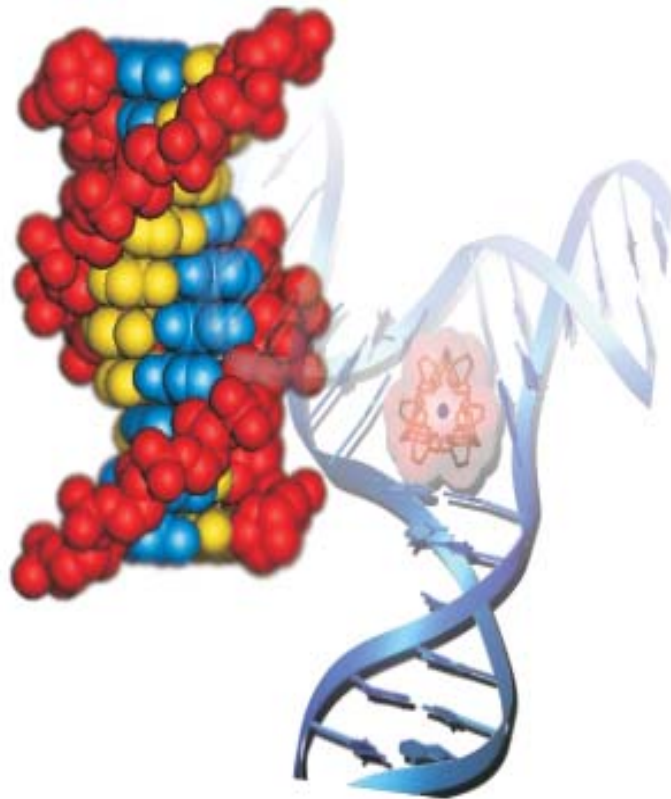




# **Introducción a la Genética Médica**

# Introducción a la Genética Médica

Araceli Lantigua Cruz



ecimed  
EDITORIAL CIENCIAS MÉDICAS

La Habana, 2011

à [ [ \ • { ^ ã & [ • È ! \*

Catalogación Editorial Ciencias Médicas

Introducción a la genética médica; 2ª. ed. / Araceli Lantigua Cruz et al. —

La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 2011.

399 p.: il.

-

-

Genética Médica, Meiosis, Blastómeros, Marcadores Genéticos,  
Mutación, Biología Molecular

QU 450

Editor: Lic. Daisy Bello Álvarez

Diseño: Ac. Luciano Ortelio Sánchez Núñez

Ilustraciones: Yisleidy Real Llufrío

Emplante: Amarelis González LaO

Primera. edición, 2004

© Dra. Araceli Lantigua Cruz, 2011

© Sobre la presente edición:

© Editorial Ciencias Médicas, 2011

ISBN 978-959-212-689-3

Editorial Ciencias Médicas

Calle 23 No. 654 entre E y D

El Vedado, La Habana

CP- 10400, Cuba

Teléfono: 832 5338, 838 3375

E-mail: [ecimed@infomed.sld.cu](mailto:ecimed@infomed.sld.cu)

[www.sld.cu/sitios/ecimed/](http://www.sld.cu/sitios/ecimed/)

# **Autores**

## **AUTORA PRINCIPAL**

Araceli Lantigua Cruz

Doctora en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Genética Clínica.  
Profesora Titular y Consultante de Genética Médica de la Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Investigador Titular del Centro Nacional de Genética Médica.

## **COLECTIVO DE AUTORES**

Rolando Hernández Fernández

Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Bioquímica Clínica.  
Profesor Titular de Bioquímica Clínica. Jefe del Departamento de Bioquímica del ICBP “Victoria de Girón”. Profesor Consultante de la Universidad de Ciencias Médicas de La Habana.

Jorge Quintana Aguilar

Doctor en Medicina. Especialista de II Grado en Genética Médica.  
Profesor Auxiliar de la Universidad de Ciencias Médicas de La Habana.  
Asesor del Laboratorio de Citogenética del Servicio Provincial de Genética Médica de La Habana.

Estela Morales Peralta

Doctora en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Genética Clínica.  
Profesora Titular de la Universidad de Ciencias Médicas de La Habana.  
Investigador Titular del Centro Nacional de Genética Médica.

Bárbara Barrios García

Doctora en Ciencias Biológicas. Licenciada en Biología.  
Profesora Titular de la Universidad de Ciencias Médicas de La Habana.

Iris Rojas Betancourt.

Doctora en Medicina. Especialista de II Grado en Genética Médica.  
Profesora Auxiliar de la Universidad de Ciencias Médicas de La Habana.  
Máster en Bioética.

Alicia Martínez de Santelices Curvo.

Doctora en Medicina. Especialista de II Grado en Genética Clínica.  
Profesora Asistente de la Universidad de Ciencias Médicas de La Habana.

Al Comandante Fidel Castro Ruz, por la visión del futuro del desarrollo de la Genética Humana y su repercusión en las Ciencias Médicas, por su eterno sentimiento de justicia social e igualdad de posibilidades de acceso a los avances de la tecnología en la medicina para todos y por mostrarnos con su generosidad y sabia conducción, que un mundo mejor es posible.

A los estudiantes de Ciencias Médicas de Cuba, quienes serán sus lectores principales y que han motivado a poner en sus manos un texto que responda a las exigencias de la enseñanza de los fundamentos de la genética dirigidos a su aplicación en la medicina.





# Prólogo a la segunda edición

Esta segunda edición del texto *Introducción a la Genética Médica* mantiene los objetivos y la visión de su primer diseño. Es un texto para los estudiantes de Ciencias Médicas, se ha adaptado al programa de la asignatura Genética Médica, pero puede ser de utilidad para estudiantes de educación especial, de psicología, docentes involucrados en la docencia de preuniversitario y estudiantes y profesionales que de algún modo necesiten de conocimientos generales de genética dirigidos hacia el humano y en especial a la medicina. Aunque no es un texto dirigido a estudios avanzados de posgrado puede ser también de utilidad para todas las especializaciones médicas en especial para la Medicina General Integral y como un primer nivel de información, para estudiantes de diplomados y maestrías relacionados con Genética Médica y Asesoramiento Genético.

Se ha nombrado *Introducción a la Genética Médica* porque contiene elementos de Biología Celular y Molecular, de Embriología y de las leyes de Mendel escritos con el enfoque que se requiere para que el estudiante, al tener esta información asequible, tenga la posibilidad de integrarla con mayor rapidez.

Cada capítulo ha sido diseñado teniendo en cuenta las leyes y principios de la genética general y humana necesarios y actualizados para la comprensión de los fundamentos moleculares, celulares, médicos, éticos, preventivos y sociales de la Genética Médica.

Cuenta con un capítulo introductorio en el cual se enfocan antecedentes históricos del desarrollo de la Genética Médica y de la clasificación etiológica de los defectos genéticos, así como con datos actuales, que muestran el efecto de la prevención de los defectos congénitos como causa de mortalidad infantil en Cuba.

Los capítulos 2,3, 4 y 5 facilitan contenidos básicos actualizados de la biología celular y molecular, las características de la meiosis, piedra angular para la comprensión de la transmisión hereditaria de los genes y caracteres, el fenómeno de la fecundación y los primeros estadios de divisiones celulares del cigoto hasta la formación del blastocisto, enfocando los momentos biológicos más significativos para la comprensión de mecanismos genéticos cuyas anomalías originan enfermedades genéticas y defectos congénitos.

En los capítulos 6, 7 y 12 se abordan los fundamentos técnicos, métodos y herramientas necesarias para el estudio con fines diagnósticos del material genético, así como la forma en que se exponen sus resultados y su interpretación.

En los capítulos del 8 al 11 se exponen conocimientos acerca de los defectos cromosómicos y de mutaciones simples del ADN y su repercusión en la causa de enfermedades genéticas.

Los capítulos 13, 14 y 15 proporcionan conocimientos básicos que permiten comprender las posibilidades de aplicación de las nuevas tecnologías moleculares del ADN, del estudio de la genética poblacional y su repercusión en la epidemiología de enfermedades genéticas. Todos estos conocimientos se muestran en función de la comprensión de objetivos preventivos en la práctica médica y en proporcionar información sobre principios técnicos del desarrollo de investigaciones sobre el genoma humano.

El capítulo 16 explica los fundamentos genéticos de la herencia de rasgos cuantitativos enfocados al estudio de malformaciones específicas y al novedoso tema de las enfermedades comunes en general, pero sobre todo, a aquellas que se aprecian como el resultado de la prolongación de la vida y que por las dificultades de la comprensión de sus características genéticas y de la participación ambiental en estas se les denomina también como enfermedades complejas.

En el capítulo 17 se abordan los defectos congénitos y se actualizan aspectos relacionados con los genes y mecanismos celulares que participan en la morfogénesis, cuyas mutaciones explican su origen genético y que, además, proporcionan conocimientos que permiten la comprensión de la acción de teratógenos que interfieren con estos mecanismos jerárquicamente programados.

El capítulo 18 está dedicado a la prevención de las enfermedades genéticas. Proporciona información acerca del Asesoramiento Genético y de sus técnicas y brinda la oportunidad de integrar todos los conocimientos expuestos en los capítulos anteriores.

Finalmente en el capítulo 19 se exponen los fundamentos biológicos, éticos y el soporte organizativo y técnico de los programas de prevención de enfermedades genéticas y defectos congénitos en Cuba, estructurados en los tres niveles de atención (primario, secundario y terciario) y en los tres niveles de prevención, incluyendo de forma especial la prevención prenatal.

Esta segunda edición ha sido cuidadosamente actualizada, teniendo en cuenta los nuevos enfoques de interpretación de los conocimientos derivados de las continuas investigaciones que se realizan sobre el genoma humano y que generan complejos dilemas éticos que proporcionan la aplicación médica de algunos de ellos.

Los autores esperamos que los estudiantes encuentren en este libro, los aspectos fundamentales de la genética humana relacionados con las variaciones genéticas del desarrollo y se apoderen de las bases y herramientas necesarias para abordar la comprensión, atención y prevención de aquellas enfermedades que por las características de su patogénesis, requieren de atención médica, educativa especializada y apoyo social.

Al propio tiempo, los autores aspiramos a que los conocimientos ofrecidos en el texto se transformen, además, en armas potentes que en manos de los futuros galenos del siglo XXI, permitan asegurar una defensa oportuna y racional, frente a las potentes amenazas filosóficas, éticas y sociales, que para los grupos poblacionales más vulnerables ya se aprecian como premisas reduccionistas de la ciencia, en respuesta a la aplicación del uso indiscriminado de las denominadas pruebas genéticas predictivas.

Escribió este prólogo la Profesora Dra. Araceli Lantigua Cruz, a nombre de todos los autores.



# Prólogo a la primera edición

Este texto ha sido diseñado para los estudiantes de Ciencias Médicas, se ha adaptado al programa de la asignatura Genética Médica, pero puede ser de utilidad para estudiantes de educación especial, de Psicología, profesores involucrados en la docencia de preuniversitario, estudiantes y profesionales que de algún modo necesiten de conocimientos generales de genética dirigidos hacia el humano y en especial a la medicina.

Aunque no es un texto dirigido a estudios avanzados de posgrado, podría también ser de utilidad para todas las especializaciones médicas en especial para la Medicina General Integral y en un primer nivel de información, para estudiantes de diplomados y maestrías relacionados con Genética Médica y Asesoramiento Genético.

Se ha nombrado Introducción a la Genética Médica, porque contiene elementos de Biología Celular y Molecular, de Embriología y las Leyes de Mendel escritos con el enfoque que se requiere para que el estudiante tenga esta información asequible.

Cada capítulo ha sido diseñado teniendo en cuenta los conocimientos sobre las leyes y principios de la Genética General y Humana necesarios para la comprensión de los fundamentos de la Genética Médica.

Cuenta con un capítulo introductorio en el cual se enfocan antecedentes históricos del desarrollo de la Genética Médica y de la clasificación etiológica de los defectos genéticos.

Los capítulos 2, 3, 4 y 5 facilitan contenidos básicos actualizados de la biología celular y molecular, las características de la meiosis, piedra angular para la comprensión de la transmisión hereditaria de los genes y caracteres, el fenómeno de la fecundación y los primeros estadios de divisiones celulares del cigoto hasta la formación del blastocisto, enfocando los momentos biológicos más significativos para la comprensión de mecanismos genéticos cuyas anormalidades originan enfermedades genéticas y defectos congénitos.

En los capítulos 6, 7 y 12 se abordan los fundamentos técnicos, métodos y herramientas necesarios para el estudio con fines diagnósticos del material genético, así como la forma en que se exponen sus resultados y su interpretación.

En los capítulos del 8 al 11 se exponen conocimientos acerca de los defectos cromosómicos y de mutaciones simples del ADN y su repercusión en la etiología de enfermedades genéticas.

Los capítulos 13, 14 y 15 proporcionan conocimientos básicos que permiten comprender las posibilidades de aplicación de las nuevas tecnologías moleculares del ADN, del estudio de la genética poblacional y su repercusión en la epidemiología de enfermedades genéticas. Todos estos conocimientos en función de la comprensión de objetivos preventivos en la práctica médica y en proporcionar información sobre principios técnicos del desarrollo de investigaciones sobre el genoma humano.

El capítulo 16 explica los fundamentos genéticos de la herencia de rasgos cuantitativos enfocados al estudio de malformaciones específicas y al novedoso tema de las enfermedades comunes en general, pero sobre todo a aquellas que se aprecian como el resultado de la prolongación de la vida y que por las dificultades de la comprensión de sus características genéticas y de la participación ambiental en ellas se les denomina también como enfermedades complejas.

En el capítulo 17 se aborda la causa de los defectos congénitos y se detallan aspectos relacionados con los genes y mecanismos celulares que participan en la morfogénesis, cuyas mutaciones explican su origen genético y, además, proporcionan conocimientos que permiten la comprensión de la acción de teratógenos que interfieren con estos mecanismos jerárquicamente programados.

El capítulo 18 está dedicado a la prevención de las enfermedades genéticas. Proporciona información acerca del Asesoramiento Genético y de sus técnicas y da la oportunidad de integrar todos los conocimientos expuestos en los capítulos anteriores, finalmente en el capítulo 19 se expone un ejemplo de programa de atención de una enfermedad genética en el nivel primario de salud para el cual se seleccionó la enfermedad genética más frecuente en Cuba, la anemia de células falciformes.

Aunque el texto fue diseñado en un tiempo breve, su contenido ha sido largamente meditado y en cada capítulo se han tenido en cuenta los progresos que el desarrollo de la genética en los últimos años, sobre todo aquellos surgidos como una consecuencia de los extraordinarios avances técnicos en los estudios del ADN y de los nuevos conocimientos surgidos como producto de las investigaciones que se desarrollan en el Proyecto Genoma Humano.

Esperamos que en este texto los estudiantes de Ciencias Médicas encuentren los aspectos fundamentales de la genética humana relacionados con las variaciones genéticas del desarrollo y se apoderen de las bases y herramientas necesarias para abordar la comprensión, atención y prevención de aquellas enfermedades que por las características de su patogénesis requieren de atención médica y educativa especializada.

*Los autores*

# Contenido

## **CAPÍTULO 1**

### **Historia de la genética en la medicina humana/1**

- Antecedentes/ 1
- Enfermedades genéticas/ 5
- Bibliografía/ 7

## **CAPÍTULO 2**

### **Panorama de la biología celular y molecular/ 8**

- Biología celular/ 8
- Ciclo celular/ 17
- Biología molecular/ 23
- Transmisión de la información genética/ 26
- Resumen/ 36
- Bibliografía/ 36

## **CAPÍTULO 3**

### **Expresión y conservación de la información genética/38**

- Genoma humano/ 39
- Transcripción/ 43
- Traducción/ 53
- Conservación de la información genética / 60
- Mutaciones/ 62
- Reordenamiento de la información genética/ 65
- Comunicación intercelular/ 66
- Resumen/ 70
- Bibliografía/ 71

## **CAPÍTULO 4**

### **Fenómenos moleculares y celulares desde meiosis hasta la formación del blastocisto /72**

- Meiosis/ 73
- Fecundación/ 81
- Resumen/ 83
- Bibliografía/ 84

## **CAPÍTULO 5**

### **Leyes de Mendel/ 85**

- Experimentos mendelianos/ 86

Resumen/ 94  
Bibliografía/96

#### **CAPÍTULO 6**

### **Cromosomas humanos y su estudio/ 97**

Cromatina nuclear/ 97  
Cromosomas/ 98  
Técnicas para la obtención de cromosomas/ 102  
Resumen/ 108  
Bibliografía / 109

#### **CAPÍTULO 7**

### **Citogenética molecular/110**

Técnicas de hibridación *in situ* / 110  
Principios y protocolos de laboratorio/ 112  
Resumen/ 114  
Bibliografía/ 115

#### **CAPÍTULO 8**

### **Mutaciones que afectan a los cromosomas humanos/ 116**

Anormalidades o defectos cromosómicos/ 117  
Aberraciones cromosómicas de estructura/ 122  
Inversiones y su repercusión en la gametogénesis/ 129  
Translocaciones y su repercusión en la gametogénesis/ 130  
Expresión de las aberraciones cromosómicas no balanceadas/132  
Características fenotípicas de aberraciones cromosómicas autosómicas no balanceadas/ 132  
Anormalidades de estructuras anatómicas/ 133  
Características fenotípicas de las aberraciones de cromosomas sexuales/ 137  
Resumen/ 141  
Bibliografía/ 142

#### **CAPÍTULO 9**

### **Transmisión de simples mutaciones/ 143**

Cromosomas autosómicos y sexuales/ 144  
Herencias mendelianas en el humano/ 146  
Simbología para la confección del árbol genealógico/ 147  
Herencia autosómica dominante/ 148  
Herencia dominante ligada al cromosoma X/ 150  
Herencia autosómica recesiva/ 152  
Herencia recesiva ligada al cromosoma X / 154  
Herencia ligada al cromosoma Y /157  
Herencias influidas por el sexo y limitadas al sexo / 157  
Heterogeneidad genética/ 160  
Inactivación del cromosoma X / 162  
Nuevas mutaciones con expresión dominante / 164  
Efecto de letalidad en un genotipo específico/ 164  
Resumen/ 164



Bibliografía/ 165

#### **CAPÍTULO 10**

### **Transmisión de simples mutaciones E interferencias biológicas/166**

Mutaciones dinámicas/ 166

Fenómenos epigenéticos/ 170

Impronta genómica/ 170

Disomías uniparentales/ 172

Mosaicismos germinales/ 174

Mosaicismos somáticos/ 174

Herencia mitocondrial/ 174

Herencia digénica/ 176

Pérdida de heterocigocidad/ 177

Resumen/ 177

Bibliografía/ 177

#### **CAPÍTULO 11**

### **Enfermedades causadas por mutaciones monogénicas/179**

Genes que codifican proteínas/ 179

Mutaciones en genes que codifican proteínas enzimáticas/ 181

Mutaciones en genes que codifican receptores de membrana / 188

Mutaciones en genes que codifican proteínas de transporte/ 193

Mutaciones en genes que codifican proteínas estructurales/ 199

Mutaciones en genes que codifican proteínas que intervienen en el desarrollo embrionario/ 204

Mutaciones en genes que codifican proteínas que intervienen en el ciclo celular/ 206

Resumen/ 207

Bibliografía/ 208

#### **CAPÍTULO 12**

### **Métodos y aplicaciones del ADN recombinante/ 210**

Clonación del ADN /210

Transformación del organismo huésped y obtención del ADN específico/ 214

Análisis molecular/ 216

Resumen/ 223

Bibliografía/ 224

#### **CAPÍTULO 13**

### **Ligamiento y recombinación/225**

Ligamiento. Concepto y clasificación/ 226

Frecuencia de recombinación/ 231

Alelos de loci ligados en acoplamiento y en repulsión/ 232

Localización de genes ligados/ 236

Análisis de ligamiento en el hombre/ 239

Marcadores cromosómicos y aberraciones cromosómicas para el mapa de genes humanos/ 240

Familias con fases genotípicas informativas/ 246  
Utilidad médica de las técnicas de biología molecular para detección prenatal de una mutación por análisis de ligamiento/ 249  
Resumen / 252  
Bibliografía /253

#### **CAPÍTULO 14**

#### **Marcadores genéticos**

Definición/ 254  
Vía de síntesis del sistema ABO/ 257  
Sistema Rh/ 260  
Genética del sistema de histocompatibilidad mayor/ 262  
Marcadores moleculares del ADN humano/ 265  
Resumen/ 270  
Bibliografía/ 270

#### **CAPÍTULO 15**

#### **Los genes en las poblaciones humanas/ 271**

Genética poblacional/ 272  
Frecuencias y genotipos de genes ligados al cromosoma X/ 279  
Factores que alteran el equilibrio de Hardy-Weinberg en una población/279  
Ventajas selectivas de heterocigóticos/ 283  
Resumen/ 286  
Bibliografía/ 286

#### **CAPÍTULO 16**

#### **Herencia multifactorial/ 287**

Frecuencias de genotipos y fenotipos para rasgos discontinuos/ 288  
Frecuencias de genotipos y fenotipos para rasgos continuos/ 290  
Herencia multifactorial/ 291  
Heredabilidad/ 292  
Modelo de predisposición genética/ 295  
Defectos congénitos de herencia multifactorial/ 296  
Herencia multifactorial de enfermedades comunes/ 297  
Susceptibilidad genética/ 298  
Riesgos de susceptibilidad genética/ 299  
Existencia de componente genético en la expresión de enfermedad común/ 300  
Métodos para demostrar heterogeneidad genética en la herencia multifactorial/ 302  
Características comunes en los que se sospecha herencia multifactorial/ 302  
Resumen/ 304  
Bibliografía/ 305

## **CAPÍTULO 17**

### **Defectos congénitos de origen genético y ambiental/ 306**

Tipos de defectos congénitos/ 307

Defectos congénitos y morfogénesis /308

Mecanismos moleculares y celulares del desarrollo embrionario/ 312

Control genético del desarrollo corporal/ 321

Desarrollo embrionario de las extremidades/ 327

Bases moleculares del patrón de formación del esqueleto apendicular/ 329

Etiología genética de defectos congénitos/ 331

Etiología ambiental de defectos congénitos/ 331

Defectos congénitos debidos a fuerzas mecánicas/ 338

Defectos congénitos debidos a disrupciones /339

Resumen/ 340

Bibliografía/ 341

## **CAPÍTULO 18**

### **Prevención de las enfermedades genéticas y asesoramiento genético/ 342**

Servicios de genética/ 342

Asesoramiento genético/ 347

Resumen/ 370

Bibliografía/ 371

## **CAPÍTULO 19**

### **Programas de prevención de enfermedades genéticas/ 373**

Generalidades de los programas preventivos en genética médica/ 374

Edad de comienzo de la expresión de enfermedades genéticas y defectos congénitos/ 374

Programa de detección preconcepcional de riesgo genético/ 378

Programas de detección de riesgo genético y ambiental en el embarazo/ 379

Programa de pesquisas prenatales/ 380

Resumen/ 400

Bibliografía/ 401

## Capítulo 1

# HISTORIA DE LA GENÉTICA EN LA MEDICINA HUMANA

*Araceli Lantigua Cruz*

Mencionar la relación de hechos históricos que han confluído desde el redescubrimiento de las leyes de Mendel hasta la actualidad, requiere de largas horas de búsqueda. Cada aporte científico ha sido un importante eslabón en esta larga cadena que lleva, desde la genética general y humana, hasta la genética médica y clínica actual, y que, sin dudas ha tenido un impacto impresionante en las ciencias médicas.

En este primer capítulo se expone un cuadro que menciona apenas pinceladas sobre hechos relevantes que han dejado una impronta en el desarrollo actual de las disciplinas de Genética Humana, Médica y Clínica.

### **Antecedentes**

Es práctica habitual comenzar los recuentos sobre la historia de la Genética con los trabajos de Mendel a mediados del siglo XIX y su redescubrimiento en los inicios del siglo XX. Sin embargo, desde el siglo XVII se encuentran evidencias de observaciones sobre la herencia biológica en humanos, aunque no tuvieron ni el significado ni la trascendencia de los trabajos de Mendel, pues el estudio de la genética humana presenta cierto grado de complejidad. Estos intentos pioneros estuvieron mejor encaminados ya a principios del siglo XIX. Como muestra de esto se mencionan los siguientes:

En el año 1814 Joseph Adams, médico inglés, publicó un libro en el que se destacan las observaciones siguientes:

- Diferencias entre congénito, familiar y condiciones hereditarias.
- Las enfermedades hereditarias no están presentes al nacimiento sino que se manifiestan por sí mismas a diferentes edades.

## 2 Introducción a la Genética Médica

---

- Hay predisposiciones para enfermedades que determinan que estas solo se manifiesten bajo la influencia de factores ambientales.
- La reproducción de personas afectadas puede estar disminuida y propuso establecer registros de familias con enfermedades hereditarias.

¿Qué no hubiera hecho este científico con la automatización actual de datos?

El profesor de medicina alemán C. F. Nasse, hizo el reconocimiento en el año 1820, de la transmisión de la hemofilia mediante las mujeres.

Debe tenerse presente que en el siglo XIX el nivel de reconocimiento de una enfermedad genética en el humano se basaba solamente en el análisis clínico de los signos y síntomas de enfermedades, el reconocimiento del carácter familiar y la historia de la enfermedad, en especial la edad de comienzo de los primeros síntomas.

Sin embargo, Mendel hizo sus experimentos con guisantes de líneas puras, lo cual le permitió llegar a sus trascendentales conclusiones. Las que no fueron comprendidas por las limitaciones de conocimientos del momento.

Durante las últimas décadas del siglo XIX se producen algunos descubrimientos importantes.

En 1875 Hertwig observó la fertilización animal y la continuidad de células nucleadas. Cinco años después Fleming observa y descubre las cromátidas hermanas de los cromosomas en la mitosis.

Ya en 1883, Von Beneden establece la regularidad de los cromosomas en los núcleos de células hijas. En 1888 Boveri establece la individualidad de cada par cromosómico y en ese mismo año, Waldeyer utiliza el término cromosoma (cuerpo que toma color) por las características de tinción de estas estructuras celulares.

También para ese año habían culminado los estudios sobre la mitosis.

Todos estos acontecimientos hicieron posible la rápida aceptación de los trabajos de Mendel cuando fueron redescubiertos en los albores del siglo XX.

A partir del redescubrimiento de las leyes de Mendel comienzan a emerger nuevos conocimientos sobre la genética de caracteres humanos, que de forma vertiginosa finalizaron en el siglo XX con el Proyecto Genoma Humano.

En el año 1902 Archibald Garrod publicó un trabajo titulado “La incidencia de la alcaptonuria: un estudio en individualidad química”. Con este trabajo se da inicio al análisis de las leyes de Mendel en humanos y se hicieron las observaciones siguientes:

- Una persona tiene alcaptonuria o no la tiene, son dos alternativas claras.
- El defecto metabólico está presente desde el nacimiento.
- Se observa en hermanos, no en los padres.
- Los padres con frecuencia son primos hermanos.
- Existen, además de la alcaptonuria, otros defectos de este tipo, como el albinismo que puede estar en esta categoría.

En el año 1900 Landesteiner descubre el sistema de grupos sanguíneos ABO y en 1911 se comprueba su herencia mendeliana.

En 1908, el matemático inglés, Hardy y, el médico alemán Weinberg a un tiempo, fundamentan la teoría de la distribución de los genes en las poblaciones humanas, conocida, actualmente, como Ley de Hardy-Weinberg.

En 1924 Bernstein demuestra que los caracteres A, B y O están determinados por genes de un mismo *locus* o alelos múltiples.

