

TRASTORNOS QUE IMITAN LA HERENCIA MENDELIANA DE LOS TRASTORNOS MONOGÉNICOS

Los trastornos monogénicos hereditarios se suelen diferenciar de estos otros tipos de trastornos familiares

Debido a sus típicos cocientes de segregación mendeliana en los grupos familiares

La confirmación de que una enfermedad familiar se debe a mutaciones

único gen requiere eventualmente la demostración de los efectos a nivel del producto del gen, o bien en el gen en sí mismo

aneusomías segmentarias

Existe una deficiencia o un exceso de dos o más genes

Debido a la delección, duplicación o triplicación de todo un segmento de DNA

fenotipo

Denominado síndrome de los genes contiguos

se debe a alteraciones en el número de copias de más de un gen y muestra cocientes de segregación mendeliana

ejemplos

Enfermedad de Parkinson

Debido a la triplicación de una región de aproximadamente 2 Mb del cromosoma 4q

síndrome velocardiofacial autosómico dominante

El fenotipo se debe a delecciones de millones de pares de bases que codifican múltiples genes en 22q11.2

HERENCIA MATERNA DE TRASTORNOS CAUSADOS POR MUTACIONES EN EL GENOMA MITOCONDRIAL

Genoma mitocondrial

La mayor parte de las células contienen al menos 1.000 moléculas de mtDNA

Una excepción notable es el ovocito maduro, que posee más de 100.000 copias de mtDNA

Constituyen alrededor de la tercera parte del contenido total de DNA de estas células

El mtDNA contiene 37 genes

Estos genes codifican 13 polipéptidos que son subunidades de enzimas que participan en la fosforilación oxidativa

Dos tipos de RNA ribosómico y 22 RNA de transferencia necesarios para la traducción de los transcritos de los polipéptidos codificados por las mitocondrias

Segregación replicativa

primera característica específica del cromosoma mitocondrial es la ausencia de la segregación

controlada que se observa durante la mitosis y la meiosis de los 46 cromosomas nucleares

Durante la división celular, las múltiples copias de mtDNA de cada mitocondria

Homoplasmia y heteroplasmia

una célula presentan replicación y distribución aleatoria entre las mitocondrias

con la segregación replicativa, una mitocondria que contiene un mtDNA mutante adquiere múltiples copias de la molécula mutante

Una célula que contiene una mezcla de mtDNA normales y mutantes puede distribuir proporciones muy diferentes del DNA mitocondrial

Herencia materna del mtDNA

Herencia materna

Las mitocondrias de los espermatozoides son eliminadas generalmente del embrión

De manera que el mtDNA se hereda a partir de la madre

Así, todos los hijos de una mujer con homoplasmia respecto a una mutación en el mtDNA van a heredar la mutación

Mientras que no la va a heredar ninguno de los hijos de un portador de sexo masculino de la misma mutación

La herencia materna de una mutación homoplásmica en el mtDNA que causa la neuropatía óptica hereditaria de Leber

La herencia materna en presencia de heteroplasmia en la madre se asocia a características adicionales de la genética del mtDNA que poseen significación médica

LOS ANTECEDENTES FAMILIARES COMO MEDICINA PERSONALIZADA

La evaluación precisa del árbol familiar es una parte importante en el estudio de todo paciente

también para la identificación de otros familiares

Los árboles familiares pueden demostrar un patrón de herencia mendeliano típico y directo

pueden presentar riesgo y en los que son necesarias la evaluación y el consejo genéticos

Un patrón más atípico, tal como el que se observa en las mutaciones mitocondriales y en el mosaicismo con afectación de las células germinales

A pesar de las sofisticadas pruebas citogenéticas y moleculares existentes en el momento actual

La determinación del patrón de herencia no solamente es importante para el establecimiento del diagnóstico en el probando

la historia familiar precisa (incluyendo el árbol genealógico) sigue siendo una herramienta fundamental para que todos los médicos y especialistas