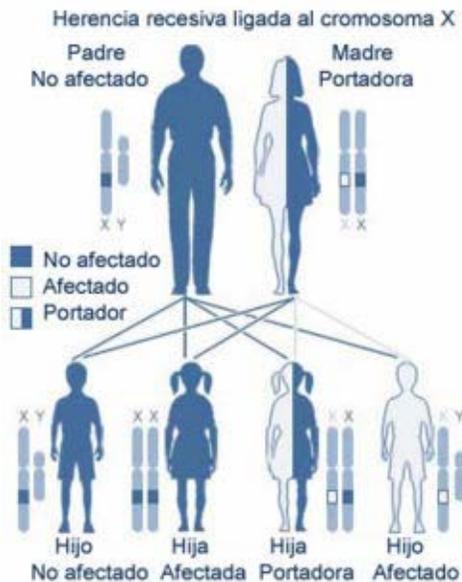
4.3 Enfermedades ligadas al cromosoma X

Todas las enfermedades ligadas al sexo son enfermedades ligadas al cromosoma X. Los varones con mutaciones que afectan a los genes ligados al cromosoma Y suelen ser infértiles y, por lo tanto, no existe herencia ligada al cromosoma Y.

La herencia recesiva ligada al cromosoma X supone un pequeño número de cuadros clínicos bien definidos. El cromosoma Y, en su mayor parte, no es homólogo al del cromosoma X, por lo que los genes mutantes de X no están emparejados con alelos en Y. Por lo tanto, se dice que el varón es hemicigoto para los genes mutantes del cromosoma X, por lo que estas enfermedades se expresan en el varón. Otros signos que caracterizan a estas enfermedades son los siguientes:

- Un varón afectado no transmite la enfermedad a sus hijos varones, pero todas las hijas son portadoras ⁽⁵⁾.
- Si una madre es portadora, sus hijos poseen un 50% de probabilidades de estar afectados y sus hijas un 50% de ser portadoras ⁽⁷⁾.
- La mujer heterocigoto no suele expresar el cambio fenotípico completo debido al otro alelo normal. Sin embargo, la inactivación de uno de los cromosomas X en la mujer es aleatoria, por lo que las mujeres tienen una proporción variable de células en la que el cromosoma X mutante es activo. Por lo tanto, es remotamente posible que el alelo normal está inactivado en la mayoría de las células, lo que permitiría la

expresión completa de las enfermedades heterocigotos ligadas al cromosoma X en la mujer. Resulta más frecuente que el alelo normal esté inactivado solo en algunas de las células, y de esta forma la mujer heterocigoto expresa la enfermedad solo parcialmente ⁽⁵⁾.



ENFERMEDADES RECESIVAS LIGADAS AL CROMOSOMA X

- Adrenoleucodistrofia.
- Distrofia muscular de Duchenne.
- Distrofia muscular de Becker.
- Enfermedad de Fabry.
- Déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenada (G6PD).
- Hemofilia A.
- Hemofilia B (enfermedad de Christmas).
- Síndrome de Lesch-Nyhan ⁽⁷⁾.

Solo existen algunas enfermedades dominantes ligadas al cromosoma X y están causadas por alelos patológicos dominantes en el cromosoma X. Estas enfermedades son transmitidas por una mujer heterocigoto afectada a la mitad de sus hijos varones y a la mitad de sus hijas, y por un varón afectado a todas sus hijas pero a ninguno de sus hijos varones, si la madre no está afectada ⁽⁵⁾.

Si alguna hija no está afectada o algún hijo lo está, la herencia debe ser autosómica y no ligada al X.

Sólo unos cuantos trastornos genéticos se clasifican como dominantes ligados al X. Unos ejemplos son el grupo sanguíneo Xg, el raquitismo hipofosfatémico ligado a X, deficiencia de ornitíntranscarbamilasa (OTC), el síndrome de Rett (generalmente esporádico pero las formas familiares ligadas a X sólo se observan en mujeres, ya que la entidad es mortal en los varones).

5. ENFERMEDADES CON HERENCIA MULTIFACTORIAL

Las enfermedades multifactoriales se deben a las acciones combinadas de influencias ambientales y dos o más genes mutantes que tienen efectos aditivos. El componente genético ejerce un efecto dosis-dependiente-cuanto mayor es el número de genes nocivos heredados, más grave es la expresión de la enfermedad. Los factores ambientales influyen y modifican significativamente la expresión fenotípica de los rasgos multifactoriales ⁽⁵⁾.

Aunque las enfermedades multifactoriales tiendan a recurrir en las familias, no presentan patrones de herencia multifactorial ⁽⁷⁾.

Los siguientes signos caracterizan la herencia multifactorial:

- El riesgo de expresión de una enfermedad multifactorial está condicionado por el número de genes mutantes heredados. Por lo tanto, el riesgo es mayor en los hermanos de los pacientes que tienen expresiones graves de la enfermedad. De forma similar, cuanto mayor es el número de parientes afectados mayor es el riesgo para los otros familiares.
- La tasa de recurrencia de la enfermedad (en el rango del 2 al 7%) es la misma para todos los parientes de primer grado (es decir, padres, hermanos e hijos) del individuo afectado. Por lo tanto, si los padres han tenido un hijo afectado, el riesgo de que el próximo hijo también esté afectado está entre el 2 y el 7%.

- La probabilidad de que ambos gemelos idénticos estén afectados es significativamente inferior al 100% , pero es mucho mayor que la probabilidad de que ambos gemelos no idénticos estén afectados. La experiencia ha demostrado, por ejemplo, que la frecuencia de concordancia para gemelos idénticos es del orden del 20 al 40%.
- El riesgo de recurrencia de la anomalía fenotípica en embarazos posteriores depende de la evolución de los embarazos previos. Cuando un niño está afectado existe una probabilidad de hasta el 7% de que el siguiente niño también lo esté, pero después de dos niños afectados el riesgo sube hasta casi el 9%.
- La expresión de un rasgo multifactorial puede ser continua (falta un fenotipo distinto, p. ej. Talla) o discontinua (con un fenotipo distinto, p. ej. Diabetes mellitus). En este último caso la enfermedad se expresa sólo cuando las influencias combinadas de genes y ambiente cruzan un umbral determinado.

A diferencia de las enfermedades mendelianas, muchas de las cuales son infrecuentes, el grupo multifactorial incluye algunas de las enfermedades más comunes de las que padecen los seres humanos ⁽⁵⁾.

ENFERMEDADES MULTIFACTORIALES

- Labio y paladar hendido
- Cardiopatía congénita
- Cardiopatía coronaria
- Hipertensión
- Gota
- Diabetes Mellitus
- Estenosis pilórica

6. ENFERMEDADES CITOGENÉTICAS

Las aberraciones existentes en las enfermedades citogenéticas (mutaciones cromosómicas) pueden ser un número anormal de cromosomas o alteraciones en la estructura de uno o más cromosomas ⁽⁵⁾. Las alteraciones numéricas incluyen:

- ✓ Cromosomas extra (p.ej., trisomias).
- ✓ Pérdida de un único cromosoma (p. ej., monosomías, mortales salvo X0).
- ✓ Conjuntos haploides extra (p. ej., tetraploidías o triploidías) ⁽⁷⁾.

La dotación cromosómica normal se expresa como 46,XX para la hembra y 46,XY para el varón.

Cualquier múltiplo exacto del número haploide se denomina euploide. Sin embargo, si se produce un error en la meiosis o la mitosis y la célula adquiere una dotación cromosómica que no es múltiplo exacto de 23, se denomina aneuploidia. Las causas habituales de aneuploidia son la no disyunción y la latencia de la anafase ⁽⁵⁾.

No Disyunción: Sucede cuando un par homólogo de cromosomas no se separa en la primera división meiótica, o las dos cromátides no se separan en la segunda división meiótica o en las divisiones celulares somáticas, lo que da lugar a dos células aneuploides. Cuando la no disyunción tiene lugar durante la gametogénesis, los gametos formados tienen un cromosoma extra ($n+1$) o un cromosoma menos ($n-1$). La fertilización de estos gametos por gametos

normales da lugar a dos tipos de cigotos trisómicos ($2n+1$) o monosómico ($2n-1$) ⁽⁵⁾.

Latencia de la Anafase: En esta, un cromosoma homólogo en meiosis o una cromátide en mitosis se quedan atrás y fuera del núcleo celular. El resultado es una célula normal y una célula con monosomía. La monosomía o la trisomía que afectan a los cromosomas sexuales son compatibles con la vida y suelen asociarse con grados variables de anomalías fenotípicas. La monosomía que afecta a un autosoma suele suponer la pérdida de demasiada información genética como para permitir el nacimiento con vida o incluso la embriogénesis, pero una serie de trisomías autosómicas permiten la supervivencia. Con la excepción de la trisomía 21, todas dan lugar a niños muy afectados que de forma casi invariable mueren a una edad precoz ⁽⁵⁾.