Entre los años 1910 y 1930 los resultados de investigaciones genéticas en la mosca de la fruta (*Drosophila melanogaster*) aportan nuevos e importantes conocimientos, como ligamiento, no disyunción, tasa de mutaciones.

Aparecen, al estudiar la herencia en el humano, conceptos como pleiotropía del gen, heterogeneidad genética y variación en la expresión de los genes.

Las preguntas a partir de ¿qué se considera raro? y ¿por qué es raro? han sido el eje central de los descubrimientos genéticos en el humano.

La genética humana se inicia con la alcaptonuria y se define como tal porque estudia rasgos que se distinguen como variaciones normales del desarrollo, pero es muy difícil delimitar el momento en que surge la genética médica, aunque para algunos historiadores fue a partir de 1950 cuando se unen a los conocimientos anteriores la epidemiología genética y se investiga la prevalencia de enfermedades genéticas, su modo de herencia, heterogeneidad y tasa de mutación.

Los avances en áreas especializadas como la citogenética, la genética bioquímica y molecular y la aplicación de estos conocimientos al diagnóstico, pronóstico, prevención, tratamientos y cuidado del enfermo promueven la aparición de la genética clínica.

La citogenética se hace fuerte a partir del año 1959, pero se debe señalar que la historia de este campo de desarrollo técnico de la genética se ha dividido en cinco periodos:

1. De 1882 a 1956: cuando se descubre el número correcto de cromosomas humanos, y se introducen elementos técnicos que permiten visualizar mejor la estructura de los cromosomas. En este periodo se inicia el descubrimiento de las aberraciones cromosómicas.
2. De 1956 a 1966: se considera el periodo de oro de la citogenética se descubren nuevos tipos de aberraciones y se delinearán síndromes cromosómicos.
3. De 1966 a 1969: se considera una etapa de receso en el desarrollo técnico de la citogenética.
4. 1969-1977: se considera el periodo de desarrollo de técnicas de bandas y se produce el descubrimiento de nuevos síndromes cromosómicos.
5. De 1977 hasta la actualidad: comienza y se desarrolla la era de la citogenética molecular.

El año 1956 marca el inicio de la genética clínica ya que, paralelo al desarrollo de la citogenética, se producen nuevos descubrimientos de defectos metabólicos y

un importante avance en la genética bioquímica. Entre estos se destaca el descubrimiento del defecto bioquímico de la sicklemlia por Pauling y sus colaboradores en el año 1949.

En 1953 se produjo un hecho trascendental, no solo para la genética, sino para toda la biología, cuando aparece el modelo molecular del ADN (ácido dexosinucleico) propuesto por Watson y Crick. A partir de ese momento el gen dejó de ser solo una intuición para tomar materialidad en una molécula específica. Este trabajo, considerado por muchos, como la hipótesis más brillante de la biología contemporánea, no solo aportó el conocimiento sobre la estructura del ADN, sino que, además, dejó demostrado fehacientemente que esta molécula era la portadora material de la información genética.

La última década del siglo xx ha desbordado la imaginación en recursos técnicos, automatización, nuevos conocimientos, nuevas posibilidades para personas afectadas, familiares y para la sociedad.

La manipulación del genoma humano ha requerido incorporar a la ética médica principios bioéticos, surgidos por la necesidad de tomar decisiones que protejan y no dañen la integridad de la especie humana.

El futuro de las ciencias genética humana, médica y clínica es difícil de predecir. La incertidumbre sobre nuevos tratamientos y utilización de nuevos fármacos dirigidos a enfermos con genotipos específicos, bajo el control de las grandes industrias farmacéuticas, pone en peligro el principio ético de la justicia, pues los recursos financieros para la producción de estos fármacos es muy elevada y habría que preguntarse: ¿qué personas con un tipo específico de defecto genético tendrían la posibilidad de ser tratados? ¿qué nuevos recursos técnicos se inventarán? ¿qué nuevos conocimientos surgirán? ¿beneficiarán o perjudicarán esos nuevos conocimientos a las poblaciones del Tercer Mundo?

Una verdad se abre, para contribuir en lo adelante al desarrollo del Proyecto Genoma Humano, es necesario tener presente que el punto de partida de ahora en lo adelante es conocer la epidemiología de lo que es raro y tener el consentimiento de estudio de las personas afectadas con la finalidad de dar la respuesta a ¿por qué es raro? y para eso se requiere del desarrollo de la genética comunitaria, que será el pilar del futuro desarrollo de las genéticas humana y médica, y que dará respuesta a las exigencias de diagnóstico, tratamiento, prevención y pronóstico, que comprometen al desarrollo de la genética clínica. Las ciencias médicas no escapan a tan elevado volumen de información y de exigencias prácticas tanto a nivel preclínico como a nivel clínico. Es necesario prepararse para enfrentar un futuro insospechado en el campo de la genética del siglo XXI y la repercusión que es de esperar en la atención médica.

## Enfermedades genéticas

Los datos que ofrece la epidemiología de las enfermedades genéticas y defectos congénitos, se caracterizan por su estabilidad en el tiempo en regiones específicas, sus variaciones obedecen, fundamentalmente, a la edad del grupo poblacional que se estudie, ya que muchos defectos genéticos se ponen de manifiesto a diferentes edades o causan mortalidad en diferentes periodos de la vida, pero la tendencia, una vez realizados los estudios y conocida su epidemiología, es permanecer con prevalencias similares durante años. Las frecuencias, solo varían si se producen factores ambientales que cambien la tasa de nuevas mutaciones o por la ocurrencia de otros factores que pueden estudiarse en el capítulo 16; de ahí la importancia de los registros de enfermedades genéticas y de defectos genéticos ya recomendados por científicos desde el siglo XIX.

Con frecuencia ocurre que dentro de los indicadores de mortalidad infantil se miden los defectos congénitos, pero las frecuencias de estos, cuando hay otros factores ambientales que elevan las causas de mortalidad, impiden reconocer exactamente las variaciones casi constantes de sus frecuencias. Es por eso que cuando se trata en el tema de Salud el análisis epidemiológico los defectos congénitos no alcanzan a identificarse como un problema principal cuando existen otros defectos, con frecuencias mucho más elevadas. Solo después de resolver la prevención de la mortalidad a expensas de enfermedades infecciosas y perinatales y de disminuir la incidencia de estas, es que los defectos congénitos manifiestan un aumento relativo de estas que pueden incluso causar alarma.

Un ejemplo puede apreciarse en el gráfico de la figura 1.1 en el que se analizan los 3 primeros factores causales de mortalidad en el primer año de vida en Cuba desde el período de 1970 al 2008.

Tanto los factores perinatales, como las infecciones, experimentaron una disminución gradual en el periodo 1970-1980 que reflejó acciones preventivas concretas. Si se observa la frecuencia de mortalidad por defectos congénitos en ese periodo, se puede observar que estas se mantuvieron constantes como era de esperar. A partir del año 1987, comenzaron a realizarse en Cuba medidas preventivas prenatales para la detección temprana de defectos congénitos y ofrecer a las parejas involucradas la opción de discontinuar la gestación. Con esta intervención y la incorporación de los servicios de genética clínica en todo el país, se ha logrado disminuir la tasa de mortalidad por defectos congénitos a valores inferiores de 1 por 1 000 nacidos vivos en el año 2008.

Si no hubiese existido acción de prevención alguna, las frecuencias se hubieran mantenido similares a las experimentadas en los años anteriores, en la figura 1.1 se aprecia en líneas de punto.

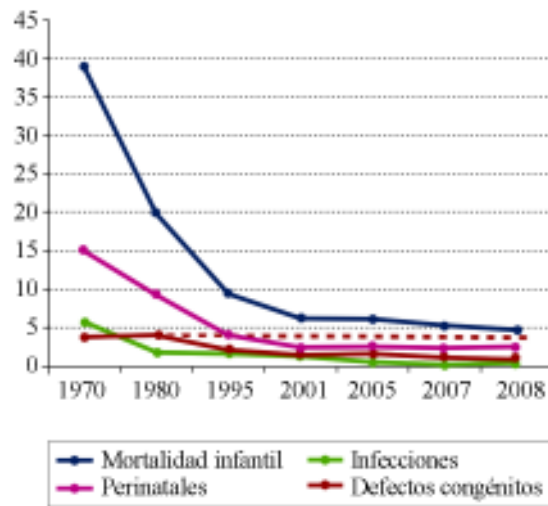


Los indicadores de mortalidad infantil en el primer año de vida en Cuba, exhiben tasas muy bajas a expensas de problemas perinatales y mucho menores por infecciones. Estas últimas, en los últimos dos años, inferiores a la mortalidad causada por defectos congénitos (Fig.1.1).

Los defectos congénitos por sí mismos pueden manifestar variaciones en las frecuencias al nacimiento porque sus causas no siempre son de causa genética. Muchas veces, son el resultado del efecto de un agente ambiental. Es por eso que los registros de defectos congénitos ofrecen la posibilidad de tener el papel de vigilancia epidemiológica, ya que permiten identificar con rapidez, si existe algún agente físico, químico o biológico que se encuentre actuando como teratógeno (ver capítulo 17). La identificación de un fenómeno de este tipo ofrece la oportunidad de tomar las medidas preventivas pertinentes.

Por su parte, las enfermedades genéticas obedecen a una serie de afectaciones del ADN las cuales se puede clasificar en 3 grandes grupos, atendiendo al tipo de defecto:

- Simples mutaciones que, generalmente, son hereditarias.
- Anormalidades de los cromosomas que pueden ser diagnosticadas por el examen clínico y comprobadas al microscopio aplicando técnicas citogenéticas.
- Anormalidades de grupos de genes y el resultado de la interacción ambiental entre estos.



**Fig. 1.1.** La línea azul ilustra la mortalidad infantil (MI), la rosada la mortalidad por factores perinatales, la verde la mortalidad por infecciones y la roja la mortalidad por defectos congénitos en la década de 1970 a 1980, y la reducción de la MI y sus causas experimentadas en los años 1995; 2001; 2005; 2007 y 2008. La línea roja de puntos indica la mortalidad infantil por defectos congénitos por no haberse realizado las acciones genéticas preventivas específicas.

En épocas recientes se ha incorporado el efecto del ambiente y su relación con fenómenos epigenéticos nutricionales y de suplemento de oxígeno, que ocurrieron durante las etapas del desarrollo embrionario y fetal.

Cada una de estas alteraciones, tienen sus peculiaridades al ser analizadas y diagnosticadas.

En los siguientes capítulos, los lectores interesados encontrarán conocimientos e instrumentos que le permitirán su comprensión etiológica y la motivación hacia su diagnóstico, pronóstico, prevención y tratamientos.

## Bibliografía

- Anuario Estadístico de Salud 2009. Abril, 2010.
- Judson H.F. (1981): El AND: clave de la vida. México DF: Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología. Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología.
- Lantigua, A., Lemus Valdez M.T. y B. Marcheco Teruel (2007): Servicios de genética médica en Cuba. *Rev Cubana Genet Comunit.*, 1: 14-19.
- Lantigua Cruz, A., N. Lucas González (2009): Desarrollo de la Genética Médica en Cuba: 39 años en la formación de recursos humanos. *Rev Cubana Genet Comunit.*, 3: 3-23.
- Motulsky, V (1979): Human Genetics. Problems and Approaches. New York: Springer -Verlag.
- Passarge, E (2004): Genética. Texto y Atlas. Editorial Médica panamericana SA Madrid.
- Rimon, D.L., Connor, J.M., Pyeritz, R.E., B.R. Korf (2007): Emory and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics 6<sup>th</sup> Ed. New York: Churchill Livingstone Vol 1.

## Capítulo 2

# PANORAMA DE LA BIOLOGÍA CELULAR Y MOLECULAR

*Rolando Hernández Fernández*

En 1953 se produce un hecho trascendental en la historia de la biología, cuando la revista *Nature* publicó el trabajo sobre estructura del ADN (ácido desoxiribonucleico) de James D. Watson y Francis H. C. Crick. Este trabajo dio comienzo a una revolución en el campo de la biología y marcó el inicio de la biología molecular. Desde entonces y hasta estos días el conocimiento acerca de los mecanismos moleculares relacionados con la herencia biológica ha alcanzado un desarrollo insospechado en épocas anteriores.

El conocimiento de la estructura molecular del ADN ha permitido esclarecer los mecanismos relacionados con la duplicación del ADN, la síntesis de los ARN (ácido ribonucleico) y de las proteínas, la recombinación genética y la mutagénesis, así como los complejos mecanismos que permiten la autorregulación de todos estos procesos.

Por si esto fuera poco, a partir de ese descubrimiento se han desarrollado poderosos procedimientos experimentales que han rebasado el marco de la genética molecular y han incidido de forma fundamental en el conocimiento: de la estructura y las funciones celulares; de los procesos del desarrollo filogenético y ontogenético; de la relación entre el genoma y el ambiente y de las bases moleculares de las enfermedades.

En este capítulo es propósito hacer un resumen de los principales aspectos de la biología celular y molecular, así como, una introducción panorámica para el resto de los capítulos del libro.

## **Biología celular**

La biología celular contemporánea tiene como objetivo explicar las funciones de las células a partir del conocimiento de la estructura, las propiedades y las

funciones de las moléculas que la forman, especialmente de los agregados supramoleculares. Desde este punto de vista la célula eucarionte se presenta como un complejo sistema biomolecular con un alto grado de organización estructural y funcional que constituye la unidad básica de los organismos superiores. Sus estructuras están formadas por agrupaciones de moléculas o de macromoléculas que forman verdaderos organitos en los cuales se llevan a cabo todas las funciones celulares de una forma armónica y coordinada. Las moléculas que componen estos organitos son los lípidos, las proteínas, los ácidos nucleicos y los polisacáridos. En estas células se destacan dos aspectos, la existencia del núcleo donde se encuentra confinado el ADN, y la existencia de una vasta red de estructuras membranosas que dividen la célula en numerosos compartimentos, de manera que los procesos se producen con relativa independencia uno de otros. Para realizar funciones complejas es necesario que se genere un flujo de sustancia, energía e información, no solo entre la célula y su entorno, sino, además, entre los diferentes compartimentos intracelulares.

## Membrana plasmática

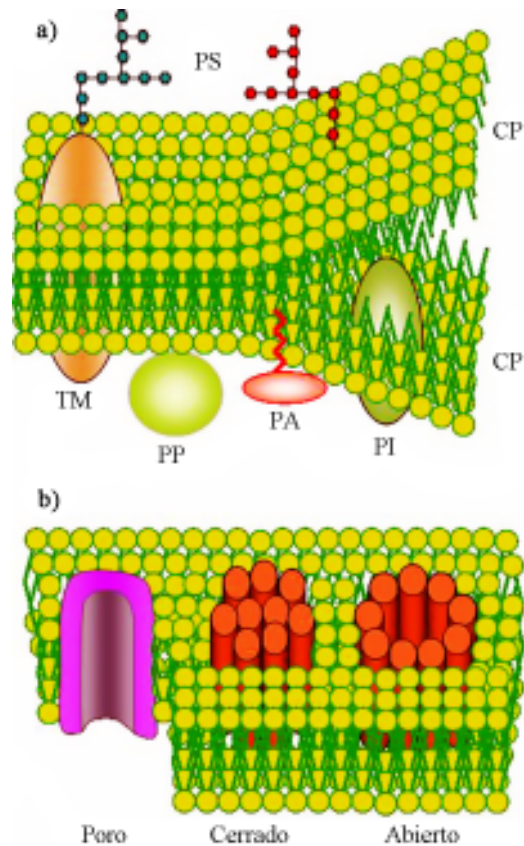
La membrana plasmática es una estructura laminar que rodea a la célula para separarla y comunicarla con el exterior. Está compuesta por lípidos, polisacáridos y proteínas. La estructura básica está formada por una doble capa de moléculas de lípidos, que son: los fosfátidos de glicerina, los esfingolípidos y el colesterol.

Los lípidos presentan una estructura anfipática, es decir, contiene una zona polar pequeña y una zona apolar mucho más grande. En las membranas, las zonas apolares se disponen hacia el interior de la célula y las zonas polares hacia el exterior, en contacto con el espacio extracelular. Hasta hace poco se daba por sentado que los lípidos de la membrana solo tenían un papel pasivo como parte de la barrera que separa la célula del exterior; sin embargo, recientemente se ha descubierto que los componentes lipídicos de la membrana intervienen en complejos mecanismos de comunicación intercelular: unos, generando segundos mensajeros (como el diacilglicerol), otros, regulando la actividad de enzimas (como el fosfatidil inositol) y unos terceros, como precursores de importantes señales moleculares (como el ácido araquidónico el cual da origen a las prostaglandinas) que comunican a una célula con sus vecinas.

Además participan en los mecanismos de difusión de sustancias apolares y del agua a través de la membrana.

Los polisacáridos suelen ser cortos (14 a 20 unidades) y ramificados, con monosacáridos derivados (galactosamina, fucosa, glucosamina, etc.) y siempre están orientados hacia el espacio extracelular. Participan en funciones de reconocimiento intercelular, como los grupos sanguíneos (ver capítulo 14) y se encuentran unidos a los lípidos, o a las proteínas.

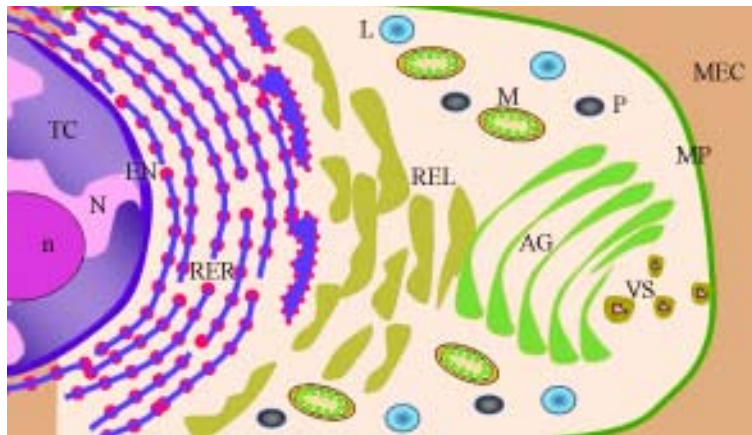




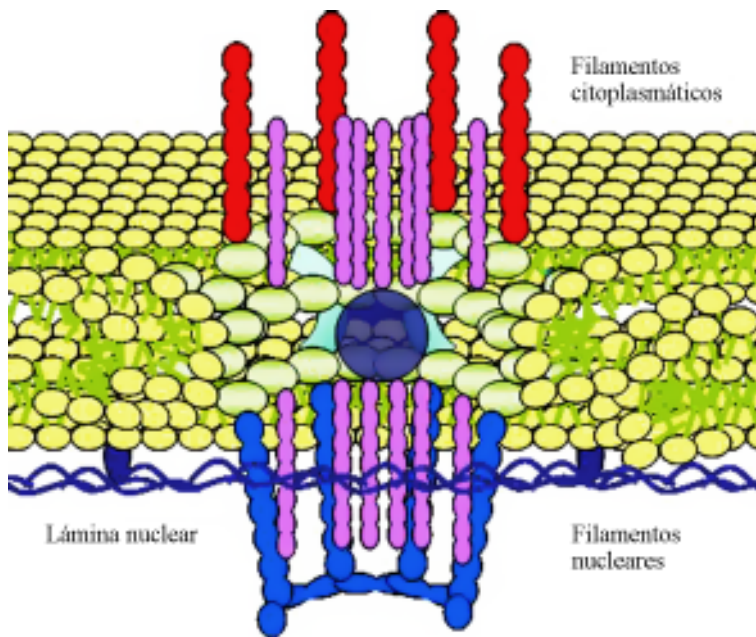
**Fig. 2.1.** Estructura de la membrana plasmática. a) En la parte superior se muestra la estructura general de la membrana plasmática con sus dos capas de lípidos (CP), los polisacáridos (PS) hacia el lado externo, las proteínas integrales transmembrales (TM) que atraviesan la membrana de un lado al otro, las periféricas (PP), las asociadas (PA) y las integrales no transmembrales (PI). b) En la parte inferior, algunas proteínas especializadas como los poros y los canales.

el retículo endoplásmico rugoso se encuentran proteínas que actúan como receptores para los ribosomas. A los receptores se fijan los ribosomas durante la síntesis de proteínas que van a formar parte de las membranas o que son segregadas al exterior. También en la luz del retículo se encuentran enzimas específicas que participan en el procesamiento postraduccionales de las proteínas.

La envoltura nuclear está formada por dos membranas: la externa cubierta temporalmente de ribosomas y la interna asociada con la lámina nuclear. Estas membranas se fusionan en numerosos puntos y dejan una abertura cuyas paredes están cubiertas de proteínas, formando el llamado complejo del poro nuclear por donde son transportadas macromoléculas, tanto desde el núcleo hacia el citoplasma, como en sentido contrario. Una aproximación esquemática al complejo del poro nuclear se presenta en la figura 2.3.



**Fig. 2.2.** Sistema de endomembranas. Se muestran los compartimentos celulares separados por el sistema de endomembranas. De izquierda a derecha aparece el núcleo (N) con los territorios cromosómicos (TC) y el nucléolo (n) separado del citoplasma por la envoltura nuclear (EN). El retículo endoplásmico rugoso (RER) tachonado de ribosomas, se continúa con el retículo endoplásmico liso (REL) en íntima relación con el aparato de Golgi (AG), de donde parten vesículas de secreción (VS) hacia la membrana plasmática (MP) que limita a la célula de la matriz extracelular (MEC). Dispersos por el citoplasma están los lisosomas (L), los peroxisomas (P) y las mitocondrias (M).



**Fig. 2.3.** Estructura del complejo del poro nuclear. Se muestra cómo las membranas que forman la envoltura nuclear se fusionan y forman el poro que está totalmente recubierto de proteínas. Los filamentos citoplásmicos están libres, mientras que los nucleares están en contacto con la lámina nuclear y se reúnen en el centro y forman una estructura en forma de cesto.

El aparato de Golgi está formado por un conjunto de sacos membranosos aplanados que están muy desarrollados en las células secretoras. En su interior las proteínas sintetizadas por los ribosomas unidos al retículo endoplásmico rugoso son modificadas (principalmente por glicosilaciones) concentradas y empaquetadas para ser enviadas a diferentes lugares, entre estos los lisosomas, los peroxisomas y la membrana plasmática.

Todos estos componentes celulares se comunican entre sí y entre ellos se establece un flujo permanente de sustancias que son procesadas y transportadas hacia el sitio donde deben realizar sus funciones.

Los organitos citoplasmáticos membranosos son las mitocondrias, los lisosomas y los peroxisomas. Las mitocondrias están formadas por dos membranas: la externa, es lisa y permeable a moléculas de hasta 5 kDa, mientras que la interna forma pliegues hacia el interior llamados crestas y es, prácticamente, impermeable a casi todas las sustancias con excepción del agua, el oxígeno y el dióxido de carbono. El espacio limitado por la membrana interna recibe el nombre de matriz y es el asiento de importantes procesos metabólicos, principalmente del Ciclo de Krebs.

La membrana interna contiene cerca de 70 % de proteínas entre las cuales se encuentran las que forman parte de la cadena transportadora de electrones y la ATP sintetasa que cataliza la formación del ATP. Muchas de las otras proteínas actúan como transportadores, lo cual es necesario debido a la poca permeabilidad de la membrana. Estudios recientes demuestran que las mitocondrias constituyen el centro de decisión de vida o muerte de la célula, pues tienen la propiedad de poder desencadenar varios tipos de muerte celular.

Los lisosomas contienen un gran número de enzimas hidrolíticas capaces de degradar numerosas sustancias complejas, por lo que se han identificado como el sistema digestivo de la célula. Su membrana contiene una bomba de protones que permite mantener en el interior un pH más bajo que en el exterior. Como las enzimas tienen su mayor actividad a ese pH, en caso de ruptura de los lisosomas, su contenido se vierte al citosol, donde el pH más alto inactiva a las enzimas e impide la digestión de los componentes celulares.

Los peroxisomas son corpúsculos membranosos redondeados que contienen un buen grupo de enzimas oxidativas, entre estas, la catalasa y la peroxidasa, y otras que participan en la oxidación de los ácidos grasos de cadena muy larga.

Se han descrito numerosas enfermedades debidas a la deficiencia genética de muchas de las proteínas que forman parte del sistema de endomembranas.

## Citoesqueleto

El citoesqueleto forma una especie de armazón de la célula y está integrado básicamente por tres tipos de estructuras: los microfilamentos, los microtúbulos y los filamentos intermedios.



Los microfilamentos se forman por la polimerización de la actina en presencia de ATP. Estos filamentos forman una intrincada red inmediatamente por debajo de la membrana plasmática y mediante proteínas específicas están en contacto con componentes de la matriz extracelular. Son estructuras dinámicas. Existe, normalmente, un equilibrio entre las reacciones de polimerización y despolimerización de la actina que hace posible los movimientos que realiza la membrana plasmática en los movimientos ameboides y durante el proceso de fagocitosis. También los microfilamentos sirven de carriles para el movimiento de la miosina, una de las proteínas que actúa como motores celulares.

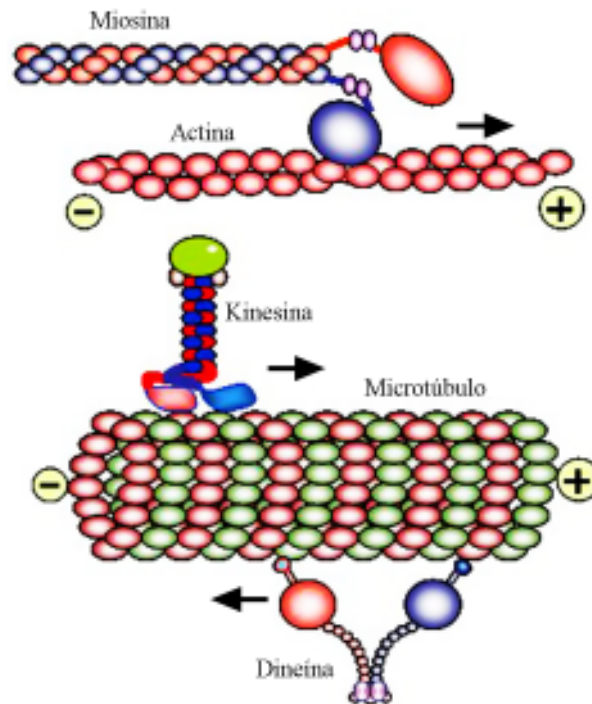
Los microtúbulos se forman por la polimerización de la tubulina, de la cual existen dos variedades, la  $\alpha$  (alfa) y la  $\beta$  (beta). Estas forman un dímero que se polimeriza dependiendo de GTP (guanosa trifosfato).

Los microtúbulos se organizan a partir de estructuras celulares llamadas centros de organización de microtúbulos, cuyos componentes y organización interna no están bien definidos. Los dímeros al polimerizarse dan lugar a una estructura helicoidal que deja una luz central que es el motivo de su nombre. Los microtúbulos se disponen en forma radiada desde el núcleo hacia la periferia de la célula, creando una armazón que da forma y consistencia a la célula. Proteínas, como las kinesinas y las dineínas, que funcionan como motores moleculares, se asocian a la superficie de los microtúbulos y transportan sustancias de gran tamaño, incluyendo vesículas membranosas y macromoléculas. También constituyen una estructura dinámica que se polimeriza y despolimeriza de acuerdo con las condiciones celulares. Una forma especial de estos microtúbulos es el huso acromático que se forma durante la división celular. En la figura 2.4 se representan los microtúbulos y microfilamentos con los motores celulares asociados a estos.

