

Genética

Índice

TEMA 1. LA CÉLULA.	1
1.1. Componentes celulares.	1
TEMA 2. INTRODUCCIÓN A LA BIOLOGÍA MOLECULAR.	1
TEMA 3. BASES MOLECULARES DE LA HERENCIA.	1
3.1. Teoría celular. Células eucariotas y procariotas.	1
3.2. Estructura de la información genética.	1
3.3. Genes eucariotas y procariotas.	2
3.4. Expresión de los genes.	2
3.5. Control de la expresión genética. Factores de transcripción.	2
TEMA 4. ORGANIZACIÓN DEL ADN CELULAR. CROMOSOMAS.	3
4.1. Cromatina.	3
4.2. Cromosomas.	3
TEMA 5. CICLO CELULAR. MITOSIS Y MEIOSIS.	4
5.1. Ciclo celular y su control.	4
5.2. Mitosis.	4
5.3. Meiosis.	4
5.4. Particularidades de la ovogénesis humana.	6
TEMA 6. BIOTECNOLOGÍA APLICADA A LA MEDICINA.	6
6.1. Principios generales del análisis del ADN.	6
6.2. Sondas moleculares.	6
6.3. DNAsas de restricción.	6
6.4. Blotting: Southern, Northern, Western.	6
6.5. La hibridación «in situ».	6
6.6. Amplificación del ADN: PCR.	7
6.7. Polimorfismos del ADN (RFLP).	7
6.8. Diagnóstico genotípico.	7
6.9. Genética inversa.	7
6.10. Modelos animales de enfermedad humana.	7
6.11. Espectrometría de masas.	8
6.12. Arrays de DNA.	8
6.13. Citometría de flujo.	8
6.14. Anticuerpos monoclonales quiméricos y humanizados.	8
TEMA 7. ENFERMEDADES GENÉTICAS. DEFINICIÓN Y MECANISMOS.	8
7.1. Lesiones en el ADN.	8
7.2. Mutaciones.	8
7.3. Enfermedades genéticas.	8
7.4. Mosaicismo.	9
7.5. Mecanismos de producción de enfermedades genéticas.	9

TEMA 8. ENFERMEDADES MONOGÉNICAS.....	9
8.1. Conceptos fundamentales.....	9
8.2. Herencia autosómica dominante.	9
8.3. Herencia autosómica recesiva.....	10
8.4. Herencia autosómica codominante.....	10
8.5. Herencia ligada al sexo.....	10
8.6. Heterogeneidad.	11
8.7. Variaciones en la expresión génica.	11
8.8. “Imprinting” génico.	11
TEMA 9. ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS.	11
9.1. Definición: formas congénitas y adquiridas.	11
9.2. Anomalías estructurales.	12
9.3. Anomalías numéricas.....	13
9.4. Anomalías cromosómicas más frecuentes.....	13
TEMA 10.MECANISMOS COMPLEJOS DE ENFERMEDAD GENÉTICA.	14
10.1. Herencia poligénica.....	14
10.2. Herencia mitocondrial.....	14
10.3. Expansión de secuencias.	14
10.4. Enfermedades por reparación defectuosa del ADN.	14
TEMA 11. Genética del cáncer.....	14

TEMA 1. LA CÉLULA.

1.1. Componentes celulares.

La célula constituye la unidad de vida más sencilla. El ser humano está constituido por millones de células con características bien diferenciadas. A continuación vamos a comentar brevemente los constituyentes más importantes: membrana, citoplasma y núcleo.

La membrana. Supone el recubrimiento externo de la célula. Está constituida por una bicapa lipídica, de fosfolípidos, esteroides y glucolípidos, con las porciones hidrofóbicas de ambas capas enfrentadas una a otra y con las porciones hidrofílicas orientadas al exterior y al citoplasma respectivamente (MIR 94-95, 51). Existe un gran número de proteínas asociadas a la membrana plasmática (MP) que pueden estar libres o unidas covalentemente a un lípido de la MP.

Las proteínas pueden atravesar toda la membrana (integrales) o bien tener únicamente una porción extracelular (periféricas).

La célula no está aislada del exterior y a través de sus constituyentes es capaz de recibir y transmitir señales de tal forma que se establezca una comunicación que permite que el organismo funcione adecuadamente.

El citoplasma. Es el espacio situado entre la membrana celular y el núcleo. Supone un magma viscoso en el que flotan distintos componentes con funciones muy importantes para la célula. El retículo endoplásmico (liso o rugoso, este último cuando se le unen los ribosomas) constituye un conjunto de membranas cuyo fin es el de procesar, madurar y añadir un mismo oligosacárido a las proteínas. El aparato de Golgi es un sistema de cisternas apiladas que se encargan de realizar modificaciones en dichos oligosacáridos para posteriormente formar las proteínas de la membrana, quedando el oligosacárido en la porción más externa de la célula.

La mitocondria tiene una función esencial, pues es el orgánulo que se encarga de hacer la fosforilación oxidativa. En una misma célula humana puede haber varias poblaciones genéticamente distintas de mitocondrias. Utiliza sus propios genes y ribosomas, que son 70 S, como los bacterianos, para producir las enzimas. La mitocondria carece de autonomía en la biosíntesis de principios inmediatos y necesita importar del resto de la célula prácticamente todos los lípidos. No obstante, sintetiza uno de modo exclusivo: la cardiolipina, que es "exportada" al resto de la célula.

Los ribosomas son el orgánulo donde se produce la síntesis proteica, traduciendo el código genético contenido en el ARN mensajero. Los citoplásmicos tienen un coeficiente de sedimentación de 80S y están formados por dos subunidades de 40S y 60S. Cada subunidad está formada por proteínas y ARN ribosómico.

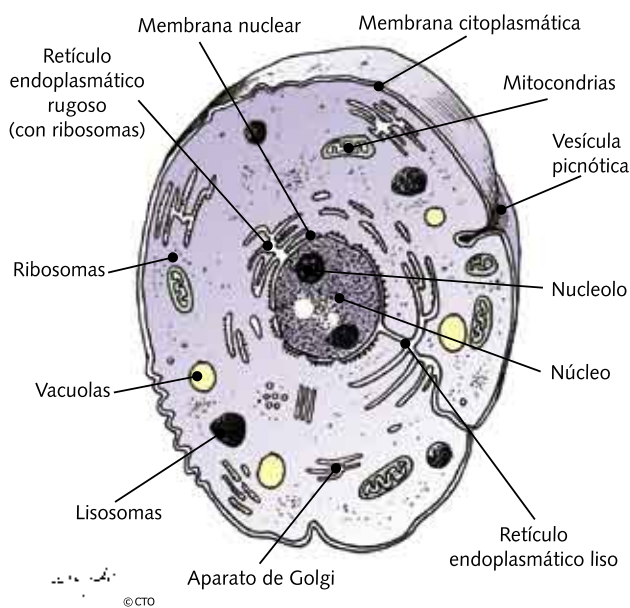


Figura 1. Componentes de la célula eucariota.

El núcleo. Esta estructura propia de las células eucariotas posee importancia capital, pues es donde está el DNA celular. Generalmente es único, pero existen, fisiológicamente, células binucleadas

en hígado, estómago o cartílago, y multinucleadas en músculo estriado, macrófagos, etc. En el interior del núcleo se encuentran uno o varios nucléolos, que son los orgánulos donde se elaboran los ribosomas. El ARN ribosómico grande (45S) se transcribe en el nucléolo, por la enzima ARN polimerasa I. La transcripción múltiple de este ARN da, al microscopio electrónico, la imagen en árbol de navidad. El otro fragmento del ARN ribosómico, el 5S, es transcrito por la enzima ARN polimerasa III en otro lugar y se incorpora posteriormente a la subunidad ribosómica grande. El núcleo está separado del citoplasma por la membrana nuclear, que es una porción especializada del retículo endoplásmico. En la membrana hay soluciones de continuidad: los poros nucleares.

Las células se encuentran unidas entre sí a través de desmosomas, bandas de adhesión y uniones GAP (estas últimas calcio-dependientes) y con la membrana basal mediante los hemidesmosomas.

TEMA 2. INTRODUCCIÓN A LA BIOLOGÍA MOLECULAR.

En la actualidad se está produciendo un espectacular avance en el campo de la medicina molecular: proyecto genoma, terapia génica, prevención de enfermedades genéticas...

Existen más de 4000 enfermedades genéticas. Existen numerosas enfermedades con herencia multifactorial que afectan a la población de forma importante (HTA, obesidad, etc.). Basándonos en el concepto clásico de enfermedad genética (las que afectan a un solo gen), éstas afectan al 1% de la población.

Una enfermedad genética es aquella en la que se altera la información contenida en los ácidos nucleicos de la célula, y como consecuencia de esa información anómala, se desarrolla un cuadro patológico. Una enfermedad genética se convierte en hereditaria cuando la información anómala afecta también a las células germinales y, por tanto, se trasmite a la descendencia. La enfermedad genética más frecuente, el cáncer, no es heredada en la casi totalidad de los casos, sino que se trata de una enfermedad adquirida debido a factores medioambientales, virus, etc.

TEMA 3. BASES MOLECULARES DE LA HERENCIA.

3.1. Teoría celular. Células eucariotas y procariotas.

Por el modo de organizar el material genético, las células se dividen en procariotas y eucariotas.

Las células eucariotas (desde las levaduras hasta el hombre) contienen un orgánulo específico denominado núcleo en el cual se localiza el material genético común para toda la célula. No obstante, existen otros orgánulos que contienen sus propios ácidos nucleicos, como las mitocondrias, centriolos, ribosomas y espliciosomas. Los dos primeros tienen un ciclo de replicación de su ADN distinto del nuclear.

En las células procariotas (como las bacterias), el ADN se encuentra disperso en el interior de la célula. No hay una membrana nuclear que separe el núcleo del resto de componentes celulares.

3.2. Estructura de la información genética.

Cada célula humana contiene 46 moléculas lineales de ADN. Entre todas suman unos 3×10^9 pares de bases dispuestas una detrás de otra como los eslabones de una cadena.

Se llama GEN o CISTRON al segmento de ADN que contiene la información para sintetizar una cadena peptídica. Los distintos genes de un cromosoma se sitúan linealmente en el ADN, uno detrás de otro. Un gen sintetiza un péptido y varios péptidos se unen para formar una proteína. Por lo tanto, es incorrecta la afirmación de que un gen codifica para una proteína.

El ADN se transcribe a ARN y luego se traduce a un péptido en los ribosomas siguiendo una regla de descifrado denominada código genético. La secuencia del ácido ribonucleico (ARN) es leída en grupos de tres nucleótidos denominados codones, cada codón codifica un aminoácido. Existen 64 codones posibles, formados por combinaciones de las cuatro bases A, U, C, y G, sin embargo sólo existen 20

aminoácidos y cada uno puede tener más de un codón, motivo por el que se dice que el código genético está degenerado. No todos los codones se traducen en aminoácidos, existen tres de ellos que codifican la señal de fin de traducción del ARN: UAG, UGA y UAA, mientras que el codón de inicio es AUG, que traduce para metionina.

La traducción del ARN es realizada en los ribosomas por ARN de transferencia (ARNt), que es una molécula que transporta un aminoácido y que reconoce el codón con una secuencia de tres nucleótidos, complementaria del citado codón, que se denomina anticodón y forma parte de la estructura del ARNt.

3.3. Genes eucariotas y procariotas.

Aunque el código genético es universal para todos los seres vivos, los genes de los eucariotas y procariotas se diferencian en:

1. La información contenida en los genes eucariotas no es continua, es decir, se encuentra repartida en varios segmentos de ADN codificante (exones), interrumpidos por segmentos de ADN no codificante (intrones). El número de exones e intrones varía de un gen a otro. Los genes procariotas no contienen intrones.
2. En los procariotas (y en algunos eucariotas inferiores) existen unas estructuras génicas denominadas OPERONES, que contienen la información para producir varias proteínas distintas (relacionadas funcionalmente) de una manera coordinada (una sola estructura de control para todas ellas). Un ejemplo de operón es el Lac del E. coli, que codifica tres enzimas de la ruta metabólica de la lactosa. Un operón se transcribe a un único ARNm. Éste se traduce a una proteína que luego es escindida en varias proteínas que tienen acciones distintas (por ejemplo, enzimas con diferentes sustratos).

El ADN de una célula, que puede medir varios metros de longitud, no está disperso por el núcleo, sino que se organiza en unidades denominadas nucleosomas. Los nucleosomas, a su vez, se organizan formando la fibra de cromatina.

3.4. Expresión de los genes.

Se dice que una célula está expresando un gen determinado cuando sintetiza la molécula que codifica ese gen. No todos los genes conte-

nidos en el núcleo se expresan, sólo se utilizan aquellos que necesita la célula en cada momento y en función de su especialización.

El DNA se transcribe a ARN primario (que contiene los exones y los intrones). Este ARN sufre un proceso de eliminación de los intrones ("splicing"), obteniendo de esta forma el ARNm. Éste es traducido a un péptido que posteriormente se unirá a otros péptidos para formar una proteína.

Inicialmente se pensó que los intrones (secuencias de ADN no codificantes) no tenían utilidad, pero se ha visto que tienen una importancia vital en la regulación de la transcripción, como ADN estructural, etc.

En ocasiones, un único gen puede dar lugar a distintas proteínas por maduración alternativa del ARN ("splicing" alternativo). Consiste en que, en determinados genes, algunos exones son considerados como intrones y, por tanto, cortados, en el proceso de maduración del ARNp hacia ARNm. Un mismo gen puede dar lugar a varios ARNm distintos que codificarán proteínas distintas.