Ocasionalmente, los errores mitóticos en el desarrollo precoz dan lugar a dos o más poblaciones de células en el mismo individuo, un cuadro denominado mosaicismo. El mosaicismo puede deberse a errores mitóticos durante la división del huevo fecundado o en células somáticas. El mosaicismo que afecta a los cromosomas sexuales es relativamente frecuente. En la división del huevo fecundado, un error puede causar que una de las células hija reciba tres cromosomas sexuales, mientras que otras reciben sólo uno, originando, por ejemplo, un mosaico 45,X/47,XXX. Todas las células descendientes derivadas de cada uno de estos precursores tienen una dotación 47,XXX o una dotación 45,X ⁽⁵⁾.

Si el error se produce en una división posterior, el mosaico tiene tres poblaciones de células, con algunas que presentan la dotación normal 46,XX

(es decir, 45,X/46,XX/47,XXX). Los errores mitóticos repetidos pueden dar lugar a muchas poblaciones celulares ⁽⁵⁾.

El mosaicismo autosómico parece ser mucho menos frecuente que el que afecta a los cromosomas sexuales. Un error en una división mitótica precoz que afecta a los autosomas suele dar lugar a un mosaico ⁽⁵⁾.

6.1 Anomalías en el número de cromosomas

Monosomía: Situación cromosómica en la que se pierde el miembro de un par. Las monosomías pueden producirse por ausencia de disyunción o por "retraso de la anafase", que se produce cuando existe un retraso en el movimiento de un cromosoma desde la placa metafísica durante la anafase. Esto puede dar lugar a la pérdida de un cromosoma, si no consigue alcanzar el polo de la célula antes de que se reestablezca la membrana nuclear ⁽⁷⁾.

Poliploidía: Se produce cuando el número de grupos de cromosomas haploides es mayor de dos (triploidía, tetraploidía, etc.) ⁽⁷⁾.

Triploidía y tetraploidía: Además del número diploide ($2n$) característico de las células somáticas normales, ocasionalmente se comunican otros dos complementos cromosómicos euploides, triploide ($3n$) y tetraploide ($4n$). Es probable que la triploidía ocurra por un fallo en una de las divisiones de maduración en el óvulo o, generalmente, en el espermatozoide. Los triploides

con un conjunto adicional de cromosomas paternos presentan típicamente una placenta anormal y se clasifican como molas hidatiformes parciales. Los tetraploides son siempre 92XXXX o 92XXYY, lo que sugiere que la tetraploidía es causada por una incompleta división de segmentación temprana del cigoto ⁽⁶⁾.

6.2 Anomalías de la estructura cromosómica

Una segunda categoría de aberraciones cromosómicas se asocia con cambios en la estructura de los cromosomas, que suelen deberse a ruptura cromosómica seguida de pérdida o reordenamiento de material ⁽⁵⁾.

Estas alteraciones tienen lugar espontáneamente con una tasa baja que aumenta por exposición a mutágenos ambientales, como productos químicos y radiación ionizante y algunas infecciones virales .

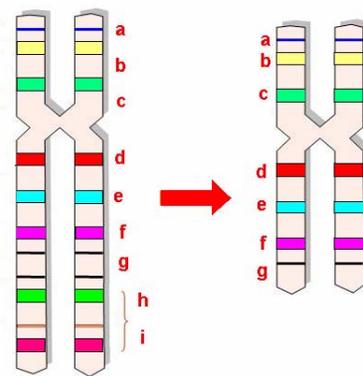
Los reordenamientos estructurales se definen como equilibrados, si los conjuntos cromosómicos tienen el complemento normal de información genética, o bien desequilibrados, si existe información adicional o perdida ⁽⁶⁾.

Algunos reordenamientos son estables y pueden pasar sin alterarse a través de la división celular, mientras que otros resultan inestables. Para que un reordenamiento cromosómico sea estable, debe tener elementos estructurales normales, incluyendo un solo centrómero funcional y dos telómeros ⁽⁶⁾.

6.2.1 Reordenamientos Desequilibrados

Delección: Se aplica a la pérdida de una porción de un cromosoma. La mayoría de las deleciones son intersticiales, pero en raras ocasiones pueden ocurrir deleciones terminales. Las deleciones intersticiales se producen cuando existen dos roturas dentro del brazo de un cromosoma, seguidas de la pérdida del material cromosómico situado entre ellas, con la fusión de los extremos fracturados. Se puede especificar en que región (es) y en que bandas se han producido las roturas. Por ejemplo 46, XY del (16) (p11.2p13.1) describe roturas en el brazo corto del cromosoma 16 en 16p11.2 y 16p13.1 con pérdida de material entre ellas.

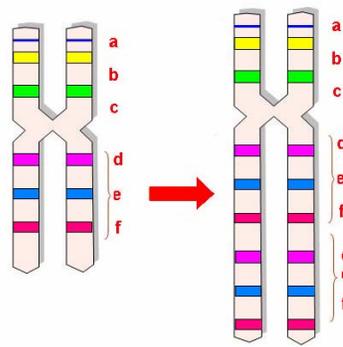
Las deleciones terminales se deben a una rotura única en el brazo de un cromosoma, lo que origina un fragmento sin centrómero, que se pierde en la siguiente división celular. El extremo roto del cromosoma está protegido por la adquisición de secuencias teloméricas ⁽⁵⁾.



DELECCIÓN

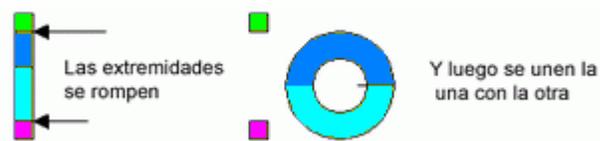
Duplicaciones: Como las deleciones, pueden originarse por recombinación desigual o por segregación anormal meiótica en un portador de una translocación o una inversión. En general, la duplicación parece ser mucho

menos nociva que la deleción. Sin embargo, como la duplicación en un gameto genera desequilibrio cromosómico y la rotura cromosómica que provoca puede alterar los genes, a menudo la duplicación produce alguna anomalía fenotípica ⁽⁶⁾.



DUPLICACIÓN

Cromosoma en anillo: Es una formación especial de deleción. Se produce cuando tiene lugar una rotura en ambos extremos de un cromosoma con fusión de los extremos dañados. Si se pierde una cantidad importante de material genético aparecen anomalías fenotípicas. Esto se podría expresar como 46,XY,r(14). Los cromosomas en anillo no se comportan normalmente en la meiosis o la mitosis y suelen tener consecuencias graves ⁽⁵⁾.



Isocromosoma: Se produce cuando se pierde un brazo de un cromosoma y el brazo que queda está duplicado, lo que da lugar a un cromosoma formado por dos brazos cortos sólo o por dos brazos largos. Un isocromosoma tiene información genética morfológicamente idéntica en ambos brazos ⁽⁵⁾. Por lo tanto, un individuo con 46 cromosomas que porta un isocromosoma tiene

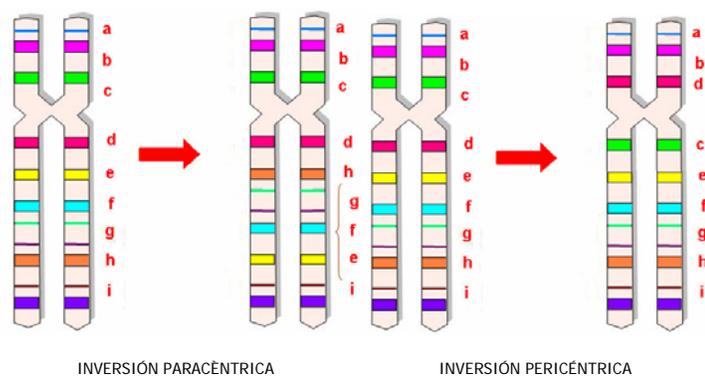
una sola copia del material genético de un brazo y tres copias del material del otro, en otras palabras, es parcialmente monosómico y parcialmente trisómico. Una persona con dos homólogos normales, además del isocromosoma, es tetrasómico para el brazo cromosómico involucrado en el isocromosoma. Aunque el fundamento de la formación de isocromosomas no se conoce con precisión, se han documentado al menos dos mecanismos: 1) división errónea a través del centrómero en la meiosis II, y 2) traslocaciones de un brazo de un cromosoma a su homólogo (o cromátide hermana) en extremo proximal del otro brazo, adyacente al centrómero ⁽⁶⁾. El isocromosoma más frecuente presente en nacimientos con vida afecta al brazo largo del cromosoma X y se designa i (x) (q10). El isocromosoma xq se asocia con monosomía de los genes del brazo corto del cromosoma X y con trisomía de los genes del brazo largo del cromosoma X ⁽⁵⁾.