Los filamentos intermedios son proteínas fibrilares que se asocian lateralmente y dan a la célula consistencia y resistencia a las tensiones. Presentan un extremo globular (a veces llamado cabeza) y un largo segmento fibrilar (a veces llamado cola) que tiene un extremo ensanchado. La asociación de los filamentos intermedios puede realizarse por ambos extremos. Mientras la actina y la tubulina son las mismas en todas las estirpes celulares, los filamentos intermedios son específicos de cada tipo, así en los epitelios se encuentran los filamentos de queratina mientras los neurofilamentos se encuentran en el sistema nervioso. Entre los filamentos intermedios se encuentran las láminas A, B y C que son los componentes moleculares de la lámina nuclear.

## Ribosomas

Los ribosomas no son orgánitos membranosos pues están constituidos por ácidos ribonucleicos ribosomales y proteínas. Están formados por dos subunidades de tamaño diferente denominadas L (del inglés *large*, grande) la mayor y S (del



**Fig. 2.4.** Proteínas como motores celulares. Arriba la miosina que es un motor celular utiliza como carril de desplazamiento la actina. Abajo la kinesina y la dineína que usan como carril los microtúbulos y se pueden desplazar en un sentido o en otro. Como ejemplo se muestra una molécula de kinesina transportando una vesícula.

inglés *small*, pequeño) la menor. La subunidad L contiene los ARNr (ácido ribonucleico ribosomal) de 28 S, 5,8 S y 5 S y más de 50 proteínas. La subunidad S solo contiene el ARNr de 18 S y unas 35 proteínas. Para su funcionamiento requieren, además, del concurso de un buen número de proteínas no ribosomales. La función de los ribosomas es la traducción genética, o sea, la síntesis de proteínas.

Los ribosomas pueden aparecer más o menos libres en el citosol o asociados a las membranas del retículo endoplásmico rugoso (son ellos los que dan el aspecto rugoso). Los primeros forman proteínas para el núcleo, las mitocondrias y el citosol, y los segundos forman proteínas para el sistema continuo de endomembranas, los lisosomas, la membrana plasmática y la secreción.

## Núcleo celular

El núcleo constituye una estructura característica de las células eucariontes; de hecho, es lo que le da el nombre. Está separado del citoplasma por una

envoltura compuesta de dos membranas como ya fue mencionado. Por debajo de la membrana presenta una estructura proteínica, llamada lámina nuclear, compuesta por dos proteínas denominadas láminas A y B, que al polimerizarse forman la estructura laminar. A esta se encuentran unidas: por una parte, proteínas que la fijan a la membrana interna de la envoltura celular y, por otra, la cromatina. La unión de la cromatina se produce en sitios específicos de manera que la que corresponde a cada cromosoma ocupa un sitio definido dentro del núcleo. Esta unión, al parecer, es necesaria para la replicación. Al inicio de la mitosis la lámina B es fosforilada por el complejo Cdk1/ciclina B (ver más adelante ciclo celular) y se despolimeriza provocando la desintegración de la envoltura nuclear.

Recientemente, se ha establecido que también en el núcleo existen compartimentos, aunque estos no están separados por membranas. Así, se distinguen los cuerpos de Cajal, los corpúsculos de empalme y otros.

El componente fundamental del núcleo es la cromatina, un complejo supramacromolecular formado por el ADN y proteínas, principalmente histonas.

La célula somática humana contiene 22 pares de moléculas de ADN, esencialmente iguales, que se encuentran en los cromosomas denominados autosómicos. En las mujeres existe un par adicional representado por los dos cromosomas X mientras que el par adicional en el hombre está constituido por dos moléculas de ADN, una del cromosoma X y la otra del Y. La menor de estas moléculas posee unos 50 millones de pares de bases y la mayor de alrededor de 350. Estas moléculas de ADN y las proteínas correspondientes sufren un proceso de empaquetamiento al final de la etapa G2 del ciclo celular y se hacen visibles en forma de cromosomas al inicio de la mitosis. Las características estructurales de los cromosomas se estudian con más detalle en el capítulo 6.

En el núcleo se distingue una estructura más o menos redondeada, casi siempre ubicada hacia la periferia que es el nucleolo. Se forma por la agrupación de los genes que codifican los ARNr localizados en los cromosomas 13, 14, 15, 21 y 22. En este se distingue una zona central de carácter fibrilar reflejo de la transcripción activa de esos genes, y una zona periférica de carácter granular que se corresponde con el sitio de ensamblaje de las subunidades ribosomales. En el núcleo se realizan los procesos de replicación, reparación y transcripción del ADN, así como el procesamiento de los ARN transcritos primarios. Igualmente se realiza un intenso tráfico de macromoléculas desde el núcleo hacia el citoplasma y viceversa a través del complejo del poro nuclear. Por lo general los ARN son exportados del núcleo. Las proteínas del núcleo se sintetizan en el citoplasma y pasan al núcleo porque presentan en su estructura una secuencia de localización nuclear (NLS, del inglés *nuclear localization sequence*). Sin embargo, existen proteínas que reciclan entre el núcleo y el citoplasma. Para su entrada requieren de NLS y para su salida de una secuencia de exportación

nuclear, NES (del inglés, *nuclear export sequence*). En los últimos años ha cobrado fuerza la existencia de un nucleoesqueleto formado por proteínas fibrilares que le dan la forma y consistencia al núcleo.

## Ciclo celular

En el desarrollo ontogenético de un organismo pluricelular las células más primitivas se multiplican y se van diferenciando de manera que cada célula forma parte de un órgano o tejido especializado. Cada estirpe celular prolifera hasta cierto punto y entonces se detiene. Los órganos sólidos adquieren forma y tamaño fijos y después cesa el crecimiento. En el individuo adulto el crecimiento de muchos tipos celulares transcurre a velocidades muy lentas que solo permiten reponer células viejas o dañadas.

Al terminar la división celular (fase M) a las células hijas se le presentan dos alternativas:

1. Entrar en un periodo de reposo (G0) donde la mayor parte de las funciones celulares se expresan a un nivel basal.
2. Comenzar a prepararse para un nuevo ciclo de replicación (G1).

Las células en la etapa G1 comienzan su actividad metabólica pero esta puede decrecer si en un momento determinado no son estimuladas por factores de crecimiento del tipo del factor de crecimiento derivado de plaquetas, PDGF (del inglés, *platelet derived growth factor*), que hace a las células competentes (por eso se le llama punto C) para continuar su recorrido por G1. Pasado el punto C, las células muestran una intensa actividad metabólica. Se incrementa el transporte de nutrientes a través de la membrana. Hay un aumento considerable de la glucólisis y de la síntesis de proteínas. Pero aparece un nuevo punto donde las células deben ser estimuladas por factores como la insulina o el factor insulinoide de crecimiento 1, IGF-1 (del inglés, *insulin-like growth factor*). Si las células rebasan ese punto continúan su progresión por el ciclo (por eso se le denomina punto P). A partir de aquí se produce un intenso tráfico de proteínas hacia el núcleo, tal vez las que participan en la replicación del ADN.

Las interacciones de las células con factores específicos de crecimiento constituyen un control positivo, pues la presencia del factor en el medio estimula la proliferación celular.

Los factores de crecimiento influyen sobre la actividad celular porque las células poseen en la membrana plasmática receptores específicos para estos. Los receptores son proteínas transmembranales que hacia el lado citoplasmático presentan un dominio enzimático con actividad de la proteína tirosilkinasa, TPK (del inglés, *tyrosil protein kinasa*), es decir, que transfiere grupos fosforilos del ATP hacia proteínas, en las cuales los esterifica con residuos de tirosina. La unión del factor con su receptor específico estimula la actividad de TPK del

receptor que, en primer lugar, se autofosforila y después fosforila a otras proteínas de la membrana y del citosol.

Las proteínas fosforiladas por el receptor son, por lo general, kinasas que fosforilan a otras enzimas y así se establece una cadena de fosforilación que comienza en la membrana y avanza hacia el núcleo, donde la fosforilación de factores de transcripción activa la expresión de genes específicos, cuyos productos están relacionados con los mecanismos de la proliferación celular.

Los estudios de transformación realizados con virus ADN llevaron a la conclusión de que el ciclo celular exhibe de igual forma un control negativo. Las células elaboran proteínas, cuya función es inhibir la progresión del ciclo. Cuando uno de estos virus infecta a una célula, esta produce proteínas codificadas por el genoma viral. Se ha podido comprobar que algunas de ellas se asocian con proteínas del hospedero y las mantienen inactivas. Libres del freno que significa la actividad de las proteínas inhibidoras, las células proliferan de forma incontrolada.

En condiciones normales los mecanismos positivos y negativos forman una intrincada red molecular, cuyo funcionamiento armónico permite que el grado de proliferación celular se adapte perfectamente al momento del desarrollo del organismo y a las condiciones ambientales imperantes.

Los estudios del ciclo celular en muchos organismos han mostrado que en todos ellos este ciclo progresa, básicamente, por la intervención de un número reducido de familias de proteínas con funciones similares a las de levaduras.

## Ciclina

Las ciclina constituyen una familia de proteínas muy diversas de masa molecular relativamente pequeña, 35 a 90 kDa, que fueron identificadas y nombradas porque su síntesis fluctúa durante el ciclo celular. Presentan una secuencia de 100 residuos de aminoácidos conocida como motivo de ciclina. Este motivo es necesario tanto para la unión como para la activación de las Cdk (proteínas kinasas dependientes de ciclina) correspondientes.

La concentración intracelular de un tipo particular de ciclina se eleva bruscamente en un momento del ciclo celular y, poco tiempo después, también disminuye de forma brusca. Mucho se ha investigado acerca del sistema regulador capaz de generar esas oscilaciones en las concentraciones intracelulares de ciclina y se han podido identificar al menos dos sitios de regulación: la transcripción génica y la degradación de proteínas.

En los mamíferos el conocimiento del control de la transcripción de las ciclina se limita a la transición entre la fase G1 y la S del ciclo de replicación. La cascada enzimática desencadenada por los factores de crecimiento conduce a la activación de la proteína quinasa de regulación extracelular ERK (del inglés, *extracelular signal regulated protein kinase*), una proteína de la familia de

las proteínas kinasas activadas por mitógenos, MAPK (del inglés, *mitogen activated protein kinase*). La ERK por medio de la fosforilación produce la activación de los factores de transcripción AP-1 y ETS, que estimulan la transcripción del gen de la ciclina D. La ciclina D forma complejos con las Cdk4 y la Cdk6. Estos complejos fosforilan a la proteína pRB (proteína del gen del retinoblastoma) y eliminan la inhibición que esta ejercía sobre los factores de transcripción de la familia E2F (Ver cuadro 2.1), los cuales son necesarios para la transcripción de varios genes cuyos productos están involucrados en la replicación del ADN. También E2F es capaz de estimular la transcripción de los genes de la ciclina E, la ciclina A y el propio E2F.

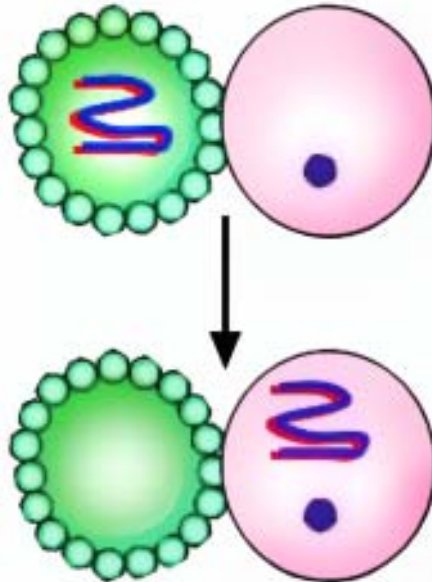
**Cuadro 2.1.** El factor de transcripción E2F

Los adenovirus son virus que infestan a los seres humanos. Su material genético está formado por una molécula única de ADN recubierta por proteínas. Al ponerse en contacto con la célula el virus “inyecta” su ADN en la misma y utiliza la maquinaria molecular de la célula para su replicación, transcripción y traducción. Presentan un grupo de genes que se expresan casi inmediatamente después de la penetración del ADN que han sido denominados E (del inglés *early*, temprano) y otros que se expresan posteriormente. Cada gen tiene su promotor que se identifica por números consecutivos a partir del extremo 5' de la hebra codificante (Fig. 2.5).

La transcripción del gen de la ciclina E, permite la activación del complejo Cdk2/ciclina E que también fosforila a pRB. Como E2F, controla su propia transcripción, estas fosforilaciones, desencadenan un ciclo de retroacción positiva que incrementa, rápidamente, la concentración de E2F y de esta forma la velocidad de la transcripción de los genes que de él dependen, especialmente, los relacionados con la replicación del ADN logran la transición de la fase G1 a la fase S del ciclo de replicación. El E2F también estimula la transcripción de la ciclina A, que actúa con la Cdk2 como pareja y forma el complejo Cdk2/ciclina A. Este complejo, cuya concentración se incrementa a medida que avanza la fase S, es capaz de fosforilar a E2F y hace que este abandone el ADN. Con este proceso se suprime la transcripción de los genes dependientes de E2F.

De esta forma todos los genes cuya transcripción dependen de E2F se comienzan a transcribir de manera lenta a mediados de la fase G1, después se incrementa la transcripción en la transición de G1 a S, y prácticamente, queda eliminada al final de la etapa S.

Si la regulación transcripcional se conoce mejor para las ciclinas de la fase G1, la regulación por proteólisis está más estudiada para las ciclinas mitóticas,



**Fig. 2.5.** En experimentos realizados se determinó que existía una proteína de unión al ADN en la célula hospedera del virus, la cual era imprescindible para activar la transcripción del promotor E2. Esa proteína fue denominada como factor de activación del promotor E2 de adenovirus, y se abrevió como E2F (del inglés, *E2 promotor activating factor*).

es decir, A y B. Para arribar a la telofase y poder salir de la mitosis, las células promueven la degradación proteolítica de las ciclinas.

Esta proteólisis se lleva a cabo, por el sistema dependiente de la ubiquitina, y requiere de una pequeña secuencia de aminoácidos localizada hacia el extremo N terminal de las ciclinas A y B, que se conoce como motivo de autodestrucción.

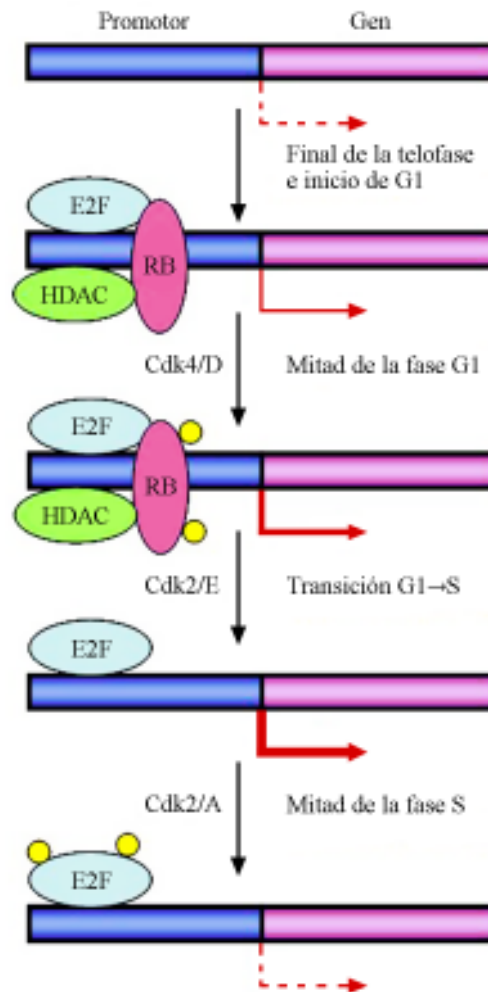
La destrucción se realiza por un gran complejo multiproteínico denominado complejo promotor de la anafase, o ciclosoma, APC (del inglés, *anaphase promoting complex, cyclosome*) que cataliza la transferencia de ubiquitina a varios sustratos mitóticos, entre estos a las ciclinas.

La actividad del complejo promotor de la anafase permanece elevada durante la fase G1, hasta la aparición de las ciclinas características de esta etapa. También las ciclinas E y D, son degradadas por el sistema de la ubiquitina, pero en esto interviene un complejo diferente del APC. En ambos casos, se requiere la fosforilación de las ciclinas.

Como se ha podido apreciar, estos diversos mecanismos de regulación permiten que las ciclinas y sus Cdk acompañantes, existan solo en el lugar y en el momento adecuado del ciclo celular. Esto permite que el ciclo progrese de una generación celular a la siguiente.







**Fig. 2.6.** Tránsito de las células por la etapa G1. Al final de la telofase, los promotores de los genes relacionados con la replicación de ADN y controlados por E2F están reprimidos por la unión con RB y la histona desacetilasa (HDAC). A mediados de G1, RB es fosforilado por Cdk4/D y permite la transcripción a baja velocidad, que aumenta cuando es nuevamente fosforilado al final de G1 por Cdk2/E lo cual hace que abandone el promotor y los genes se expresen a máxima velocidad. A mediados de S el complejo Cdk2/A fosforila a E2F y lo hace abandonar los promotores con lo cual los genes quedan nuevamente silenciados.

En las células de mamíferos se pueden distinguir dos grupos de CDI: la familia Cip/Kip y la familia INK4. Los primeros, son inhibidores de cualquiera de las Cdk, mientras que los segundos, son específicos para las Cdk que actúan con las ciclinas D. Los distintos miembros de cada familia, actúan en tejidos específicos y proporcionan un mecanismo mediante el cual se puede retardar la

progresión del ciclo celular, en respuesta a señales, tanto intracelulares como extracelulares.

Análisis de ligamiento genético realizados a familias con melanoma hereditario, localizaron un gen putativo de susceptibilidad, en la región cromosómica 9p21, la cual es un sitio de rearrreglos cromosómicos frecuentes y pérdida de heterocigocidad en otros tumores esporádicos. Esta región incluye los genes INK4a e INK4b, ligados en tándem, y las mutaciones encontradas, argumentan a favor de que el gen implicado sea el INK4a. Recientemente, se ha demostrado que mutaciones y borramientos que involucran a INK4a, son frecuentes en diferentes tipos de tumores humanos. Esto significa que INK4a puede funcionar como un gen supresor tumoral.

## Fosfoproteínas fosfatasa

Como fue señalado, la actividad de los complejos Cdk/ciclinas depende del grado de fosforilación de la subunidad catalítica. Por lo tanto, es el balance entre la actividad de las kinasas y las fosfatasa, lo que en última instancia, determina el progreso del ciclo celular.

Se ha identificado una actividad enzimática designada fosfatasa asociada a la kinasa, KAP (del inglés, *kinase associated phosphatase*), que cataliza la hidrólisis del enlace éster fosfórico en la posición T160. Esta reacción solo se realiza, si la Cdk no está unida a su ciclina acompañante, pues la enzima no es capaz de actuar sobre los complejos Cdk/ciclina, porque la ciclina inhibe la actividad enzimática de la KAP, o porque ambas proteínas se unen a la Cdk por el mismo sitio.

La desfosforilación de los sitios inhibitorios es catalizada, por fosfoproteínas fosfatasa pertenecientes a la familia génica Cdc25. En los humanos existen, al menos, tres miembros de esta familia, denominados: Cdc25A, Cdc25B y Cdc25C; de estas, las dos primeras se expresan en la fase G1 y en la transición hacia la fase S, mientras la Cdc25C es la isoforma mitótica. Estas enzimas requieren ser fosforiladas para su activación. La Cdc25A, que es necesaria para la iniciación de la fase S, es fosforilada y activada por el complejo Cdk2/ciclina E, que, como se señaló se encuentra activo al final de la fase G1.

En las desfosforilaciones, también, parecen estar implicadas otras fosfoproteínas fosfatasa inespecíficas como las tipo 1A y 2A.

## Biología molecular

La biología molecular se ocupa, básicamente, de los mecanismos moleculares los cuales son el sustento de los procesos de transmisión, expresión y conservación de la información genética a partir de la estructura, las propiedades y las

funciones de las macromoléculas implicadas en esos procesos. También estudia las alteraciones que se producen en los procesos, como consecuencia de las acciones de agentes internos y externos, las que ocurren sobre el individuo actual o sobre sus antecesores.

Se encarga, además, de la aplicación a la industria, la agricultura, el cuidado del ambiente, la medicina, etc., de esos conocimientos.

Las modernas biotecnologías son, la expresión más acabada de la aplicación de la biología molecular a la práctica diaria del hombre. Sus inicios pueden ubicarse en 1953, con la aparición del modelo molecular del ADN, postulado por Watson y Crick.

## Estructura del ADN

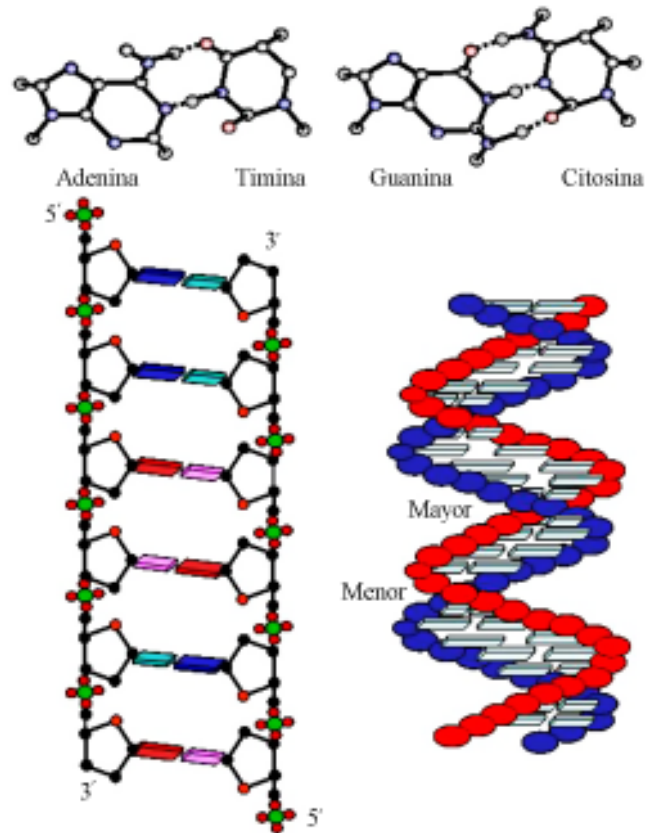
Se ha calculado que el organismo humano posee aproximadamente  $10^{12}$  células somáticas, y cada una posee en su núcleo 46 moléculas de ADN, que constituyen el contenido fundamental de los cromosomas. Además, en cada una de las mitocondrias, existe un número variable de moléculas de ADN, que se diferencia en algunos aspectos de las moléculas del ADN nuclear.

Según el modelo descrito por Watson y Crick, el ADN está formado por hebras de polidesoxinucleótidos (esto es, que resultan de la unión de un gran número de desoxinucleótidos), enlazadas mediante un enlace fosfodiéster. Este enlace se establece entre la posición 3' de un desoxinucleótido y la posición 5' del otro, por lo que se denomina 3', 5'. De esta forma, la hebra posee un extremo con el grupo fosfato de la posición 5' libre (extremo 5') y el otro, que presenta libre con el grupo OH de la posición 3' (extremo 3').

Cada desoxinucleótido, a su vez, está formado por una base nitrogenada, que puede ser purínica o pirimidínica, por la D-2-desoxirribosa, y una o más moléculas de ácido fosfórico, pero como resultado de la polimerización en el ADN solo queda un grupo fosfato por nucleótido.

Las bases purínicas del ADN son: la adenina (A) y la guanina (G), mientras que las pirimidínicas son: la citosina (C) y la timina (T). Cuando se forma el polímero, hay una zona con una estructura monótona, pues en esta se alternan la desoxirribosa y el grupo fosfato a todo lo largo de la cadena, pero también una zona diversa, ya que las bases nitrogenadas que sobresalen de la estructura monótona, son diferentes en cada sector de la molécula. Es de forma precisa, en el orden o sucesión de esas bases nitrogenadas, donde está contenida la información genética. Un resumen de las características del modelo de Watson y Crick se muestra en la figura 2.7.

Watson y Crick propusieron que la molécula de ADN está formada por dos hebras que se disponían en forma antiparalela, es decir, el extremo 5' de una coincidía con el 3' de la otra y adquirían la forma de una doble hélice de giro derecho. La zona monótona estaba dispuesta hacia el exterior, mientras que la



**Fig. 2.7.** Estructura del ADN. Arriba se muestran los pares de bases típicos. Abajo a la izquierda una imagen extendida del ADN donde se puede observar la disposición hacia el centro de los pares de bases y hacia fuera del eje pentosa fosfato. También se muestra el carácter antiparalelo. A la derecha la típica estructura duplohelicoidal que da origen al surco mayor (Mayor) y al menor (Menor) sobre la superficie de la molécula.

**Nota:** En todas las figuras donde aparece el ADN se ha seguido un código de colores; la adenina se representa en azul oscuro, la timina en azul claro, la guanina en rojo oscuro y la citosina en rojo claro.

zona diversa se orientaba hacia el interior de la molécula, de manera que las bases nitrogenadas de una hebra se enfrentaban a las bases de la otra. Lo más trascendental del modelo era que la estructura solo podía acomodar dos pares de bases: los formados por la adenina y la timina (A-T) y por la citosina y la guanina (C-G). Se dice que las bases de cada par, son complementarias. Estos pares se mantenían unidos por la formación de puentes de hidrógeno entre las bases, dos puentes en el par A-T y tres en el C-G. No existía restricción alguna para la sucesión de las bases en una de las hebras, pero la de la otra hebra, venía determinada por el carácter complementario del apareamiento.

El giro de las hebras origina en la superficie de la molécula, dos surcos de tamaño diferente que son sitios de interacción con proteínas específicas (en especial el surco mayor), que intervienen en el control de los procesos relacionados con el ADN como: la replicación, transcripción, reparación, etc.

Este modelo permitió ver de manera rápida el fundamento de una de las funciones más trascendentales de los seres vivos: su reproducción en seres de su misma especie. Para esto, las moléculas portadoras de la información genética debían duplicarse dando cada una dos moléculas idénticas a las progenitoras. Watson y Crick propusieron que durante ese proceso, las dos hebras del ADN se separaban y cada una de estas servía de molde para la formación de la hebra complementaria. La idea básica ha resultado ser cierta, aunque el mecanismo es mucho más complejo que lo imaginado en los primeros momentos.

## Transmisión de la información genética

Una de las características más sobresaliente de los seres vivos es la de poder originar organismos iguales en esencia a sus progenitores, es decir, que se puedan reproducir. Esto sucede gracias a que los organismos contienen en su ADN toda la información necesaria para la formación de un organismo similar. Por lo tanto, para reproducirse al organismo dado, le basta con obtener una copia lo más exacta posible de su ADN y transferirlas a sus descendientes. En los organismos monocelulares esta transferencia es directa, mientras que en los pluricelulares existen células especializadas en función de la reproducción. Desde el punto de vista molecular este proceso consiste en obtener dos moléculas de ADN idénticas entre sí e idénticas a la que les dio origen. En eso consiste la replicación del ADN, que es el mecanismo molecular que sustenta la reproducción de todos los organismos vivos.