Otro mecanismo genético para obtener varias proteínas distintas de un mismo gen es la conmutación ("switch", en inglés). Se produce por un proceso de activación-inactivación de segmentos génicos concretos. El mejor ejemplo es el del cambio de clase de las inmunoglobulinas: el mismo gen de la cadena pesada de inmunoglobulinas puede codificar al principio IgM y luego cambiar a IgA, IgE o IgG. Es lo que se denomina conmutación génica o switch.

3.5. Control de la expresión genética. Factores de transcripción.

Aunque todas las células del organismo poseen en su núcleo la información genética para fabricar cualquier proteína, una determinada célula sólo utiliza un pequeño conjunto de genes, el resto están bloqueados y no le es posible utilizarlos. El establecimiento del conjunto de genes que una determinada célula puede utilizar se realiza en el proceso de diferenciación de esa célula.

La producción de ARN a partir de dichos genes está perfectamente controlada, de modo que la cantidad de proteína producida sea siempre la necesaria.

Ese control se realiza, a nivel de la regulación, en la transcripción del gen (también puede regularse a nivel postranscripcional). Así actúan las hormonas tiroideas y esteroideas.

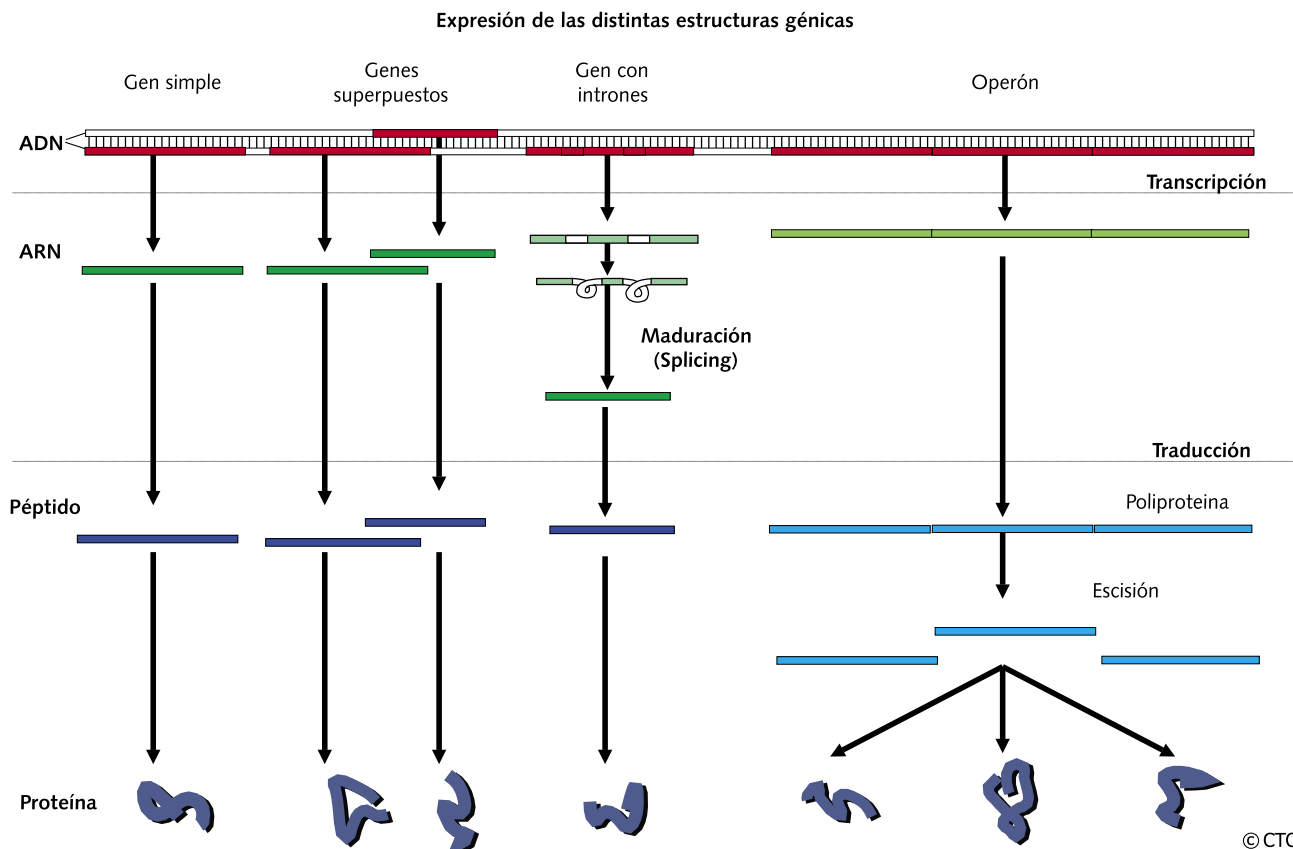


Figura 2. Diferentes formas de expresión de genes.

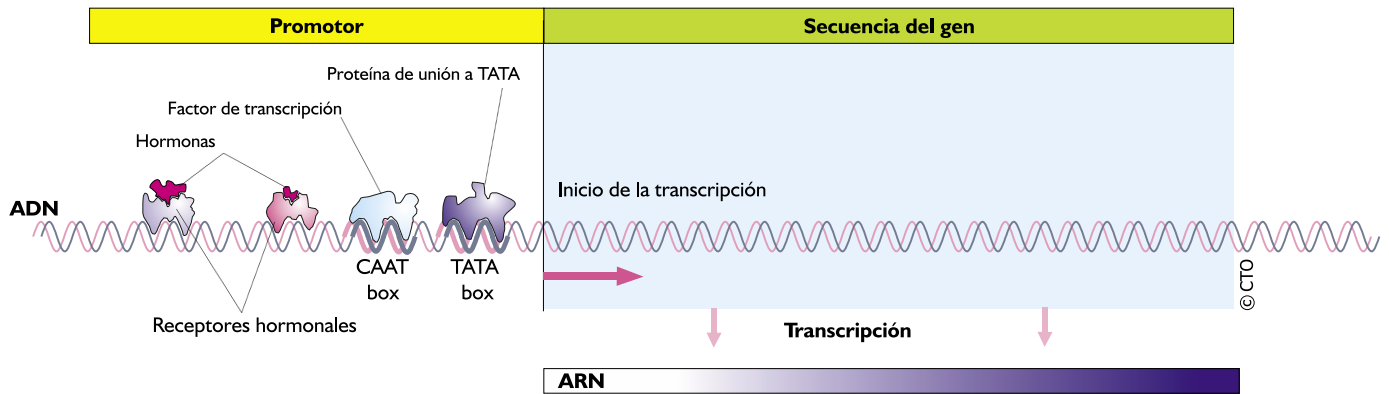


Figura 3. Promotor de un gen.

Generalmente en la parte anterior al inicio del gen están un conjunto de estructuras denominadas promotores. En ellos se encuentran secuencias que orientan a la DNA polimerasa, donde tiene que empezar la transcripción, así como otras secuencias que son reconocidas por otras estructuras como hormonas y factores de transcripción para estimular o inhibir la transcripción (MIR 02-03, 147).

- a. Facultativa, que puede pasar a eucromatina, siendo entonces cuando se transcribe su información. Un ejemplo es el cromosoma X inactivo en las mujeres por efecto Lyon.
- b. Constitucional o constitutiva. Siempre está condensada, no contiene genes funcionales (no se transcribe a ARNm). Está formada por secuencias repetitivas de nucleótidos repetidos en tándem que se conocen como ADN satélite. Este tipo de ADN es extraordinariamente polimórfico tanto en su secuencia como en la longitud y distribución cromosómica, por lo que es muy utilizado para determinar “las huellas dactilares genéticas”. En los cromosomas metafásicos se localiza fundamentalmente en la proximidad del centrómero, por lo que se cree tiene una función estructural (MIR 94-95, 52).

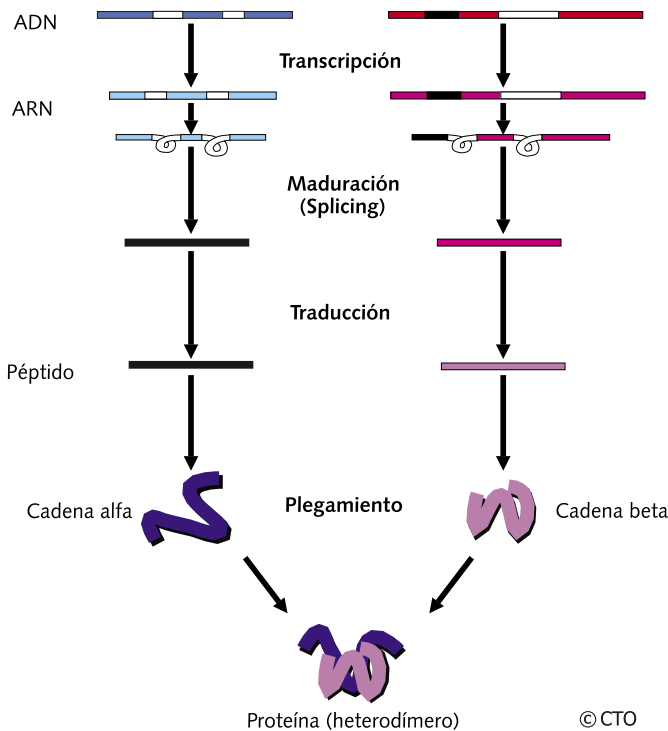


Figura 4. Síntesis de una proteína compuesta por dos péptidos codificados por genes distintos (heterodímero).

TEMA 4. ORGANIZACIÓN DEL ADN CELULAR. CROMOSOMAS.

4.1. Cromatina.

El núcleo celular es el orgánulo, donde está contenida la mayor parte de la información genética de la célula; debido a su contenido en ADN, proteínas asociadas y ARN (que tienen carga negativa) se denomina cromatina al contenido nuclear.

La organización funcional de la cromatina durante la interfase (el período comprendido entre dos divisiones celulares) no se conoce completamente; no obstante se diferencian dos tipos: la eucromatina y la heterocromatina.

Eucromatina corresponde a la cromatina “clara”, tiene poca afinidad por los colorantes y es activa transcripcionalmente (su información se transcribe a ARNm).

Heterocromatina o cromatina densa, está empaquetada (no se está usando) y, por tanto, tiene un aspecto más oscuro. Hay dos clases:

4.2. Cromosomas.

La cromatina que observamos en el núcleo interfásico se condensa, unas 100 veces, durante la mitosis, organizándose como cromosomas visibles en la célula que va a dividirse. En el genoma humano existen 24 cromosomas distintos (22, X e Y).

Al microscopio óptico, el cromosoma metafásico presenta dos cromátidas hermanas idénticas (cada cromátida contiene una molécula de ADN) que conectan en una región adelgazada del cromosoma: la constricción primaria o centrómero. El centrómero permite dividir el cromosoma en dos brazos, uno corto, p y otro largo, q (p = pequeño). El extremo de cada brazo del cromosoma se denomina telómero.

Cada célula somática humana está formada por dos juegos de cromosomas, que son homólogos entre sí. Cada juego contiene un número haploide “n” de cromosomas (23), con lo que estas células contienen “2n” y son, por ello, diploides (46).

Cada pareja de cromosomas homólogos tienen las mismas características morfológicas (salvo polimorfismos) y los genes situados en ambos contienen información para el control de los mismos caracteres. Sin embargo, su procedencia es distinta, uno es de origen paterno y otro materno, por lo que dicha información no es necesariamente la misma.

Los gametos o células germinales, a diferencia de las células somáticas, contienen “n” cromosomas, es decir, son haploides. Sus cromosomas no tienen el correspondiente homólogo.

TIPOS DE CROMOSOMAS.

Existen varios sistemas de clasificación. Según el patrón de herencia de los genes en ellos contenidos los cromosomas se dividen en gonosomas o cromosomas sexuales (X e Y) y autosomas (los otros 44).

Según la posición del centrómero, los cromosomas se clasifican en:

1. Metacéntricos, central.
2. Submetacéntricos, ligeramente desplazado del centro.
3. Subtelocéntricos o acrocéntricos, cercanos a uno de los extremos del cromosoma (los brazos son desiguales).
4. Telocéntricos, en un extremo cromosómico.

Podemos definir cariotipo como el conjunto de características citogenéticas del contenido cromosómico de una célula (número y estructura de los cromosomas). Para obtenerlo se suelen utilizar linfocitos de sangre periférica que son inducidos a dividirse con

fitohemaglutinina, y luego se les detiene en la metafase de la mitosis (generalmente con colchicina).

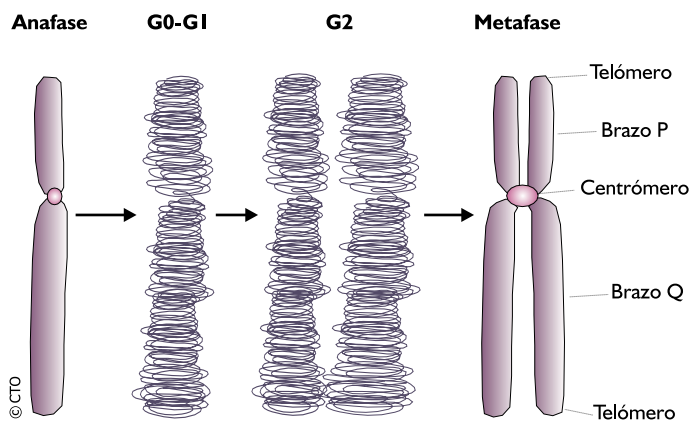


Figura 5. Cromosoma en distintos momentos del ciclo celular.

TEMA 5. CICLO CELULAR. MITOSIS Y MEIOSIS.