Cromosomas Dicéntricos: Es un tipo raro de cromosoma anormal en que dos segmentos cromosómicos (de diferentes cromosomas o de dos cromátides de uno solo), cada uno con un centrómero, se fusionan en los extremos con pérdida de sus fragmentos acéntricos. Debido a sus dos centrómeros, los cromosomas dicéntricos tienden a romperse en la anafase; sin embargo, si los dos centrómeros se encuentran juntos o si uno de ellos se inactiva, un cromosoma de este tipo puede ser estable. Dichos cromosomas en ocasiones se denominan "seudodicéntricos". Los cromosomas pseudodicéntricos más frecuentes comprenden uno o ambos cromosomas sexuales ⁽⁶⁾.

6.2.2 Reordenamientos Equilibrados

Generalmente, los reordenamientos cromosómicos no tienen efecto fenotípico si son equilibrados, ya que toda la información genética está presente, aunque su empaquetamiento sea distinto. Sin embargo, los reordenamientos estructurales constituyen una amenaza para la siguiente generación, porque es probable que los portadores produzcan una alta frecuencia de gametos desequilibrados y, por lo tanto, tengan un riesgo incrementado de tener descendencia anormal con cariotipos desequilibrados. También existe la posibilidad de que una de las roturas cromosómicas altere un gen, lo que provocará mutación ⁽⁶⁾.

Inversión: Se aplica a un reordenamiento que incluye dos roturas dentro de un único cromosoma con reincorporación invertida del segmento. Una inversión que afecta solo a un brazo del cromosoma se conoce como paracéntrica. Si las roturas tienen lugar en lados opuestos del centrómero se conoce como pericéntrica. Las inversiones suelen ser perfectamente compatibles con un desarrollo normal ⁽⁵⁾.



Su significado médico se relaciona con la descendencia: un portador de cualquier tipo de inversión corre el riesgo de producir gametos anormales que

pueden generar descendencia desequilibrada. Las consecuencias de los dos tipos de inversión son diferentes.

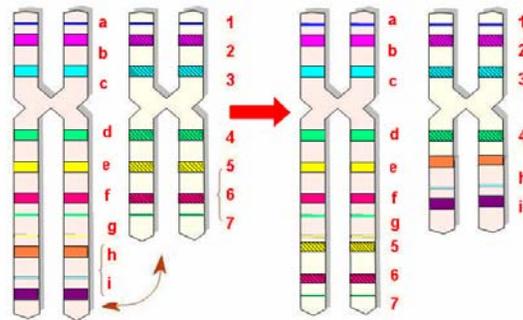
Cuando existe una inversión, se forma un asa si los cromosomas se aparean en la meiosis I. La recombinación, que es una característica normal de la meiosis I, de algún modo se suprime dentro de las asas de inversión, pero no del todo, y es probable que ocurra en inversiones grandes ⁽⁶⁾.

Cuando la inversión es paracéntrica, los cromosomas recombinantes desequilibrados resultan generalmente acéntricos o dicéntricos, y pueden no generar descendencia viable, aunque existen raras excepciones ⁽⁶⁾.

Por otra parte, una inversión pericéntrica puede producir gametos desequilibrados con duplicación y deficiencia de segmentos cromosómicos. Los segmentos duplicados y deficientes son los distales a la inversión. Globalmente, el riesgo aparente de que un portador de inversión pericéntrica tenga un hijo con cariotipo desequilibrado es de 1 a 10% ⁽⁶⁾.

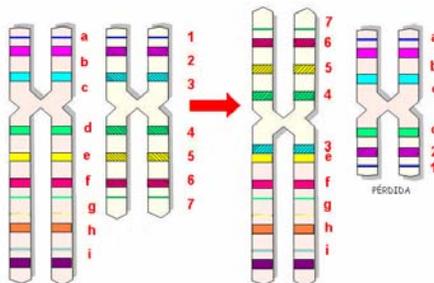
Translocación: En esta, un segmento de un cromosoma es transferido a otro. En una forma, denominada translocación recíproca equilibrada existen roturas únicas en cada uno de los dos cromosomas, con intercambio de material. Esta translocación podría no ser descubierta sin técnicas de bandas. Una translocación recíproca equilibrada entre el brazo largo del cromosoma 2 y el brazo corto del cromosoma 5 se escribiría 46,XX,t(2;5)(q31;p14). Este individuo tiene 46 cromosomas con morfología alterada de uno de los cromosomas 2 y de uno de los cromosomas 5. No ha habido pérdida de material genético, por lo que probablemente será fenotípicamente

normal. Sin embargo, un portador de una translocación equilibrada tiene un riesgo elevado de producir gametos anormales ⁽⁵⁾.



TRANSLOCACIÓN RECÍPROCA

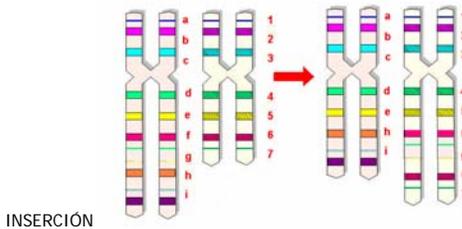
El otro patrón de translocación importante se denomina translocación robertsoniana (o fusión céntrica), una translocación entre cromosomas acrocentricos. Típicamente, las roturas se producen cerca de los centrómeros de cada cromosoma. La transferencia de los segmentos da lugar a un cromosoma muy largo y otro extremadamente corto. Generalmente el producto pequeño se pierde; sin embargo, transporta sólo genes altamente redundantes, por lo que esta pérdida es compatible con un fenotipo normal ⁽⁵⁾.



TRANSLOCACIÓN ROBERTSONIANA

Inserciones: Es un tipo de translocación no recíproca que ocurre cuando un segmento se retira de un cromosoma y se inserta en otro diferente, ya sea en

su orientación usual o invertido. Debido a que se requieren tres roturas cromosómicas, las inserciones son relativamente raras. La segregación anormal en un portador de inserción puede producir descendencia con duplicación o deleción del segmento insertado, así como descendencia normal y portadores equilibrados ⁽⁶⁾.



Todas las alteraciones cromosómicas son raras de forma individual, con patrones de herencia no muy claros y mínimo riesgo para los familiares. La Internacional Standard Chromosome Nomenclatura (ISCN) establece lo siguiente:

- Las alteraciones numéricas se describen del siguiente modo: número de cromosomas, cromosomas sexuales, + o – número del cromosoma, por ejemplo, un niño con trisomía 21 es {47, XY, + 21}, síndrome de Turner [45, X0].
- Las alteraciones estructurales se describen del siguiente modo: número de cromosomas, cromosomas sexuales, mutación (cromosomas implicados), (puntos de ruptura, márgenes o región) (p, brazo corto; q, brazo largo).
 - Translocación (t): [46, XY, t (14;21) (q11;p10)].
 - Inversión (inv): [46, XY, inv (9) (p12,q14)] inversión pericéntrica.

- Isocromosoma (I): [46,X,I (Xq)] duplicación del brazo largo del cromosoma X.
- Duplicación (dup): [46,XY, dup (5) (q20-q30)].
- Deleción (del) y anillo cromosómico: [46 XY, del (15) (q11-q13)] en el síndrome de Prader-Willi; [46, XX, r(X) (p12-14)] ⁽⁷⁾.

Enfermedades Cromosómicas Clínicamente Reconocibles.

Enfermedades citogenéticas que afectan a los Autosomas

- **Trisomía 21 (Síndrome de Down):** Aproximadamente el 95% de los individuos afectados tienen trisomía 21, por lo que su número de cromosomas es 47; la mayoría de los otros tienen una cifra normal de cromosomas, pero el exceso de material cromosómico se encuentra como una translocación. La causa más frecuente de trisomía y, por lo tanto, de síndrome de Down es la no disyunción meiótica ⁽⁵⁾.

La edad materna tiene una fuerte influencia en la incidencia de la trisomía 21. Se produce en 1 de cada 1.550 recién nacidos vivos en mujeres menores de 20 años, y en 1 de cada 25 recién nacidos vivos en madres mayores de 45 años. La correlación con la edad materna sugiere que en la mayoría de los casos la no disyunción meiótica del cromosoma 21 se produce en el óvulo.

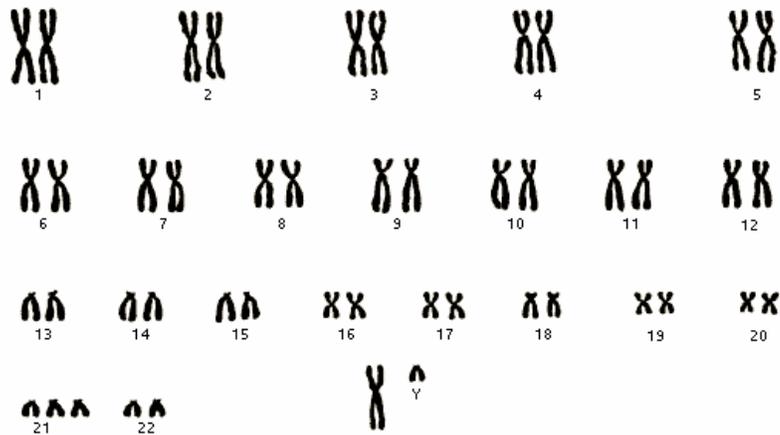
Aproximadamente el 1% de los pacientes con síndrome de Down son mosaicos, generalmente con una mezcla de células con 46 y 47 cromosomas. En los casos de síndrome de Down con translocación o mosaicismo, la edad materna carece de importancia ⁽⁵⁾.