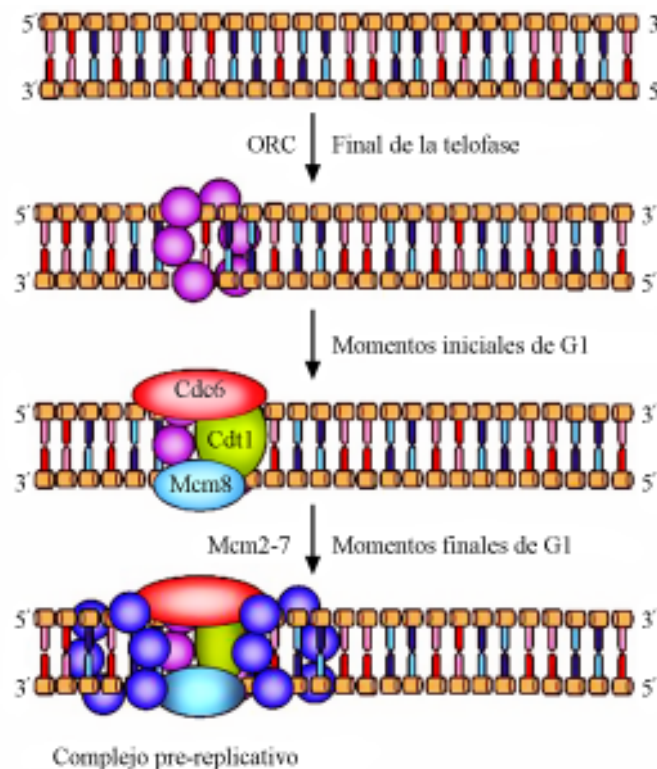
## Replicación del ADN

Durante la fase S del ciclo celular se produce la replicación del ADN, proceso que consiste en obtener, a partir del ADN celular, dos moléculas idénticas. Para este proceso se requiere el concurso de un gran número de proteínas enzimáticas y no enzimáticas.

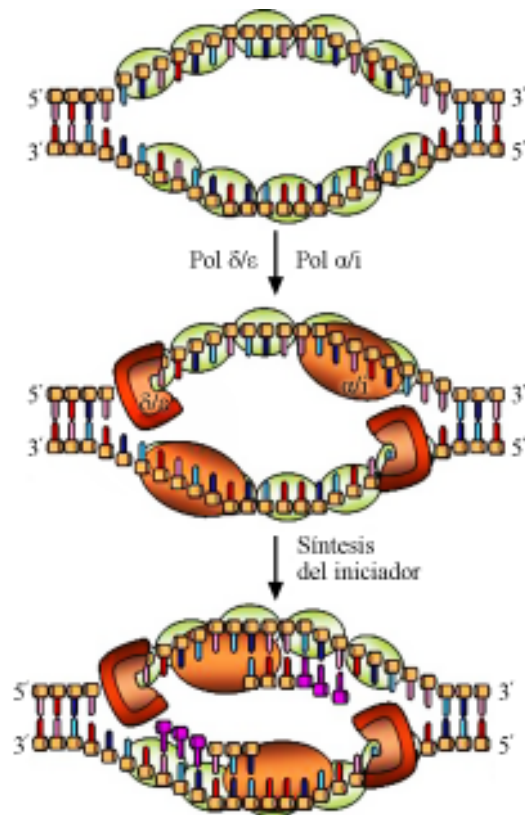
El proceso global de la replicación comienza, prácticamente, durante la telofase de la mitosis cuando proteínas del llamado complejo de reconocimiento del origen (ORC) se unen a zonas específicas del ADN marcando los sitios donde debe comenzar la replicación. Las células humanas poseen, aproximadamente, 50 000 orígenes de replicación espaciados a una distancia que varía de 30 a 150 Kb. Al ORC se unen otras proteínas (Cdc6, Mcm8 y Cdt1) las cuales

reclutan dos copias de la helicasa hexamérica Mcm2-7 hacia ese sitio. Todas ellas integran el complejo prereplicativo que está de forma total formado al finalizar la fase G1. Estos eventos se resumen en la figura 2.8.

Para la formación de este complejo es necesario que los niveles de actividad de las Cdk estén disminuidos, como ocurre en estas etapas del ciclo. Cuando al final de G1 se elevan los niveles de actividad del complejo Cdk2/ciclina E, varias de las proteínas que forman el complejo pre-replicativo son fosforiladas, lo que permite reclutar a esos sitios a otras proteínas (Mcm10 y Cdc45) que activan las helicasas Mcm2-7, las que, a su vez, desenrollan el ADN para dar inicio a la replicación. Como durante todo el resto del ciclo celular los niveles de actividad de las Cdk son altos, no es posible la formación de un nuevo complejo replicativo y esto garantiza que el ADN se replique solo una vez durante el ciclo celular. Por otra parte, tanto la Cdc6, como la Cdt1 son degradadas mediante el sistema ubiquitina proteasoma. La activación del complejo prereplicativo se esquematiza en la figura 2.9.



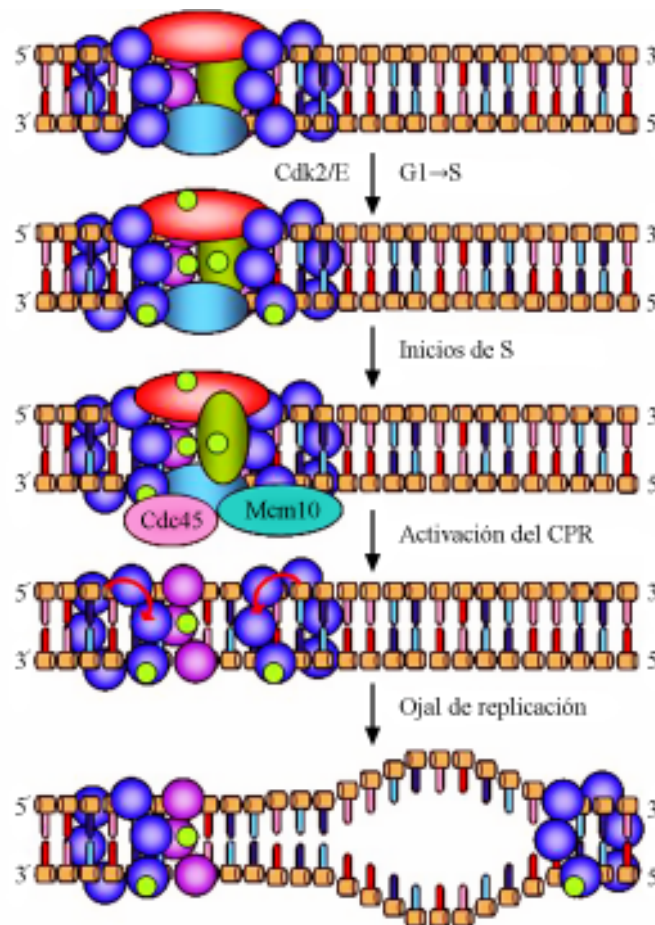
**Fig. 2.8.** Formación del complejo pre-replicativo. Comienza con la unión del ORC al final de la telofase, continúa durante G1 con la unión de otras proteínas y culmina al final de G1 con la incorporación de las helicasas Mcm2-7. Ver los detalles en el texto.



**Fig. 2.9.** Activación del complejo pre-replicative. En transición de G1 a S varios componentes del complejo pre-replicative son fosforilados por Cdk2/E, lo cual permite la incorporación de otras proteínas que promueven la apertura de la doble hélice que da lugar a la formación del ojal de replicación.

La acción de todas esas proteínas permite la abertura de la doble hélice, dando acceso a las bases nitrogenadas. La proteína replicativa A (RPA) estabiliza la hebra simple e impide que se vuelvan a aparear. A la zona abierta se une la enzima ADN polimerasa  $\delta$  (o la  $\epsilon$ ), que intervendrán en la elongación. A continuación se incorpora la ADN polimerasa  $\alpha$  que posee actividad tanto de ADN polimerasa como de ARN polimerasa por lo cual se le ha denominado pol  $\alpha/\iota$  iniciadora. Esta forma un pequeño ARN de unos 10 nucleótidos que después es alargado por la pol  $\alpha$  unos 20 nucleótidos, aunque puede llegar hasta 200. La fase de iniciación de la replicación se ilustra en la figura 2.10.

Al extremo 3' de este polinucleótido iniciador se asocia el factor replicativo C (RF-C) que carga al antígeno nuclear de células proliferantes (PCNA) alrededor del ADN. Dicho antígeno forma un anillo deslizante que rodea al ADN, pero sin entrar en contacto directo con este. Al PCNA se asocia la ADN polimerasa  $\delta$  (o la  $\epsilon$ ) que alarga el polímero hasta cerca de 5 000 nucleótidos sin separarse del ADN. El proceso de elongación se ilustra en la figura 2.11.

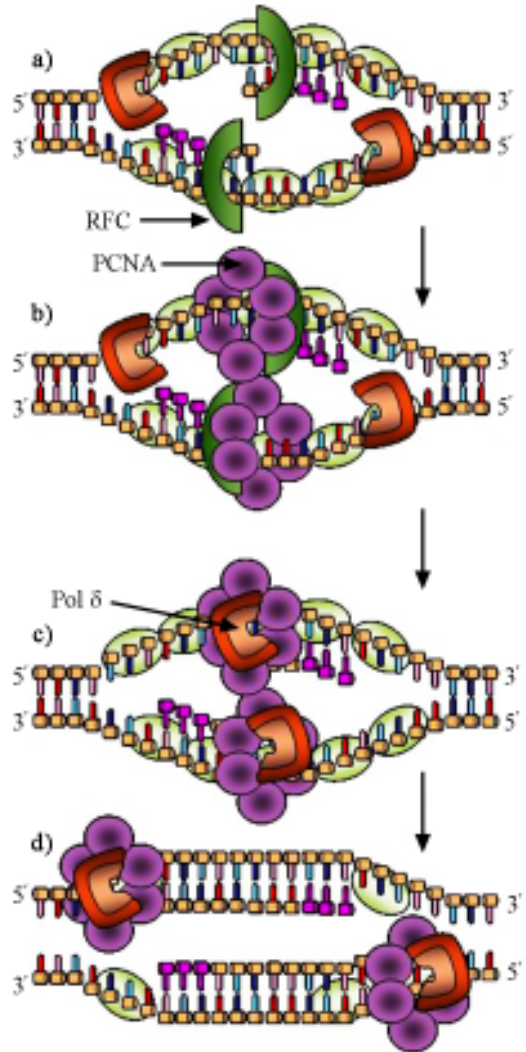


**Fig. 2.10.** Iniciación de la replicación. A cada hebra del ojal de replicación se incorpora la proteína replicativa A (RPA) lo que impide que las hebras vuelvan a unirse. Se produce la incorporación de la polimerasa  $\delta/\epsilon$  y después la polimerasa  $\alpha$ /iniciadora que sintetiza un pequeño fragmento de ARN (en violeta) y otro fragmento de ADN que servirá como especie de cebador para la polimerasa de la elongación.

Como las polimerasas solo alargan la cadena en el sentido 5'-3', una de las hebras se sintetiza de forma continua (hebra conductora), mientras que la otra se tiene que sintetizar por fragmentos, por lo que es necesario el concurso del complejo pol  $\alpha$ /iniciadora para la formación de cada fragmento. Los segmentos iniciadores son retirados por la acción combinada de una helicasa (Dna2) y una endonucleasa (FEN1), las brechas son rellenadas por la polimerasa  $\epsilon$  (o la  $\delta$ ) y la hebra es sellada por la acción de la ADN ligasa 1. Estos aspectos se esquematizan en la figura 2.12.

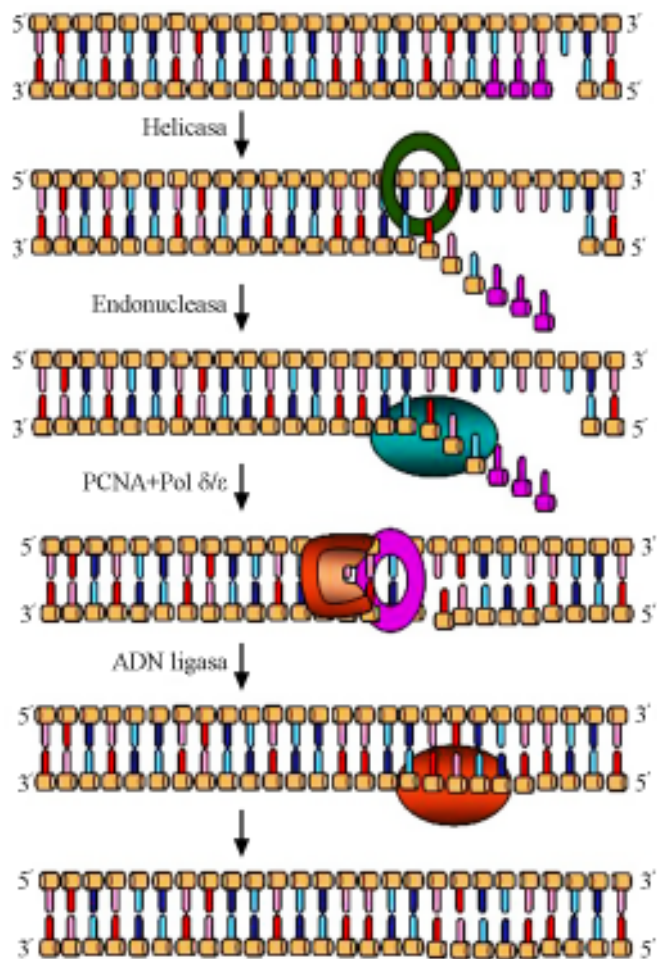
El movimiento del sistema sintetizador crea superenrollamientos en el ADN que son aliviados por la acción de la topoisomerasa I. Cuando dos horquillas de





**Fig. 2.11.** Fase de elongación. a) Al extremo del polinucleótido formado en la iniciación se une el factor replicativo C (RFC). b) El RFC ensambla al PCNA alrededor del híbrido formado por el iniciador y la hebra molde. c) La ADN polimerasa δ se asocia al PCNA y forma la unidad de elongación. d) A medida que el PCNA se desliza sobre el ADN, la polimerasa va formando una nueva hebra colocando frente a cada base de la hebra patrón su base complementaria.

replicación que avanzan en sentido contrario (una hacia la otra) se encuentran, el proceso termina. Como en cada cromosoma se forman miles de horquillas y cada cromosoma tiene entre 50 y 350 millones de pares de bases, la replicación se produce en pocas horas.



**Fig. 2.12.** Sellado de la hebra conducida. El sellado de la hebra que se sintetiza por segmentos (hebra conducida) requiere de la acción de una helicasa que separa un pequeño segmento del polinucleótido que contiene al iniciador. Después la endonucleasa corta la hebra en el sitio donde esta se une a la doble hélice. La polimerasa  $\delta/\epsilon$ /PCNA rellena la brecha y se sella por acción de una ligasa.

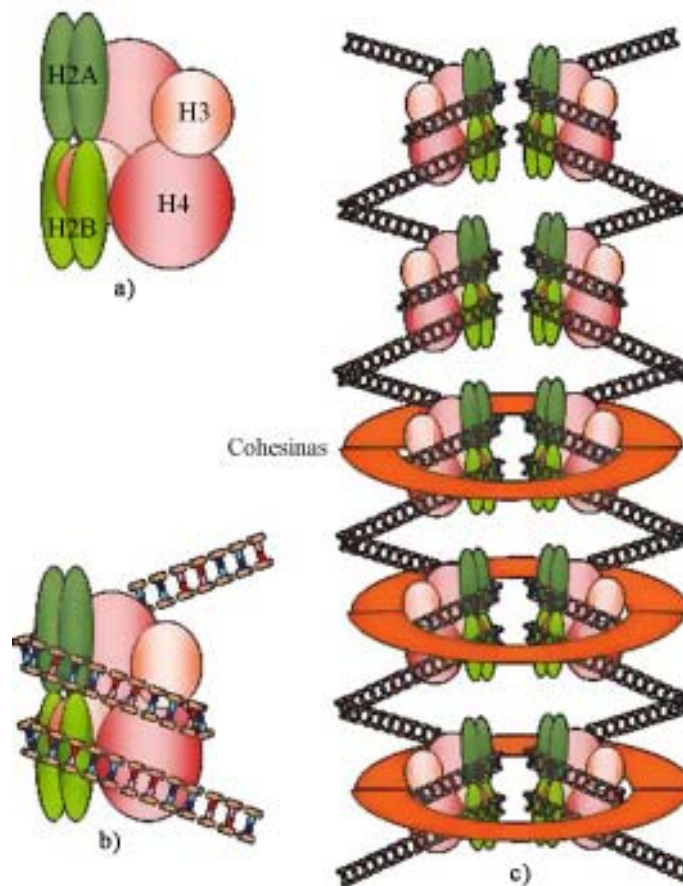
Para la replicación de los extremos del ADN que forma parte de los telómeros existe una enzima especial (telomerasa) que contiene como cofactor un ARN que le sirve de molde para el alargamiento de los extremos.

Simultáneamente con la replicación del ADN se incrementa la síntesis de las histonas y otras proteínas que forman parte de la cromatina. Una vez que un segmento de ADN ha sido replicado, se produce el depósito de las histonas y la formación de los nucleosomas que son la unidad estructural de la cromatina.

Los nucleosomas están formados por: un núcleo con dos moléculas de las histonas H2A, H2B, H3 y H4 y un segmento de ADN de 147 pares de bases

(pb) que da  $1\frac{3}{4}$  vueltas alrededor de las histonas. En microfotografías electrónicas la cromatina se observa como si fuera un collar de cuentas.

También durante el proceso se produce la adición de las cohesinas que son proteínas que forman un anillo alrededor de las dos moléculas de ADN recién sintetizadas de forma que estas se mantengan unidas hasta el momento de la mitosis. Como en la zona del centrómero los nucleosomas están formados por variantes de las histonas, la unión de las cohesinas es más fuerte y por eso durante las primeras fases de la mitosis las cromátidas permanecen unidas al nivel del centrómero. Un resumen de estos eventos se muestra en la figura 2.13.



**Fig. 2.13.** Formación de las cromátidas. a) Arriba a la izquierda se muestra un esquema del octámero de histonas que forman el núcleo del nucleosoma. b) Octámero de histonas que forman el núcleo del nucleosoma que se muestra en la parte inferior con el ADN enrollado 1,7 veces alrededor de las histonas. c) A la derecha un esquema de las hebras recién sintetizadas ya en forma de nucleosomas y unidas por las cohesinas que forman un anillo que atrapa a las dos moléculas resultantes de la replicación.

Todo este proceso se realiza con una alta fidelidad de copia pues las ADN polimerasas cometen un error por cada  $10^8$  a  $10^{10}$  desoxinucleótidos incorporados. Durante la elongación, a veces la polimerasa coloca una base incorrecta, es decir, que no forma un par tipo Watson y Crick con la base de la hebra molde. Se produce un defecto llamado bases mal apareadas. También pueden producirse deslizamientos de la polimerasa que puede tener dos resultados:

- Si el deslizamiento es hacia atrás, las bases pueden ser copiadas más de una vez y el resultado es la inserción de una o más bases.
- Si es hacia delante las bases pueden dejar de ser copiadas y se produce la sustracción de una o más bases. Estos últimos accidentes dan lugar a los llamados microsatélites, que son repeticiones de un número pequeño de nucleótidos (generalmente 1 a 3).

Cuando alguno de estos accidentes ocurre, se pone en marcha un mecanismo de rectificación en el cual están implicadas las proteínas (codificadas por los genes: MSH1, MSH2, MLH2, PMS1 y PMS2), algunas de las cuales están asociadas a la polimerasa durante la elongación. La acción efectiva de estas proteínas corrige los errores cometidos por la polimerasa y permite el paso a la fase G2 con un ADN replicado de forma correcta.

Los microsatélites, son causas de inestabilidad cromosómica y con el tiempo pueden conducir a la aparición de la transformación cancerosa como ocurre en el caso del cáncer colorectal no polipósico hereditario cuya causa radica, en mutaciones en algunos de los genes cuyos productos participan en la rectificación de la replicación.

Al final de la etapa G2, comienza el proceso de empaquetamiento de la cromatina, donde intervienen proteínas de la familia de las condensinas que sustituyen a las cohesinas, excepto las asociadas a los centrómeros.

Este empaquetamiento conduce a que en un momento dado, los cromosomas sean visibles con el microscopio óptico, evento que marca el inicio de la mitosis.

## Mitosis

La mitosis constituye la etapa final de la transmisión de la información genética, pues en esta las dos moléculas de ADN formadas durante la replicación son segregadas hacia las células hijas, de modo que cada una de ellas reciba igual información genética que la célula madre. Se trata de un proceso extremadamente complejo, en el cual interviene un gran número de proteínas, muchas de estas formando parte de complejos supramacromoleculares, que constituyen, por una parte, puntos de control que garantizan la culminación de cada etapa, y por otra, propician el paso de una etapa a la siguiente. En los párrafos que siguen, se hace una descripción somera del proceso, pues un estudio detallado de este, desde el punto de vista molecular, va más allá del alcance de este texto.

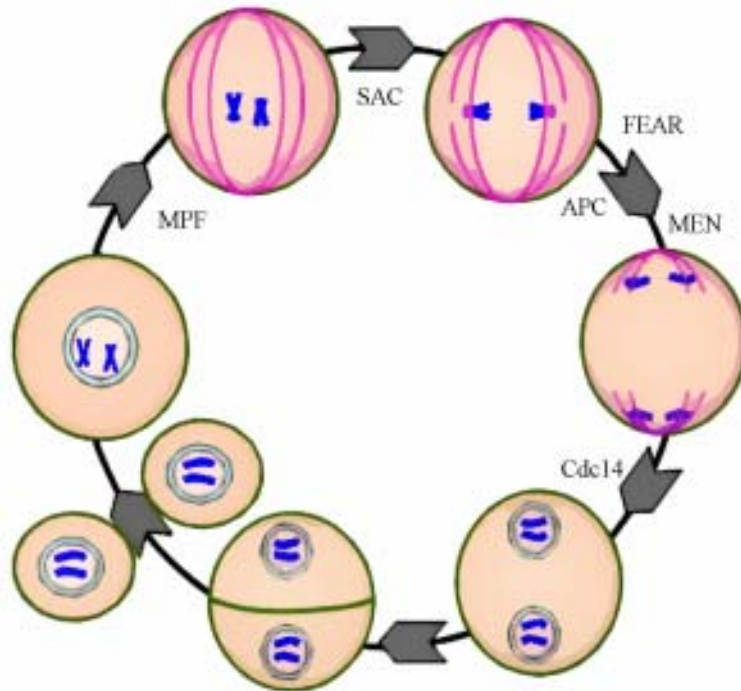
El estudio de la mitosis se acostumbra a dividir en 4 fases: profase, metafase, anafase y telofase.

1. Profase: puede decirse que se inicia con la visualización de los cromosomas que en este momento aún son largos, pues no ha terminado su empaquetamiento. Este empaquetamiento lleva a la desaparición del nucleolo. Por otra parte, se produce la desintegración de la envoltura nuclear, mientras que en el citoplasma comienza a formarse el huso mitótico. Esta fase está determinada, en parte, por la actividad del factor promotor de la mitosis (MPF, del inglés, *mitosis promoting factor*) formado por la ciclina B y la Cdk1. Al inicio de la profase el MPF fosforila algunas histonas con lo cual favorece la condensación de la cromatina, fosforila la lámina B, favorece la desintegración de la lámina nuclear, y fosforila proteínas específicas que unen la lámina a la envoltura nuclear. Por estas acciones el MPF favorece: la condensación de la cromatina y la desintegración de la envoltura nuclear.
2. Metafase: la condensación de la cromatina continúa así como la formación del huso, y los cromosomas se van asociando con las fibras del huso hasta que en la metafase quedan orientados en el centro de la célula, unidas a las fibras del huso por el cinetocoro, dando lugar a la llamada placa ecuatorial. Un complejo multiproteínico, controla la formación adecuada del huso y ha sido denominado punto de control del ensamblaje del huso SAC (del inglés, *spindle assembly checkpoint*). El SAC controla que todos los cromosomas estén unidos correctamente al cinetocoro correspondiente, y detiene el proceso hasta tanto se produzca la alineación correcta de los cromosomas en la placa ecuatorial.
3. Anafase: una vez que todos los cromosomas se han alineado comienza esta fase con la separación de las cromátidas y su migración hacia los polos del huso mitótico. En la transición de la metafase a la anafase interviene un complejo de proteínas denominado liberador temprano de la anafase por acción de la Cdc14, FEAR, (del inglés, Cdc14 (*fourteen early anaphase release*)) que contribuye a la liberación de la fosfatasa Cdc14 al inicio de la anafase. De este complejo forma parte la separasa, una enzima proteolítica que hidrolisa las cohesinas de los centrómeros y permite la separación de las cromátidas.

La separasa se encuentra inhibida por la segurina, que es marcada con ubiquitina por el complejo promotor de la anafase (APC, del inglés, *anaphase promoting complex*), también llamado ciclosoma. Las cromátidas separadas son atraídas hacia los polos celulares por motores celulares asociados a los microtúbulos del huso. En la fase posterior de la anafase interviene el complejo denominado vía de salida temprana de la mitosis, MEN (del inglés, *mitotic exit network*), que hace que el APC marque con ubiquitina las ciclinas A y B, que son degradadas por el proteasoma, que inactiva sus

respectivos complejos con las Cdk, que disminuyen de forma considerable la actividad de kinasas, con el consecuente aumento de la actividad de fosfatasas.

4. Telofase: ya en la telofase se produce la desaparición del huso, la reaparición de la envoltura nuclear, la descondensación de la cromatina y reaparece el nucleolo. Todas las proteínas que fueron fosforiladas por el MPF son desfosforiladas por las fosfatasas entre estas la codificada por el Cdc14. El proceso termina cuando un anillo fibroso de actina se forma por debajo de la membrana plasmática en la posición donde estuvo la placa ecuatorial. Este anillo se va contrayendo y produce la estrangulación de la célula, hasta formar dos células hijas. Este último fenómeno recibe el nombre de citocinesis. Un resumen de la progresión de la mitosis se muestra en la figura 2.14.



**Fig. 2.14.** Esquema de la mitosis mostrando en cada paso el complejo principal que hace avanzar a la célula de una fase a la siguiente en el proceso de división. Ver más detalles en el texto.

De esta forma cada una de las células formadas, contiene igual información genética que a la vez, es igual a la de la célula que le dio origen y con esto concluye el proceso de transmisión de la información genética.

De lo anterior se deduce que la función reproductora de los seres vivos, ocurre mediante dos procesos: la replicación del ADN en el cual la información genética de la célula se duplica, y la división celular que divide la información duplicada entre las dos células hijas.

Aunque en los organismos multicelulares el proceso es más complejo, los fundamentos moleculares son iguales.

Los mecanismos de expresión y conservación de la información genética se estudian en el siguiente capítulo.

## Resumen

Las células eucariontes constituyen la base fundamental de existencia de los organismos superiores. Posee una estructura compleja formada, fundamentalmente, por agregados de macromoléculas. La membrana plasmática es la estructura que limita y a la vez comunica a la célula con su entorno. El citoplasma presenta estructuras especializadas, que pueden ser o no de carácter membranoso.

El núcleo es también una estructura con un alto grado de organización, donde existen corpúsculos, esencialmente, de carácter proteínico que, a diferencia de las estructuras citoplasmáticas, no están separados por membranas. El componente fundamental del núcleo es la cromatina, formada por ADN y proteínas, que adopta un estado relajado durante la interfase y un estado condensado (cromosomas) durante la mitosis. La célula está dotada de finos y regulados mecanismos moleculares que controlan su proliferación y crecimiento.

El proceso fundamental en estas funciones es la replicación del ADN, la que se realiza en el núcleo solo una vez durante la vida de la célula.

Son numerosas las macromoléculas que intervienen en este proceso. Terminado este proceso, la célula está en condiciones de pasar a la mitosis, donde las moléculas de ADN que se han formado se distribuyen de manera uniforme en las células hijas.