5.1. Ciclo celular y su control.

Todas las células proceden de la división de otra célula y para volver a dividirse pasan por dos fases o períodos: interfase y división. El ciclo celular consiste en períodos de interfase-división repetidos de una a otra generación, su duración varía de un tipo celular animal a otro; en las células humanas en cultivo, el ciclo completo dura unas 24 horas: 23 horas la interfase y 1 hora, aproximadamente, la mitosis.

En la interfase podemos distinguir tres períodos o fases: G1, S y G2.

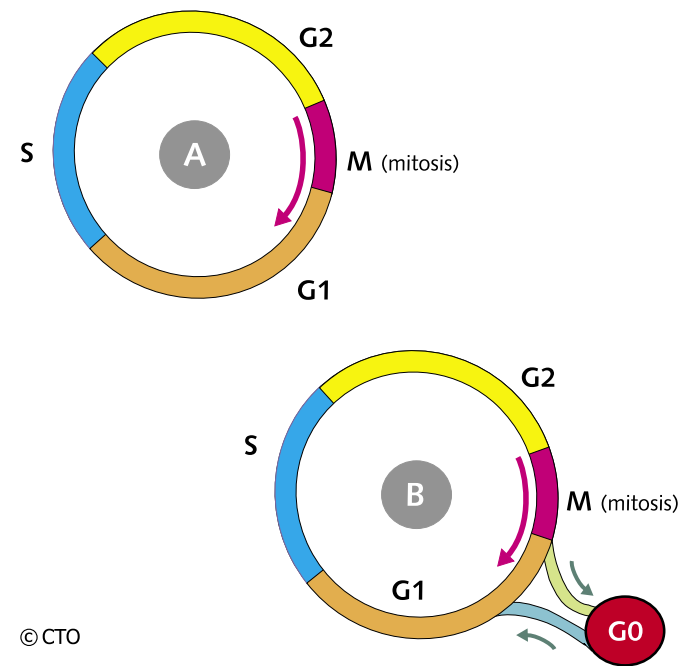


Figura 6. Ciclo celular. A) En una célula en división continua. B) En una célula que se detiene en G0 y podría reentrar en ciclo con los estímulos adecuados.

Fase G1 es el período de duración más variable. La detención de la proliferación con salida del ciclo celular se produce en un momento determinado de G1, que por convenio es denominado G0 (crecimiento cero). En esta fase se encuentran la mayoría de las células del organismo adulto y en ella la célula se diferencia, manifiesta su fenotipo y desarrolla la función para la que se ha diferenciado. El punto que marca la frontera entre G0 y G1 es el denominado punto de restricción o punto R. Una vez pasado este punto, la célula debe terminar el ciclo, originando dos células hijas. Si pasado el punto R la célula detiene el ciclo, los mecanismos de control de la proliferación hacen que dicha célula muera por apoptosis.

Fase S (de Síntesis) se produce la duplicación del ADN, dura de 6 a 8 horas.

Fase G2 (fase de crecimiento 2) comprende desde el fin de la síntesis de ADN hasta el comienzo de la división.

División celular. Se considera como el colofón final al período de duplicación del aparato celular que tuvo lugar durante la interfase. Existen dos formas de división celular: la mitosis y la meiosis, ésta última circunscrita a las células germinales.

5.2. Mitosis.

Consta de 4 fases. Profase, metafase, anafase y telofase.

Profase. El núcleo se disuelve paralelamente a la condensación de los cromosomas, los cuales están formados por 2 cromátidas. Los centríolos, que se formaron por división antes de entrar en la fase S, migran a polos opuestos de la célula. El citoesqueleto sufre una reestructuración, de modo que la célula se repliega y adquiere unas características de "cuasiesfera". Entre ambos centríolos se establece la red de microtúbulos que constituye el huso acromático. Cuando se rompe la envoltura nuclear, la célula entra en prometafase, período intermedio entre profase y metafase, en el que los cromosomas toman contacto con las fibras del huso.

Metafase. Los cromosomas alcanzan el estado de máxima condensación y se sitúan en la zona ecuatorial de la célula.

Anafase. Los centrómeros se dividen, separándose el par de cromátidas hacia polos opuestos.

Telofase, los "cromosomas hijos" se desestructuran y se vuelve a formar la membrana nuclear sobre ellos. Paralelamente el citoplasma se divide.

Antes de entrar en ciclo, la célula madre tiene un contenido de ADN de 2n; al finalizar la fase S pasa a tener 4n, después de la mitosis las dos células hijas vuelven a tener 2n. El número de cromosomas siempre es de 46, pero en la fase G1 cada cromosoma tiene sólo una cromátida (una única molécula de ADN) y en G2 y mitosis, el cromosoma está formado por dos cromátidas (dos moléculas de ADN).

La célula madre y las células hijas contienen la misma información genética, que seguirá perpetuándose generación tras generación, al entrar en división las nuevas células (MIR 94-95, 55).

5.3. Meiosis.

Es el mecanismo de división por el que una célula diploide (2n) origina 4 células haploides (n). Por tanto, cada una tiene la mitad de información genética de la célula madre. Cada célula haploide o gameto contiene una de las cuatro cromátidas de la pareja de cromosomas homólogos presentes en la célula madre. La meiosis consta de dos divisiones sucesivas: la 1ª división meiótica es bastante más compleja, mientras que la 2ª es prácticamente idéntica a una mitosis.

Veremos en primer lugar, como prototipo, la meiosis en células germinales masculinas, y luego estudiaremos las particularidades de la meiosis femenina.

Primera división meiótica. Consta de profase, metafase, anafase y telofase.

Las cromátidas hermanas, formadas por duplicación de cada cromosoma, se comportan como una unidad, como si la duplicación no hubiese existido, y cuando se recombinan, lo hacen con las cromátidas del otro cromosoma.

Profase I. Es tan importante que, para un mejor estudio, se la divide en 5 etapas. Leptotena, cigotena, paquitena, diplotena y diacinesis.

- Leptotena: se inicia la condensación de los cromosomas.
- Cigotena: durante el mismo se emparejan los cromosomas homólogos. Este proceso de emparejamiento o sinapsis es muy preciso. Los dos cromosomas homólogos permanecen unidos en algunas regiones por medio de un complejo sinaptonémico.
- Paquitena: se produce la condensación cromosómica y estos se acortan. Mientras que las dos fases anteriores duran unas horas, ésta puede durar días o semanas. Durante paquitena se observa típicamente, al microscopio electrónico, el complejo sinaptonémico. En paquitena se produce la recombinación meiótica, sobrecruzamiento o "crossing over": las cromátidas homólogas se entrecruzan e intercambian ADN entre ellas (las hermanas no se recombinan). Las cromátidas que intercambian

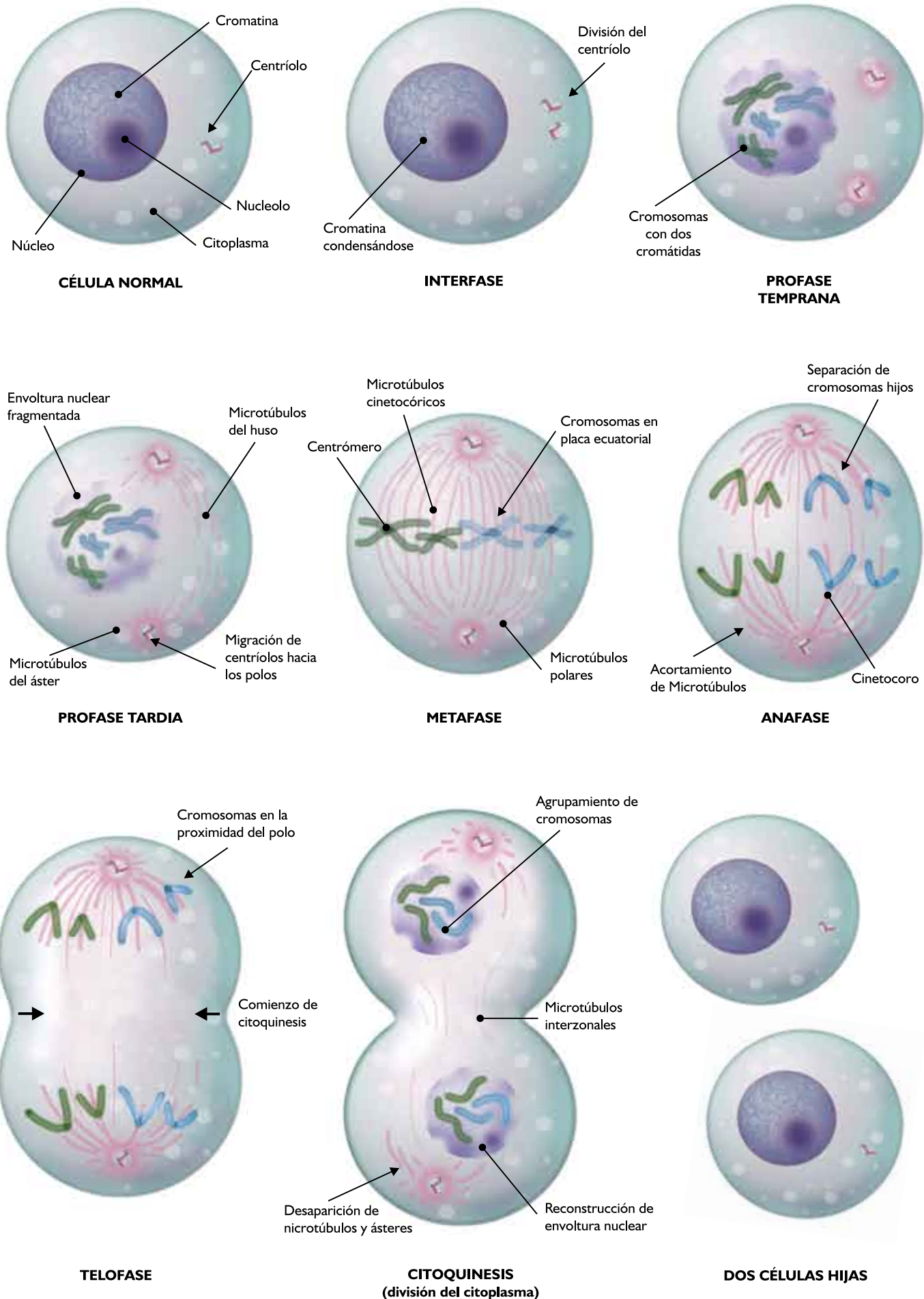


Figura 7. Distintas fases de la mitosis.

Alfonso
© CTO

material genético se llaman recombinantes (MIR 95-96, 48; MIR 95-96, 49). La frecuencia con que esto ocurre define la distancia génica. Los genes que están en un mismo cromosoma tienden a transmitirse unidos constituyendo los grupos de ligamiento. Esto será más marcado, cuanto más cerca estén los genes (menor la distancia genética). El que en un cromosoma se recombinen una única cromátida, las dos, o ninguna, es un fenómeno aleatorio.

Este proceso es muy importante, pues constituye una de las causas de variabilidad genética entre los distintos gametos. Parte del material genético se intercambia por el de otra cromátida. Cuanto más cerca estén dos genes entre sí, más fácil es que constituyan una unidad de ligamiento, esto es, si hay sobrecruzamiento, al estar próximos los genes, harán juntos la recombinación.

- **Diplotena:** se trata de la fase más larga de la meiosis (en las mujeres dura años). El apareamiento íntimo entre cromosomas homólogos (sinapsis) empieza a perderse, los centrómeros no se separan. Se observa la formación de puntos de cruce (en forma de X) entre cromátidas homólogas y no hermanas, llamadas quiasmas. La visión de un quiasma nos indica que se ha producido un sobrecruzamiento.

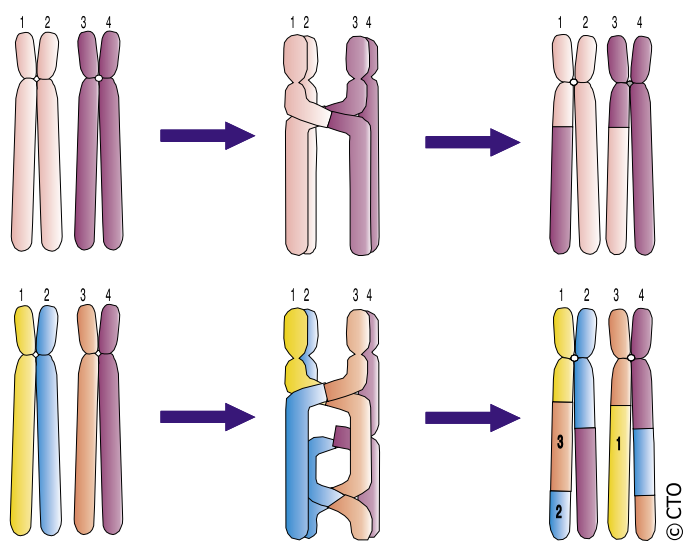


Figura 8. Recombinaciones en dos parejas de cromosomas. La pareja superior realiza una recombinación sencilla, sólo afecta a dos cromátidas. En la pareja inferior, el proceso es más complejo y engloba a todas las cromátidas.

5.4. Particularidades de la ovogénesis humana.

Las células germinales primordiales, en ambos sexos, se originan en células de la pared del saco vitelino al final de la 3ª semana de vida intrauterina. Estas células migran al ovario (testículo en hombres) en torno al principio de la 5ª semana y allí se convierten en ovogonias. Se multiplican (mitosis) y en torno al quinto mes se diferencian en ovocitos primarios, los cuales “duplican su ADN”, comienzan la meiosis y se detienen en diplotena.

