

# GENETICA HUMANA

## BRYAN ALAIN MORALES GONZALEZ

THOMPSON & THOMPSON (2004) Genética en medicina. Masson

### HERENCIA LIGADA AL CROMOSOMA X

Los cromosomas X e Y, que son los responsables de la determinación sexual se distribuyen de manera desigual a los hombres y a las mujeres en las familias. Por esta razón, los fenotipos determinados por los genes localizados en el cromosoma X muestran una distribución sexual y un patrón de herencia característicos que generalmente permiten su identificación con facilidad



### HERENCIAS RECESIVA Y DOMINANTE DE LAS ENFERMEDADES LIGADAS AL CROMOSOMA X

En las mujeres heterocigotas, los patrones de herencia dominante y recesiva ligados al cromosoma X se pueden distinguir en función del fenotipo. Algunos fenotipos ligados a X son expresados de manera constante por las portadoras (dominantes), mientras que otros no lo son generalmente (recesivos)

Algunos especialistas en genética han recomendado la eliminación de los términos recesivo y dominante en la que se refiere a los trastornos ligados al cromosoma X.

porcentaje de mujeres heterocigotas) y a que el 30% se podría considerar dominante debido a que su penetrancia es muy elevada (> 85%) en las mujeres heterocigotas; el 30% restante muestra una cierta penetrancia (del 15 al 85%)

### HERENCIA RECESIVA LIGADA AL CROMOSOMA X

Una mutación recesiva ligada a X se expresa característicamente de manera fenotípica en todos los individuos de sexo masculino que la reciben, y solamente en los de sexo femenino que son homocigotos para la mutación.

La hemofilia A es una enfermedad clásica que se transmite de manera recesiva ligada al cromosoma X y en la que tiene lugar una disminución de la coagulación normal debido a la deficiencia del factor VIII, una proteína de la secuencia de la coagulación

La naturaleza hereditaria de la

hemofilia y sus patrones de transmisión se conocen desde la antigüedad, y este trastorno ha sido denominado hemofilia real debido a que ha afectado a los descendientes de la reina Victoria de Inglaterra, que era portadora

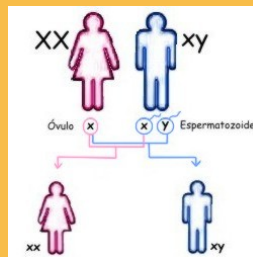
### MUJERES HOMOCIGOTAS AFECTADAS.

Ocasionalmente se observa un gen de un trastorno ligado al cromosoma X tanto en el padre como en la madre portadora, en cuyo caso las hijas van a ser homocigotas afectadas, tal como se muestra en el árbol familiar de la ceguera para los colores ligada al cromosoma X, un trastorno ligado a X relativamente frecuente

Características de la herencia autosómica dominante

1. Los familiares fenotípicamente normales no transmiten el fenotipo a sus hijos.

La falta de penetrancia o la expresión poco llamativa de un trastorno puede dar lugar a excepciones aparentes a esta norma.



### TRASTORNOS DOMINANTES LIGADOS A X CON LETALIDAD MASCULINA

El síndrome de Rett es un destacado trastorno que afecta casi exclusivamente a las mujeres y que cumple todos los criterios de un trastorno dominante ligado a X, con letalidad de los varones hemicigotos. Este síndrome se caracteriza por un crecimiento y un desarrollo prenatal y neonatal normal seguido de la aparición rápida de sintomatología neurológica con pérdida entre los 6 y los 18 meses de edad de los hitos del desarrollo ya alcanzados.

Los niños muestran espasticidad y ataxia, desarrollan rasgos de autismo y un comportamiento irritable con arrebatos de llanto, y muestran movimientos característicos de retorcimiento o aleteo no deliberados en las manos y los brazos

La mayor parte de los casos de síndrome de Rett se debe a mutaciones espontáneas en un gen del cromosoma X, MECP2, que codifica una proteína de unión al DNA denominada proteína de unión a metil-CpG 2



### MUTACIONES NUEVAS EN LOS TRASTORNOS LIGADOS AL CROMOSOMA X

Las mutaciones nuevas representan una proporción significativa de los casos aislados de muchas enfermedades ligadas al cromosoma X. Cuando los pacientes están afectados por una enfermedad recesiva grave ligada al cromosoma X, tal como la DMD, no se pueden reproducir (es decir, la selección es completa) y, por tanto, los alelos mutantes de los que son portadores desaparecen en la población