## Bibliografía

- Bettencourt-Dias, M. y D.M. Glover (2007): Centrosome biogenesis and function: centrosomes brings new understanding. *Nature Rev Mol Cell Biol.*, 8: 451-463.
- Bloom, J., F.R. Cross (2007): Multiple levels of cyclin specificity in cell-cycle control. *Nature Rev Mol Cell Biol.*, 8: 149-160.
- Blow, J.J. y A. Dutta (2005): Preventing re-replication of Chromosomal DNA. *Nature Rev Mol Cell Biol.*, 6: 476-486.
- Boisvert, F.-M., van Koningsbruggen, S., Navascués, J. y A.I. Lamond (2007): The multifunctional nucleolus. *Nature Rev Mol Cell Biol.*, 8: 574-585.
- Chang, L. y R.D. Goldman (2004): Intermediate Filaments Mediate Cytoskeletal Crosstalk. *Nature Rev Mol Cell Biol.*, 5: 601-613.

- Chiara Conti, C., Seiler, J.A. y Y. Pommier (2007): The Mammalian DNA Replication Elongation Checkpoint Implication of Chk1 and Relationship with Origin Firing as Determined by Single DNA Molecule and Single Cell Analyses. *Cell Cycle* ., 6:22: 2760-2767.
- Cleaver, J.E., Lam, E.T. and I. Revet (2007): Disorders of nucleotide excision repair: the genetic and molecular basis of heterogeneity. *Nature Rev Genet* 2009; 10: 756-768.
- Coller, H. A.: What's taking so long? S-phase entry from quiescence versus proliferation. *Nature Rev Mol Cell Biol* ., 8: 667-670.
- De Clercq, A., D. Inze (2006): Cyclin-Dependent Kinase Inhibitors in Yeast, Animals, and Plants: A Functional Comparison. *Crit Rev Biochem Mol Biol*., 41:293-313.
- De Matteis, M.A., y A. Luini (2008): Exiting the Golgi complex. *Nature Rev Mol Cell Biol* ., 9: 273-284.
- Fraser, P. y W. Bickmore (2007): Nuclear organization of the genome and the potential for gene regulation. *Nature* ., 447: 413-417.
- Garg, P. y M.J. Burgers (2005): DNA Polymerases that Propagate the Eukaryotic DNA Replication Fork. *Crit Rev Biochem Mol Biol*., 40:115-128.
- Gruenbaum, Y., Margalit, A., Goldman, RD., Shumakerand, D.K. y K.L. Wilson (2005): The Nuclear Lamina Comes of Age. *Nature Rev Mol Cell Biol*., 6: 21-31.
- Heller, R.C. y K.J. Marians (2006): Replisome assembly and the direct restart of stalled replication forks. *Nature Rev Mol Cell Biol* ., 7: 932-943.
- Hook, S.S., Lin, J.J., y A. Dutta (2007): Mechanisms to control rereplication and implications for cancer. *Curr Opin Cell Biol* ., 19:663-671.
- Indiani, C. y M. O'Donnell (2006): The replication clamp-loading machine at work in the three domains of life. *Nature Rev Mol Cell Biol* ., 7: 751-761.
- Lüders, J., T. Stearns (2007): Microtubule-organizing centres: a re-evaluation. *Nature Rev Mol Cell Biol* ., 8: 161-167.
- Luzio, J.P., Pryor, P.R. y N.A. Bright (2007): Lysosomes: fusion and function. *Nature Rev Mol Cell Biol*., 8: 622-632.
- Marston, AL. y A. Amon (2004): Meiosis: Cell-Cycle Controls Shuffle and Deal. *Nature Rev Mol Cell Biol*., 5: 983-997.
- Méchalí, M (2010): Eukaryotic DNA replication origins: many choices for appropriate answers. *Nature Rev Mol Cell Biol*., 11: 728-738.
- Méndez, J (2009): Temporal regulation of DNA replication in mammalian cells. *Crit Rev Biochem Mol Biol*., 44(5): 343-351.
- Musacchio, A. y E.D. Salmon (2007): The spindle-assembly checkpoint in space and time. *Nature Rev Mol Cell Biol* ., 8: 379-393.
- Pearson, C.G. y K. Bloom (2004): Dynamic Microtubules Lead the Way for Spindle Positioning. *Nature Rev Mol Cell Biol* ., 5: 481-492.
- Remus, D. y J.F. Diffley (2009): Eukaryotic DNA replication control: Lock and load, then fire. *Curr Opin Cell Biol*., 21:771-777.
- Sasaki, T. y D.M. Gilbert (2007) : The many faces of the origin recognition complex. *Curr Opin Cell Biol*., 19:337-343.
- Silljé F.A. y E.A. Nigg (2004): Polo-like Kinases and the Orchestration of Cell Division. *Nature Rev Mol Cell Biol* ., 5: 429-440.
- Steitz, T.A. (2008): A structural understanding of the dynamic ribosome machine. *Nature Rev Mol Cell Biol* ., 9: 242-253.



## Capítulo 3 EXPRESIÓN Y CONSERVACIÓN DE LA INFORMACIÓN GENÉTICA

*Rolando Hernández Fernández*

La función única de la molécula de ADN (ácido desoxirribonucleico), es la de conservar la información genética. Pero con eso no es suficiente para la formación de un organismo, que necesita estructuras que realizan las funciones que les son inherentes. Para que ese organismo sea funcional es necesario que la información se exprese.

Los mecanismos de expresión de la información genética, consisten, en la formación de moléculas funcionales a partir de la información contenida en el ADN. Las únicas biomoléculas, cuyas estructuras están codificadas directamente en el ADN, son ARN (ácido ribonucleico) y las proteínas, por eso se les llama productos génicos primarios.

Para que el organismo funcione de forma correcta es necesario mantener la integridad estructural del ADN, pues si ocurren alteraciones, pueden formar productos no funcionales que conducen a la aparición de enfermedades.

Los organismos poseen diversos mecanismos para mantener la integridad del ADN.

En los organismos multicelulares se hace necesario que las acciones de todos los órganos y sistemas estén coordinadas, para lograr un funcionamiento armónico. Esto se realiza, mediante los procesos de comunicación intercelular, que son, en última instancia, la transferencia de la información genética de una célula que la expresa, a otra, que, por lo general, no la expresa, pero puede procesarla.

De los aspectos fundamentales del funcionamiento molecular del organismo, se trata en el presente capítulo.

Como parte inicial se hace una breve reseña de las características del genoma humano.

## Genoma humano

El término genoma, se refiere al conjunto de todos los genes que caracterizan a una especie dada. En ocasiones y de forma errónea, se usa como sinónimo de ADN total.

A diferencia de los procariontes, donde el genoma está formado por una sola molécula de ADN, el genoma humano, como el de todos los organismos eucariontes, está fragmentado en varias moléculas, cuyo número es característico de cada especie. Estas moléculas de ADN están asociadas con proteínas y forman los cromosomas durante la mitosis.

Cada cromosoma contiene: una molécula de ADN de gran tamaño, la menor de unos 48 millones de pares de bases (en el cromosoma 21) y la mayor de 270 millones de pares de bases (en el cromosoma 1). En su conjunto, el ADN total de una célula humana haploide contiene 3 500 millones de pares de bases.

Si el ADN total de una célula se extendiera, tendría una longitud cercana a 1 m. Las células somáticas humanas contienen 22 pares de moléculas de ADN que forman parte de los cromosomas autosómicos. En las hembras existe un par adicional en la estructura de los dos cromosomas X, mientras que en los varones hay dos moléculas adicionales diferentes, una del cromosoma X y otra del cromosoma Y.

Estas moléculas están asociadas con proteínas, principalmente, histonas; constituyen la cromatina durante la interfase y los cromosomas durante la división celular.

Además, existe ADN en las mitocondrias, con un grupo de genes que constituyen el genoma mitocondrial.

En la interfase cada molécula de ADN, con sus proteínas correspondientes, ocupa una región específica dentro del núcleo, conocida como territorio cromosómico, donde están separadas unos de otras por los espacios intercromatínicos. Esta disposición espacial explica, porqué se producen translocaciones con mucha frecuencia entre algunos pares de cromosomas, mientras que son raras entre otros.

Los genes con una transcripción más activa, se encuentran hacia el interior del núcleo y los menos activos hacia la periferia. Dentro de la cromatina, cada gen ocupa una posición precisa llamada locus cromosómico.

El autor entiende por gen, uno o varios sectores de una molécula de ADN que tiene la información necesaria para dirigir la síntesis de una o varias moléculas de ARN. En la estructura de todos los genes se distinguen dos zonas: la zona de codificación donde está contenida la información para la síntesis de la molécula correspondiente de ARN, y que es transcrita por enzimas de la familia de las ARN polimerasas, y la zona de regulación, que determina cuándo, dónde y con qué intensidad el gen debe ser transcrito. Entre los elementos reguladores principales se encuentran: los promotores, los potenciadores y los silenciadores. En este capítulo solo se hace referencia a los primeros.

De acuerdo con su estructura informativa, su producto y la enzima que los transcriben, los genes humanos son de tres clases:

1. Genes de clase I: codifican los tres ARNr (ácidos ribonucleicos ribosomales) de mayor tamaño (28 S, 18 S y 5,8 S); el primero y el tercero forman parte de la subunidad mayor de los ribosomas, y el segundo, de la subunidad menor. Forman una unidad de transcripción única (que contiene los tres genes pero un solo promotor), que se encuentra repetida, aproximadamente, 400 veces, una detrás de otra en los cromosomas 13; 14; 15; 21 y 22. Son transcritos por la enzima ARN polimerasa I.
2. Genes de clase II: codifican ARNm (ácidos ribonucleicos mensajeros) que después dirigen la síntesis de proteínas, ARN pequeños del tipo U (ricos en uracilo) los cuales participan en el proceso de maduración de los ARNm y otros ARN pequeños que no codifican proteínas. Son transcritos por la enzima ARN polimerasa II.
3. Genes de clase III: codifican ARN pequeños con una longitud de 100 a 150 nucleótidos. Se distinguen tres tipos principales de acuerdo con las características del promotor:
  - Tipo IIIa, tiene el promotor interno (esto es, que forma parte de la zona de codificación), y está estructurado en tres módulos. Codifica el ARNr de 5 S que forma parte de la subunidad mayor del ribosoma.
  - Tipo IIIb, también presenta el promotor interno, pero con dos módulos y codifica los ARNt (ácidos ribonucleicos de transferencia), que llevan los aminoácidos a los ribosomas durante la síntesis de proteínas.
  - Tipo IIIc, presenta el promotor externo, similar a los de ARN polimerasa II y codifica ARN pequeños, nucleares o citoplasmáticos. Todos son transcritos por la enzima ARN polimerasa III.

Recientemente se ha descubierto la existencia de un nuevo tipo de ARN, llamado micro-ARN (se emplean las siglas en inglés, miRNA, pues permite pronunciarlo como la palabra "mirna"), que interviene en los mecanismos de regulación de la expresión de la información genética tanto en la transcripción como en la traducción. En la actualidad, aún, se desconoce la estructura de los genes que codifican los micro-ARN pero se sabe que son transcritos por la enzima ARN polimerasa II. El estudio de la estructura y función de los micro-ARN rebasa los límites de este texto.

Los genes pueden estar representados en el genoma de formas muy diversas.

En las consideraciones que siguen se toma como referencia el genoma haploide. Un gen puede aparecer solo una vez en el genoma, son los llamados genes de copia única y constituyen la mayoría de los genes eucariontes. Un gen que codifica una proteína puede estar repetido como sucede con el gen de la cadena  $\alpha$  (alfa) de la hemoglobina que aparece dos veces en el cromosoma 16. A veces varios genes codifican proteínas que realizan la misma función y, por lo tanto, poseen estructuras similares, pero difieren en sus propiedades físicas, químicas y biológicas, y en su distribución por los tejidos. Por ejemplo, las

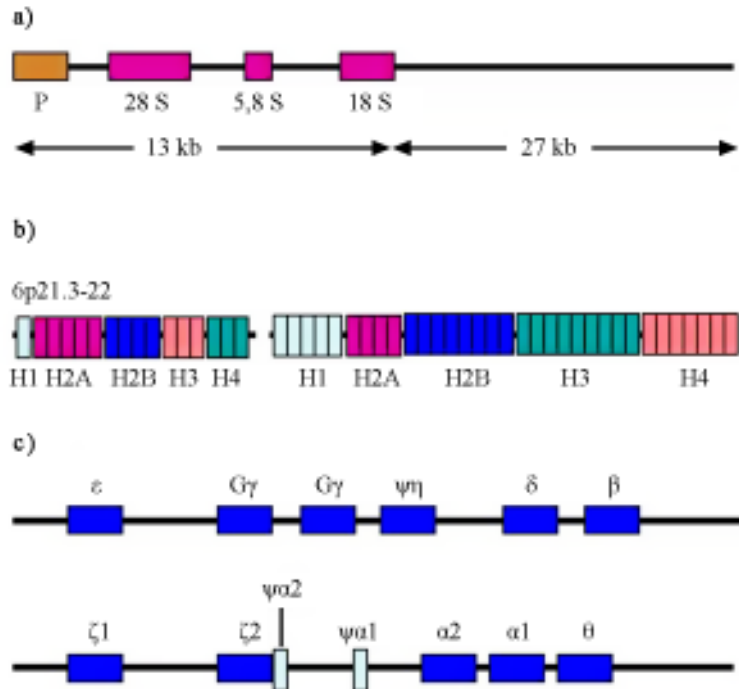
hexoquinasas son enzimas que catalizan la conversión de la glucosa en glucosa-6-fosfato, que es el paso inicial de todo el metabolismo de esta hexosa. Existen cuatro genes que codifican estas enzimas (hexoquinasas I, II, III y IV o glucocinasas) que difieren, entre otras cosas, en su distribución. La glucocinasa sola se expresa en el hígado y las células- $\beta$  del páncreas. También las proteínas que transportan la glucosa a través de la membrana plasmática, están codificadas por varios genes (GLUT1 a GLUT12) con propiedades diferentes.

Un caso singular es el de los receptores olfatorios, para los cuales existen aproximadamente 5 000 genes. Cuando se trata de enzimas, esas formas alternativas reciben el nombre de isoenzimas, cuando no, se nombran isoformas. Así se puede decir que existen cuatro isoenzimas de la hexoquinasa, pero 12 isoformas de los transportadores de glucosa. En todos los casos la transcripción de estos genes es independiente una de otra. Esto explica porqué en ocasiones la deficiencia de una enzima u otra proteína se manifiesta por alteraciones solamente, en un órgano o tejido, aunque esa actividad está presente en todos.

Sin embargo, existen grupos de genes, que se transcriben de forma coordinada. Cuando esto ocurre se dice que existe una familia génica. Se han identificado tres tipos de familias génicas cuyas características esenciales se describen a continuación.

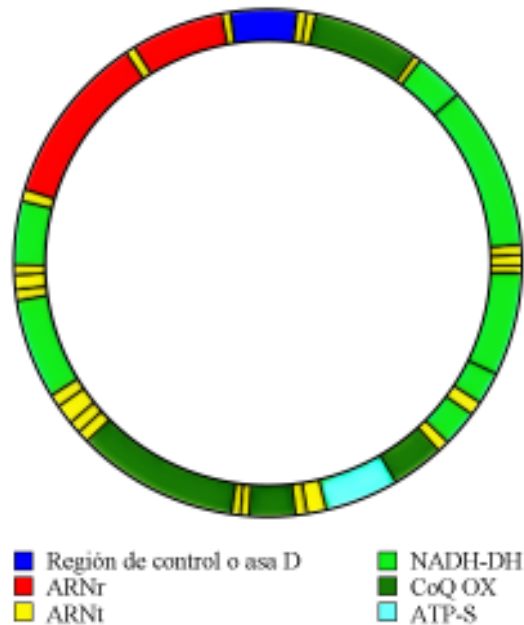
1. Familias multigénicas simples. Comprende varios genes que son transcritos a partir de un promotor único. El ejemplo más sobresaliente es la familia compuesta por los genes de los ARNr de 28 S, 18 S y 5,8 S. Los tres genes son transcritos a partir de un promotor en un ARN único, que después es procesado para producir los 3 ARNr independientes. Un esquema de esta familia se representa en la figura 3.1a.
2. Familias multigénicas compuestas. Comprende varios genes que se transcriben simultáneamente, pero cada uno consta de un promotor independiente. Puede darse el caso de que la transcripción de alguno de estos se haga en sentido contrario al resto. El ejemplo más notorio es la familia de las histonas, que se encuentra repetida en varios cromosomas. Así, por ejemplo, en 6p21.3 existe una agrupación de genes de histonas formada por 6 genes para la H1; 4 para la H2A; 8 para las H2B; 7 para la H3 y 9 para la H4. Una representación de esta familia se muestra en la figura 3.1b.
3. Familias multigénicas controladas por el desarrollo. Los genes de estas familias codifican proteínas que solo ejercen su función en un momento específico del desarrollo ontogenético. Pasado ese periodo, el gen se deja de expresar para dar paso a la expresión de otro miembro de la familia. El ejemplo más ilustrativo, es la familia de los genes que codifican las cadenas de la hemoglobina. Unos se expresan en el embrión, otros en el feto y otros en el adulto. Los genes que codifican las cadenas de tipo  $\beta$  se encuentran en el cromosoma 11 (o sea:  $\epsilon$  en el embrión;  $G\gamma$ ,  $A\gamma$  en el feto;  $\psi\beta$  es un pseudogen;  $\delta$  y  $\beta$  en el adulto), mientras que los de tipo  $\alpha$  están en el cromosoma 16 (esto es:  $\xi$  en el embrión;  $\psi\xi$ , ya son pseudogenes;  $\alpha 1$  y  $\alpha 2$  en el feto y en el adulto). Alejada miles de pares de bases de esos *loci* está

la llamada región de control del locus (LCR, del inglés, *locus control region*), encargada de determinar cuál de los genes de la familia se expresa en cada momento. La organización de los genes de la globina se ilustra en la figura 3.1c.



**Fig. 3.1.** Familias multigénicas. a) La familia multigénica simple de los genes para los ARNr. b) La familia multigénica compleja de los genes de las histonas localizados en la región 6p21.3-22. c) La familia multigénica controlada por el desarrollo de los genes de las globinas. En la parte superior los genes de las cadenas  $\alpha$  localizados en el cromosoma 11 y abajo los de las cadenas  $\beta$  ubicados en el cromosoma 16. Los genes se disponen en el orden de expresión durante el desarrollo. El símbolo  $\psi$  indica que se trata de un pseudogen.

Por su parte, el genoma mitocondrial está formado por una molécula circular de ADN, aunque puede haber varias en el mismo organelo. Tiene 16 569 pares de bases y contiene 37 genes. Estos genes codifican los ARNr de las mitocondrias así como los ARNt, pues las mitocondrias, pueden sintetizar proteínas. El resto de los genes, codifican proteínas relacionadas con la respiración celular. Mutaciones en estos genes, pueden provocar enfermedades que tienen una transmisión característica, debido a que durante la fecundación, solo las mitocondrias del óvulo pasan a formar parte del cigoto. Un esquema representativo del genoma mitocondrial aparece en la figura 3.2.



**Fig. 3.2.** Mapa genético mitocondrial. Los 37 genes mitocondriales se representan mediante el código de colores que se indica en la figura.

A diferencia de los procariontes, donde los genes que codifican proteínas relacionadas de forma funcional se encuentran agrupadas, los estudios realizados hasta el momento no han permitido descubrir ninguna regularidad en la organización del genoma humano.

El genoma humano, no obstante, al igual que otros genomas complejos, se ha agrupado como ADN codificante, a lo que ya se ha hecho referencia, y el ADN no codificante de alto, moderado y bajo número de copias (de 1 a 10 nucleótidos hasta decenas y cientos de nucleótidos). Muchos de estos se encuentran en unos cuantos sitios cromosómicos diferentes; por ejemplo, el ADN denominado satélite está constituido por grandes repeticiones en tándem de ADN y se encuentra en regiones heterocromáticas pericentroméricas.

## Transcripción

Se denomina transcripción al proceso de formación de los ARN a partir de la información contenida en la secuencia de bases del ADN. Como este posee dos hebras de polinucleótidos y los ARN solo una, en la transcripción se emplea como molde para dirigir la síntesis, solamente, una de las hebras del ADN, a la cual se le llama hebra molde. La hebra complementaria, recibe el nombre de codificante, pues basta cambiar la T por U para tener la secuencia de bases del ARN. Cuando se da la secuencia de un gen o de un sector de este, se escribe la hebra codificante en dirección 5'-3'.

El promotor es la zona que controla la expresión del gen y, generalmente, se encuentra adyacente hacia el extremo 5'. El promotor consta de varias secuencias de 6 a 8 nucleótidos que son sitios de unión de las proteínas que intervienen en la fase de iniciación de la transcripción. Esas proteínas se nombran factores de transcripción.

## Transcripción por la proteína ARN polimerasa I

Los genes de clase I son transcritos por ARN polimerasa I. Es una enzima compleja que está formada por 14 subunidades.

El promotor se encuentra adyacente a la zona de codificación hacia el extremo 5' de la unidad de transcripción, la cual está formada por los genes que codifican los ARNr de: 28 S, 5,8 S y 18 S. Contiene dos elementos de regulación, un elemento proximal denominado núcleo del promotor, CP (del inglés, *core promoter*), y un elemento distal nombrado UCE (del inglés, *upstream control element*).

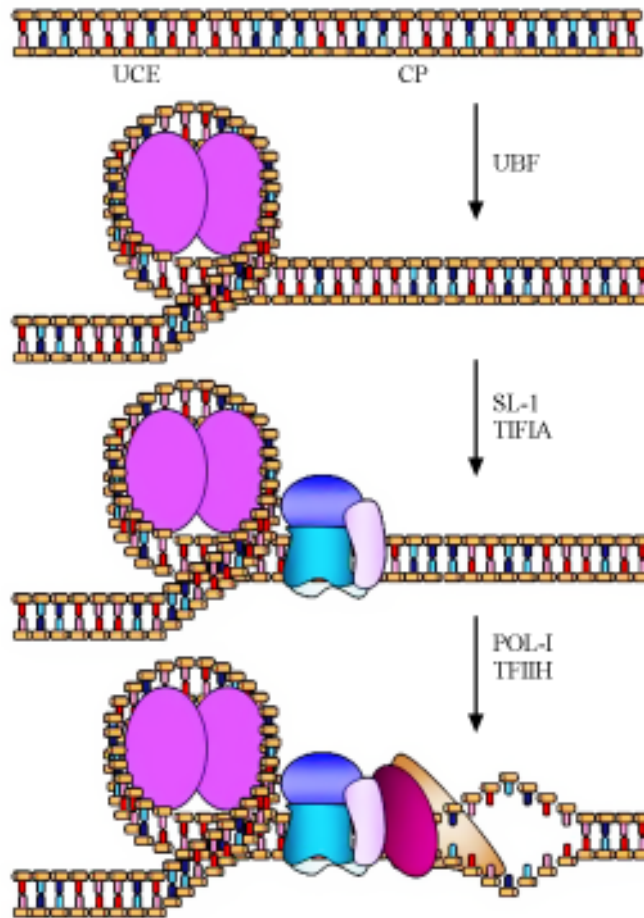
Una proteína dimérica llamada factor de unión al elemento distal, UBF (del inglés *upstream binding factor*) se une a UCE y favorece la unión del factor de selección 1, SL-1 (del inglés *selective factor*) al núcleo del promotor y recluta hacia este a la ARN polimerasa I.

Otra proteína, denominada factor de iniciación de la transcripción IA (TIFIA) (del inglés, *transcripción initiation factor; IA*) se asocia con la polimerasa hasta que se forma el primer enlace fosfodiéster. Por último, se incorpora el TFIIF (factor de transcripción común con la proteína ARN polimerasa II) que contiene subunidades con actividad de helicasa que son necesarias para la apertura de la doble hélice del ADN, y permite que la polimerasa tenga acceso a la secuencia de bases que debe copiar. La enzima sintetiza un ARN de 49 S que después es procesado y forma los 3 ARNr. Un resumen de la iniciación de la transcripción por ARN polimerasa I, se muestra en la figura 3.3.

## Transcripción por la enzima ARN polimerasa II

Los genes de tipo II son, principalmente, los que codifican proteínas y su transcripción produce los ARNm. Se han identificado, al menos, dos elementos en el promotor, la secuencia TATA, aproximadamente a 35 nucleótidos del sitio de iniciación de la transcripción y otra muy cerca del sitio de iniciación llamada iniciador (Py-Py-A—A-Py-Py, donde Py es una pirimidina). Los genes tipo II pueden tener una de estas secuencias, las dos o ninguna. En estos sitios se unen los factores generales de transcripción, que son, un grupo de proteínas necesarias para la transcripción por ARN polimerasa II.

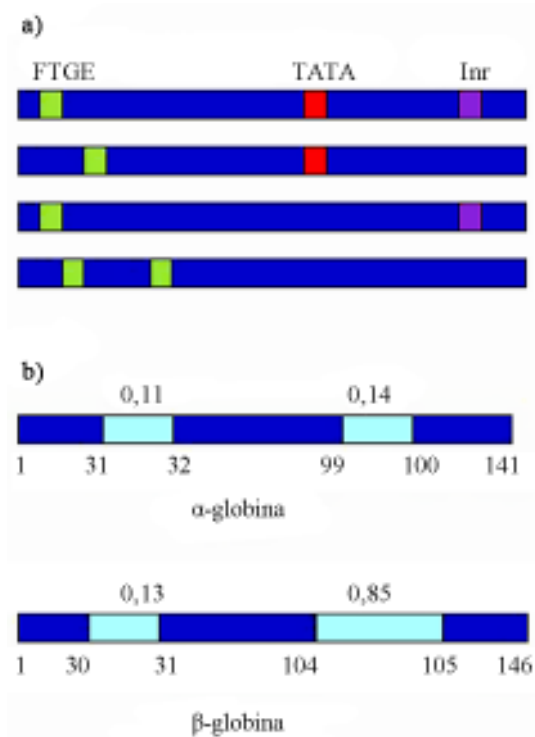
Bastante alejados del sitio de iniciación, se encuentran otras secuencias que sirven de sitio de unión a factores de transcripción génico-específicos, es decir, que solo son necesarios para intensificar la transcripción de algunos genes.



**Fig. 3.3.** Iniciación de la transcripción por la ARN polimerasa I. En la parte superior se indican los sitios que forman el promotor. La unión del factor UBF al sitio UCE produce el enrollamiento del ADN aproximando los dos sitios y permitiendo la incorporación del SL-1 y el TIFIA. A este complejo se añade la polimerasa que recluta al TFIIF que, con su actividad de helicasa, produce la apertura de la doble hélice del ADN.

Por su parte, la zona de codificación tiene la característica de presentar secuencias intercaladas llamadas intrones (del inglés, *inside*, que significa dentro porque después de procesado el transcrito primario quedan dentro del núcleo). Las secuencias que van a permanecer en el ARNm (ácido ribonucleico mensajero) maduro se llaman exones (del inglés, *exit*, que significa salida, porque salen del núcleo formando parte del ARNm maduro). Estos genes son transcritos por ARN polimerasa II, una enzima compleja formada por 12 subunidades. La estructura de los genes de tipo II que codifican proteínas se esquematiza en la figura 3.4.