Ovulación. Cada 28 días se reinicia un nuevo ciclo ovárico. En la primera quincena del ciclo se reanuda la meiosis (que se había interrumpido en la vida fetal) en un ovocito primario (o varios) y tiene lugar la primera división meiótica que origina dos células: el ovocito secundario, que contiene la práctica totalidad del citoplasma y el primer corpúsculo polar. Cuando el ovocito secundario está en metafase de la II división meiótica, se produce la ovulación y se vuelve a detener la meiosis.

Fecundación. Sólo si se produce la entrada del pronúcleo masculino (fecundación) se reanuda la meiosis del ovocito con la anafase de la segunda división meiótica. Una vez concluida la 2ª división, se habrán formado el 2º corpúsculo polar (casi sin citoplasma) y el óvulo maduro que contiene los dos pronúcleos. Cuando se fusionan ambos pronúcleos, la célula recibe el nombre de cigoto.

Durante un breve tiempo, el óvulo fecundado tienen un contenido de ADN 3n, pues contiene 2n de la madre y n del padre.

Es común confundir óvulo con ovocito secundario. Un óvulo es un ovocito fecundado que ha terminado la segunda división

meiótica. La ovulación debería llamarse “ovocitación”, puesto que da lugar a ovocitos secundarios.

En la mujer, la única célula que tiene n moléculas de ADN, es decir 23 cromosomas cada uno con una sola cromátida, es el segundo corpúsculo polar.

Espermatogénesis humana. Un espermatocito primario, al final de la meiosis originará cuatro espermatozoides, cada uno de ellos con 23 cromosomas, dos tendrán 22 autosomas más un cromosoma X, y los otros dos 22 autosomas más un cromosoma Y.

TEMA 6. BIOTECNOLOGIA APLICADA A LA MEDICINA.

6.1. Principios generales del análisis del ADN.

Sin duda, el estudio del ADN está aportando grandes beneficios al conocimiento humano. En este tema vamos a abordar los distintos mecanismos que poseemos para tal fin.

Cada célula de nuestro organismo contiene unos 5 picogramos (5x10⁻¹² g) de ADN. Para un análisis genotípico fiable se requieren pocos microgramos de ADN, que se pueden obtener de cualquier tipo celular, incluso de restos cadavéricos, aunque la fuente más utilizada son los leucocitos de sangre periférica.

6.2. Sondas moleculares.

Una sonda es un fragmento de ácido nucleico monocatenario (ADNs), complementario de otro que queremos localizar, al cual se une por complementariedad de bases (hibridación). La sonda se marca (radiactividad o fluorescencia) para poder detectar que ha ocurrido la hibridación.

6.3. DNAsas de restricción.

Las enzimas DNAsas de restricción (ER) nos permiten fragmentar el ADN de forma específica, cortando la molécula de ADN de doble cadena solo cuando reconocen una secuencia concreta.

Las secuencias que reconocen son **palindrómicas**, es decir, como un número capicúa, se leen igual en los dos sentidos (las dos hebras de ADN). Se dice que dos enzimas de restricción son **isoesquizómeros** cuando reconocen la misma secuencia, pero cortan en puntos distintos.

Electroforesis del ADN. Los fragmentos obtenidos por la acción de las enzimas de restricción se pueden separar, en razón de su tamaño, por electroforesis en gel (agarosa). Los segmentos de ADN más pequeños migran más rápido, al poder pasar entre los poros del gel de agarosa con menor dificultad, los fragmentos grandes migrarán más lento.

6.4. Blotting: Southern, Northern, Western.

- **Southern blotting:** consiste en separar fragmentos de ADN en gel, transferirlos a una lámina de nylon, desnaturalizarlos (pasan a ADN monocatenario) e hibridar con una sonda que solo se fijará si la secuencia buscada está presente..
- **Northern blotting:** es una técnica similar a la anterior, pero aquí la molécula que se separa y transfiere es ARN; no es preciso desnaturalizar, porque el ARN es monocatenario.
- **Western blotting:** consiste en separar proteínas por electroforesis, transferirlas a una lámina y localizar las que buscamos por medio de anticuerpos específicos (que se comportan como una sonda).

6.5. La hibridación «in situ».

Consiste en hibridar una sonda marcada con los ácidos nucleicos situados en el interior de la célula; el resultado se ve al microscopio.

Para estudiar la presencia de genes concretos en el ADN, se puede realizar la hibridación sobre el núcleo interfásico o sobre cromosomas en metafase; en este último caso podemos localizar en qué cromosoma, brazo y banda se encuentra el locus del gen estudiado. Igualmente podemos visualizar cuantas copias de un cromosoma se encuentran en cada núcleo y detectar fácilmente monosomías y trisomías.

Una variante de la técnica de hibridación “in situ” es el cariotipo espectral (SKY): utiliza un conjunto de sondas génicas marcadas con al menos cinco fluorocromos diferentes de modo que se tiñe cada cromosoma de una manera distinta dando un color diferente. Esto nos permite identificar de modo rápido y fácil cada cromosoma y analizar su estructura detectando posibles traslocaciones cromosómicas.

6.6. Amplificación del ADN: PCR.

La PCR (Polymerase Chain Reaction) o reacción en cadena de la polimerasa permite amplificar secuencias específicas de ADN; es posible obtener millones de copias de un único fragmento de ADN determinado en unas horas, lo que permite disponer de forma rápida y eficaz de una secuencia de ADN en cantidad suficiente para su posterior estudio molecular.

DESCRIPCIÓN DEL PROCESO DE AMPLIFICACIÓN.

Para poder amplificar un gen utilizaremos la ADN polimerasa I. Sin embargo, ésta sólo es capaz de trabajar con ADN monocatenarios, por lo que primeramente deberemos desnaturalizar el ADN de doble cadena mediante calor. Posteriormente, se añaden nucleótidos y un cebador o “primer”, que indicará al enzima específicamente por dónde comenzar la síntesis. Como el cebador es específico de lo que nosotros queramos, esta técnica permite amplificar el ADN del ser vivo que queramos en concreto. Una vez construida la nueva cadena (de una doble cadena de ADN inicial ahora tenemos 4 cadenas de ADN) volvemos a desnaturalizar, y así se repite el proceso hasta varios ciclos, de tal forma que al final podemos tener millones de copias de ADN.

6.7. Polimorfismos del ADN (RFLP).

Se considera **polimorfismo** en el ADN a cualquier variación en una secuencia del mismo, detectable al menos en un 1% de la población. Muchos polimorfismos no tienen consecuencia biológica selectiva. El número de polimorfismos o lugares polimórficos en el ADN humano varía de una persona a otra.

Un polimorfismo de restricción es una variación en la secuencia de ADN que origina, o elimina, un sitio de reconocimiento de una enzima de restricción, lo que alterará la longitud del fragmento o fragmentos resultantes (y el número). Por ejemplo, una misma enzima de restricción puede fragmentar un cromosoma humano en 5 fragmentos medianos en una persona y en 8 (algo más pequeños) en otra. Es común que se utilicen las siglas inglesas RFLP para referirse a estos polimorfismos.

En algunos casos, un fragmento RFLP está asociado mediante fuerte desequilibrio al alelo mutante causante de la enfermedad. La presencia de este alelo RFLP nos indica indirectamente la presencia del alelo de la enfermedad. De hecho, en ocasiones se detecta una enfermedad sin saber el gen causante, pero como se conoce el RFLP asociado, nos permite detectar dicha enfermedad. El primer ligamiento de una enfermedad autosómica a un RFLP fue en pacientes del Corea de Huntington, varios años antes de que se identificara el gen.

6.8. Diagnóstico genotípico.

En el momento actual, el conjunto de técnicas de análisis genético se enfoca hacia el diagnóstico, fundamentalmente a la identificación de portadores de enfermedades monogénicas y al diagnóstico prenatal. Un diagnóstico genotípico puede realizarse de dos formas:

1. Indirecto, cuando no se conoce el defecto molecular. Se hace por seguimiento de RFLP en una familia, se localiza un RFLP que esté presente en los enfermos (o portadores) de la familia y no en los sanos. La presencia de dicho RFLP en el sujeto estudiado (probando) puede considerarse como una evidencia de que es enfermo (o portador, según el caso).
2. Directo, por detección de mutaciones puntuales con sondas o PCR. Es necesario conocer el defecto molecular para poder disponer de la sonda. Cuando el gen patológico difiere sólo en una o dos bases del gen sano, la PCR puede dar falsos negativos, por lo que se utiliza como técnica diagnóstica la LCR (reacción en cadena de la ligasa).

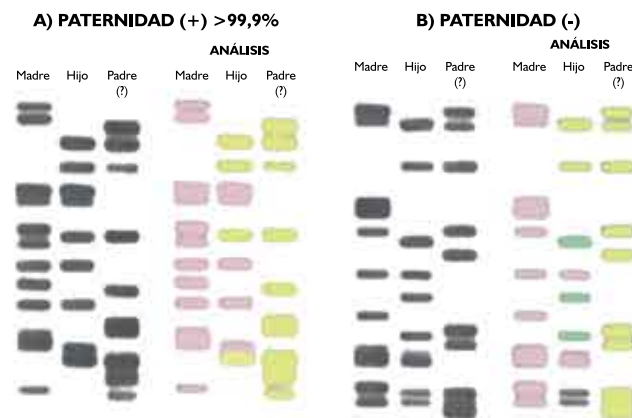


Figura 9. Test de paternidad por análisis de polimorfismos del ADN. A) Paternidad positiva. En negro se ven tres columnas con los fragmentos de ADN de la madre, el hijo y el supuesto padre. A la derecha, el análisis del caso: En la muestra del hijo, los fragmentos de origen materno están en rosa, los de posible origen paterno en amarillo. B) Paternidad excluida. En el análisis de la muestra del hijo, los fragmentos de origen materno están en rosa, los de posible origen paterno en amarillo. En negro los que pueden ser de origen tanto paterno como materno. En verde se indican los que no proceden ni de la madre ni tampoco del supuesto padre. Como los fragmentos que no ha heredado de la madre deben haber sido heredados necesariamente del padre, y estos fragmentos verdes no están en el supuesto padre, se puede afirmar que el niño no es hijo de ese individuo.

USOS DEL DIAGNÓSTICO GÉNICO.

1. Enfermedades genéticas adquiridas. Cáncer: se pueden detectar, por ejemplo, mutaciones puntuales en genes de la familia ras que se identifican tras amplificación del ADN (PCR), a partir de material genético del tumor. También se pueden detectar reordenaciones cromosómicas asociadas a leucemias y linfomas (traslocaciones 9-22, 8-14, etc.). Es posible detectar la enfermedad mínima residual, tras la remisión de una leucemia, cuando el paciente todavía está asintomático, mucho antes de que aparezca la recaída, lo que nos permite tratarlo de modo precoz.
2. Medicina legal y forense. La detección de huellas dactilares específicas por análisis de RFLP o PCR (análisis de las regiones hipervariables VNTR) permite distinguir, sin duda, a un individuo entre 100.000. Este método ha servido, por ejemplo, para identificar los restos de la familia del Zar de Rusia.
3. Patología infecciosa (virus, bacterias, hongos). Por ejemplo, la PCR permite detectar un Mycobacterium tuberculosis en un paciente de SIDA en 3 horas, un cultivo tardaría 6 semanas.
4. Detección vírica: de virus de ciclo integrado (en el interior de las células).
5. Detección del VIH y cuantificación de virus en sangre (carga viral) mediante RT-PCR (retrotranscripción a ADN y amplificación por PCR).
6. Determinación de la carga viral del VIH en tejidos por hibridación “in situ”.

6.9. Genética inversa.

La genética molecular sigue vías de estudio totalmente distintas a la genética clásica (estadística). La genética inversa se denomina así porque primero se conoce la secuencia de un gen defectuoso asociado a una determinada enfermedad, y las diferencias con el gen sano, sin saber qué proteína anómala codifica ni qué mecanismo fisiopatológico desencadena la enfermedad. Los métodos clásicos parten de conocer el fenotipo, la fisiopatología del cuadro clínico y luego se identifica la molécula responsable (el producto del gen), para por fin llegar a la secuencia génica defectuosa.

6.10. Modelos animales de enfermedad humana.

Animales transgénicos son aquellos a los que se les ha inyectado en sus células un gen (humano o de otra especie) y se les obliga a expresarlo.

Se denomina animales “Knock Out”, para un gen determinado, a aquellos a los que se les ha anulado las dos copias de dicho gen, comportándose como si careciesen del mismo.

6.11. Espectrometría de masas.

Explicado de forma sencilla, un espectrómetro de masas es un equipo en el que se convierten las proteínas en iones en estado gaseoso, para luego acelerarlas en un gradiente de potencial eléctrico y, a continuación hacerlas pasar a través de tubo de vacío de gran longitud en “vuelo libre”, ya sin campo eléctrico,

El tiempo que tarda en llegar la proteína ionizada desde donde se produjo hasta el detector situado al final del tubo de vacío, es proporcional a su masa.

La sensibilidad de estos sistemas permite calcular la masa con una resolución inferior al Dalton (la masa del protón) y esto posibilita distinguir no solo entre varias proteínas, sino también entre diferentes modificaciones post-traduccionales como fosforilación, acetilación, glicosilación, etc.

6.12. Arrays de DNA.

Un *array* de DNA consiste, básicamente, en una superficie sobre la que se ha colocado fragmentos de DNA concretos. Para estudiar la expresión génica, se extrae RNA de las células problema, se convierte a cDNA marcándolo con un colorante fluorescente y luego se hibrida sobre la membrana que tiene los DNA colocados en orden. Tras lavar la superficie, en aquellos puntos de la superficie donde se haya producido la hibridación, por complementariedad de bases, se detectará la marca fluorescente y, de ese modo sabremos que esos son los genes que se expresan en las células.