## HERENCIA SEUDOAUTOSÓMICA

La herencia pseudoautosómica describe el patrón de herencia de los genes localizados en la región pseudoautosómica de los cromosomas X e Y, que se intercambian de manera regular entre los dos cromosomas sexuales

# GENETICA HUMANA

## BRYAN ALAIN MORALES GONZALEZ

THOMPSON & THOMPSON (2004) Genética en medicina. Masson

### MUTACIONES NUEVAS EN LOS TRASTORNOS LIGADOS AL CROMOSOMA X

En los individuos de sexo masculino, los genes correspondientes a los trastornos ligados al cromosoma X están expuestos a una selección que es completa en lo que se refiere a algunos trastornos, parcial respecto a otros e inexistente en un último grupo, según la capacidad reproductiva del genotipo

la distrofia muscular de Duchenne (DMD) una enfermedad del músculo esquelético que afecta a los niños pequeños. Este trastorno se suele manifestar clínicamente cuando el niño comienza a caminar y presenta una progresión inexorable, de manera que el niño queda confinado en una silla de ruedas aproximadamente a los 10 años de edad y, por lo general, no sobrevive hasta después de la adolescencia. A pesar de que la situación puede cambiar como resultado de los avances que se están realizando en la investigación sobre el tratamiento de los niños afectados, en la actualidad la DMD es una enfermedad genéticamente letal debido a que los individuos de sexo masculino afectados no pueden reproducirse. Por supuesto, la enfermedad puede ser transmitida por las mujeres portadoras que, en sí mismas, raramente muestran alguna manifestación clínica del proceso.



### MOSAICISMO SOMÁTICO

en el que coexisten células normales y anormales dentro de un mismo organismo (puede afectar o no a la línea germinal). La mutación no puede ser transmitida a la descendencia a menos que algunas células de la línea germinal estén afectadas.

#### MOSAICISMO EN CELULAS GERMINALES

Tras descartar incluso las evidencias más sutiles de a enfermedad en los progenitores no afectados de un niño con un trastorno autosómico dominante o ligado a X y con resultados negativos en las pruebas moleculares respecto al estado de portador, anteriormente era habitual aconsejar a los padres en el sentido de que la enfermedad que padecía su hijo había sido el resultado de una mutación nueva y que la posibilidad de que la enfermedad volviera a aparecer en un hijo posterior era prácticamente despreciable, equivalente a la existente en la población general.

### TRANSTORNOS DE LA GLUTAMINA

La enfermedad de Huntington (HD, Huntington disease) es un trastorno bien conocido que ilustra muchas de las características genéticas comunes de los trastornos de la poliglutamina secundarias a la expansión de una repetición inestable

Durante mucho tiempo, se consideró que la HD era un trastorno autosómico dominante típico. Esta enfermedad se transmite de generación en generación y cada descendiente tiene un riesgo del 50%; los heterocigotos y los homocigotos portadores de la mutación muestran fenotipos muy similares, aunque los homocigotos presentan una enfermedad de evolución más rápida. No obstante, existen algunas peculiaridades en la transmisión hereditaria de esta enfermedad que no se pueden explicar por los mecanismos simples del rasgo autosómico dominante.

### MOSAICISMO

El mosaicismo consiste en la presencia en un individuo o un tejido de al menos dos líneas celulares que son genéticamente diferentes pero que proceden de un único cigoto.

Ya se ha introducido el concepto de mosaicismo debido a la inactivación del cromosoma X, que genera dos poblaciones diferentes de células somáticas en los individuos de sexo femenino, una población constituida por células en las que el cromosoma X paterno es el cromosoma activo y otra población en la que el cromosoma X es el de origen materno

El mosaicismo respecto a mutaciones en genes únicos, tanto de células somáticas como de células de la línea germinal, explica diversas observaciones clínicas infrecuentes como la neurofibromatosis segmentaria, en la que las manifestaciones cutáneas no son uniformes y aparecen de manera parcheada, y la recurrencia de la osteogénesis imperfecta (un trastorno autosómico dominante con penetrancia intensa) en dos o más hijos de progenitores no afectados..