Cariotipos:

Tipo trisomía 21: 47,XX,+21

Tipo translocación: 46,XX,der(14;21)(q10;q10),+21

Tipo mosaico: 46,XX/47,XX,+21



TIPO TRISOMÍA 21

Características: ojos rasgados, pliegues epicantos, cara redonda aplanada, occipucio plano, cráneo braquicéfalo, orejas de implantación baja, lengua prominente, dermatoglifos, cardiopatías congénitas, retraso mental, otitis media secretora, cataratas, estrabismo, hipotiroidismo, epilepsia, leucemias, Alzheimer ⁽⁷⁾.

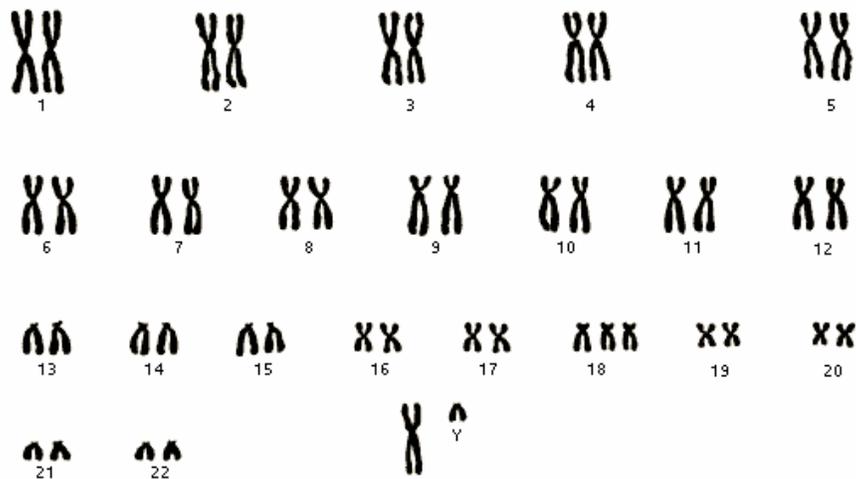
- **Trisomía 18 (Síndrome de Edwards):** Prácticamente en todos los casos la causa de la trisomía es la no disyunción del cromosoma 18 en la primera o segunda división meiótica en alguno de los dos progenitores. Son verdaderamente excepcionales los casos debidos a

alguno de los casos debidos a alguna translocación parental y ocasionalmente se observan mosaicos ⁽³⁾.

Cariotipos:

Tipo trisomía 18: 47,XX,+18

Tipo mosaico: 46,XX/47,XX,+18



TIPO TRISOMÍA 18

Características: Cráneo alargado, mandíbula pequeña, orejas malformadas y de implantación baja con lóbulos grandes, cardiopatía congénita, malformaciones renales, pies en mecedora, retraso del desarrollo, superposición de los dedos de la mano, cuello corto ⁽⁷⁾.

- **Trisomía 13 (Síndrome de Patau):** En 75% de los casos de trisomía 13 se origina en la primera o segunda división meiótica

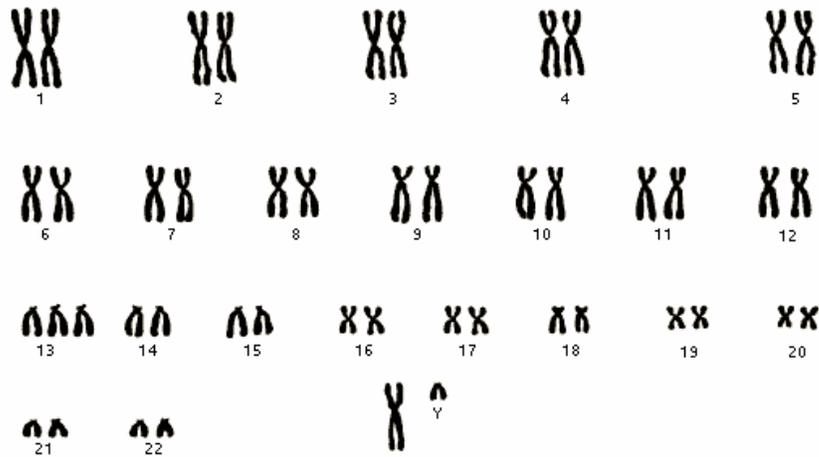
parenta, en 20% uno de los progenitores es portador de una translocación y alrededor de 5% de los pacientes tienen mosaicismo ⁽³⁾.

Cariotipos:

Tipo trisomía 13: 47,XX,+13

Tipo translocación: 46,XX,+13,der(13;14)(q10;q10)

Tipo mosaico: 46,XX/47,XX,+13



TIPO TRISOMÍA 13

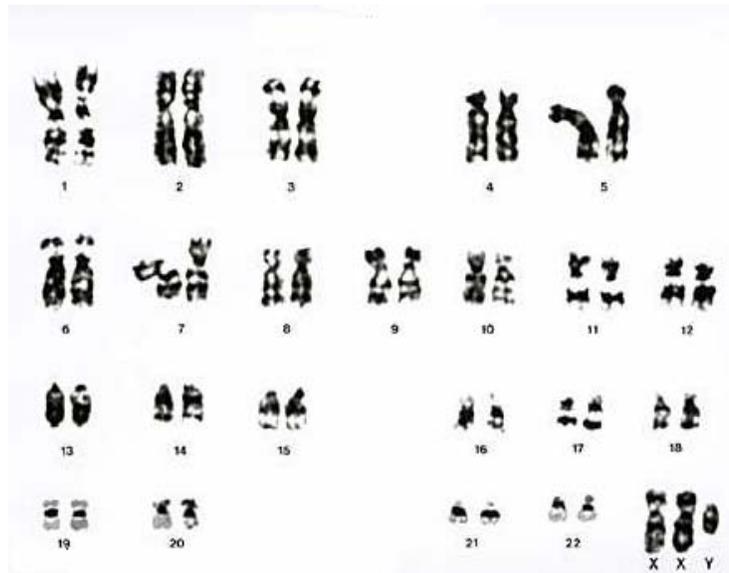
Características: labio fisurado, paladar hendido, diámetro interparietal corto, orejas deformadas y sordera, anomalía estructural del cerebro, cardiopatía congénita, malformaciones renales, polidactilia, malformaciones oculares con microftalmia, puede llegar a existir anoftalmia ⁽⁷⁾.

Enfermedades citogenéticas que afectan a los cromosomas sexuales.

- **Síndrome de Klinefelter:** Se define mejor como un hipogonadismo masculino que ocurre cuando existen dos o más cromosomas X y uno o más cromosomas Y. Es una de las formas más frecuentes de enfermedad genética que afecta a los cromosomas sexuales y una de las causas más comunes de hipogonadismo en el varón.

El patrón clásico del síndrome de Klinefelter se asocia con un cariotipo 47,XXY (82% de los casos). Esta dotación genética deriva de una no disyunción durante las divisiones meióticas en uno de los padres. La no disyunción materna en la primera división meiótica da lugar a algo más de la mitad de los casos. La mayoría de los casos restantes se debe a la no disyunción durante la primera división meiótica paterna. No existe una diferencia fenotípica entre los que reciben el cromosoma X extra de su padre y los que reciben de su madre ⁽⁵⁾.

Además de este cariotipo clásico, se ha encontrado que aproximadamente el 15% de los pacientes con síndrome de Klinefelter tienen una serie de patrones en mosaico y la mayoría de ellos son 46,XY/47,XXY. Otros patrones son 47,XXY/48,XXX Y variaciones de este. También se han encontrado individuos raros con cariotipos 48,XXX Y o 49,XXXXY ⁽⁵⁾.

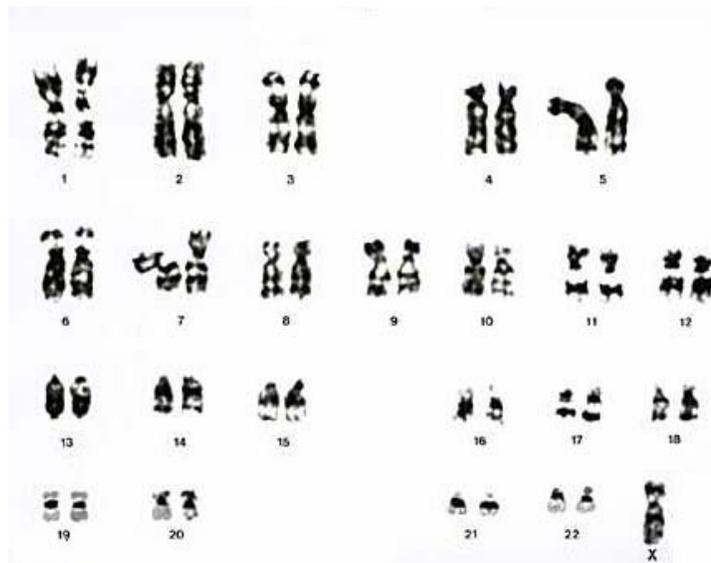


Características: La mayoría de los pacientes tienen un hábito corporal distintivo con un aumento de la longitud entre las plantas de los pies y el pubis, que da lugar a un aspecto de cuerpo elongado. Es característico también un aspecto corporal eunocoide, con piernas anormalmente largas; testículos atróficos pequeños a menudo asociados con un pene pequeño, falta de características sexuales secundarias masculinas como voz grave, barba y distribución masculina del vello púbico. Puede haber ginecomastia ⁽⁵⁾.