Se pueden construir *arrays* de diferentes características según qué necesitemos estudiar. Así es posible valorar de modo simultáneo la expresión de todos los genes o detectar e identificar mutaciones concretas.

6.13. Citometría de flujo.

La citometría de flujo permite la detección, cuantificación y análisis de características estructurales de células individualizadas. Para la detección de marcadores situados en la superficie de las células (CD3, CD4, CD8, etc.) se usan anticuerpos monoclonales marcados con fluorocromos. Estas células son analizadas por el citómetro de flujo para su valoración (MIR 05-06, 245).

El funcionamiento se basa en estudiar célula a célula, haciéndolas pasar de una manera ordenada por una pipeta estrecha que solo permite que fluyan de una en una en una columna líquida. Según salen de la pipeta son iluminadas por un haz de luz láser y un sistema de fotodetección analiza la luz transmitida, la reflejada y la emisión de fluorescencia. Es posible analizar en tiempos muy cortos (segundos) un número relativamente grande de células (10000-50000) y fruto de ese análisis podemos diferenciar subpoblaciones celulares en relación a su tamaño relativo, granulaciones o expresión de fluorescencia.

6.14. Anticuerpos monoclonales quiméricos y humanizados.

Debido a la tolerancia a las moléculas humanas, no es posible fabricar anticuerpos humanos monoclonales dirigidos contra moléculas humanas. Por otro lado, los anticuerpos animales dirigidos contra moléculas humanas de interés terapéutico tienen el inconveniente de que son destruidos muy rápidamente por el sistema inmune y apenas tienen tiempo de ejercer su acción, puesto que son considerados como moléculas extrañas.

Es posible conseguir tolerancia frente a un anticuerpo monoclonal animal construyendo, por ingeniería genética, un gen que codifique un anticuerpo quimérico, es decir que sea a la vez humano y animal. En él se sustituye la zona constante de las cadenas ligera y pesada original por los nucleótidos que codifican los aminoácidos correspondientes de la inmunoglobulina humana. La proteína resultante mantiene la capacidad de reconocer el antígeno adquiriendo la tolerancia propia de un anticuerpo humano, es decir se comporta como un anticuerpo humano dirigido contra moléculas humanas.

Los anticuerpos quiméricos mantienen los dominios variables de la inmunoglobulina del animal, mientras que en los anticuerpos humanizados solo se conserva la zona de unión al antígeno sustituyéndose, también por la proteína humana, una gran proporción del dominio variable del anticuerpo animal.

TEMA 7. ENFERMEDADES GENÉTICAS. DEFINICIÓN Y MECANISMOS.

7.1. Lesiones en el ADN.

A diario, el genoma es continuamente agredido por fluctuaciones térmicas, mutágenos químicos y radiaciones de diferentes energías. Existen mecanismos reparadores que tratan de solucionar cualquier error que se produzca en el ADN, ya sea por error de las ADN polimerasa o por noxas externas o internas. Sin embargo, ya sea por fallos en los mecanismos de reparación (xeroderma pigmentoso, síndrome de Lynch, ataxia-telangiectasia), ya sea porque la noxa es importante, a veces se queda en la molécula de ADN la alteración. La lesión que más frecuentemente se produce en el ADN es la pérdida de bases púricas (despurinación), quedando un segmento de ADN de cadena sencilla en el lugar donde se desprende la base púrica. La segunda lesión en importancia es la desaminación de citosina a uracilo. La luz ultravioleta produce la formación de dímeros de timina por enlaces covalentes.

7.2. Mutaciones.

Una mutación es una alteración en la secuencia del ADN, que supone una lectura distinta del código genético y causa un trastorno funcional en las células; si esa diferente lectura del ADN no causa patología, se considera un polimorfismo. Básicamente, la alteración del mensaje genético a nivel físico puede deberse a:

1. Deleciones: pérdida de bases, acortándose la longitud del gen.
2. Inserciones: aumento de la longitud del gen.
3. Sustituciones: cambio del significado del mensaje genético.

Las alteraciones físicas anteriormente expuestas repercuten, a nivel funcional, en las siguientes mutaciones:

1. Mutación de sentido equivocado. Hay una modificación en la composición de bases púricas o pirimidínicas del gen. En la mayor parte de los casos cambia una única base, pero se leerá como un codón distinto que codifica a otro aminoácido diferente. Un ejemplo son las betatalesemias.
2. Mutación sin sentido. Como consecuencia del cambio de una base en un codón concreto, éste se transforma en un codón de terminación de la traducción ribosómica del ARNm, dando lugar a una proteína de menor longitud.
3. Cambio del marco de lectura. Como los codones son un conjunto de tres nucleótidos, si se pierde uno, los otros dos restantes formarán el triplete con el inmediatamente siguiente, cambiando el sentido de toda la secuencia a partir del punto de la pérdida de la base.

Mecanismo	Anomalía heredada	Situación intermedia	Enfermedad
Acción directa	Gen mutante: colágeno tipo I	→	Osteogénesis imperfecta
Paso intermedio	Gen mutante: fenilalanin hidroxilasa	→ Acumulación de fenilalanina →	Fenilcetonuria
Influencia medio ambiente	Mutación predisponente	→ Ambiente: Mutaciones somáticas añadidas →	Cáncer

Figura 10. Mecanismo fisiopatológico de las enfermedades hereditarias.

7.3. Enfermedades genéticas.

Una enfermedad genética es un cuadro clínico que se origina a consecuencia de una información genética incorrecta.

Las enfermedades genéticas adquiridas se originan cuando los mecanismos de reparación del ADN son incapaces de restaurar la información genética correcta. Esto puede deberse a que sean desbordados por una incidencia de lesiones superior a su capacidad de reconstrucción (síndromes de radiación) o bien cuando las enzimas de reparación funcionan de modo defectuoso. Si la lesión afecta a las células germinales, será transmitida a la descendencia.

Desde el punto de vista de la repercusión clínica de la enfermedad genética y las posibles actuaciones médicas, hay tres tipos de patologías genéticas. En la siguiente tabla vienen reflejadas.

7.4. Mosaicismo.

Ocurre cuando la mutación se produce en una célula aislada en los primeros estadios de la embriogénesis. Se originarán entonces dos poblaciones de células, una constituida por las hijas de la que mutó el gen y otra población normal. Las células germinales también serán un mosaico, una madre fenotípicamente normal puede tener un hijo afectado si se origina tras la fecundación de un ovocito portador del gen alterado.

Otra situación posible es que la mutación solo afecte a las gónadas y las únicas células mosaico sean las germinales: mosaicismo germinal: en esta situación especial, al analizar las células sanguíneas del portador, se observa un cariotipo normal.

7.5. Mecanismos de producción de enfermedades genéticas.

La causa más frecuente de anomalías prenatales en el desarrollo humano es desconocida (MIR 97-98F, 260).

En lo referente a las enfermedades genéticas, conocemos seis mecanismos por los que se pueden originar enfermedades genéticas en el hombre.

1. Gen mutante único (enfermedades monogénicas). Dentro de este grupo, las más frecuentes son las de herencia autosómica dominante.
2. Alteraciones multifactoriales o poligénicas (son las más frecuentes de todas).
3. Anomalías cromosómicas.
4. Defectos del ADN mitocondrial.
5. Expansión de secuencias.
6. Sistema de reparación del ADN defectuoso.

TEMA 8. ENFERMEDADES MONOGÉNICAS.

Son aquellas en las que aparece un cuadro patológico como consecuencia de la alteración funcional en un solo gen. Aunque en general, son enfermedades raras, algunas tienen elevada incidencia como la fibrosis quística y la anemia drepanocítica. Siguen un patrón de herencia mendeliana (dominante, recesiva o ligada al sexo).

Las mutaciones pueden afectar fundamentalmente a dos tipos de proteínas:

Enzimas. Suelen heredarse de modo recesivo porque la destrucción de la actividad catalítica puede ser suplida por las enzimas procedentes de la copia sana (alelo normal). La mayoría de las mutaciones suelen ser en locus de enzimas catabólicas. Prácticamente todas estas enfermedades se heredan de modo autosómico recesivo (AR), excepto la enfermedad de Fabry, que lo hace de modo dominante ligado al X. Las de acúmulo de hidratos de carbono y glucoproteínas también se heredan todas de modo AR, excepto el síndrome de Hunter (ligado al sexo).

Proteínas estructurales. Son moléculas de sostén de citoesqueleto o matriz extracelular. Como ejemplos tenemos la distrofia muscular de Duchenne, corea de Huntington, síndrome de Marfan, síndrome de Ehlers-Danlos y osteogénesis imperfecta. Suelen heredarse de modo dominante. Una importante excepción a esta regla es la distrofia de Duchenne, que se hereda ligada al sexo.

8.1. Conceptos fundamentales.

A continuación comentaremos brevemente algunos conceptos que son básicos.

Fenotipo. La composición genética de un individuo recibe el nombre de genotipo, mientras que el fenotipo es la expresión de esta composición genética: las características observables en un individuo.

Probando o caso índice. Es la persona clínicamente afectada de una enfermedad supuestamente genética.

Locus genético. Es el lugar que ocupa un gen, o una secuencia de ADN, en un cromosoma (localización concreta del mismo). Todas las células, excepto los gametos, tienen dos locus para cada gen, uno heredado de cada progenitor. Al conjunto formado por los dos locus de un gen se le llama loci (plural de locus en latín).

Alelos. Son las distintas formas de expresión de un gen polimórfico. El 80% de nuestros genes no presentan variabilidad de una persona a otra, el 20% restante son los que marcan las diferencias individuales. Al conjunto de posibles alelos que pueden presentarse en un gen determinado se le llama serie alélica de ese locus.

Si los genes situados en ambos loci son iguales, el individuo es HOMOCIGOTO; si son distintos, el individuo es HETEROCIGOTO.

Comportamiento de los alelos. El responsable del fenotipo del individuo es el grado de expresión de los alelos. Los alelos se definen como dominantes, recesivos o codominantes.

Dominante. Necesita estar presente en uno sólo de los 2 cromosomas homólogos para manifestar su efecto fenotípico. Los individuos heterocigotos para ese alelo manifiestan el fenotipo que determina el alelo dominante.

Recesivo. El fenotipo de un alelo recesivo sólo se expresa en homocigotos: necesita estar situado en ambos loci para que se pueda expresar.

Codominantes. Ambos alelos tienen la misma fuerza para expresarse, ya sean dominantes o recesivos por separado frente a un tercer alelo. El heterocigoto para los dos alelos manifiesta un fenotipo "mezcla" de los fenotipos de cada alelo. Ejemplo: fenotipo AB de grupo sanguíneo.

8.2. Herencia autosómica dominante.

Es el patrón de herencia donde el gen defectuoso (alelo enfermo) es dominante y se localiza en un autosoma, por tanto el gen sano se comporta de modo recesivo.

Los dos sexos tienen la misma probabilidad de padecer y transmitir la enfermedad, al estar localizado el gen anómalo en un autosoma, y no en un cromosoma sexual.

La mayoría de las enfermedades dominantes suelen mostrar dos características que no aparecen en síndromes recesivos: edad tardía de aparición y expresión clínica variable. Esta última característica está en función de la penetrancia y expresividad del gen afectado.

Se conocen más de 1.500 enfermedades que siguen esta herencia. La más frecuente es la hipercolesterolemia familiar.

Patrón hereditario. Los alelos dominantes (patológicos o no) siguen un patrón característico.

1. Transmisión vertical. Todo individuo afectado tiene un progenitor afectado. No hay portadores sanos (aunque sí modificaciones de la expresión).
2. Afecta a ambos sexos por igual, el individuo normal es genotípicamente homocigoto recesivo.
3. Un enfermo tendrá un 50% de hijos afectados y un 50% de hijos sanos
4. Los hijos normales de un afectado sólo tendrán hijos normales.
5. Cierta proporción de afectados se deben a una mutación "de novo" o espontánea, en la que el gen normal pasa a defectuoso (MIR 97-98F, 85).

Aptitud biológica. Es la capacidad de un individuo que padece la enfermedad hereditaria dominante para llegar a la edad adulta y reproducirse. Si, por ejemplo, una mutación dominante produce esterilidad, todos los casos observados serán, por fuerza, nuevas mutaciones. Cuanto más baja sea la aptitud biológica, menor será la proporción de pacientes que heredan la enfermedad y mayor la de enfermos originados por mutaciones espontáneas.

FACTORES QUE INFLUYEN EN LA EXPRESIÓN GÉNICA.

Penetrancia de un gen (P) es la capacidad de expresión fenotípica del mismo.

La penetrancia de una enfermedad es un dato porcentual, se mide como el porcentaje de individuos que poseen el alelo alterado y además expresan el fenotipo correspondiente, sobre el total de personas que poseen el alelo responsable de dicho carácter, padezcan la enfermedad o no.

$$\text{Penetrancia: } \frac{\text{Individuos con el gen que expresan el fenotipo}}{\text{Individuos que poseen el gen}}$$

En las enfermedades autosómicas recesivas, los homocigotos suelen tener penetrancia completa. En las autosómicas dominantes, la penetrancia suele ser incompleta, es decir que en algunas personas el gen sano se comporta como dominante.

Las causas del fenómeno de la penetrancia pueden estar en interacciones con otros genes, factores ambientales o en el imprinting.

Expresividad es la fuerza con que se manifiesta un determinado gen penetrante. En una enfermedad son los diferentes grados de afectación dentro de los individuos que la padecen.