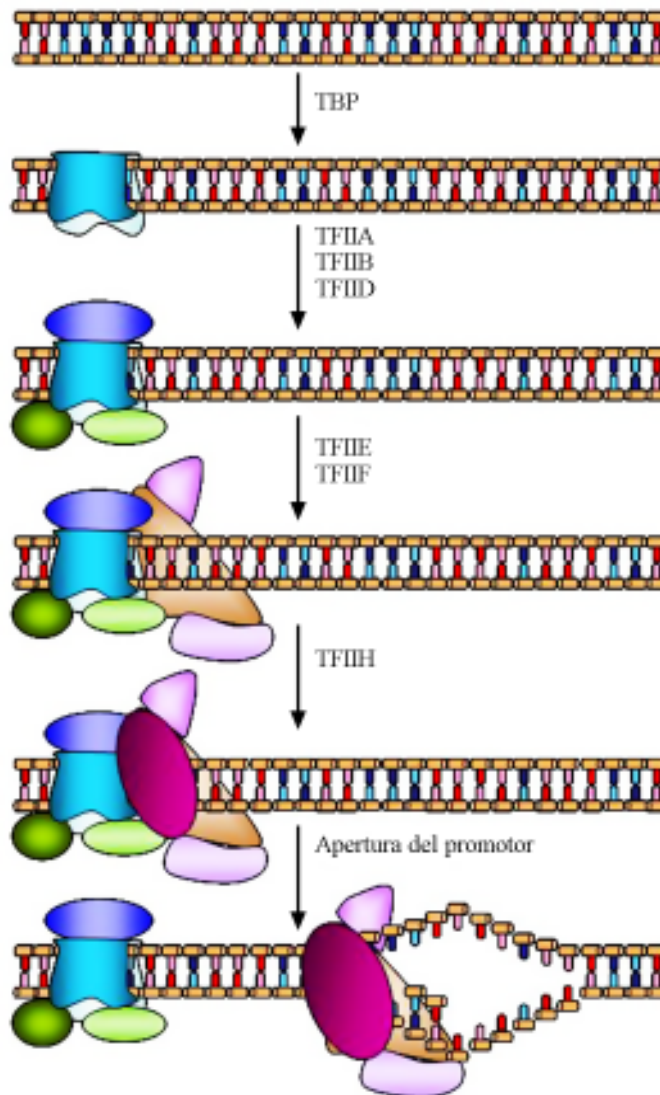
**Fig. 3.4.** Estructura de los genes de tipo II. a) Se representan las posibles combinaciones de sitios en los promotores. b) La estructura interna de los genes tomando como modelo los genes de las globinas. Los números en la parte superior representan la distancia en Kb, mientras que los inferiores se refieren al número de los aminoácidos en la cadena polipéptica. FTGE (factores de transcripción génicos); Inr (iniciador).

Solo se estudia la transcripción de genes cuyo promotor contiene el elemento TATA, pues es el caso más conocido.

Los factores de transcripción se identifican por letras mayúsculas. Primero las iniciales TF (del inglés, *transcription factor*), después con números romanos se indica la ARN polimerasa que lo utiliza (puede ser II o III) y por último una letra mayúscula que se le adjudicó por el procedimiento de purificación. Así, TFIID significa el factor de transcripción D de la ARN polimerasa II. Los factores de transcripción de la ARN polimerasa I eran ya conocidos y su nomenclatura no se ajusta a esta norma.

El proceso comienza cuando una de las subunidades del TFIID conocida como proteína de unión a TATA, TBP (del inglés, *TATA-binding protein*) se asocia a la secuencia TATA. Esta proteína tiene la forma de una silla de montar, se dispone "a horcajadas" sobre el ADN y provoca una flexión en este. A continuación se unen TFIIA y TFIIB, este último determina el sentido de la transcripción. Como continuación de la proteína TBP se incorporan los factores asociados al TBP, TAF (del inglés, *TBP associated factors*) con los cuales se

completa el TFIID. Se incorpora el TFIIF acompañado por la enzima ARN polimerasa, al que le siguen el TFIIIE y el TFIIH que contienen las helicasas. Se produce la apertura del promotor y la polimerasa comienza a deslizarse sobre el ADN hasta encontrar el sitio de iniciación. El primer nucleótido en ser copiado es, generalmente, de adenina. Cuando comienza la síntesis del ARNm, muchos de los factores de transcripción abandonan a la enzima y son sustituidos por factores de elongación. Un resumen de los eventos de la iniciación en los genes que codifican proteínas, se muestra en la figura 3.5.



**Fig. 3.5.** Iniciación de la transcripción por la ARN polimerasa II. De arriba a abajo se muestra la unión secuencial de los factores generales de transcripción. Observe que existen factores que se incorporan con posterioridad a la polimerasa. La unión del TFIIH permite la apertura de la doble hélice del ADN debido a su actividad de helicasa.

La transcripción no ocurre a una velocidad constante, existen pausas que la enzima puede superar y paros o detenciones que requieren de proteínas adicionales, llamadas factores de elongación para continuar. Las mutaciones, en uno de esos factores de elongación, son la causa de la enfermedad de Von Hippel Lindau. Una señal formada por dos secuencias muy separadas indica el sitio donde la transcripción debe terminar.

De forma simultánea con la síntesis del ARNm se producen modificaciones en la molécula, en un proceso conocido como maduración. Cuando se ha producido la síntesis de un pequeño fragmento de ARNm, un nucleótido de guanina es añadido al extremo 5' mediante un enlace trifosfato, después se produce la metilación de la guanina, formando la 7-metil-guanina (7mG). Esta estructura, conocida como casquete, protege al ARNm de la acción de exonucleasas, y además es importante para la incorporación a los ribosomas. Los intrones, son eliminados en la misma medida que son transcritos, por la acción de enzimas y proteínas no enzimáticas que son reclutadas, hacia el dominio C-terminal de la subunidad mayor de ARN polimerasa II. Este proceso también requiere el concurso de varios ARN nucleares pequeños. También el extremo 3', es modificado por la adición de nucleótidos de adenina, hasta un número de 250. Esta estructura, conocida como cola de poli(A), también protege al ARNm de la acción de exonucleasas, y sirve para la unión de proteínas específicas en el citoplasma, que contribuyen a la incorporación del ARNm a los ribosomas.

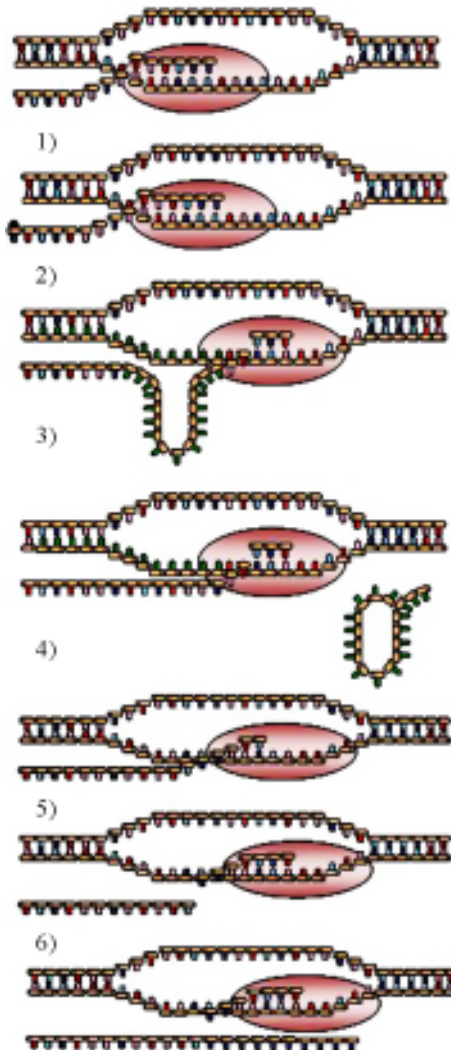
Al concluir el proceso de maduración, la estructura final del ARNm desde el extremo 5' hasta el 3' queda de la forma siguiente: el casquete ocupa el extremo 5', seguido por una secuencia de nucleótidos de diferente longitud que no es traducible, y por eso recibe el nombre de región no traducible, 5'-UTR (del inglés, *untranslated region*); a continuación, aparece la señal de iniciación de la traducción que contiene el codón AUG; sigue toda la secuencia donde está codificada la proteína, que finaliza con uno o varios codones de terminación; le sigue la región no traducible del extremo 3' (3'-UTR) y por último la cola de poli(A). El proceso de maduración y la estructura final del ARNm se muestran en la figura 3.6.

Todos estos elementos estructurales, tienen una función específica durante el proceso de traducción.

Una vez concluido el proceso de maduración, el ARNm es transportado hacia el citoplasma a través del complejo del poro nuclear, donde se comprueba que la transcripción ha sido realizada de forma correcta. En el citoplasma se realiza un nuevo control de la calidad y el ARNm es conservado unido a proteínas hasta el momento de la traducción.

### Transcripción por la enzima ARN polimerasa III

La ARN polimerasa III es la mayor de todas las ARN polimerasas pues está formada por 17 subunidades. Transcribe tres tipos de genes.

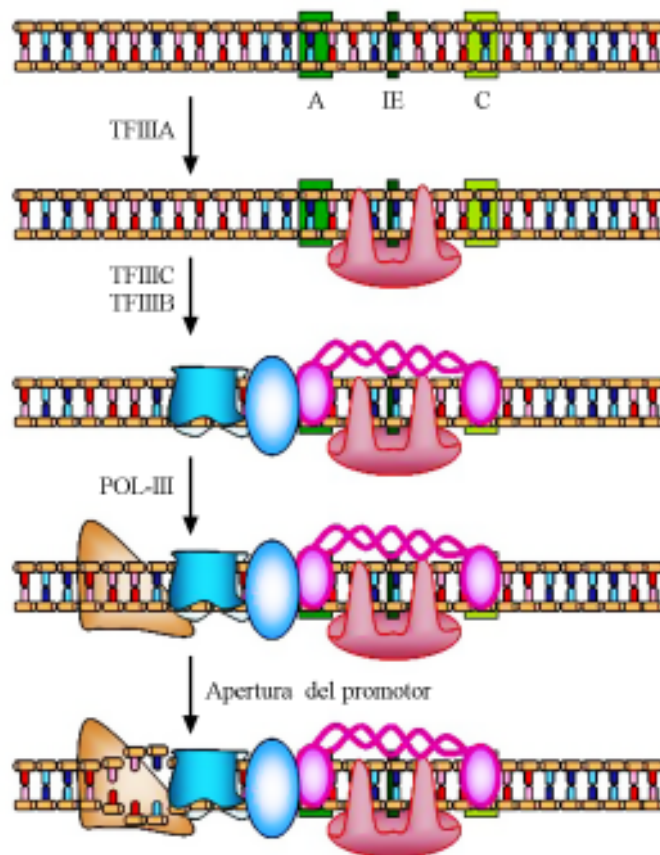


**Fig. 3.6.** Procesamiento del transcripto primario de la ARN polimerasa II. 1) Cuando la polimerización ha avanzado se produce la formación del casquete en el extremo 5'. En 2), 3) y 4) se eliminan los intrones en la medida que son transcritos. 5) Terminación de la transcripción. 6) Adición de la cola de poliadenina.

Los genes del subtipo IIIa codifican, únicamente, el ARNr de 5 S. El promotor es interno, es decir, dentro de la unidad de transcripción. Está formado por una secuencia A, un elemento intermediario IE y una secuencia C que están conservados en diferentes especies. Todos ellos constituyen la región de control interna, ICR (del inglés, *internal control region*).

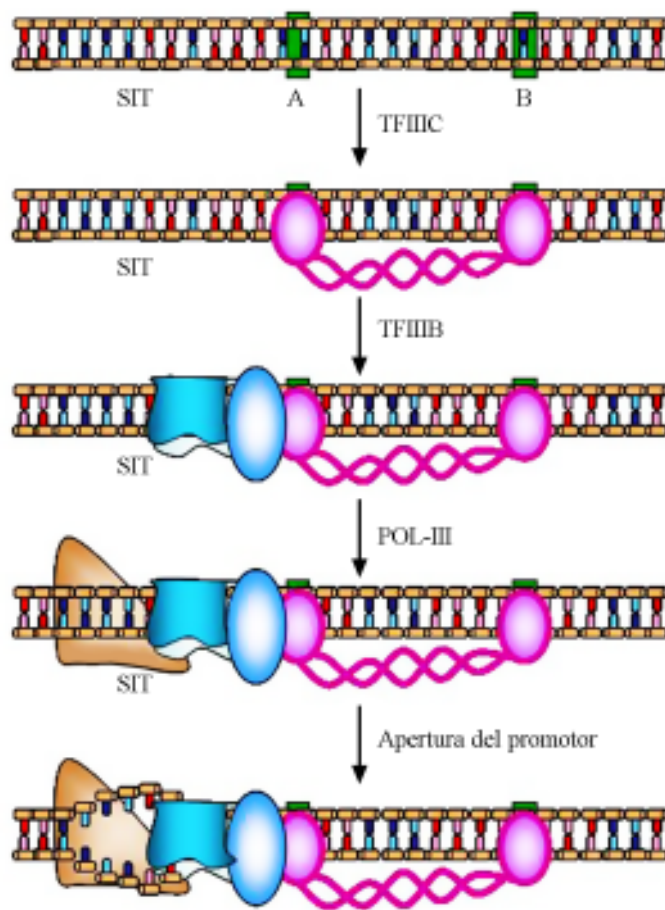
La formación del complejo de preiniciación, comienza cuando a la ICR se une el TFIIIA, una proteína con estructuras digitiformes de zinc consecutivas, que le permiten la unión al ADN. La formación del complejo TFIIIA-ICR permite la incorporación del TFIIC, que es un complejo multiproteínico. Hacia el promotor TFIIC recluta al TFIIB que está formado por la TBP y otros dos polipéptidos que permiten la incorporación al promotor de ARN polimerasa III y se da inicio a la transcripción.

La elongación es rápida y eficiente y el proceso concluye en una secuencia de timinas repetidas, sin que al parecer sea necesaria la participación de otros factores. El transcrito primario, es acortado por sus dos extremos, debido a la acción de exonucleasas, dando lugar al ARNr (ácido ribonucleico ribosomal), de 5 S maduro, que es transportado hacia el nucleolo donde participa en la biogénesis de los ribosomas. Un resumen del proceso se muestra en la figura 3.7.



**Fig. 3.7.** Iniciación de la transcripción del gen del ARNr de 5 S por la ARN polimerasa III. De arriba a abajo se representa la secuencia de incorporación de los factores de transcripción. Lo más llamativo es que las secuencias del promotor se encuentran en el interior del gen.

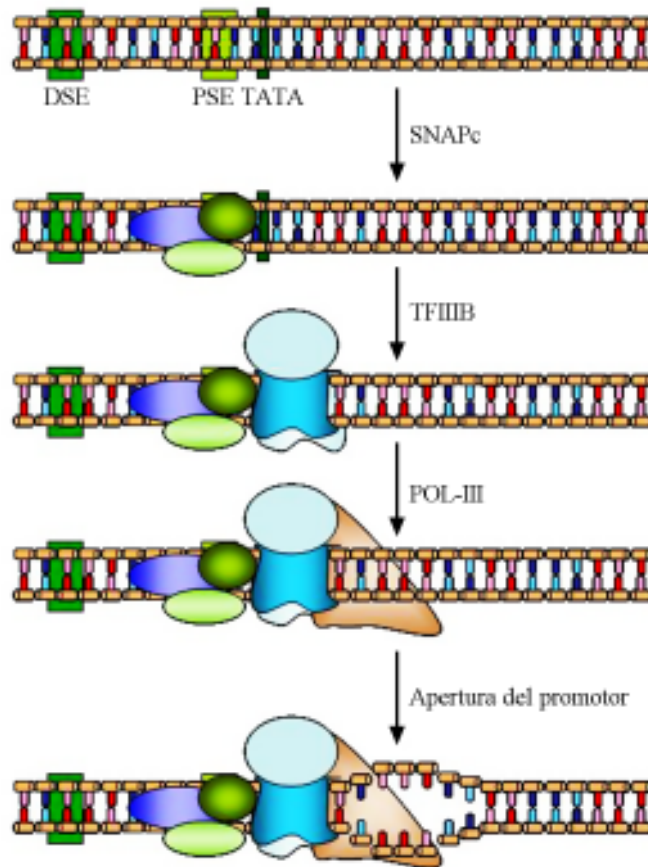
Los genes del subtipo IIIb codifican el ARNt (ácido ribonucleico de transferencia), y otros ARN pequeños. El promotor es también intragénico y está formado por dos secuencias (A y B), separadas por una distancia variable. A estas dos secuencias se une el TFIIC, un complejo formado por dos estructuras globulares unidas por una zona muy flexible, que le permite alargarse y acortarse y se ajusta a la distancia entre A y B. Este complejo recluta al TFIIB y este último a la ARN polimerasa III, que da inicio a la transcripción. La elongación ocurre sin pausas, y la terminación es igual a los genes del subtipo IIIa. Este proceso se resume en la figura 3.8.



**Fig. 3.8.** Iniciación de la transcripción de los genes de los ARNt por la ARN polimerasa III. Solo dos factores de transcripción son necesarios para la iniciación (A y B). Se representa el orden de incorporación de esos factores que permiten la unión de la polimerasa y la apertura del ADN. Observe que las secuencias del promotor están en el interior del gen.

Los genes del subtipo IIIc, codifican los ARN pequeños nucleares U6 y otros ARN pequeños, nucleares y citoplasmáticos. El promotor es extragénico y más complejo que los anteriores. Están situados adyacentes al extremo 5' del gen y consta de tres elementos: la secuencia TATA más próxima al sitio de inicio de la transcripción, después el elemento de secuencia proximal (PSE) (del inglés, *proximal sequence element*), y más alejado el elemento distal (DSE) (del inglés, *distal sequence element*). A estos dos se une el complejo proteínico activador de los ARN nucleares pequeños SNAPc (del inglés, *small nuclear ribonucleic acid [snRNA] activating protein complex*).

A continuación se une una forma especial del TFIIB, a la secuencia TATA, y trae hacia este sitio a ARN polimerasa que da comienzo a la transcripción. La elongación transcurre rápidamente, y la terminación es igual a los dos subtipos anteriores. Un resumen de estos procesos descritos se presenta en la figura 3.9.



**Fig. 3.9.** Transcripción de los genes para ARN pequeños nucleares por la ARN polimerasa III. Se representa de forma ordenada la incorporación de los factores de transcripción al promotor que es externo al gen. Para el significado de las abreviaturas consultar el texto.

## Traducción

La traducción genética es, en términos bioquímicos el proceso de síntesis de proteínas. La información genética, que tanto en el ADN como en el ARNm está en forma de secuencia de bases nitrogenadas, pasa ahora al lenguaje de la secuencia de aminoácidos, lo que da el nombre al proceso. Para poder realizar la traducción, es necesaria la existencia de un código que permita establecer la equivalencia entre la secuencia de bases del ARNm y la secuencia de aminoácidos de las proteínas, ese es el llamado código genético.

El código genético, está formado por tríos de bases nitrogenadas (llamados codones), y cada uno de estos codifica para un aminoácido específico. Cuando varios codones significan el mismo aminoácido, se dice que son sinónimos. La existencia de codones sinónimos, es un mecanismo que permite atenuar el efecto de las mutaciones. Existe un codón de iniciación (que es el AUG), y tres codones para la terminación (que son el UGA; UAG y UGG). Si en el ADN el gen es discontinuo, debido a la presencia de los intrones, en el ARNm los codones se encuentran uno a continuación del otro, sin ninguna interrupción, desde el codón de iniciación hasta el de terminación. El código genético se muestra en la figura 3.10.

La traducción ocurre en los ribosomas, que presentan dos subunidades de tamaño desigual. Para la traducción se requiere además, el concurso de proteí-

		Segunda base				
		U	C	A	G	
U	UUU Fen	UCU Ser	UAU Tir	UGU Cys	U	
	UUC Fen	UCC Ser	UAC Tir	UGC Cys	C	
	UUA Leu	UCA Ser	UAA Ter	UGA Ter	A	
	UUG Leu	UCG Ser	UAG Ter	UGG Trp	G	
C	CUU Leu	CCU Pro	CAU His	CGU Arg	U	
	CUC Leu	CCC Pro	CAC His	CGC Arg	C	
	CUA Leu	CCA Pro	CAA GIN	CGA Arg	A	
	CUG Leu	CCG Pro	CAG GIN	CGG Arg	G	
A	AUU Ile	ACU Tre	AAU AsN	AGU Ser	U	
	AUC Ile	ACC Tre	AAC AsN	AGC Ser	C	
	AUA Ile	ACA Tre	AAA Lis	AGA Arg	A	
	AUG Met	ACG Tre	AAG Lis	AGG Arg	G	
G	GUU Val	GCU Ala	GAU Asp	GGU Gli	U	
	GUC Val	GCC Ala	GAC Asp	GGC Gli	C	
	GUA Val	GCA Ala	GAA Glu	GGA Gli	A	
	GUG Val	GCG Ala	GAG Glu	GGG Gli	G	

**Fig. 3.10.** El código genético. La representación más difundida del código genético. Los aminoácidos apolares aparecen en violeta, los polares iónicos en rojo, los polares no iónicos en azul. Por sus características peculiares, la prolina y la glicina aparecen en un color diferente.

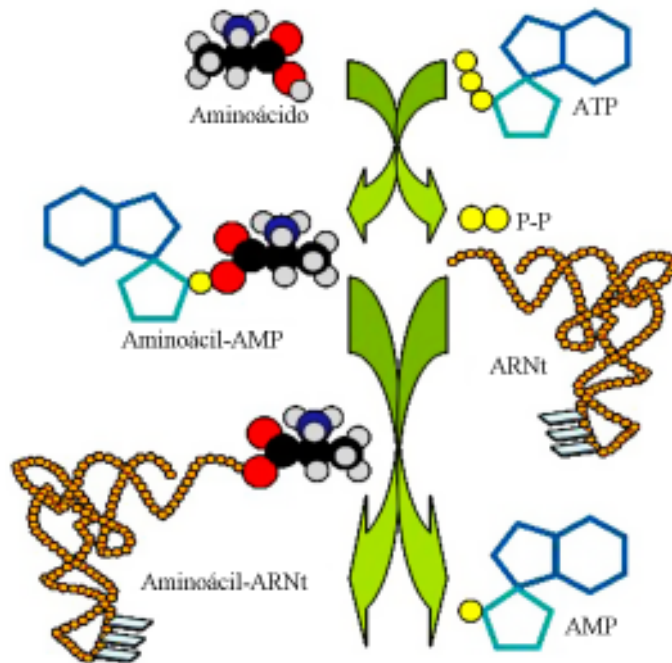


nas no ribosomales los cuales se conocen con el nombre de factores de iniciación (eIF) (del inglés, *eukaryotic initiation factor*), factores de elongación (eEF) (del inglés, *eukaryotic elongation factor*) y de factores de terminación (eRF) (del inglés, *eukaryotic releasing factor*).

Para el estudio del proceso de la traducción se muestran varias etapas que son descritas de forma breve a continuación.

### Activación de los aminoácidos

Los aminoácidos no pueden interactuar directamente con los codones del ARNm y por esto requieren de una preparación, que consiste en unirlos con ARNt específicos para cada uno de estos. Una familia de enzimas conocidas como aminoacil-ARNt-sintetasas, cataliza el proceso que se desarrolla en dos etapas. En la primera reacciona el aminoácido con el ATP formando un intermediario aminoacil-AMP, que permanece unido a la superficie de la enzima. En la segunda, el resto aminoacilo es transferido hacia el ARNt correspondiente al aminoácido. La enzima presenta un sitio de rectificación, que controla si el aminoácido ha sido unido al ARNt que le corresponde. Este es el paso más importante para garantizar la fidelidad de la traducción. La activación de los aminoácidos se resume en la figura 3.11.



**Fig. 3.11.** Activación de los aminoácidos. En la parte superior aparece la unión del aminoácido al ATP formando el aminoacil-adenilato y pirofosfato. En la parte inferior, el grupo aminoacilo es transferido al ARNt que le corresponde. Esta reacción es importante para garantizar la fidelidad de la traducción.

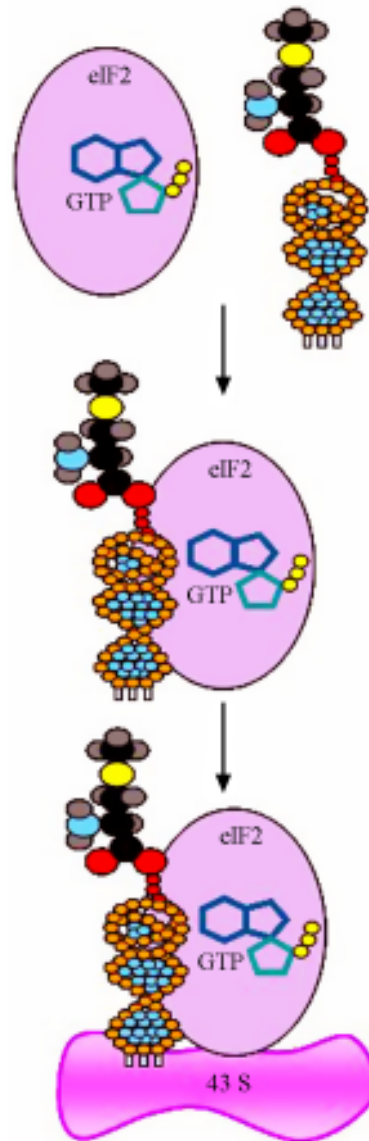
### Asociación de los aminoacil-ARNt a la subunidad menor del ribosoma

En el citoplasma los ribosomas se encuentran en un estado de equilibrio entre la forma asociada de 80 S (las dos subunidades unidas), y la disociada (las dos subunidades separadas). La iniciación se realiza sobre la unidad menor.

El primer aminoácido que se incorpora a la síntesis de las proteínas es la metionina, que posee un ARNt específico para esa función que se denomina ARNti, (i por iniciador). El metionil-ARNti (met-ARNt), se une al eIF2 que en su forma activa está unido al GTP, y forma el complejo ternario met-ARNt: eIF2: GTP. Este complejo se asocia a la subunidad menor del ribosoma junto con el eIF1A y el eIF3. Con posterioridad, se añade el eIF5, para formar en su conjunto el complejo de preiniciación de 43 S. Esta fase del proceso está representada en la figura 3.12.

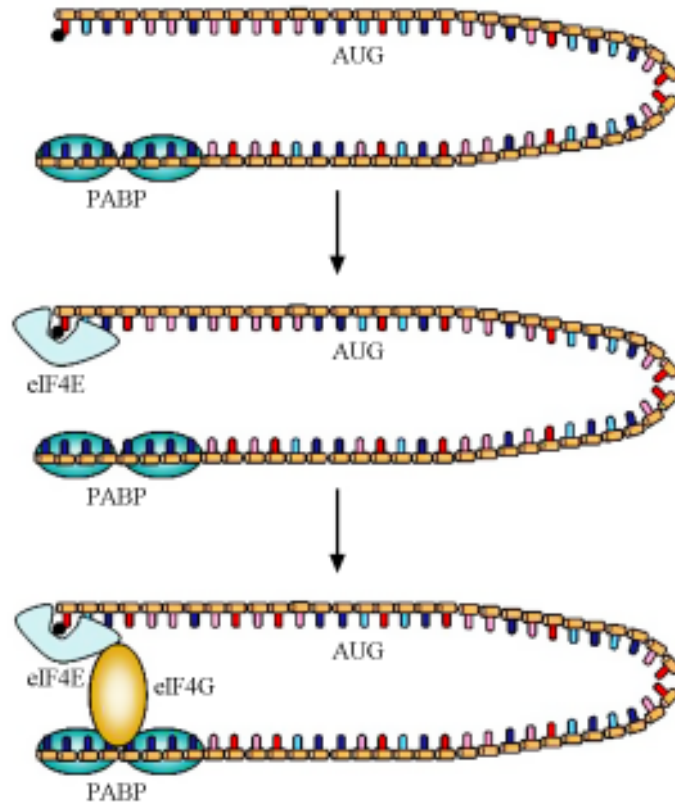
### Preparación del ARNm

Al llegar al citoplasma se encuentran unidas proteínas llamadas PAB (proteínas de unión a polyA) (del inglés, *polyA binding protein*), a la cola de poli (A). A la estructura del casquete se une el eIF4E y después, el eIF4G se une, simultáneamente, al eIF4E y a la PAB, y propicia al ARNm una estructura circular. Una vez formada la estructura circular el eIF4G recluta hacia esa zona al eIF4A, al eIF4B y al eIF4H, que poseen actividad de helicasa, se deslizan sobre el ARNm y elimina estructuras secundarias en forma de tallo y asa que se puedan encontrar en la región 5'-UTR, así elimina cualquier obs-



**Fig. 3.12.** Preparación del aminoacil-ARNt. Los aminoácidos activados son transportados hacia la subunidad menor del ribosoma por el eIF2 unido al GTP y se forma un complejo de preiniciación de 43 S.