- **Síndrome de Turner:** Se debe a la monosomía completa o parcial del cromosoma X y se caracteriza principalmente por hipogonadismo en mujeres fenotípicas. Se han observado tres tipos de anomalías cariotípicas en las pacientes con síndrome de Turner. Aproximadamente el 57% han perdido todo un cromosoma X, lo que da lugar a un cariotipo 45,X. Del resto, cerca de una tercera parte (aproximadamente el 14%) tienen anomalías estructurales de los

cromosomas X, y las dos terceras partes (alrededor de un 29%) son mosaicos ⁽⁵⁾.

En orden de frecuencia, las anomalías estructurales del cromosoma X incluyen: (1) deleción del brazo corto, lo que da lugar a la formación de un isocromosoma del brazo largo, 46,X,i(X)(q10); (2) deleción de porciones de los brazos corto y largo, lo que da lugar a la formación de un cromosoma en anillo,46,X,r(X),y (3) deleciones de porciones del brazo corto o del brazo largo, 46X,del(Xq) o 46,del(Xp). Los pacientes mosaico tienen una población celular 45,X junto con uno o más tipos celulares cariotípicamente normales o anormales ⁽⁵⁾.



Ejemplos de mujeres con síndrome de Turner en mosaico:

1. 45,X/46,XX
2. 45,X/46,XY
3. 45,X/47,XXX
4. 45,X/46,X,i(X)(q10).

Características: Implantación del pelo posterior baja, cuello alado, cintillas ováricas, infertilidad, amenorrea, nevus pigmentado, tórax ancho y pezones separados, talla baja, coartación de la aorta ⁽⁷⁾.

7. ENFERMEDADES MONOGÉNICAS CON HERENCIA NO CLÁSICA

Como regla general los patrones de herencia y las proporciones de segregación de los trastornos monogénicos están de acuerdo con los principios de herencia mendeliana. Sin embargo, un examen más minucioso de ciertos trastornos raros y el análisis de las mutaciones a nivel molecular han mostrado que las excepciones a la herencia mendeliana ocurren en genética humana y deben considerarse en la medicina genética ⁽⁶⁾.

Cinco mecanismos no clásicos que pueden afectar la transmisión o la expresión de los trastornos monogénicos serán descritos y se clasifican en las siguientes categorías.

- Enfermedades causadas por mutaciones con repetición de tripletes
- Enfermedades causadas por mutaciones en los genes mitocondriales
- Enfermedades asociadas con la impronta genómica
- Enfermedades asociadas con mosaicismo gonadal
- Disomía uniparental

7.1 Enfermedades causadas por mutaciones con repetición de tripletes

Se refiere a una mutación caracterizada por una larga secuencia de repetición de tres nucleótidos. Aunque la secuencia nucleotídica específica que experimenta amplificación difiere aproximadamente en 20 enfermedades incluidas en este grupo, en la mayoría de los casos las secuencias afectadas comparten los nucleótidos guanina (G) y citosina (C) ⁽⁵⁾.

Secuencias de repeticiones de tripletes se encuentran en toda la población, pero en los individuos afectados con estas enfermedades las repeticiones de tripletes generalmente se producen con un mayor número de copias en el gen de la enfermedad ⁽⁷⁾. En la población normal, el número de repeticiones de CGG es pequeño, entre 10 y 55 (promedio 29).

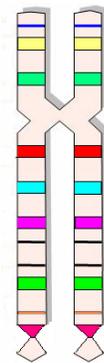
Los varones transmisores y las mujeres portadoras normales tienen entre 55 y 200 repeticiones de CGG. Las expansiones de este tamaño se denominan premutaciones. Por el contrario, los individuos afectados tienen una expansión extraordinariamente grande de la región repetida (de 200 a 4.000) repeticiones o mutaciones completas.

Los varones portadores transmiten las repeticiones a su descendencia con pequeños cambios en el número de las mismas. Sin embargo, cuando la premutación es transmitida por una mujer portadora, existe una elevada probabilidad de amplificación espectacular de las repeticiones de CGG.

Por lo tanto, parece que durante el proceso de ovogénesis, pero no de espermatogénesis, las premutaciones se pueden convertir en mutaciones por amplificación de la repetición del triplete ⁽⁵⁾.

Síndrome del cromosoma X frágil: es el prototipo de enfermedades con repetición de tripletes. Dicho síndrome es la 2ª causa genética mas frecuente de retraso mental, después del síndrome de Down ⁽⁶⁾.

La alteración citogenética se observa como una discontinuidad en la tinción o una constricción del brazo largo del cromosoma X cuando se cultivan las células. Parece que el cromosoma está "roto" en este lugar, por lo que se denomina punto frágil. Hay que destacar que se han encontrado otros, de hecho alrededor de 80 "puntos frágiles" en el genoma humano ⁽⁸⁾.



CROMOSOMA X.

El síndrome del X frágil se expresa fenotípicamente con cara larga, mandíbula grande, orejas evertidas grandes y testículos grandes, articulaciones hiperextensibles, arco palatino alto, y prolapso de la válvula mitral ⁽⁵⁾.

7.2 Enfermedades causadas por mutaciones en los genes mitocondriales

El crecimiento y la división mitocondrial dependen de los genes expresados tanto por los cromosomas mitocondriales como por los nucleares. El ADN mitocondrial se hereda de la madre debido a que los espermatozoides no aportan mitocondrias al cigoto. De este modo, las enfermedades que resultan de las mutaciones en el ADN mitocondrial tienen herencia materna. Todos los hijos de una mujer afectada también lo están, tanto los hombres como las mujeres y los hombres afectados no pueden transmitir la enfermedad ^(3,7).

El ADN mitocondrial se replica dentro de la mitocondria, y esta última se divide mediante división simple. Durante la citocinesis, las mitocondrias se distribuyen de manera aleatoria en las dos células hijas. Cuando una célula que contiene una mezcla de ADN mitocondrial normal y mutante se divide, sus células hijas pueden contener solo ADN mitocondrial normal, sólo ADN mutante (homoplasmia), o una mezcla de ambos (heteroplasmia). Por tanto, la expresión variable de la enfermedad debida a mutaciones del ADN mitocondrial depende de la proporción relativa de ADN normal mutado ^(6,7).

Las enfermedades asociadas con herencia mitocondrial son raras y muchas de ellas afectan al sistema neuromuscular.

Neuropatía óptica hereditaria de Leber: es un prototipo de estos trastornos. Es una enfermedad neurodegenerativa que se manifiesta como una pérdida progresiva de la visión central. La afectación visual se observa por 1ª vez entre los 15 y los 35 años de edad y da lugar, con el tiempo, a ceguera ⁽⁹⁾.

7.3 Enfermedades asociadas con la impronta genómica

Según los principios mendelianos se espera que un gen autosómico se transmita con la misma probabilidad de un padre de cualquier sexo y a un descendiente de cualquier sexo: de manera similar, una mujer posee la misma probabilidad de transmitir cualquiera de sus cromosomas X a un hijo de cualquier sexo. Se solía prestar poca atención a si el sexo del progenitor transmisor tenía algún efecto en la expresión de los genes. Hoy se sabe, sin embargo, que en un número considerable de trastornos genéticos la expresión del fenotipo de la enfermedad depende de si se ha heredado del padre o de la madre ⁽⁶⁾.

La impronta genómica (genomic imprinting), también llamada gamética o genética, supone modificaciones específicas en la línea germinal que producen diferencias de expresión del material genético dependiendo de su procedencia, materna o paterna ⁽¹⁰⁾.

El fenómeno de impronta genómica ocurre durante el desarrollo del óvulo y del espermatozoide. En este período crítico el ADN presenta modificaciones que alteran la expresión de genes de acuerdo al progenitor de origen ⁽¹¹⁾.

En el humano se ha encontrado que los cromosomas 11, 15, 7 y 14 tienen regiones en las que ocurre el fenómeno de impronta. Los genes en los que ocurre la impronta parecen estar acumulados y organizados en dominios de estas regiones cromosómicas ⁽¹²⁾.