Por tanto, las modificaciones en la expresión génica debidas a otros genes asociados, o a factores ambientales, originan modificaciones en los cuadros clínicos que van a darnos una expresión variable en diferentes personas y, en un mismo individuo, en las distintas etapas de la vida.

Tabla 1. Enfermedades con herencia autosómica dominante.

- Corea de Huntington.
- Distrofia miotónica.
- Enfermedad de Alzheimer.
- Esclerosis tuberosa.
- Esferocitosis hereditaria.
- Hipercolesterolemia familiar.
- Neurofibromatosis tipo 1 y tipo 2.
- Osteogénesis imperfecta.
- Otosclerosis.
- Poliposis colónica familiar.
- Poliquistosis renal del adulto.
- Síndrome de Marfan.

8.3. Herencia autosómica recesiva.

El gen defectuoso (alelo anómalo) es recesivo y se localiza en un autosoma. Si el sujeto es heterocigoto, no padece la enfermedad, puesto que el gen sano es DOMINANTE sobre el patológico recesivo. Para que un individuo padezca la enfermedad, debe ser homocigoto para el alelo anómalo (ambas copias de los genes alteradas).

Los varones y las mujeres tienen la misma probabilidad de padecer y transmitir la enfermedad.

Patrón de herencia.

1. Transmisión horizontal, en la que padres normales pueden tener hijos enfermos.
2. Un progenitor enfermo tiene hijos normales, a no ser que el otro progenitor también sea portador.

Se pueden dar los siguientes casos:

- Los dos progenitores enfermos: todos los hijos enfermos.
- Un progenitor enfermo y otro portador: 50% de los hijos enfermos y 50% portadores.
- Ambos progenitores son portadores: el 25% de los hijos serán enfermos, otro 25% sanos y el 50% restantes portadores.
- Sólo un progenitor portador: 50% de los hijos portadores y 50% sanos (MIR 00-01, 176; MIR 94-95, 53).

CARACTERÍSTICAS.

La consanguinidad favorece la reunión en un individuo de genes recesivos raros.

La ventaja selectiva del heterocigoto hace que a veces aparezca cierta enfermedad en mayor porcentaje de lo esperado. Un ejemplo lo tenemos en los individuos heterocigotos para el gen de la anemia falciforme, más resistente al paludismo que los homocigotos sanos (con dos copias no alteradas del gen de la anemia falciforme).

La enfermedad monogénica autosómica recesiva más frecuente es la anemia drepanocítica.

Tabla 2. Enfermedades con herencia autosómica recesiva.

- Déficit de alfa 1 antitripsina.
- Enfermedad de Tay-Sachs.
- Enfermedad de Wilson.
- Fibrosis quística.
- Hemocromatosis.
- Poliquistosis renal infantil.
- Talasemia alfa.
- Talasemia beta.
- Xeroderma pigmentoso.

8.4. Herencia autosómica codominante.

Se conocen muy pocas patologías que sigan este tipo de herencia. Los dos alelos presentes en el heterocigoto son activos (alelos codominantes) y se localizan en un autosoma. Aparecen 3 fenotipos, uno de cada homocigoto y el tercero del individuo heterocigoto.

8.5. Herencia ligada al sexo.

Se habla de herencia ligada al sexo cuando el gen que controla el carácter que estudiamos se sitúa en un cromosoma sexual.

En los cromosomas X e Y humanos o heterocromosomas se distingue un segmento homólogo (se recombina en la meiosis) y un segmento diferencial o heterólogo (no se recombina).

Si el gen se sitúa en la región diferencial o heteróloga, decimos que el carácter está ligado totalmente al sexo, pues no hay posibilidad de sobrecruzamiento entre los cromosomas X e Y en la meiosis.

Si el gen se sitúa en la región homóloga, también conocida como pseudoautosómica, el carácter está ligado parcialmente al sexo: en la meiosis puede pasar de un cromosoma a otro.

HERENCIA LIGADA AL X (HOLOGÉNICA).

1. Dominante.

Patrón de herencia:

- a. Las mujeres se encuentran afectas el doble que los varones.
- b. Un varón afectado transmite su enfermedad a todas las hijas.
- c. Una mujer afectada transmite su enfermedad a la mitad de los hijos e hijas.

La herencia dominante ligada al cromosoma X es rara, por ejemplo: enfermedad de Fabry, síndrome de Rett y raquitismo resistente a la vitamina D (hipofosfatemia) (MIR 95-96F, 89).

2. Recesiva.

Se conocen más de 200 enfermedades, entre las más importantes (y más preguntadas) están: hemofilia A, daltonismo, síndrome de Bruton y distrofia muscular de Duchenne.

Patrón de herencia:

- a. Afecta a los varones casi exclusivamente. Para que una mujer padezca la enfermedad, debe ser homocigota para el gen anómalo (ej.: daltonismo); esta situación es incompatible con la vida para la mayoría de las enfermedades ligadas al X (como la hemofilia), en las que sólo existen enfermos varones.
- b. Los enfermos pueden tener padres sanos, pero abuelos o tíos afectados de la enfermedad (en algunos textos lo llaman patrón de herencia inclinada o diagonal).
- c. La transmisión es por madre portadora asintomática, la mitad de hijas serán portadoras y la mitad de hijos enfermos. Un padre enfermo tendrá el 100% de hijas portadoras y todos los hijos sanos (MIR 95-96F, 88).
- d. El índice de mutaciones espontáneas es muy elevado, producidas durante la espermo u ovogénesis.

También es posible la mutación en los primeros estadios de la embriogénesis, se originarán entonces dos poblaciones de células, una con el X mutado y otra normal (mosaicismo).

HERENCIA LIGADA AL Y (HOLÁNDRICA).

Está mediada por genes que se sitúan en la región diferencial de cromosoma Y. Los enfermos transmiten la enfermedad a todos los hijos varones.

Este tipo de herencia es rara, por lo que, al hablar de herencia ligada al sexo, generalmente se entiende que estamos tratando de herencia ligada al cromosoma X.

HERENCIA CON GEN DOMINANTE LETAL.

En las enfermedades autosómicas de gen dominante letal, la presencia de ambos alelos patológicos bloquea el desarrollo de un individuo, produciendo su muerte. Si un alelo es anómalo y el otro sano, el individuo vive, pero padece la enfermedad.

Los genes letales pueden ser, al igual que todos los genes, dominantes o recesivos, autosómicos o ligados a los cromosomas sexuales.

En las enfermedades, ligadas al cromosoma X, de las que es responsable un gen letal dominante, no hay varones afectados vivos, las enfermas son heterocigotas y transmitirán la enfermedad al 50% de sus hijas. Un ejemplo está en hiperamoniemia por déficit de ornitina transcarbamilasa.

EFFECTO LYON.

Consiste en la inactivación en las mujeres de uno de los cromosomas X, el cual forma la cromatina sexual o corpúsculo de Barr, que aparece como cuerpo heterocromático (de aspecto condensado) en el núcleo celular de las hembras.

La inactivación ocurre en los primeros estadios de la embriogénesis, sobre el día 16 de gestación en la especie humana. Sólo se inactiva el segmento diferencial, el segmento homólogo persiste activo en el núcleo como eucromatina. Si se inactivase este segmento, aparecería un cuadro clínico de monosomía del cromosoma X.

El proceso es irreversible y la inactivación es al azar, es decir, que en unas células se inactiva el cromosoma X de origen paterno y en otras el materno. Una vez establecida, dicha inactivación se mantiene durante toda la vida, dando origen a que la hembra sea funcionalmente un mosaico para los genes correspondientes al cromosoma X.

El corpúsculo de Barr es un ejemplo de heterocromatina facultativa, pues un determinado cromosoma puede aparecer activo o inactivo genéticamente (heterocromatina) según las células.

El número de cromosomas X inactivados es igual al número total de X que posea la célula menos uno. Se considera que este es un mecanismo de compensación de la dosis génica, igualando las dosis efectivas de los genes ligados al "X" en el hombre y la mujer.

HERENCIA AUTOSÓMICA INFLUIDA POR EL SEXO.

Muchas enfermedades, cuyos locus se sitúan en autosomas, se expresan en ambos sexos, pero con frecuencias distintas: la hemocromatosis se trata de una enfermedad AR que tiene una incidencia 10 veces inferior en mujeres. Se piensa que este hecho es debido a factores ajenos a la enfermedad, como la pérdida de hierro menstrual o la ingesta de hierro más reducida en mujeres.

Otro ejemplo es la calvicie: los heterocigotos para un par de alelos autosómicos son calvos si son varones, y tienen pelo normal si son mujeres. Por tanto, el gen responsable del fenotipo de la calvicie se manifiesta como dominante en los hombres y recesivo en las mujeres.

8.6. Heterogeneidad.

Existen enfermedades genéticas como, por ejemplo, la retinitis pigmentaria, que cuando se analizan detalladamente se comprueba que no se trata de una sola enfermedad, sino que en realidad son varias enfermedades distintas que tienen una clínica común y que, por tanto, tienen mecanismos genéticos diferentes y formas de herencia distintas (diversos genes alterados). Para el caso concreto de la retinitis pigmentaria existen formas autosómicas dominantes, autosómicas recesivas y ligadas al X.

El término **heterogeneidad genética** hace referencia a aquellas enfermedades en las que el fenotipo de enfermedad se puede deber a mecanismos genéticos diferentes tales como mutaciones, deleciones, interacciones génicas, heterogeneidad de locus, alélicas, etc., y combinaciones de los anteriores.

Heterogeneidad clínica. Mutaciones distintas en el mismo gen pueden dar cuadros clínicos diferentes o de diferente gravedad. Ej. Distrofias de Duchenne y Becker.

Heterogeneidad de locus. Alteraciones en genes distintos (locus diferentes) pueden dar un cuadro clínico idéntico. Ej. El ya citado de las retinitis pigmentarias.

Heterogeneidad molecular o alélica. Alteraciones diferentes en un mismo locus (gen) pueden producir varios fenotipos distintos

de enfermedad (Ej. betatalasemias) o un mismo fenotipo enfermo, aunque la mutación sea en zonas distintas del gen (Ej. fibrosis quística). Distintas mutaciones en el gen de las cadenas de globina beta dan lugar a diferentes formas de betatalasemia o anemia de las células falciformes.

8.7. Variaciones en la expresión génica.

Fenocopias. Son modificaciones fenotípicas no hereditarias debidas a condiciones ambientales especiales. Así, un individuo con genotipo normal puede presentar un fenotipo mutado por causas no genéticas, por ej. enfisema asociado al tabaquismo, frente al enfisema que se desarrolla en los homocigotos para el gen de la alfa-1-antitripsina alterado.

Ausencia de penetrancia. Ausencia de expresión del genotipo mutado, cuando éste debería manifestarse. Se debe a otros factores génicos, ambientales o al azar. También recibe el nombre de penetrancia incompleta. Un ejemplo son las formas de psicosis maniaco-depresivas.

Interacción génica. Algunos defectos son resultados de la interacción de dos o más alelos que se encuentran en loci distintos. Esto puede suponer efectos aditivos o supresores sobre el fenotipo esperado por la acción de cada loci aislado. Un ejemplo está en la alfatalsemia y la casi completa supresión sobre la betatalasemia, cuando éstas coinciden en un individuo.

8.8. "Imprinting" génico.

Consiste en que la expresión de determinados genes, situados en cualquier cromosoma, se realiza sólo en la copia procedente de uno de los dos progenitores.

En los casos de enfermedades que se deban a la alteración de un gen con "imprinting", la expresión fenotípica depende de si la herencia de la mutación es materna o paterna. Ejemplos son: el síndrome de Prader-Willi, donde sólo se expresa la copia paterna; si está alterada, aparece la enfermedad, y si es normal, el fenotipo será normal, aunque la copia materna sea patológica. En el síndrome de Angelman, por el contrario, sólo se expresa la copia materna del gen. Los genes de estas dos enfermedades se encuentran uno muy cerca del otro en el cromosoma 15; si se pierde, por deleción, el fragmento del cromosoma donde están ambos, aparecerá una enfermedad, o la otra, dependiendo de si el cromosoma es el paterno o el materno.

Tabla 3. Enfermedades con imprinting paterno.

- Ataxia espinocerebelosa.
- Corea de Huntington.
- Neurofibromatosis tipo 1.
- Síndrome de Prader-Willi.

Otros ejemplos de "imprinting" que pueden plantearse en una pregunta MIR son:

Corea de Huntington. Si el gen alterado procede del padre, aparece antes la sintomatología y tienen peor pronóstico.

Leucemia mieloide crónica con cromosoma Philadelphia (traslocación 9-22). El cromosoma 9 traslocado siempre es de origen paterno (la rotura de la traslocación se produce en un gen con "imprinting" del padre).

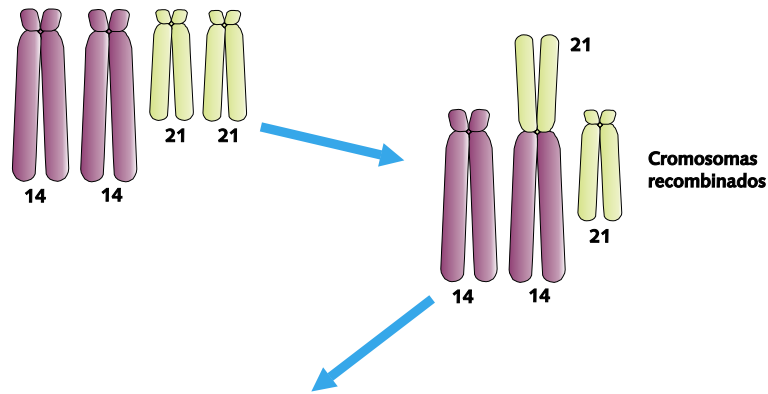
Tabla 4. Enfermedades con imprinting materno.