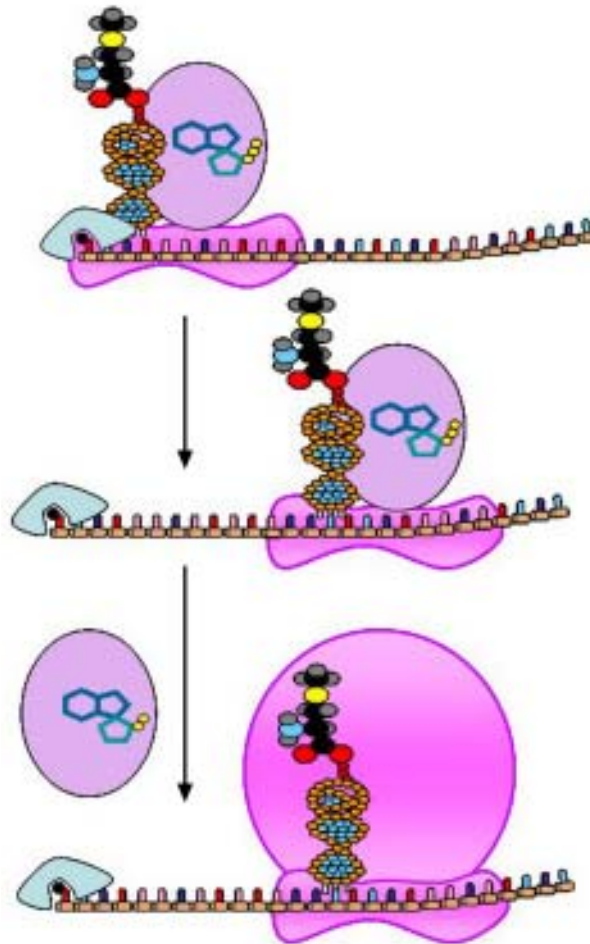
táculo para el movimiento del ribosoma. La preparación del ARNm se ilustra en la figura 3.13.



**Fig. 3.13.** Preparación del ARNm. El ARNm está unido a las PABP por la cola de poliadenina. El casquete es reconocido por el eIF4E. El eIF4G une al eIF4E con las PABP dándole al ARNm una estructura circular que es la forma como participa en la traducción.

### Iniciación de la traducción

El complejo de 43 S se asocia al extremo 5' (casquete) del ARNm y se comienza a deslizar sobre este hasta localizar la señal de iniciación que contiene, generalmente, al primer AUG. Cuando se produce la unión entre el codón de iniciación y el anticodón del met-ARN<sup>t</sup><sub>i</sub>, el eIF5 estimula al eIF2 a hidrolizar el GTP (guanosin trifosfato). El complejo eIF2: GDP (guanosin difosfato), pierde afinidad por el ribosoma y se separa dejando el met-ARN<sup>t</sup><sub>i</sub> en el sitio P. Con posterioridad, el resto de los factores abandonan el ribosoma. La unión de la subunidad mayor está mediada por el eIF5B: GTP que, cuando se produce la unión de forma correcta hidroliza el GTP y, en forma de eIF5B: GDP, abandona el ribosoma que está listo para comenzar la elongación. En la figura 3.14 se esquematiza esta fase del proceso.

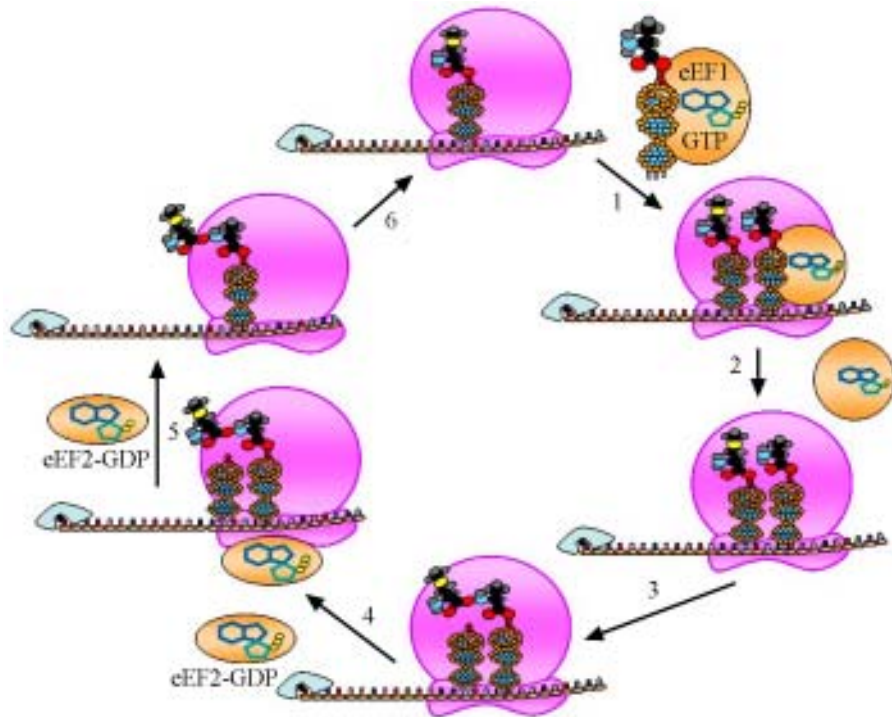


**Fig. 3.14.** Iniciación de la traducción. El complejo 43 S se asocia al extremo 5' del ARNm donde está el eIF4E y comienza a deslizarse sobre este hasta localizar el codón de iniciación. Cuando se produce un apareamiento correcto entre el codón de iniciación y el anticodón del metionil-ARNti, se origina la hidrólisis del GTP unido a eIF2 y este abandona el ribosoma dejando el metionil-ARNt en el sitio adecuado. Con posterioridad se incorpora la subunidad mayor y el ribosoma está listo para la fase de elongación. En la figura, en aras de la simplicidad, se han omitido otros factores de iniciación. Para una información más detallada consultar el texto.

### Elongación de la traducción

Al final de la iniciación, el sitio P del ribosoma está ocupado por el met-ARNti, mientras que el sitio A se encuentra desocupado. El siguiente aminoácido es traído al sitio A, en forma de un complejo ternario aminoacil-ARNt: eEF1A: GTP. Si se produce el acoplamiento adecuado entre el codón del ARNm, que

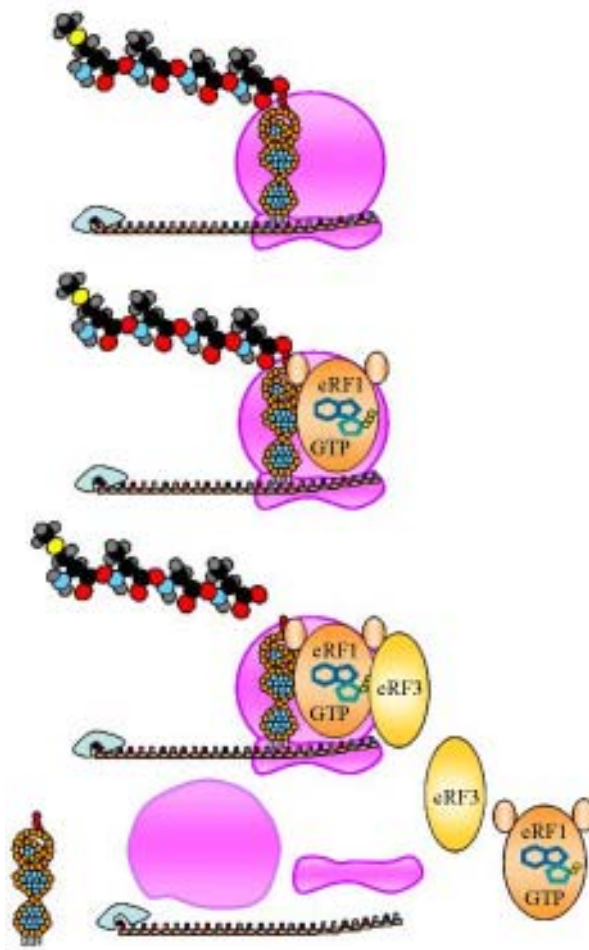
ocupa el sitio A, y el anticodón del aminoacil-ARNt entrante, el eEF1A hidroliza el GTP y en forma de eEF1A: GDP, abandona el ribosoma. El centro de peptidil-transferasa de la subunidad mayor, transfiere la metionina del met-ARNti hacia el aminoacil-ARNt, que ocupa el sitio A y se forma el enlace peptídico. Se produce el movimiento del ribosoma de manera que el ARNti pasa al sitio E, el dipeptidil-ARNt pasa el sitio P y el sitio A queda desocupado. Para este movimiento se necesita el concurso del eEF2: GTP, que mediante la hidrólisis del GTP, proporciona la energía para el movimiento, y en estado de eEF2: GDP, abandona el ribosoma. Este ciclo se repite tantas veces como aminoácidos deban ser incorporados, para la formación de la proteína que se está sintetizando. La fase de elongación se ilustra en la figura 3.15.



**Fig. 3.15.** Elongación de la traducción. 1) El aminoacil-ARNt es llevado al ribosoma por el complejo eEF1: GTP ubicándolo en el sitio A. 2) Si el apareamiento codón con anticodón es adecuado, se hidroliza el GTP y el eEF1: GDP abandona el ribosoma. 3) Se produce la formación del enlace peptídico. 4) La unión del complejo eEF2: GTP favorece el desplazamiento del ribosoma sobre el ARNm hasta el siguiente codón. 5) Al llegar el ribosoma al siguiente codón se origina la hidrólisis del GTP y el complejo eEF2: GDP abandona el ribosoma. 6) Con la salida del ARNt el ribosoma está listo para recibir un nuevo aminoácido.

### Terminación de la traducción

Cuando en el sitio A aparece un codón de terminación, no existe aminoacil-ARNt que pueda acoplarse con este sitio. Esto provoca que el ribosoma se detenga. Esta pausa permite la incorporación al sitio A del eRF1: GTP, que estimula la hidrólisis de la proteína unida al último ARNt que se incorporó al ribosoma. Entonces se incorpora el eRF3 que estimula al eRF1 a hidrolizar el GTP, y en forma de eRF1: GDP, abandona el ribosoma. Entonces se produce la disociación de las subunidades ribosomales y la liberación de la proteína recién sintetizada. Un resumen de esta etapa aparece en la figura 3.16.



**Fig. 3.16.** Terminación de la traducción. Al aparecer en el ARNm un codón de terminación, este no puede ser leído por ningún ARNt y el ribosoma se detiene. Se incorpora el eRF1: GTP que provoca la liberación de la proteína formada. La incorporación del eRF3 provoca la hidrólisis del GTP y todo el complejo sintetizador de proteínas se desarma.

## Eventos postraducción

En ocasiones las proteínas acabadas de salir del ribosoma, no muestran completa su estructura y, por tanto, no son totalmente funcionales. Entre las modificaciones más importantes que experimentan las proteínas, después de la traducción, se encuentran: eliminación de aminoácido de uno o de los dos extremos, eliminación de péptidos internos, formación de los enlaces disulfuro, modificación de aminoácidos (hidroxilación, fosforilación, etc.), adición de grupos prostéticos o coenzimas, adición de glúcidos o lípidos, etc. Por último, las proteínas contienen señales moleculares que indican el lugar, dentro o fuera de la célula, donde deben funcionar y hacia esos sitios son llevadas.

Las proteínas realizan funciones múltiples en el organismo como:

- Sirven de soporte o sostén a muchas estructuras.
- Soportan fuerzas de tensión o estiramiento.
- Participan en los mecanismos de contracción y relajación que producen al movimiento.
- Catalizan las reacciones químicas del metabolismo.
- Actúan como receptores que reciben señales internas o externas.
- Funcionan como señales que contribuyen a la regulación de diferentes procesos.
- Participan en mecanismos de defensa contra agresores externos.

Es por esto que cuando se forman las proteínas y realizan sus funciones se está expresando la información que de forma original estaba codificada en la secuencia de bases del ADN.

## Conservación de la información genética

La integridad de ninguna otra molécula es tan importante para la célula como la del ADN. Sin embargo, la molécula de ADN no es invulnerable a la acción de agentes internos o externos que lo amenazan de manera constante. Los mismos procesos donde interviene el ADN pueden ser una fuente de daños estructurales a la molécula. Moléculas que intervienen en el metabolismo celular, también pueden ocasionar esos daños. Agentes externos a la célula o al organismo, son igualmente, capaces de dañar la integridad estructural del ADN. Todos estos daños pueden, en última instancia, modificar el contenido informativo del ADN o crear obstáculos a los procesos de transmisión, expresión y conservación de la información genética.

Debido a esta importancia, a lo largo de la evolución se han creado numerosos mecanismos para garantizar esa integridad. En primer lugar está la propia estructura del ADN: el hecho de que las bases nitrogenadas, se encuentren hacia el interior de la molécula, en cuya secuencia está la información genética, proporciona un primer nivel de protección. En todos los organismos el ADN

está asociado, con proteínas que lo rodean y forman un segundo nivel de protección. En los organismos eucariontes el ADN está confinado al núcleo celular, separado del resto de la célula por la envoltura nuclear constituida por una doble membrana, lo cual hace que se origine un tercer nivel de protección. Pero, por si esto fuera poco, cuando todos estos niveles fallan y se producen daños en el ADN, todos los organismos cuentan con sistemas reparadores.

Las alteraciones más frecuentes que pueden ocurrir en el ADN son: las modificaciones de las bases y las pérdidas de bases.

En cualquiera de los dos casos, se pueden producir de forma espontánea o debido a la acción de agentes externos. También pueden ocurrir enlaces entrecruzados dentro de una hebra o entre las dos hebras por acción de agentes externos. Los daños más graves son la rotura de una o de las dos hebras, provocadas, en lo fundamental, por la acción de las radiaciones y los radicales libres.

La complejidad de estudiar el proceso de reparación es el hecho de que, prácticamente, para cada uno de los daños mencionados, existe un mecanismo de reparación particular. En los mamíferos, aun cuando poseen todas las modalidades de reparación, el mecanismo más usado es la reparación por escisión de nucleótidos, pues repara cualquier daño que provoque una alteración en la estructura tridimensional del ADN.

La importancia de este mecanismo se pone de manifiesto de manera dramática en personas que padecen *Xeroderma pigmentosum*, una enfermedad hereditaria que se caracteriza por una hipersensibilidad a la luz solar, de forma tal que la exposición de los pacientes al sol, provoca eritemas múltiples que evolucionan a quemaduras, úlceras de la piel y cicatrizaciones que provocan malformaciones. También suelen presentar alteraciones del sistema nervioso central. Pero lo más notable es el elevado riesgo de padecer cáncer de la piel, con peligro para sus vidas. Estudios realizados con cultivos de fibroblastos, de la piel de pacientes con *Xeroderma pigmentosum*, contribuyeron a dilucidar el mecanismo de reparación por escisión de nucleótidos (NER) (del inglés, *nucleotide excision repair*), y a identificar los genes cuyos productos participan en el proceso y a los cuales por razones obvias se les denominó XP.

Existen dos modalidades del mecanismo:

- **Uno que produce** la reparación de daños en cualquier sitio del genoma (denominado genoma global).
- **Otro que rectifica** los daños en la hebra del ADN que se está transcribiendo (llamado acoplado a la transcripción).

Estas dos modalidades solo se diferencian en sus etapas iniciales pues al final son iguales.

La reparación global se inicia cuando los productos de los genes XPC (asociado a HR23B: *homologue of RAD23*) y XPE (junto con DDB2: *DNA damage*



*binding protein*), reconocen la alteración estructural producida en la doble hélice por el agente dañino. Estas proteínas reclutan hacia el sitio dañado al producto del gen XPA, que permite que a este complejo se asocien los productos de los genes XPB y XPD que poseen acción de helicasa y desenrollan el ADN en la vecindad de la lesión. A las hebras simples se une RP-A lo que impide que vuelvan a unirse. El producto del gen XP-G, que tiene actividad de endonucleasa, corta la hebra dañada unos 5 nucleótidos hacia el extremo 3' de la lesión, mientras que el producto del gen XP-F, hace lo mismo unos 24 nucleótidos hacia el extremo 5'. La brecha de 29 nucleótidos que así se ha creado, es rellenada por acción de la ADN polimerasa  $\delta$ , unida al PCNA y, posteriormente, es sellada por una enzima ADN ligasa.

Un resumen del proceso se muestra en la figura 3.17.

En la reparación acoplada a la transcripción, la señal radica en la detención de la ARN polimerasa II. En ese momento actúan los productos de los genes CSA y CSB (la denominación se debe a que sus mutaciones originan el síndrome Cockaine), que desplazan a la polimerasa y reclutan los productos de los genes XPB y XPD. El resto es igual a la modalidad anterior.

Otro mecanismo que contribuye a conservar la información genética original de un organismo es el sistema de modificación-restricción.

Una vez que el ADN ha sido replicado, es metilado en bases específicas que forman parte de secuencias específicas. Este patrón de metilación es característico de cada organismo, y viene a constituir la marca de identificación del ADN propio. En esto consiste la modificación.

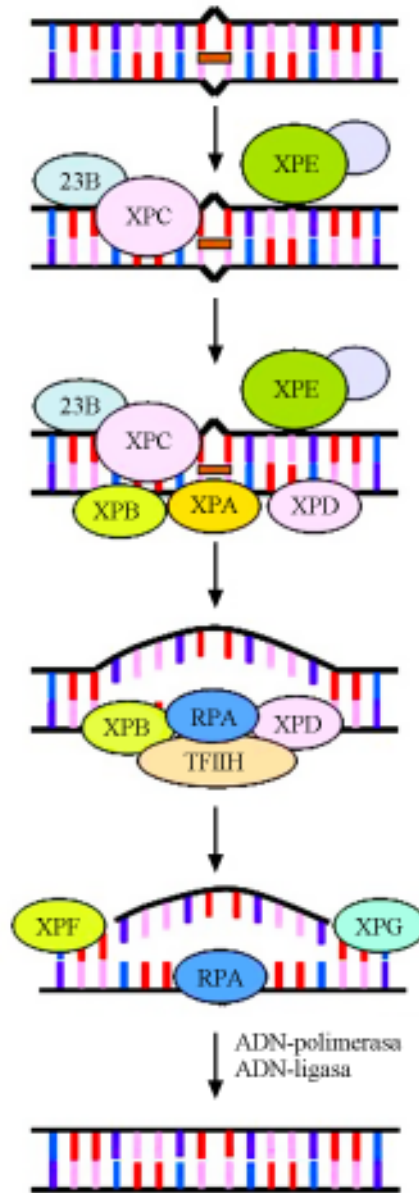
Cuando un ADN de otro organismo penetra en una célula, se buscan las secuencias específicas que deben estar metiladas y si no lo están, el ADN foráneo es hidrolizado. En esto consiste la restricción, de ahí que a las enzimas que hidrolizan el ADN de esta forma, se les llame enzimas de restricción. Así, la célula puede distinguir entre el ADN propio y el ajeno.

Las enzimas de restricción que hidrolizan el ADN en secuencias específicas, han sido un instrumento invaluable para el desarrollo de la moderna tecnología del ADN recombinante y su aplicación práctica, la ingeniería genética.

## Mutaciones

Cuando no ocurre una reparación correcta de cualquier daño al ADN, aparecen las mutaciones. Estas son alteraciones permanentes que se producen en el ADN, y que son transmitidas de generación en generación. Pueden ser espontáneas, si surgen como consecuencias de errores en los procesos relacionados con el ADN o inducidas, si son productos de agentes externos. Los agentes externos más frecuentes son:

- Análogos de bases.
- Mutágenos químicos.
- Radiaciones.



**Fig. 3.17.** Reparación por escisión de nucleótidos. El daño al ADN es reconocido por XPE, XPC y otras proteínas que reclutan a las helicasas XPB y XPD que desenrollan el ADN. Las endonucleasas XPF y XPG cortan el ADN a ambos lados de la lesión y la brecha es llenada por la ADN polimerasa y sellada por la ADN ligasa.

Los análogos de bases son sustancias similares a las bases nitrogenadas, capaces de formar nucleótidos, que son incorporados al ADN durante el proceso de replicación. Estos análogos tienen formas tautoméricas, que en una de ellas se aparean con una base y en la otra se aparean con otra. Un ejemplo típico es el bromouracilo que es un análogo de la timina y, por lo tanto, se aparea con la adenina en su forma ceto, pero en su forma enol lo hace con la guanina, por lo que en el siguiente ciclo replicativo aparecerá un par GC, donde había un par AT.

Un mutágeno químico, es una sustancia que reacciona con cualquiera de las bases del ADN y la modifica, de forma que cambia su patrón de apareamiento. Entre estos se encuentra el ácido nitroso, que transforma los grupos aminos en cetónicos convirtiendo la citosina (que forma par con la guanina), en uracilo (que forma par con la adenina). Otro agente de este tipo es el sulfonato de etilmetano que produce la alquilación de la guanina con la labilización del enlace N-glicosídico, que al romperse forma un sitioapurínico que, al no ser reparado en el próximo ciclo replicativo, puede ocurrir la incorporación de cualquiera de las cuatro bases.

La luz ultravioleta, los rayos gamma y los rayos X son poderosos agentes mutagénicos, que pueden producir, tanto alteraciones de las bases nitrogenadas, como las rupturas de una o las dos hebras del ADN. Un efecto similar a las radiaciones tienen las llamadas especies reactivas del oxígeno.

## Consecuencias de las mutaciones

Las consecuencias de las mutaciones sobre la estructura del ADN dependen en gran medida del agente causal. Sin embargo, los efectos de esas mutaciones se miden por las alteraciones que pueden aparecer en el producto génico primario, es decir, en las proteínas.

- Por su extensión, las mutaciones se clasifican en cromosómicas y génicas:
- Cromosómicas: afectan grandes sectores del ADN y se hacen visibles al microscopio óptico. Entre estas mutaciones aparecen los borramientos (mal llamados deleciones), las inserciones, las translocaciones, etc., que son estudiadas con más detenimiento en el capítulo 7 de citogenética.
  - Génicas: afectan pequeños sectores del gen y se pueden producir por cambios, adiciones o sustracciones de bases. El efecto de estas mutaciones sobre el producto génico está en dependencia del tipo y de la localización. Por ejemplo, si las mutaciones se producen en la zona de regulación del gen (el promotor), se altera la cantidad de proteínas que se producen, aumentando o disminuyendo, aunque este último caso es el más frecuente. Si se produce en la zona de codificación del gen, se altera la actividad de la proteína, siendo la disminución lo más frecuente.

Los cambios de bases no siempre producen cambios en los aminoácidos de las proteínas debido al carácter redundante del código genético (mutaciones silentes) y en ocasiones se producen mutaciones neutras, pues se cambia un aminoácido por otro del mismo tipo. Cuando se cambia un aminoácido por otro diferente en polaridad o tamaño se puede afectar la actividad de la proteína, como es el caso de la sickleemia, la cual surge como consecuencia del cambio de glutámico (aminoácido polar iónico), por valina (aminoácido apolar), en la posición 6 de la cadena  $\beta$  de la hemoglobina.

La adición o sustracción de bases, provoca grandes cambios en la proteína pues, los codones del ARNm se encuentran uno a continuación del otro y por lo tanto la adición (o sustracción) de una base, modifica el marco de lectura a partir de ese punto.

Un tipo particular de mutaciones por cambio de una base, es el que ocurre en los codones de terminación. Pueden darse dos situaciones. Si un codón de lectura se transforma en un codón de terminación la cadena polipeptídica termina abruptamente. Por el contrario, si un codón de terminación se convierte en un codón de lectura, la proteína tiene un exceso de aminoácidos como ocurre con la hemoglobina de *Constant Spring*.

Cuando las mutaciones se producen en las zonas críticas de los intrones, pueden dar lugar a proteínas totalmente diferentes e inservibles, que la célula degrada rápidamente dando lugar a una deficiencia cuantitativa.

## Reordenamiento de la información genética

Todos los sistemas informáticos en algún momento deben ser reordenados, para facilitar su funcionamiento. Esto sucede de igual forma con la información genética. El fundamento molecular de este reordenamiento es el proceso de recombinación genética, que consiste en el intercambio de grandes segmentos de ADN entre dos moléculas. Los mecanismos moleculares de este proceso en las células eucariontes no está totalmente aclarado, pero su existencia no se discute.

La observación en el microscopio óptico de la recombinación genética se ha realizado durante los estudios de la meiosis. Esta, es un proceso que ocurre durante la maduración de las células germinales en los organismos superiores, que finalmente, da origen a los gametos. El proceso consta de dos divisiones celulares sucesivas sin que medie entre estas la replicación del ADN. Durante la profase de la primera división, los cromosomas homólogos (el de origen materno y el de origen paterno), se aparean (sinapsis) y se establecen entre ellos vínculos visibles al microscopio, que se denominan entrecruzamientos (*crossing over*). Durante esta etapa se produce el intercambio de segmentos grandes de las moléculas de ADN, que forman cada una de las cromátidas de los cromosomas homólogos. En la metafase, los cromosomas se colocan en la pla-

ca ecuatorial, pero en la anafase se produce la migración hacia los polos de cromosomas enteros y no de las cromátidas como ocurría en la mitosis. En la telofase, las células son reconstruidas al igual que en la mitosis. La segunda división ocurre de inmediato sin producirse la replicación del ADN, y transcurre de forma similar a la mitosis. Los cromosomas (que ahora son la mitad del número original), se disponen en la placa ecuatorial y en la anafase las cromátidas se separan, y una por cada cromosoma se dirige a los polos celulares, que en la telofase sirven para la organización de las células hijas. De esta forma, la información genética que estaba cuadruplicada al inicio de la primera división ha sido dividida en cuatro células, cada una de las cuales contiene solo una copia de la información genética de la especie. Cuando en la fecundación se unen el gameto masculino y el femenino, se restituye el carácter duplicado de la información que caracteriza a todas las células somáticas superiores (ver capítulo 4).

Estos son los procesos básicos de tratamiento de la información genética en los organismos. Es el único tipo de información que se transmite, equitativamente, entre los antecesores y los sucesores. Sin embargo, en los organismos pluricelulares es necesario coordinar las acciones de billones de células, de manera que el organismo funcione como un todo único y armónico. En esos organismos se crean flujos de información molecular, que permiten su coordinación y que, en última instancia, tienen su origen en la información genética.

## Comunicación intercelular

Los organismos pluricelulares están dotados de mecanismos que les permiten coordinar las acciones de todas sus células, de forma tal que el organismo funcione como un todo único y armónico. El fundamento de todo este mecanismo es el fenómeno de la comunicación intercelular, es decir, el flujo de información que existe entre las diferentes células y tejidos. En última instancia toda esa información, está contenida como posibilidad en el material genético, pero se torna realidad al expresarse esa información y dirigir la síntesis de moléculas específicas que funcionan en esos mecanismos. Una vez expresada la información genética, se establecen entre las células flujos de información molecular, cuya tarea fundamental es la de coordinar las funciones de todas las células, para conseguir el funcionamiento armónico del organismo.