Los riesgos habrá que determinarlos por el género del progenitor transmisor de la enfermedad. El alelo anormal o ausente proviene de la madre en la

impronta materna (o de sus hermanas o sus hijas), no se observa expresión fenotípica, el gen está "silenciado", pero se activa al pasar la espermatogénesis (padre, hermanos, hijos varones). Lo opuesto se observa en la impronta paterna, es decir, no habrá expresión fenotípica si la modificación se hereda a través del padre ⁽¹¹⁾.

Los posibles efectos de la impronta son: 1) que mutaciones con transmisión vertical puedan no manifestarse en generaciones con aparente falta de penetrancia; 2) la existencia de cuadros clínicos completamente diferentes en casos de deleciones cromosómicas; 3) la aparición de fenotipo patológico en disomías uniparentales, y 4) el efecto diferencial de mutaciones somáticas en el desarrollo de cáncer. La variación depende en todos los casos del origen parental de la mutación o cromosoma disómico ⁽¹³⁾.

7.4 Enfermedades asociadas con mosaicismo gonadal

Un mosaico es un individuo con múltiples líneas celulares (que poseen diferentes genotipos) que surgen a partir de un único cigoto. Los mosaicos aparecen cuando se produce una mutación genética (no disyunción) en una división mitótica poscigoto. Toda la descendencia de una célula mutada y los tipos celulares derivados de ella presentarán la nueva mutación ⁽⁷⁾.

Si la mutación afecta sólo a células destinadas a formar gónadas, los gametos son portadores de la mutación, pero las células somáticas del individuo son completamente normales. Se dice que este individuo muestra un mosaicismo de la línea germinal o gonadal ⁽⁵⁾.

Existen varias explicaciones posibles, entre las cuales se incluye la expresividad variable o un fallo de penetrancia. Sin embargo, una causa importante de dichas genealogías raras es que durante el desarrollo prenatal temprano de uno de los padres ocurrió una mutación somática en una célula de la línea germinal o en una célula precursora que persistió en todos los descendientes clonales de dicha célula, y así finalmente afectó una proporción de los gametos ⁽⁶⁾.

Se producen alrededor de 30 divisiones mitóticas en las células de la línea germinal antes de la meiosis en la mujer, y varios centenares en el varón, lo cual ofrece muchas oportunidades para que ocurran mutaciones durante las etapas mitóticas del desarrollo de la célula germinal.

Quizá la mayor parte de las mutaciones se originan en células diploides de la línea germinal más que en la etapa de la meiosis.

Por azar, la misma mutación podría ocurrir de modo independiente más de una vez en un grupo de hermanos con progenitores aparentemente sanos ⁽⁶⁾.

Un ejemplo de enfermedad asociada con mosaicismo gonadal es la Osteogénesis Imperfecta.

7.5 Disomía Uniparental

Se produce por la duplicación de un cromosoma de un progenitor con la pérdida del correspondiente homólogo del otro progenitor ⁽⁷⁾.

Si el mismo cromosoma está presente de manera duplicada, la situación se describe como isodisomía; si los dos cromosomas homólogos de un progenitor se encuentran presentes, la situación se denomina heterodisomía ⁽⁶⁾.

Ejemplos de enfermedades con disomía uniparental son:

- Síndrome de Beckwith-Wiedemann puede deberse a la duplicación paterna de 11p15.
- La disomía uniparental del cromosoma 15 materno puede producir el mismo fenotipo que el Prader Willi pero sin delección ⁽⁷⁾.

8. GENOMA HUMANO

El genoma es el conjunto de instrucciones completas para construir un organismo, humano o cualquiera. El genoma contiene el diseño de las estructuras celulares y las actividades de las células del organismo. El núcleo de cada célula contiene el genoma que está conformado por 23 pares de cromosomas, los que a su vez contienen alrededor de 30.000 a 40.000 genes, los que están formados por 3 billones de pares de bases, cuya secuencia hace la diferencia entre los organismos. Esos tres millones de bases están distribuidos en los 23 pares de cromosomas humanos en forma proporcional al tamaño de cada uno de ellos; de esa manera el cromosoma 21, que es el más pequeño, tiene un ADN con aproximadamente 41 millones mientras que el 22 tiene 45, de las cuales 33.4 fueron secuenciados ⁽¹⁴⁾.

El ADN que conforma el genoma, contiene toda la información necesaria para construir y mantener la vida desde una simple bacteria hasta el organismo humano ⁽¹⁵⁾.

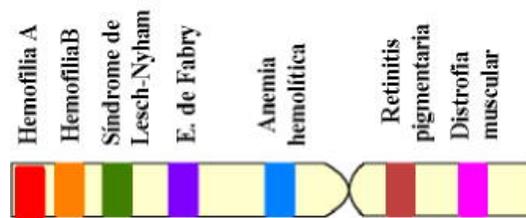
El adelanto de la Genética Humana ha tomado un enorme impulso con la concreción del "Proyecto del Genoma Humano" que comenzó a desarrollarse en los Estados Unidos en 1990 con la cooperación de muchos institutos de diversos países y cuya culminación en el año 2003 marcó un hito en esta disciplina. Este desarrollo explosivo de la Genética Humana ha tenido repercusiones en múltiples campos, desde el derecho y la Ciencia Política hasta la psicología, pero el campo principalmente afectado ha sido y seguirá siendo el de la Medicina ⁽¹⁾.

Como es sabido, dicho proyecto internacional tiene por objeto identificar los genes que componen el Genoma Humano, localizar su ubicación en los cromosomas, y secuenciar los 3 billones de bases que lo componen ⁽¹⁶⁾. Este objetivo, de gran complejidad y especialización, permitirá conocer profundamente la estructura biológica del ser humano, entregando a los científicos como nunca antes - el poder de alterar la condición biológica propia del hombre, lo que conlleva un sinnúmero de implicancias de carácter ético – médicas ⁽¹⁶⁾.

Otro aspecto de la secuenciación del ADN es la obtención de pruebas diagnósticas de diversas enfermedades hereditarias, incluso para “portadores” que no presentan sintomatología alguna ⁽¹⁾.

8.1 Mapas genéticos y mapas físicos

El proyecto del genoma humano supone la realización de dos tipos de mapas: **Mapas genéticos:** Estos mapas simplemente indican la posición relativa de los diferentes genes. Para esta confección se estudió la transmisión de caracteres hereditarios, capaces de ser objetivados de una generación a otra en grandes familias. Por ejemplo, en Estados Unidos se han localizado muchos genes gracias a estudios realizados en comunidades mormonas, cuya endogamia es notoria ⁽¹⁷⁾.



*Esquema del cromosoma X
y localización de enfermedades genéticas*

Mapas físicos: De mayor resolución, pues muestra la secuencia de nucleótidos en la molécula de ADN que constituye el cromosoma. Se obtiene la secuencia de nucleótidos de un gen. En 1998 se hizo manifiesto que las variaciones más comunes en la secuencia, corresponden a cambios de una sola letra o nucleótido SNPs, (Polimorfismo de un Solo Nucleótido) por sus siglas en inglés y pronunciados comúnmente como SNIPs. Los SNPs equivaldrían en un texto a errores tipográficos de una sola letra. Hoy sabemos que los SNPs ocurren en promedio cada 400 nucleótidos y que hay cerca de 10 millones de ellos en la cadena. La gran mayoría de los SNPs son bialélicos, es decir, alternan entre dos nucleótidos. Esto significa que en la misma posición del genoma, algunas personas pueden tener, por ejemplo, una A mientras que otras pueden tener una G. Es así, que si bien todos los miembros de la especie humana compartimos 99.9% de la cadena, 0.1% restante es el que confiere la individualidad genética a cada miembro de nuestra especie ⁽¹⁸⁾.

Se realiza fundamentalmente mediante la electroforesis en geles de distintos fragmentos de ADN y la ayuda de ordenadores ⁽¹⁷⁾.



GATTTAAAGCGCGTATTA
GACAGATACAGATTTTAA
GTAGACATAGGACATATG
CGCGTCAGATTATGCCTT
AAAGCGCCCCGTAGACG
GACAGATACAGATTTAGG
GCTCAGATTCAGATATGC
TGCCGATTTAGCATAGGG
GACGATTCGATTCGGTTA

A través de las generaciones, los cromosomas resultan estar formados por bloques aportados por los ancestros de ese linaje, siendo algunos de estos bloques compartidos entre múltiples individuos. Si bien estos bloques no han sido interrumpidos por la recombinación, están flanqueados por sitios en donde esta sí ocurrió. Los SNPs que se encuentran físicamente cercanos unos de otros tienden a heredarse juntos, siempre que el bloque en el que se encuentran no sea interrumpido por un sitio de recombinación. A las variaciones que se heredan conjuntamente como un bloque se les llama haplotipos ⁽¹⁸⁾.