- Distrofia miotónica.
- Neurofibromatosis tipo 2.
- Síndrome de Angelman.

TEMA 9. ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS.

9.1. Definición: formas congénitas y adquiridas.

Las alteraciones cromosómicas que pueden originar patologías son de dos tipos: estructurales y numéricas. Cualquier anomalía cromosómica puede presentarse de modo congénito en la totalidad



Las seis posibles combinaciones de los cromosomas afectados por una traslocación robertsoniana t(14;21) en las células germinales son:

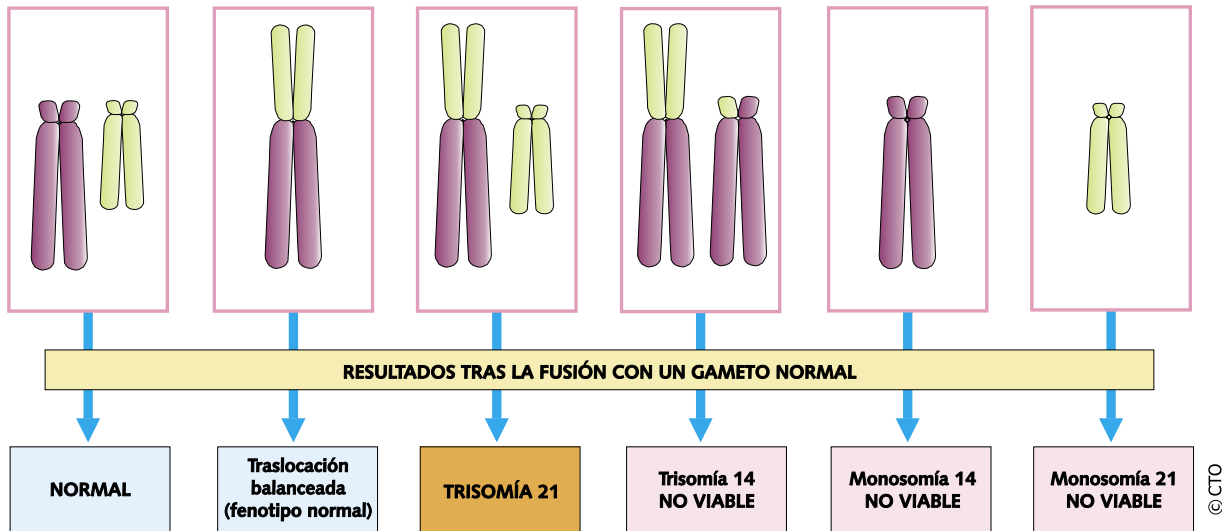


Figura 11. Translocación robertsoniana, un portador asintomático puede tener hijos con trisomía.

de las células del organismo (el cigoto ya presentaba la alteración) o bien en células aisladas (mosaicismo).

Se considera que del 65% al 80% de las alteraciones cromosómicas del cigoto se asocian con abortos espontáneos. La mayoría de los casos son esporádicos y no existe una historia familiar, el riesgo de recurrencia en madres que tienen ya un hijo con una alteración cromosómica es del 1%. Existen anomalías cromosómicas adquiridas (sólo afectan a algunas células y tejidos del organismo) en patologías como el cáncer, la exposición a mutágenos químicos y radiaciones ionizantes. En los casos adquiridos suele haber una gran heterogeneidad en las alteraciones cromosómicas, mientras que en los congénitos la alteración es la misma para todas las células afectas.

9.2. Anomalías estructurales.

Consisten en una reordenación lineal de los genes sobre los cromosomas. La incidencia es de 1 cada 2.000 nacimientos, siendo las más frecuentes las deleciones y traslocaciones.

Deleción. Pérdida de un segmento cromosómico y, por tanto, de la información contenida en él. En el 85% de los casos de deleción se pierde el fragmento cromosómico, dando lugar a monosomías parciales. Una deleción se nombra con el número del cromosoma y el brazo afectados, seguida del signo menos.

Microdeleción. Son deleciones no observables por técnicas citogenéticas habituales (pero sí por técnicas de biología molecular). Tienen interés clínico las deleciones:

- 13q14- brazo largo del cromosoma 13, asociada al retinoblastoma.
- 22q11- brazo largo del cromosoma 22, asociada al síndrome de Di George.
- 5p15- brazo corto del cromosoma 5, que origina el síndrome del maullido de gato.

Duplicación. Repetición de un segmento cromosómico.

Inversión. Inversión o cambio de sentido de un segmento cromosómico.

Trasposición. Un segmento delecionado de un cromosoma se traslada a otra posición, bien dentro del propio cromosoma o a otro distinto. En el 15% de las deleciones el fragmento se traspone en otro cromosoma, el contenido genético de la célula es el mismo por lo que no suele afectar al individuo donde se presenta (reordenamiento balanceado o equilibrado) pero, al separarse los cromosomas en la meiosis, unos gametos llevan el cromosoma delectado y otros el que tiene el fragmento añadido, lo que originará que en la descendencia aparezcan monosomías o trisomías parciales.

Traslocación. Se produce una deleción en dos cromosomas, y en la reparación se intercambian los segmentos. Se la denomina también, traslocación balanceada o recíproca. La nomenclatura de las traslocaciones consiste en: la letra t y entre paréntesis los cromosomas implicados por orden numérico, separados por punto y coma. Por ejemplo, la traslocación 8-14 del linfoma de Burkitt se indicaría así t(8;14).

Cromosomas dicéntricos. Es una traslocación o trasposición en la que el segmento traslocado lleva centrómero, por tanto el nuevo cromosoma tendrá dos centrómeros.

Cromosomas en anillo. Se produce una deleción en los dos polos de un cromosoma y en la reparación se empalman ambos extremos.

Isocromosomas. Deleción de un brazo y duplicación del otro, dando lugar a cromosomas con ambos brazos idénticos (MIR 97-98F, 84).

Roturas cromosómicas. Hay cuadros clínicos, de herencia autosómica recesiva, en los que se observan abundantes roturas cromosómicas, como el síndrome de Bloom, la ataxia-telangiectasia y el "xeroderma pigmentosum", que, como vimos anteriormente, se deben a una reparación defectuosa de las lesiones en el ADN.

Traslocación robertsoniana. Es una situación intermedia entre las anomalías numéricas y estructurales. Se produce por la fusión de cromosomas acrocéntricos. Los brazos largos de ambos cromosomas quedan preservados. Los gametos que producen los portadores de esta traslocación dan lugar a trisomías o monosomías de un cromosoma completo. El individuo con fenotipo normal portador

de la traslocación posee 45 cromosomas (uno de ellos en realidad es doble). Algunos casos de síndrome de Down o de Patau se producen por este mecanismo, los enfermos presentan 46 cromosomas, uno de ellos doble (MIR 94-95, 54).

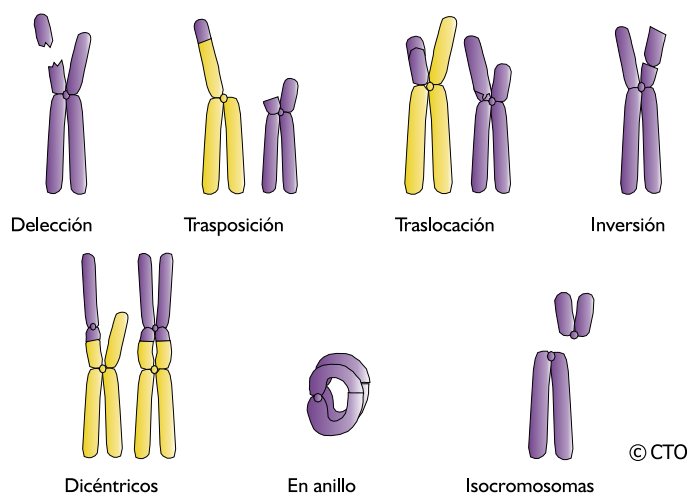


Figura 12. Anomalías cromosómicas estructurales.

9.3. Anomalías numéricas.

El número euploide de cromosomas es 46 (diploide); existe una anomalía numérica cuando hay una variación (ganancia o pérdida) del número euploide. Poliploidía: la célula tiene un número de cromosomas distinto de 46, pero múltiplo de 23 (triploide, 69; tetraploide, 92; etc.), el 1,7% de las concepciones son de embriones poliploides, pero todos acaban como abortos espontáneos. Aneuploidía: situación en la que una célula tiene un número de cromosomas distinto del euploide y que no es múltiplo de 23. Las trisomías son las aneuploidías más frecuentemente observadas en la especie humana.

Las aneuploidías distintas de las trisomías y el síndrome de Turner que afectan a todas las células del organismo no son compatibles con la vida, pero sí se pueden observar en material de abortos y en grupos celulares aislados en patologías genéticas adquiridas (cáncer y exposición a mutágenos químicos y radiaciones).

9.4. Anomalías cromosómicas más frecuentes.

TRISOMÍAS.

El paciente tiene 47 cromosomas, existiendo por tanto uno de más. Más de la mitad de los abortos espontáneos presentan aneuploidía, habiéndose detectado trisomías de todos los pares, excepto del 1. La trisomía más frecuente en la especie humana es la del par 16, pero sólo se ve en abortos espontáneos. Sólo se ven en la práctica médica enfermos con trisomías de los gonosomas y de los pares 21, 13 y 18. A la edad adulta sólo llegan los pacientes del Síndrome de Down y los portadores de trisomías de gonosomas.

Trisomía del 21. Síndrome de Down. Es la trisomía más frecuente en clínica: 1/700 nacidos vivos. El 78% de los fetos con el síndrome no llegan a nacer (abortos espontáneos).

El 95% de los enfermos tienen cariotipo 47,+21 y se han originado por falta de disyunción (separación de cromosomas o cromátidas) en la meiosis. Un 1% son mosaicos: coexisten células 46 y 47,+21, y se originaron por falta de disyunción en una de las primeras mitosis de la vida embrionaria. El 3-4% tienen un reordenamiento balanceado (traslocación robertsoniana) siendo la más frecuente t(14q; 21q) (MIR 96-97, 218).

Los genes responsables de la patología típica del síndrome están en la región 21q22.1 del cromosoma. En esta zona se sitúan cinco genes, siendo los más interesantes son la superóxido dismutasa-1 (SOD1) y GART. SOD1 es una enzima que cataboliza el paso de radicales de oxígeno a peróxido de hidrógeno. La sobreexpresión podría tener que ver con el envejecimiento prematuro de los pacientes. El gen Gart codifica tres enzimas básicas en la síntesis de purinas, cuyos niveles están aumentados permanentemente en los pacientes. Esto podría explicar las anomalías neuropsíquicas del síndrome.

El riesgo de recurrencia es 1-2% según dos factores: edad de la madre y posibilidad de que los progenitores sean portadores de una traslocación.

Trisomía del 18. Síndrome de Edwards. Frecuencia: 1/3000 nacidos, predomina en mujeres. El 95% de los fetos afectados acaban como abortos espontáneos, y de los que llegan a nacer, el 90% mueren en el primer año de vida. Origen: no disyunción cromosómica en la meiosis. El riesgo de recurrencia es el 1%.

Trisomía del 13. Síndrome de Patau. Frecuencia: 1/5000 nacidos, el 90% mueren en el primer año de vida.

Origen: en el 80% de los casos, una no disyunción meiótica; en el restante 20%, uno de los padres es portador de una traslocación entre los cromosomas 13 y 14: t(13;14q).

ALTERACIONES DE LOS CROMOSOMAS SEXUALES.

Son menos graves que las alteraciones en autosomas. Producen como rasgo principal infertilidad, mientras que las autosómicas originan malformaciones graves y retraso mental. Las más frecuentes son:

Síndrome de Turner (45, X). Es la única monosomía compatible con la vida. Frecuencia: 1/5000 mujeres. Aunque es la aneuploidía más frecuente en embriones humanos, la mayor parte no llegan a nacer, siendo la frecuencia de abortos espontáneos de los fetos 45, X del 99%.

Un 50% son monosomías puras (45, X): todas sus células tienen 45 cromosomas, un 33% presentan mosaicismo y el resto presenta un cariotipo 46, XX, pero uno de los cromosomas X es anormal, existiendo deleciones en su brazo corto.

La patología del síndrome se debe a la no expresión de algunos genes, situados en el segmento homólogo del cromosoma X, que deben estar duplicados para un metabolismo celular normal. Recordar que estos genes no se inactivan por efecto Lyon.

Síndrome de la "superhembra" o triple X (47, XXX). Frecuencia: 1/1000 mujeres. Origen: no disyunción meiótica. Es un síndrome mal definido. La mayor parte de las ocasiones no aparece patología. Se ha asociado con retraso mental leve y psicosis. En pacientes que poseen más de 3 cromosomas X (48, XXXX, 49, XXXXX, etc.) aparece retraso mental y cuadros psicóticos, que son más intensos cuanto mayor sea el número de cromosomas X.

Síndrome de Klinefelter (47, XXY). Frecuencia: 1/1000 hombres. Origen: no disyunción meiótica. En el 60% de los casos, el cromosoma X extra es de origen materno. A veces aparece el mosaico 46, XY / 47, XXY. En sus células tienen 1 corpúsculo de Barr, característica propia de las células "femeninas".

Sintomatología: microrquidia, azoospermia y ginecomastia. En algunos casos aparece retraso mental y conducta antisocial.

Síndrome del "supermacho" (47, XYY). Frecuencia: 1/1000 varones. En estudios de cribaje realizados sobre recién nacidos que luego fueron controlados, se evidenció que son más altos que la media, suelen tener inteligencia normal o algo disminuida, generalmente no son estériles (pueden tener hijos normales) y tienen un riesgo elevado de padecer problemas conductuales.