### IMPRONTA GENÓMICA EN LOS ÁRBOLES GENEALÓGICO

Según las leyes de Mendel de la herencia, un alelo mutante de un gen autosómico tiene las mismas posibilidades de ser transmitido a partir de cualquiera de los progenitores y hacia una descendencia de cualquier sexo; asimismo, una mujer puede transmitir igualmente un gen mutado ligado a X a un hijo de cualquier sexo..

algunos trastornos genéticos como el síndrome de Prader-Willi y el síndrome de Angelman, la expresión del fenotipo de la enfermedad depende de si el alelo mutante ha sido heredado a partir del padre o de la madre, un fenómeno que se ha denominado impronta genómica

Aspecto característico de un paciente con osteodistrofia hereditaria de Albright. B: Radiografía de la mano en la que se observan los metacarpianos y las falanges distales acortados, especial y característicamente con afectación del cuarto metacarpiano



### MUTACIONES NUEVAS EN LOS TRASTORNOS LIGADOS AL CROMOSOMA X

Las mutaciones nuevas representan una proporción significativa de los casos aislados de muchas enfermedades ligadas al cromosoma X. Cuando los pacientes están afectados por una enfermedad recesiva grave ligada al cromosoma X, tal como la DMD, no se pueden reproducir (es decir, la selección es completa) y, por tanto, los alelos mutantes de los que son portadores desaparecen en la población

### ATROFIA MUSCULAR ESPINOBULBAR Y OTROS TRASTORNOS DE LA POLIGLUTAMINA

Además de la HD, hay otras enfermedades neurológicas debidas a expansiones CAG que codifican con la poliglutamina, tal con la atrofia muscular espinobulbar recesiva ligada a X y las diversas ataxias espinocerebelosas autosómicas dominantes. Estos trastornos difieren en cuanto al gen implicado, al rango normal de la repetición, al umbral para la aparición de las manifestaciones clínicas causadas por la expansión y a las regiones cerebrales afectadas

# GENETICA HUMANA

## BRYAN ALAIN MORALES GONZALEZ

THOMPSON & THOMPSON (2004) Genética en medicina. Masson

### SINDROME DEL CROMOSOMA X FRÁGIL

El síndrome del cromosoma X frágil es causado por un cambio en un gen llamado FMR1. Una pequeña parte del código del gen se repite varias veces en un área del cromosoma X. Cuantas más repeticiones se presenten, mayor será la probabilidad de que se presente la afección.

El gen FMR1 produce una proteína que se necesita para que el cerebro funcione apropiadamente. Un defecto en este gen hace que el cuerpo produzca muy poco de esta proteína o nada en absoluto.

Tanto los niños como las niñas pueden resultar afectados, pero debido a que los niños tienen únicamente un cromosoma X, es más probable que la expansión de un solo cromosoma X frágil los afecte con más gravedad. Usted puede tener el síndrome del cromosoma X frágil incluso si sus padres no lo tienen. Es posible que no haya antecedentes familiares del síndrome del cromosoma X frágil, de problemas del desarrollo ni de discapacidad intelectual.

### ATAXIA DE FRIEDREICH

La ataxia de Friedreich es una enfermedad hereditaria que daña el sistema nervioso.

Afecta la médula espinal y los nervios que controlan los movimientos de los músculos de los brazos y las piernas. Los síntomas suelen comenzar entre los cinco y los 15 años. El principal síntoma es la ataxia, que significa dificultad para coordinar los movimientos.

Los síntomas específicos incluyen:

Dificultad para caminar

Debilidad muscular

Problemas para hablar

Movimientos involuntarios de los ojos

Escoliosis (curvatura de la columna vertebral hacia un lado) Palpitaciones (este síntoma es el resultado de diversas formas de enfermedad del corazón que a menudo acompañan la ataxia de Friedreich)

### DISTROFIA MIOTONICA

Una tercera enfermedad debida a la expansión de repeticiones inestables es la distrofia miotónica (DM), una miopatía que se transmite de manera autosómica dominante y que se caracteriza por miotonía, distrofia muscular, cataratas, hipogonadismo, diabetes, calvicie frontal y alteraciones en el electroencefalograma.

La forma congénita de la DM es especialmente grave y puede causar el fallecimiento del niño, así como también retraso mental. La práctica totalidad de los niños con la forma congénita son hijos de una mujer afectada que en sí misma puede mostrar sólo una expresión leve de la enfermedad y que incluso puede no saber que la padece.