La individualidad bioquímica cobra especial relevancia en medicina al predisponer a cada persona a padecer enfermedades comunes (por ejemplo, diabetes, hipertensión u obesidad), y al determinar su respuesta a fármacos de uso común y a otros estímulos del medio. El conocimiento de la individualidad genómica resulta de gran relevancia al ofrecer la posibilidad de desarrollar una práctica médica más individualizada, más predictiva y más preventiva. Bajo este principio ha surgido el desarrollo inicial de la medicina genómica, que tiene como base el conocimiento de las variaciones del genoma humano de los individuos para implementar recomendaciones individuales dirigidas a retrasar o evitar la presencia de las enfermedades ante las que se tiene riesgo ⁽¹⁸⁾.

8.2 Terapia farmacogenómica

Nueva área de investigación científica cuyo eje es la capacidad de predecir la respuesta a fármacos con base en las características del genoma de cada individuo. Así, se espera que el médico pueda prescribir los medicamentos con dosis más personalizadas, ante las cuales el paciente debe responder de manera más efectiva y menos tóxica.

A futuro, las implicaciones de la medicina genómica se prevén en diferentes ámbitos, como el de las aplicaciones potenciales al diagnóstico preventivo y sus resultados en beneficios para la salud y la calidad de vida de un gran número de personas, así como en la reducción de los costos de atención médica.

El Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN) en México lleva a cabo programas de investigación científica, enseñanza y divulgación con base en el programa de trabajo aprobado por su Junta de Gobierno. Su estrategia incluye seis áreas iniciales de interés: metabólica (diabetes y obesidad), cáncer, enfermedades cardiovasculares, enfermedades infecciosas, farmacogenómica y análisis de las características genéticas de la población mexicana. En la actualidad, esta institución cuenta con las siguientes líneas de investigación: obesidad, hipertensión arterial sistémica, rabdomiosarcoma pediátrico, asma, lupus eritematoso, artritis reumatoide y estructura genómica de la población mexicana ⁽¹⁸⁾.

8.3 Terapia génica

En la actualidad existe una enorme brecha entre la capacidad diagnóstica de enfermedades debidas a razones genéticas y las posibilidades terapéuticas, por lo que el conocimiento del Genoma Humano en este campo genera muchas esperanzas ⁽¹⁶⁾.

El conocimiento de la causa fundamental de una enfermedad mejorará el diseño racional de alternativas terapéuticas, tanto en terapias clásicas como de alternativas innovadoras, incluyendo suplementación de proteínas deficientes, mejorías en los métodos de producción de estas proteínas con metodología recombinante, y la terapia génica propiamente tal ⁽¹⁶⁾.

Hasta hace poco tiempo a los pacientes afectados por enfermedades genéticas sólo era posible ofrecerles medidas paliativas, tales como indicaciones dietéticas, como por ejemplo la eliminación de fenilalanina en la dieta en caso de fenilcetonuria; o bien suplementación de cofactores, como por ejemplo la administración de factor VIII de la coagulación en casos de hemofilia, etc. En la actualidad, como consecuencia del conocimiento biológico alcanzado, ya se están ensayando terapias génicas, con el propósito de intentar curar definitivamente algunas afecciones genéticas ⁽¹⁶⁾.

La terapia génica consiste en la inserción de genes normales, para suplir o reemplazar genes mutados con el fin de un tratamiento definitivo del defecto genético. Ésta, de acuerdo al tipo de célula a la que está dirigida, puede ser de tipo somática o de tipo germinal. La terapia génica somática consiste en el reemplazo de los genes defectuosos en los órganos más afectados por la enfermedad y por lo tanto repercute solamente en el individuo que la recibe ⁽¹⁶⁾.

La terapia génica, en el plano de las células germinales, ha de analizarse con mayor atención, especialmente desde el punto de vista ético, puesto que no sólo modificaría la información genética del individuo que la recibe, sino que también la de sus descendientes ⁽¹⁶⁾.

Se ha estudiado un gen que determina la producción de la proteína llamada SPARC, la que normalmente impide al organismo atacar y anular células cancerígenas. La terapia génica en estos casos actúa permitiendo que las células cancerosas sean atacadas por el organismo ⁽¹⁵⁾.

Se le podrá informar a una persona, que puede comer alimentos grasos porque carece de predisposición genética a la obesidad y a enfermedades cardíacas, pero que debe huir del alcohol porque es genéticamente propenso al alcoholismo. Además el grado de certidumbre que otorga el conocimiento del código genético resultaría más creíble para la persona en cuestión, ya que sabe que lo que se le informa será absolutamente cierto. Es una predicción absoluta, de su futuro. Podríamos hablar de genomanía o sea la adivinación del futuro mediante el código genético ⁽¹⁵⁾.

Los problemas derivados de la investigación genética son la equidad en su uso por parte de aseguradoras, seguro social, escuelas, agencias de adopción, cumplimiento de la ley, instituciones militares. A quien pertenece la potestad del control? Otro problema es el impacto psicológico y la estigmatización debido a diferencias individuales y acerca de cómo influirá a la sociedad el determinismo genético. El personal que cuida de la salud aconsejará a los padres acerca de los riesgos y limitaciones de la tecnología genética. Qué tan confiable será, además de útil, el testeo genético fetal? ⁽¹⁵⁾.

Respecto de la terapia génica usada para tratar o curar trastornos genéticos plantea la pregunta acerca de qué es una discapacidad o trastorno y quién decide acerca del mismo.

Las dishabilidades son enfermedades?

Deben ser curadas o prevenidas?

El mejoramiento génico incluye el uso de terapia genética para suplir características como la altura que un padre podría querer en sus hijos, pero que no significa la prevención de una enfermedad, sino la búsqueda de un ser perfecto acorde a un ideal.

Si esto se vuelve una práctica común, como podría afectar la diversidad genética? Y finalmente, que consecuencias sociales traería a la humanidad?⁽¹⁵⁾.

8.4 Retos del proyecto del genoma humano

Al término del Proyecto del Genoma Humano se identificaron los retos mas importantes una vez completada la secuenciación del genoma humano y se definieron cinco áreas principales en las que se invertirán esfuerzos y recursos durante los próximos años. Estas áreas estarán dedicadas a convertir la información genómica en realidades tangibles para la población general, mediante el estudio de la estructura y función de los genes y las proteínas⁽¹⁹⁾.

1. El proyecto internacional del HapMap (Mapa de Haplotipos): Este proyecto tiene como meta principal la producción de la "nueva generación" del mapa del genoma humano, que será de gran utilidad para acelerar el descubrimiento de los genes relacionados con enfermedades comunes como

asma, cáncer, diabetes y enfermedades cardiovasculares, entre otras. Este mapa identificará las posiciones en las que existen variaciones dentro del genoma humano, es decir, las variaciones que confieren individualidad a cada miembro de nuestra especie. Especial interés tendrán aquellas variaciones relacionadas con la susceptibilidad a enfermedades comunes. El proyecto se llevará a cabo en diferentes poblaciones del mundo, inicialmente la europea, la africana y la asiática. México es el único país de América Latina que ha sido invitado a participar en esta segunda fase del Proyecto del Genoma Humano, a través del Consorcio Promotor del INMEGEN. La participación de México en el HapMap representa una gran oportunidad para conocer, en forma sistemática, la información genómica de la población mexicana ⁽¹⁹⁾.

2. Desarrollo de la Enciclopedia de los Elementos del ADN (ENCODE): Este proyecto estará bajo el liderazgo del Instituto de Investigaciones sobre el Genoma Humano de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos. El objetivo principal de ENCODE es el desarrollo de estrategias eficientes y de gran precisión para la identificación y localización de todos los genes que codifican para proteínas, de aquellos que no codifican para proteínas y de otros elementos funcionales basados en secuencias genómicas. La creación de este monumental trabajo de referencia contribuirá a que los científicos puedan utilizar e interpretar la secuencia del genoma humano, a la comprensión mas profunda de la biología humana, a predecir riesgo potencial para enfermedades y a desarrollar nuevas estrategias para la prevención y el tratamiento de éstas ⁽¹⁹⁾.

3. Genómica química: El desarrollo de esta área resulta de gran importancia para comprender mejor la función de los genes. Se trata de integrar una colección pública de entre 500,000 y 1'000,000 de compuestos

químicos orgánicos, a fin de ser empleados en el esfuerzo de caracterizar las vías metabólicas a mayor resolución. Las ventajas de esta estrategia, complemento de las estrategias genómicas convencionales, se basan en las características químicas particulares de cada molécula, en su capacidad de interactuar con determinados genes, su habilidad en muchos casos, para penetrar fácilmente a las células y desde luego, el hecho de que frecuentemente sirven como puntos de inicio para el desarrollo de nuevos fármacos⁽¹⁹⁾.

4. Genomas para la vida: Este programa del Departamento de Energía de los Estados Unidos está enfocado a microorganismos. Su meta principal es el entendimiento de los intrincados detalles sobre los procesos de la vida microbiana a un nivel tal que puedan desarrollarse modelos computacionales capaces de describir y predecir sus respuestas a cambios en el ambiente. Esta información permitirá utilizar las capacidades de los microbios para resolver muchos de los retos actuales en las áreas de energía y medio ambiente⁽¹⁹⁾.