Síndrome del cromosoma X frágil o de Martin-Bell. Frecuencia: 1/1000 varones. Es, en frecuencia, la segunda causa de retraso mental tras el síndrome de Down y la primera ligada al sexo. Se trata de un síndrome recesivo ligado a la fragilidad de la región Xq27.3 (telómero del brazo largo del cromosoma X). El mecanismo de la enfermedad es, como en el corea de Huntington, la expansión de secuencias. El síndrome se denomina así porque el telómero presenta un aspecto deshilachado, como si se hubiese roto por mínimas manipulaciones (frágil).

Sintomatología: retraso mental y genitales, orejas y nariz de mayor tamaño del normal. El 30% de las mujeres portadoras tienen retraso mental moderado.

Otras anomalías en cromosomas sexuales. Son anomalías frecuentes entre los cromosomas X e Y la formación de isocromosomas (deleción de un brazo y duplicación del otro) o la deleción de un brazo o de todo el cromosoma, dando lugar a cuadros clínicos no puros por aparecer en el mismo individuo varios cariotipos.

Molas hidatiformes. Constituyen un caso excepcional de alteraciones numéricas en embriones, conviene recordar que las molas se originan a partir de un embarazo anormal, las vellosidades coriónicas crecen de modo anormal y constituyen un tumor invasivo (ver ginecología para más información). Las molas son de dos tipos:

- Completa. No contiene feto. Las células tienen un cariotipo 46, XX, siendo todos los cromosomas de origen paterno. Todos los marcadores son homocigotos, es decir, los dos cromosomas de cada pareja son idénticos entre sí. Se piensa que se origina por fecundación de un ovocito sin núcleo.

- Parcial. Contiene restos de placenta y/o un feto atrofico. Son triploides, el contenido haploide adicional puede ser paterno o materno.

TEMA 10. MECANISMOS COMPLEJOS DE ENFERMEDAD GENÉTICA.

10.1. Herencia poligénica.

Se trata de enfermedades en las que se demuestra una clara tendencia familiar, pero no siguen un modelo claro de herencia, motivo por el que se dice que siguen un patrón de herencia no mendeliana. El mecanismo poligénico supone la participación de diferentes alelos situados en distintos loci dentro del genoma. Estos alelos interactúan de forma aditiva e independiente, ninguno es esencial, pero el conjunto proporciona el riesgo para una enfermedad determinada.

El componente genético poligénico está implicado en las enfermedades crónicas más comunes que afectan al hombre: epilepsia, artrosis (MIR 03-04, 33), diabetes, enfermedad coronaria y patologías psíquicas como esquizofrenia, psicosis maniaco-depresivas y algunas formas de alcoholismo.

Estas enfermedades son el resultado de un componente poligénico asociado a un componente ambiental. La contribución de los "genes de riesgo" y los ambientales varían de un individuo a otro.

Individualmente los distintos genes implicados en la herencia poligénica siguen los mismos patrones mendelianos que la monogénica, pero al tratarse de un grupo genético, la herencia de este conjunto de genes no sigue las leyes de Mendel, puesto que:

1. Los alelos de dos caracteres distintos pueden estar en diferentes cromosomas.
2. Aun estando los alelos de dos caracteres distintos en un mismo cromosoma, los genes que contienen pueden segregarse (separarse) uno de otro en la meiosis.

Tabla 5. Enfermedades con heterogeneidad genética.

- Albinismo.
- Ataxia telangiectasia.
- Atrofia medular espinal del adulto.
- Enfermedad granulomatosa crónica.
- Inmunodeficiencia combinada severa.
- Retinitis pigmentaria.
- Síndrome de Ehlers-Danlos.
- Sordera.

Susceptibilidad genética. Son enfermedades en las que se sabe que existe un mecanismo genético, pero el mecanismo de transmisión es difícilmente comprensible debido a la implicación de varios genes y/o a la expresión defectiva de los mismos. Las personas con determinados marcadores genéticos están más o menos predisuestas a contraer ciertas enfermedades. Ejemplo: asociación de enfermedades al sistema de alelos del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA). Un individuo que tenga el alelo B27 tiene unas 100 veces más probabilidades que otro individuo, que herede cualquier otro alelo, de desarrollar una espondilitis anquilosante.

10.2. Herencia mitocondrial.

Las mitocondrias son organelas que están contenidas en el citoplasma y tienen su propio metabolismo celular: ADN propio independiente del nuclear (16,5 Kb), con genes exclusivos de la mitocondria que además tienen un código genético distinto del nuclear. También poseen ribosomas (70S como los bacterianos) y síntesis proteica propia.

En la formación del cigoto, el ovocito aporta el pronúcleo femenino y todo el citoplasma de la nueva célula y con ellas todas las organelas que allí residen, mientras que el espermatozoide sólo aporta el pronúcleo masculino. Las mitocondrias se heredan siempre de la madre. Las alteraciones en el ADN mitocondrial darán lugar a enfermedades genéticas que se heredan en línea directa materna, es decir, una madre enferma transmitirá la enfermedad a todos sus hijos e hijas, y un padre enfermo no se la transmitirá a ninguno.

Un ejemplo de enfermedad con herencia mitocondrial es la neuropatía óptica hereditaria de Leber (MIR 98-99F, 260; MIR 95-96, 118).

10.3. Expansión de secuencias.

Estas patologías se originan por la repetición de secuencias, situadas generalmente en el ADN no codificante, denominadas tripletes expansivos. Este alargamiento anormal de la molécula de ADN en determinadas zonas tiene una gran repercusión en la regulación de la expresión de determinados genes situados en su proximidad.

La expansión de secuencias causa graves e importantes enfermedades como el síndrome del cromosoma X frágil, corea de Huntington, distrofia miotónica y síndrome de Kennedy.

En todos los genomas la secuencia del triplete CGG está repetida de 2 a 50 veces en el cromosoma X. En cambio, en los individuos que padecen el síndrome X frágil tienen más de 150 repeticiones de este triplete. En la corea de Huntington, el triplete repetido es CAG (cromosoma 4). En la distrofia miotónica, la secuencia repetida es CTG (cromosoma 19).

10.4. Enfermedades por reparación defectuosa del ADN.

Existen enfermedades donde está alterada la maquinaria de reparación del ADN: las células no pueden corregir las mutaciones y van acumulando defectos genéticos que, con el tiempo, acaban desencadenando diversas patologías, destacando al aparición de tumores de repetición. Una característica de estos pacientes es que son mucho más sensibles a las radiaciones y mutágenos que la población general. Se conocen cinco síndromes donde existe un mecanismo defectuoso de reparación del ADN: ataxia-telangiectasia, xeroderma pigmentoso, anemia de Fanconi, síndrome de Bloom y síndrome de Cockaine.

TEMA 11. GENÉTICA DEL CÁNCER.

PROPIEDADES DE LAS CÉLULAS TRANSFORMADAS.

1. CRECIMIENTO EXAGERADO.
2. ALTERACIONES CELULARES.
 - Pérdida de la inhibición por contacto. Si ponemos en cultivo células diploides, según va aumentando su número confluyen unas sobre otras y llega un momento en el que cubren toda la superficie y cesa la reproducción celular. A ese proceso se le llama inhibición por contacto. Las células transformadas continúan creciendo porque son incapaces de inhibir su crecimiento, aunque cubran toda la superficie.
 - Alteración de membrana. Los gangliósidos de la membrana celular son de cadena más corta que los de las células normales.
 - La relación núcleo-citoplasma está desplazada a favor del núcleo.
 - Otras alteraciones bioquímicas son: citoesqueleto desagregado, síntesis de colágeno anormal y resurgimiento del fenotipo fetal (desdiferenciación).

3. ALTERACIONES GENÉTICAS.

La totalidad de las células transformadas, tienen una alteración genética que puede ser tan sutil como una simple mutación en una base en un único gen (c-ras, por ejemplo), o ser tan evidente como una poliploidía. La gran mayoría de las veces la alteración genética es tan grande que puede evidenciarse por técnicas citogenéticas y pueden observarse como alteraciones tanto en el número como en la forma de los cromosomas.

4. ANGIOGÉNESIS.

Las células tumorales y las transformadas son capaces de producir el TAF (factor de angiogénesis tumoral), que algunos autores consideran como miembro de la familia de los FGF. Dicho factor induce la formación de vasos sanguíneos lo que permite que el tumor esté bien vascularizado y sus células no se necrosen por falta de nutrientes.

5. INVASIVIDAD: METÁSTASIS.

Oncogenes y transformación celular. Se denomina oncogén a un gen que, como consecuencia de una alteración en su código, o en su regulación, codifica una proteína capaz de desencadenar la transformación maligna en la célula portadora de ese gen. Una célula normal no tiene oncogenes, tiene genes de control del ciclo celular; cuando uno de estos genes se altera o se desregula, es cuando pasa a denominarse oncogén.

Atendiendo al mecanismo de acción de las proteínas por ellos codificadas, se pueden clasificar a estos genes en cuatro grupos.

1. Control de la entrada en ciclo celular. La existencia de una proteína codificada por un oncogén haría que la célula entrase en ciclo, sin que nadie le hubiese dado el orden para ello, y una vez originadas dos células hijas, volverían ambas a entrar en ciclo. Es el mecanismo por el que malignizan las proteínas de los primeros oncogenes descritos, como el src. Ejemplos: src, ras, Her2 y myc.
2. Control de la salida del ciclo celular. Una vez entrada la célula en ciclo, es incapaz de salir de éste. A los genes normales (no alterados) se les llamó antioncogenes (oncogenes recesivos) y a las proteínas que codifican, factores supresores. Ejemplos Rb y p-53.
3. Control de la muerte celular programada (apoptosis). La célula se negaría a suicidarse, cuando fuera instada a ello, por haberse detectado cualquier mutación en la misma. Son genes de este tipo bcl-2 y fas.
4. Sistema de reparación de lesiones en el ADN. Si se alteran los mecanismos de reparación, es fácil que surjan mutaciones en cualquiera de los genes de los tres grupos estudiados anteriormente que, al no ser reparadas, llevan a la enfermedad de modo rápido.

Los oncogenes pueden comportarse de modo dominante o recesivo.

1. Oncogenes dominantes. Producen transformación, aunque la otra copia del gen esté normal. Suelen codificar formas anómalas (hiperfuncionantes) de proteínas que inician el ciclo celular.
2. Factores supresores (oncogenes recesivos). Para que induzcan la transformación celular, es preciso que las dos copias del gen estén alteradas. Si existe una copia sana, se comporta como dominante y la enfermedad no se desarrolla. Suelen codificar proteínas cuya misión es sacar a la célula del ciclo celular y pasarla a G0.

Genes de factores supresores. También se les conoce como antioncogenes. Son genes implicados en el control de salida del ciclo celular.

Cuando no se expresan o lo hacen de forma ineficiente, dejan de ejercer el control sobre dicho ciclo, impidiendo que la célula deje el ciclo de división y vuelva a G0. Entonces el ciclo celular se vuelve incontrolado. Cuando existen lesiones en el ADN, p53 detiene la maquinaria del ciclo celular el tiempo necesario para que el sistema de reparación del ADN repare los defectos. Si el daño de las moléculas es tan intenso que el sistema es incapaz de repararlo, p53 se encarga de enlazar con la maquinaria de autodestrucción celular (apoptosis). La pérdida de función de p53 impedirá que una célula pueda reparar su ADN, con lo que irá acumulando mutaciones, es decir, se irá haciendo más anaplásica y agresiva; además será incapaz de autodestruirse.

HERENCIA DEL CÁNCER.

El cáncer no se hereda en el sentido clásico. La patología oncológica que nos vamos a encontrar en la práctica médica es de origen adquirido, aunque puede existir una predisposición genética en el caso de los oncogenes recesivos. El caso mejor estudiado de herencia de cáncer es el del cáncer de colon, donde se ha comprobado que, además del gen predisponente, son necesarias una serie de mutaciones en otros genes que tienen lugar a lo largo de la vida, siguiendo las leyes del azar. La única diferencia entre un sujeto que hereda el gen predisponente y otro normal es que, en el primero, el camino que tiene que realizar una célula para llegar a ser maligna es más corto.

La pérdida de función de los factores supresores precisa de la alteración de los dos genes situados en ambos cromosomas homó-

logos. Existen sujetos heterocigotos que heredan de sus progenitores un cromosoma con una copia alterada (oncogén recesivo) y otro con una copia sana, este último se comporta de modo dominante, por lo que no manifestarán la enfermedad. En estos sujetos es probable que, según avanzan los años, alguna de sus células pierda o mute la copia del gen sano y pase a tener, por tanto, dos oncogenes. Este tipo de mecanismo de oncogénesis aparece, generalmente, en personas de más de 50 años.

La situación de heterocigoto se producirá en familias, y en ellas habrá una alta incidencia de tumores. El mecanismo de herencia, aunque aparentemente dominante, en realidad es recesivo, pero modificado por la influencia del ambiente (mutágenos químicos, radiaciones, etc...) (MIR 03-04, 161).

Síndrome de Li Fraumeni. Se trata del síndrome de cáncer familiar mejor conocido y se debe a la herencia, en heterocigosis, de una copia alterada del gen de p53 (el más frecuentemente alterado en patología tumoral humana) situado en el cromosoma 17 (MIR 03-04, 237). Se trata de familias donde son muy frecuentes los tumores pudiendo padecer un mismo individuo varios tumores diferentes a lo largo de la vida. Los tumores que padecen con mayor frecuencia son los de colon, mama y piel.