5. Establecimiento del Consorcio para la Genómica Estructural: La genómica estructural consiste en la identificación sistemática y a gran escala de la estructura tridimensional de las proteínas. Cuando se estudia la genómica estructural de cualquier organismo, la meta final es la descripción completa de todas las proteínas codificadas en el genoma de ese organismo. Esas estructuras tridimensionales serán cruciales para el diseño racional de nuevos medicamentos, para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades, y para el avance en el entendimiento de la biología. En abril de 2003, se anunció la creación de este Consorcio que se establece con el fin de impulsar los esfuerzos internacionales en esta área. Esta organización estará formada

por la Wellcome Trust del Reino Unido con un grupo de compañías farmacéuticas y otras empresas, que se comprometerán a hacer públicas las estructuras proteicas que identifiquen ⁽¹⁹⁾.

9. GLOSARIO

ALELO: Una de las posibles formas alternativas de un gen determinado o de una secuencia de ADN en un locus concreto.

CARIOTIPO: Es el conjunto de todos los cromosomas de una célula. En un cariotipo estándar los cromosomas se disponen, por consenso, en orden según su tamaño.

CODOMINANTE: Si ambos alelos de un par se expresan en el estado heterocigótico, entonces los alelos (o los rasgos determinados por ellos o ambos) son codominantes.

CONGÉNITO: Presente al nacimiento; no necesariamente genético.

CROMOSOMA: Estructura compuesta de cromatina y que se encuentra en el núcleo de las células eucariotas.

DOMINANTE: Un rasgo es dominante si se expresa fenotípicamente en heterocigotos.

EXPRESIVIDAD: Extensión con la que se expresa un defecto genético. Si existe expresividad variable, el rasgo puede variar su expresión de leve a grave, pero nunca deja de expresar por completo en individuos que poseen el genotipo correspondiente.

FENOTIPO: Son las características bioquímicas, fisiológicas o morfológicas de un individuo que están determinadas por el genotipo y el entorno en el que se expresan.

GAMETO: Célula reproductora formada en la meiosis que contiene la mitad del número normal de cromosomas.

GEN: Unidad hereditaria. En términos moleculares, secuencia de ADN cromosómico que se requiere para el origen de un producto funcional.

GENOMA: Es el contenido genético completo de una célula.

GENOTIPO: Es la constitución genética de un individuo y se emplea también para referirse a los alelos presentes en un locus.

HAPLOTIPO: Variaciones que se heredan conjuntamente como un bloque.

HapMap: Catálogo de variaciones genéticas de la especie humana.

HETEROCIGOTO: Se denomina así a un individuo o a un genotipo con dos alelos diferentes en un locus concreto, en un par de cromosomas homólogos.

HOMOCIGOTO: Se denomina así a un individuo o a un genotipo que posee idénticos alelos en un locus determinado, en un par de cromosomas homólogos.

IMPRONTA GENÓMICA: Fenómeno en el cual un alelo es alterado o inactivado dependiendo de si se hereda de la madre o del padre.

LOCI: Plural de locus.

LOCUS: Posición de un gen en un cromosoma. Diferentes formas del gen (alelos) pueden ocupar el locus.

MEIOSIS: Tipo especial de división celular que ocurre en las células germinales, por medio del cual los gametos que contienen el número cromosómico haploide se producen a partir de células diploides. Existen dos divisiones meióticas: meiosis I y II.

MITOSIS: Proceso de división celular ordinaria, que origina la formación de dos células genéticamente idénticas a la célula parental.

MUTACIÓN: Una mutación es un cambio permanente heredable de la secuencia de ADN.

NO DISYUNCIÓN: Fallo en la separación de dos miembros de un par cromosómico durante la meiosis I o de dos cromátides de un cromosoma durante la meiosis II o la mitosis, de manera que ambos pasan a una célula hija y la otra célula hija no recibe ninguno.

PENETRANCIA: Concepto que se refiere a la expresión de todo o nada de un genotipo mutante. Habitualmente indica los rasgos dominantes en

heterocigotos. Si un trastorno se expresa en menos del 100% de personas que portan el alelo causal se dice que tiene penetrancia reducida.

RECESIVO: Rasgo o gen que se expresa sólo en homocigotos o hemicigotos.

SÍNDROME: Patrón característico de anomalías que se considera que están relacionadas en cuanto a su causa.

10. CONCLUSIONES

1. Los trastornos genéticos se producen por diversos eventos, ya sea por transferencia de genes mutados a través de generación en generación en los diferentes mecanismos o por la adquisición de una nueva mutación a lo largo de los procesos de división celular.
2. La expresión fenotípica de ciertos trastornos genéticos dependerá de si la mutación adquirida proviene del padre o de la madre.
3. La combinación de la predisposición genética con los factores ambientales aumentará la probabilidad de que la enfermedad se presente con características fenotípicas mas graves.
4. Una persona portadora de un reordenamiento equilibrado no presentará características fenotípicas que revelen dicho reordenamiento pero presentará una alta probabilidad de generar gametos desequilibrados.
5. La individualidad genética en la especie humana es igual a 0.1% de la totalidad del genoma ya que el 99.9% es compartida por toda la especie. Dicho 0.1% y los factores ambientales son lo que hace a cada persona diferente en su fenotipo y genotipo.
6. El desciframiento del genoma humano proporciona una gran ventaja para la prevención, detección y tratamiento de todo tipo de enfermedades pero las consecuencias a largo plazo de la manipulación

génica no podrá ser observada si no hasta después de años de investigación.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Solari Alberto Juan, Genética Humana fundamentos y aplicaciones en Medicina. 3ª Edición, Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires Argentina, 2004. pp 1, 5, 55
2. Emery. Genética Médica, 1ª Edición, México, Nueva Editorial Interamericana, 1978. pp. 3,5
3. Lisker Rubén, Arrendares Salvador. Introducción a la genética humana,. 2ª Edición, México. Editorial el Manual Moderno, 2001. pp 13
4. Puertas, M.J, Genética Fundamentos y Perspectiva. Madrid, Editorial Interamericana Mc-GrawHill. 1992, pp 65
5. Kumar-Abbas-Fausto., Robbins y Cotran Patología Estructural y Funcional, 7ª Edición, España , Editorial Elsevier, 2005. pp 149-155, 172-179, 181-189.
6. Thompson. W. Margaret, McInnes R. Roderick, Willard F. Huntington., Thompson & Thompson Genética en medicina, 4a Edición, Barcelona España, Editorial Masson, 1996. pp 13-15, 21-28, 51-90, 192-206.
7. Manson, Jones, Morris., Lo esencial en célula y genética, 2ª edición, Madrid España, Editorial Mosby Elsevier, 2003. pp 75, 139-161.
8. Sutherland GR, Baker E: The clinical significance of frágil sites on human chromosomes, Clin Genet,2000. 58:157
9. Man PY. Turnbull DM, Chinnery PF: Leber hereditary optic neuropathy: J. Med. Genet. 2002. 39:162,
10. Reik W, Walter J. Genomic imprinting, parental influence on the genome. Nature Rev Genet. 2001: 2.
11. Pérez Jurado, L.A. Mesa redonda. Nuevas perspectivas en endocrinología. Impronta genómica y endocrinología. An Pediatr 2004;60(Supl 2)49-54.

12. Pinto-Escalante, Doris, et al. Fundamentos y actualidades del asesoramiento genético. Rev Biomed 2001; Vol. 12/No.3/Julio-Septiembre, 2001. 12:186-195. Hallado en: www.uady.mx/-biomedic/rb011236.pdf.
13. Lalande M. Parental imprinting and human disease. Ann Rev Genet 1997; 30:173-95.
14. International Human Genome Sequencing consortium, Initial sequencing and analysis of the human genome. Nature 2001; 409:860-921.
15. <http://www.chey.00server.com/genoma.htm>
16. Chomali Fernando, Madrid Raúl , Repetto Gabriela, Rigotti Attilio , Rodríguez Eduardo , Santos Manuel , Vicuña Rafael. Proyecto genoma humano. Presente y perspectivas futuras. Hallado en: <http://escuela.med.puc.cl/deptos/bioetica/Publ/ProyectoGenoma.html>
17. <http://www.arrakis.es/~ibrabida/igpgh.html>
18. Hidalgo Miranda Alfredo, Silva-Zolezzi Irma, Barrientos Eduardo, March Santiago , Del Bosque Plata Laura, Pérez González Oscar A. , Ortíz Eros Balam, Contreras Alejandra, Dávila Carlos, Orozco Lorena, Jiménez-Sánchez Gerardo, Proyecto Mapa Genómico de los Mexicanos. Revista Ciencia y Desarrollo enero 2006 volumen 32 número 191 México pp. 32-53.
19. http://www.inmegen.gob.mx/index.php?option=com_content&task=view&id=88&Itemid=140