Los flujos de información molecular, presentan un conjunto de características generales que se pueden resumir en las siguientes:

- Están determinados genéticamente, por lo tanto los principales componentes moleculares implicados en estos son las proteínas, entre las que se destacan, fundamentalmente, las enzimas aun cuando pueden existir proteínas no enzimáticas.
- Estas enzimas provocan la modificación covalente de sustratos proteínicos, de tal manera que muchos de los componentes del flujo existen en dos esta-

- dos, uno modificado y otro no modificado. Aun cuando existen varios sistemas de modificación el más empleado es el de fosforilación y desfosforilación.
- El tránsito de la información se controla por un mecanismo muy simple, pues una de las formas (la fosforilada), permite el paso de la información, mientras que la otra (la no fosforilada), lo interrumpe. Por lo tanto la fuerza que impulsa el flujo es la diferencia de potencial químico y eso hace que se trate de un fenómeno de transducción.
  - Los flujos de información suelen ser redundantes, es decir, que varios flujos pueden tener iguales efectos. Por otra parte también existen mecanismos internos para desconectarse, rápidamente, y evitar la permanencia de los efectos por tiempos prolongados.

De manera básica la comunicación intercelular consta de tres componentes esenciales: una célula que emite una señal, el medio de propagación de la señal, y otra célula que capta la señal y elabora una respuesta.

Para que el ciclo de comunicación quede, totalmente establecido la respuesta debe modificar la señal y volver todo al estado anterior. En este campo la señal es el portador material de información. En la información molecular, las señales son moléculas, independientemente, de su naturaleza química. De este modo, son señales las hormonas, los neurotransmisores, las citoquinas, las prostaglandinas, etc. Como consecuencia de cambios en el entorno o debido a su propia actividad, las células emiten estas señales hacia el espacio extracelular; algunas actúan de forma local, mientras que otras alcanzan el torrente sanguíneo y pueden actuar a larga distancia. Se puede intentar una clasificación en tres grupos principales de los sistemas de señales, teniendo en cuenta su radio de acción:

- Sistemas de señales generales: son aquellas que actúan prácticamente, en todo el organismo y estarían representadas por las señales del sistema nervioso, el sistema endocrino y el sistema inmunológico.
- Sistemas de señales particulares: son las señales que tienen un radio de acción más limitado y por lo general coordinan la actividad de órganos y sistemas particulares, como las señales del sistema cardiovascular, el digestivo, etcétera.
- Sistemas de señales locales: son las señales que controlan la actividad de células, que por lo general están cercanas y que para alcanzarlas no necesitan llegar a la sangre, como son las prostaglandinas, los leucotrienos y los tromboxanos. La emisión de cada una de estas señales tiene un carácter específico, pues cada célula tiene que emitir la señal que se corresponda con el estímulo recibido, de manera que esas moléculas sean verdaderas portadoras de información.

La captación de esas señales también tiene un carácter específico. Todas las células poseen proteínas que actúan como receptores de señales; pero cada

tipo celular solo posee una dotación de receptores, lo cual le permite responder a unas señales, pero a otras no. Los receptores pueden estar localizados en la membrana plasmática, o en el interior de la célula. En este último caso, se pueden localizar en el citosol, en los organitos citoplasmáticos o en el núcleo. La localización del receptor se corresponde con las propiedades físico-químicas de la señal. Cuando por su naturaleza química, la señal no puede penetrar a la célula, el receptor se encuentra en la membrana, mientras que las que pueden entrar libremente, encuentran su receptor en el interior.

Los receptores de la membrana constan al menos de tres dominios:

- Un dominio extracelular, que es el que posee el sitio de reconocimiento para la señal.
- Un dominio transmembranal, que conecta la parte externa con la interna.
- Un dominio intracelular, cuya función es comunicar al interior de la célula la presencia de la señal.

En cada tipo de receptor estos dominios tienen estructuras diferentes y funciones diferentes en el dominio intracelular.

De acuerdo con el mecanismo por el cual se produce la transducción de la señal hacia el interior de la célula, los receptores pueden clasificarse en:

- Receptores que son canales iónicos: en la misma estructura se encuentra la zona receptora y el canal iónico, y la unión de la señal modifica el estado del canal (abierto o cerrado), y modifica el flujo de iones a través de la membrana, lo cual tiene una gran importancia para el funcionamiento celular especialmente, en los mecanismos de excitación y secreción.
- Receptores que producen la endocitosis de la señal: en este caso la señal pasa hacia el interior de la célula, para realizar sus funciones, pero para esto requiere del concurso de un receptor específico en la membrana celular.
- Receptores acoplados a proteínas G: las proteínas G reciben ese nombre porque se unen a nucleótidos de guanina. Cuando están unidas al GDP (guanosin difosfato) no transmiten información, lo que sí hacen cuando están unidas al GTP (guanosin trifosfato). En estado no excitado estas proteínas están unidas al GDP. Cuando la señal se une al receptor, este actúa sobre la proteína G y provoca el cambio de GDP por GTP, con lo cual produce su activación. La proteína G activada, actúa sobre proteínas celulares y modifica su actividad, transmitiendo la información recibida por el receptor.
- Receptores con actividad enzimática en el dominio intracelular: como su nombre lo indica, estos receptores tienen alguna actividad enzimática específica en su dominio intracelular. Cuando la señal se une al receptor, se produce una activación de la parte enzimática que cataliza determinada reacción. Se han descrito receptores: con actividad de *tirosil protein kinasa* (transfieren un grupo fosforilo del ATP hacia residuos de tirosina, que forman parte de proteínas), con actividad de *seril (o treonil) protein kinasas* (estas transfieren

el fosforilo hacia residuos de serina o treonina), con actividad de guanilato ciclasa (convierten el GTP en GMPc -guanosin monofosfato- cíclico), con actividad de fosfotirosil *protein* fosfatasas (hidrolizan la fosfotirosina de algunas proteínas). En todos los casos se producen modificaciones de la actividad de proteínas intracelulares en consonancia con la información recibida por el receptor.

- Receptores asociados a enzimas: a diferencia de los anteriores, estos receptores no poseen una actividad enzimática intrínseca, sino que la unión de la señal produce el reclutamiento de determinadas enzimas hacia el receptor. Esta unión provoca la activación de la enzima que a su vez modifica la actividad de otras proteínas intracelulares.
- Receptores intracelulares: los receptores intracelulares se pueden localizar en distintos compartimentos. Los que se encuentran en el retículo endoplásmico son por lo general canales iónicos, especialmente para el calcio. Los que están en el citosol o en el núcleo, suelen ser factores de transcripción genicoespecíficos, que una vez unida la señal actúan sobre el ADN, modificando el estado de transcripción de los genes.

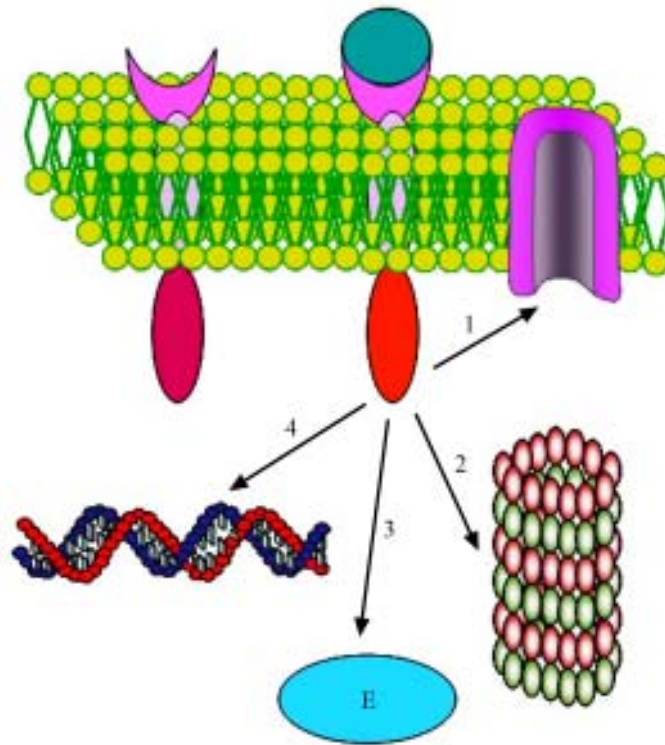
La unión de la señal al receptor promueve un proceso de transducción de la señal que puede provocar, entre otros, los efectos siguientes:

- Se modifica la intensidad del paso de iones y nutrientes, a través de la membrana plasmática.
- Se modifica la actividad de enzimas específicas, que a su vez modifican la intensidad de las vías metabólicas donde estas participan.
- Se produce la remodelación del citoesqueleto.
- Se modifica el estado de transcripción de genes específicos.

Para lograr estos efectos es necesario el concurso de numerosas proteínas, muchas de estas enzimas, son capaces de propagar la información recibida por el receptor hacia el efector final. Un esquema de los efectos de la unión de la señal al receptor se muestra en la figura 3.18.

Procesos tan vitales como la proliferación y diferenciación celulares, el control de la glucemia, el control del crecimiento y desarrollo del organismo, el desarrollo sexual y la respuesta inmunológica, entre otros, pueden funcionar de forma eficiente gracias a la comunicación intercelular que permite coordinar las acciones de numerosas células, para elaborar la respuesta adecuada y oportuna al estímulo recibido. Por otra parte, numerosas son las enfermedades que tienen su origen en trastornos en la comunicación intercelular, bien por la ausencia de la señal, bien por deficiencias en el receptor, bien por alteraciones en las proteínas transductoras que propagan la señal hacia el efector final. La diabetes mellitus, la hipercolesterolemia familiar y el cáncer son ejemplos de cada una de estas categorías.





**Fig. 3.18.** Efectos de la unión de la señal al receptor. Varios mecanismos se ponen en marcha inmediatamente después de la unión de la señal al receptor. Estos mecanismos conducen a la (1) modificación de la permeabilidad de la membrana a iones y nutrientes, (2) reestructuración del citoesqueleto, (3) cambios en la actividad de enzimas o proteínas específicas y (4) alteraciones en la expresión de genes específicos.

## Resumen

La expresión, conservación y reordenamiento de la información genética, son procesos indispensables para el mantenimiento de la vida. La información genética se convierte en algo inerte, si no se expresa en el momento y en el lugar adecuado. La formación de proteínas que desarrollan numerosas e importantes funciones en el organismo, es la forma fundamental de expresión de los genes. Pero tanto la actividad propia del material genético, como la acción de agentes externos, provocan daños en el ADN. Las células han adquirido diversos mecanismos que permiten la reparación de los daños. De no ser así se producen mutaciones que en muchos casos pueden ser la causa de enfermedades. La recombinación permite, el reordenamiento e intercambio de información genética entre cromosomas y es la base fundamental de la biodiversidad.

Los mecanismos de comunicación intercelular en los organismos pluricelulares, garantizan generar flujos de información que coordinan las acciones de células o grupos de células, en la realización de funciones específicas. Alteraciones de estos mecanismos son causa de enfermedades frecuentes.

## Bibliografía

- Asano, K. y M.S. Sachs (2007): Translation factor control of ribosome conformation during start codon selection. *Genes Dev.*, 21: 1280-1287.
- Besse, F. y A. Ephrussi (2008): Translational control of localized mRNAs: restricting protein synthesis in space and time. *Nature Rev Mol Cell Biol.*, 9: 971-980.
- Bhaumik, S.R. y S. Malik (2008): Diverse Regulatory Mechanisms of Eukaryotic Transcriptional Activation by the Proteasome Complex. *Crit Rev Biochem Mol Biol.*, 43:419–433.
- Cowling, V.H. (2010): Regulation of mRNA cap methylation. *Biochem. J.*, 425: 295–302.
- Cramer, P (2004): RNA polymerase II structure: from core to functional complexes. *Curr Opin Genet Develop.*, 14:218–226.
- Dieci, G., Fiorino G., Castelnuovo, M., Teichmann, M., y A. Pagano (2007): The expanding RNA polymerase III transcriptome. *Trends in Genet.*, 23: 614-622.
- Gebauer, F. y M.W. Hentze (2004): Molecular Mechanisms of Translational Control. *Nature Rev Mol Cell Biol.*, 5: 827-835.
- Kapp, L.D. y J.R. Lorsch (2004): The Molecular Mechanics of Eukaryotic Translation. *Annu. Rev Biochem.*, 73:657–704.
- Li, X. y J.L. Manley (2006): Cotranscriptional processes and their influence on genome stability. *Genes Dev.*, 20: 1838-1847
- Maquat, L.E. Tarn, W-Y. y O. Isken (2010): The Pioneer Round of Translation: Features and Functions. *Cell.*, 142: 368-374.
- Polacek, P. y A.S. Mankin (2005): The Ribosomal Peptidyl Transferase Center: Structure, Function, Evolution, Inhibition. *Crit Rev Biochem Mol Biol.*, 40:285–311.
- Proud, C.G. (2007): Signalling to translation: how signal transduction pathways control the protein synthetic machinery. *Biochem J.*, 403: 217–234.
- Richard, P. y J.L. Manley (2009): Transcription termination by nuclear RNA polymerases. *Genes Dev.*, 23: 1247-1269.
- Rodnina, M.V. y W. Wintermeyer (2009): Recent mechanistic insights into eukaryotic ribosomes. *Curr Opin Cell Biol.*, 21:435–443.
- Scheper, G.C., van der Knaap, M. S. y C.G. Proud (2007): Translation matters: protein synthesis defects in inherited disease. *Nature Rev Genet.*, 8: 711-723.
- Sikorski, T. W. y S. Buratowski (2009): The basal initiation machinery: beyond the general transcription factors. *Curr Opin Cell Biol.*, 21:344–351.
- Steitz, T. A. (2008): A structural understanding of the dynamic ribosome machine. *Nature Rev Mol Cell Biol.*, 9: 242-253.
- Svejstrup, J. Q. (2007): Elongator complex: how many roles does it play? *Curr Opin Cell Biol.*, 19:331–336.
- Thomas, M.C. y Ch-M. Chiang (2006): The General Transcription Machinery and General Cofactors. *Crit Rev Biochem Mol Biol.*, 41:105–178.
- Van Der Kelen, K., Beyaert, R., Inzé, D. y L. De Veylder (2009): Translational control of eukaryotic gene expression. *Crit Rev Biochem Mol Biol.*, 44(4): 143–168.
- Venters, B. J. y B.F. Pugh (2009): How eukaryotic genes are transcribed. *Crit Rev Biochem Mol Biol.*, 44(2–3):117–141.

## Capítulo 4 **FENÓMENOS MOLECULARES Y CELULARES DESDE MEIOSIS HASTA LA FORMACIÓN DEL BLASTOCISTO**

*Araceli Lantigua Cruz*

La meiosis es un tipo especial de división celular propia de las células germinales.

Con esta división celular, se generan los gametos que son células altamente especializadas, a partir de cuya unión comienza el desarrollo de una nueva vida.

Es incalculable el número de procesos moleculares que ocurren en este fenómeno tan especial de la vida. Durante la meiosis pueden ocurrir muchos errores, algunos de los cuales se expresan por fallos en la fecundación, abortos espontáneos, defectos congénitos incompatibles con la vida, los que se pueden identificar como fenómenos de selección natural, que escapan de los mecanismos genéticos de reparación de los múltiples errores, que en este delicado proceso pueden ocurrir.

Pero también la meiosis es un proceso biológico a partir del cual se garantiza una gran variabilidad de cualidades, en los múltiples caracteres que son generados por el genoma de las especies de reproducción sexual y que, junto a las mutaciones, permiten identificar y diferenciar a los individuos interespecies en los que, por supuesto, está incluido el ser humano.

Este capítulo está dirigido a enfatizar, en los mecanismos biológicos comunes que ocurren en la meiosis, en el proceso de obtención de gametos y en las particularidades que presenta la gametogénesis del hombre y de la mujer, y cuyas características explican, un grupo de defectos de origen genético.

También se tratan los procesos biológicos, que median entre la fecundación y la formación del blastocisto, necesarios para la comprensión de fenómenos involucrados en la causa de enfermedades o defectos congénitos, que son expuestos en el presente texto.

## Meiosis

En esta división celular, las células diploides de la línea germinal producen células denominadas gametos, los que se caracterizan por tener un número haploide de cromosomas.

¿Cómo se originan esas células de la línea germinal en el humano?

Durante la formación del embrión, en la segunda semana de desarrollo y procedentes del ectodermo primario, las células germinales migran hacia la pared del saco vitelino y reciben el nombre de células germinales primordiales en esta etapa. Esta línea celular (línea germinal), permanece protegida en este sitio hasta la cuarta o sexta semana en que migran hacia la pared posterior del embrión, donde continúan multiplicándose, por mitosis sucesivas y forman las crestas genitales que representan las gónadas primitivas. Estas gónadas primitivas se desarrollan en ovarios o testículos en dependencia de la presencia de los cromosomas X (XX), o de un cromosoma X y un Y (XY) (ver capítulo 9).

Cada célula germinal humana que dará inicio a la meiosis, presenta un número diploide de 46 cromosomas equivalentes a 23 pares. En este proceso de división celular, ocurren una serie de eventos macromoleculares, que garantizan la separación de cada par cromosómico y que termina dando origen a células hijas que contienen en sus núcleos 23 representantes de cada par cromosómico o número haploide de cromosomas y que reciben el nombre de gametos, óvulos o gametos femeninos y espermatozoides o gametos masculinos.

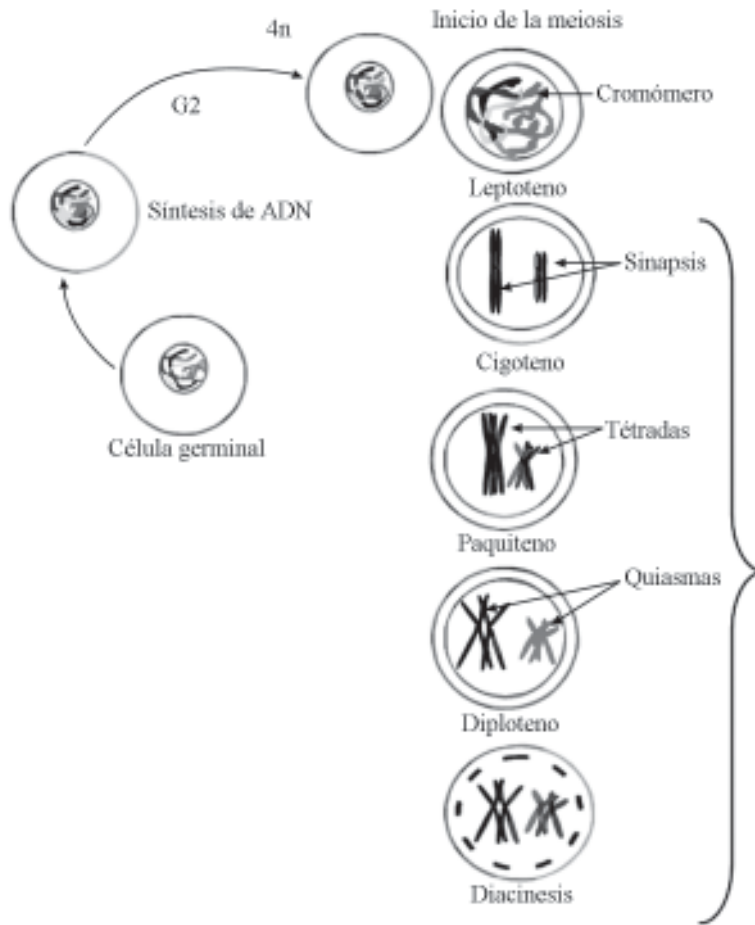
La meiosis consta entonces de dos divisiones consecutivas, denominadas meiosis I y meiosis II, cada una de estas transcurre como un proceso continuo que, para su mejor comprensión se ha dividido como en la mitosis en: profase, metafase, anafase y telofase (Figs. 4.1 y 4.2).

### Meiosis I

Comienza después que la célula germinal ha llegado a la fase G2 de su ciclo celular, luego de la síntesis del ADN. Esto significa que cada molécula cromosómica de ADN está duplicada y unida por el centrómero. En este momento del inicio de la meiosis la información genética en el núcleo celular es igual a  $4n$ . La figura 4.1, permite comprender mejor la explicación.

#### Profase I

La profase de la meiosis I, es uno de los eventos más importantes de la meiosis como se explica en el capítulo 3, en el acápite sobre reordenamiento de la información genética.



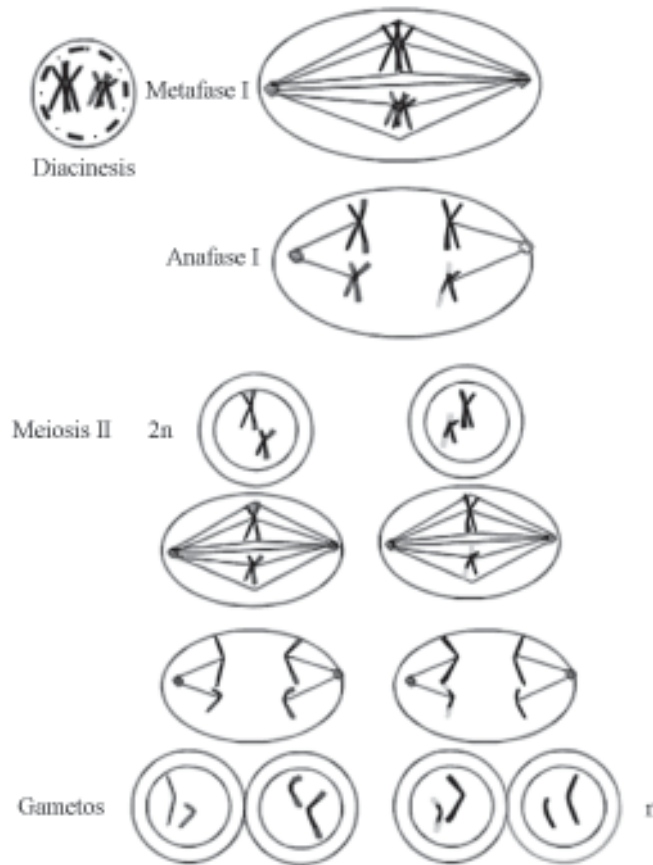
**Fig. 4.1.** Esquema de los eventos que ocurren en la meiosis representados solo en dos pares de cromosomas. Profase I.

Durante esta fase, los cromosomas sufren un proceso de condensación progresiva y se describen cinco subfases denominadas: leptoteno, cigoteno, paquiteno, diploteno y diacinesis.

Como en cada una de estas fases ocurren fenómenos de importancia genética, es necesaria la descripción de los elementos más significativos.

*Leptoteno:* es el inicio de la profase I, lo más significativo que aquí ocurre es el comienzo de la condensación de los cromosomas que permiten la observación de zonas más gruesas del ADN denominadas cromómeros, que poseen un patrón característico para cada par cromosómico.

*Cigoteno:* los cromosomas homólogos comienzan a acomodarse por parejas a lo largo de toda su extensión; a este fenómeno se le denomina sinapsis y es



**Fig. 4.2.** De la diacinesis de la meiosis I hasta la formación de los gametos. Telofase I

muy preciso, de modo que las secuencias de ADN contactan punto a punto a lo largo de la extensión de las parejas de cromosomas homólogos. Al microscopio electrónico se observa, que gran parte de esta unión está favorecida, por lo que se ha denominado, complejo sinaptonémico, que es una estructura formada por proteínas involucradas en el entrecruzamiento del ADN, y que son esenciales para los eventos de recombinación que se estudian en el capítulo 13.

*Paquiteno:* en esta subfase la sinapsis es completa, los cromosomas están mucho más condensados y es posible visualizar sus cromátidas, por lo que en este estado se les denomina tétrada, y ya ha ocurrido el entrecruzamiento y la recombinación de zonas del ADN como consecuencia de este.

*Diploteno:* el complejo sinaptonémico ha desaparecido; sin embargo, los cromosomas homólogos se mantienen unidos por unas estructuras denomina-

das quiasmas, que garantizan que la pareja de cromosomas homólogos se mantenga unida. Estos quiasmas parecen ser la evidencia citológica de puntos de intercambio entre las moléculas de ADN, de las cromátidas de la pareja de cromosomas homólogos. La observación de los quiasmas en la espermatogénesis, sugiere que hay varios quiasmas por parejas de cromosomas homólogos y este fenómeno tiene un importante papel en la separación precisa de ambos homólogos (disyunción). El fallo en la formación de quiasmas, predispone a la no disyunción. Los cromosomas X y Y hacen sinapsis en el extremo de sus brazos cortos (región pseudoautosómica), en esa extensión se produce entrecruzamiento y se visualizan quiasmas, (ver capítulo 9).

*Diacinesis:* en esta etapa, la pareja de cromosomas homólogos unidas por los quiasmas, alcanzan su máxima condensación, y de esta forma se localizarán en el plano ecuatorial, al iniciarse la metafase I.

### Metafase I

Comienza con la desaparición de la envoltura nuclear y la formación del huso acromático, en tanto que las parejas de cromosomas homólogos se sitúan alineadas en el plano ecuatorial y los microtúbulos del huso alcanzan a las estructuras proteínicas (cinetocoro), situadas en los centrómeros, de cada cromosoma homólogo y, de esta forma, comienzan la separación de las parejas de cromosomas homólogos.

### Anafase I

Se extiende desde la separación de cada cromosoma homólogo, hasta el comienzo de la telofase. Lo más significativo de esta fase de la meiosis es que, al separarse los cromosomas homólogos, se reduce el número de cromosomas a la mitad; sin embargo, aún la información genética se encuentra doble ( $2n$ ), ya que cada cromosoma homólogo mantiene sus cromátidas hermanas.

### Telofase I

Como en la mitosis, los cromosomas comienzan a descondensarse, se reorganiza la membrana nuclear y el citoplasma se separa para dar lugar a dos células hijas.

Cuando ha terminado la meiosis I, aún las células resultantes no son gametos maduros ya que la información genética, se encuentra doble ( $2n$ ). Es a partir de este final de la meiosis I, y sin nueva síntesis de ADN, que comienza la meiosis II.

## Meiosis II

Transcurre como una mitosis común, su diferencia está en el número de cromosomas, ya que en la meiosis II aparecen, en lugar de 46 cromosomas, 23 con sus cromátidas hermanas.

Al finalizar la meiosis II iniciada en las dos células resultantes de la meiosis I, se obtienen cuatro gametos. Cada uno tiene 23 cromosomas con solo una cromátida. Una característica importante de la meiosis II, es la distribución azarosa de cada uno de los 23 cromosomas, una vez ubicados en el plano ecuatorial de la metafase II.

La formación de gametos se desarrolla de manera diferente en el hombre y en la mujer.

## Espermatogénesis

La espermatogénesis, nombre que recibe la meiosis en el hombre, comienza en la pubertad cuando las células testiculares de Leydig segregan grandes cantidades de testosterona (hormona esteroidea).

Bajo el efecto de la testosterona, las células de Sertoli de los testículos desarrollan los túbulos seminíferos, en cuya formación están comprometidas las células germinales primordiales que producto de sucesivas mitosis originan las espermatogonias las cuales ocupan un sitio bajo la membrana basal de los túbulos seminíferos, y que producen el espermatocito primario, célula a partir de la cual comienza la meiosis en el hombre, y que continúa sin interrupción hasta la formación de los espermatozoides (Fig. 4.3).

Las células obtenidas al concluir la meiosis I, reciben el nombre de espermatocitos secundarios y estos al concluir la meiosis II dan lugar a cuatro células denominadas espermátidas.

Las espermátidas sufren cambios dramáticos en su forma y organización interna, para quedar formado el espermatozoide, proceso este que recibe el nombre de espermiogénesis. El proceso completo tiene una duración de 64 días y de estos el más prolongado es la espermiogénesis.

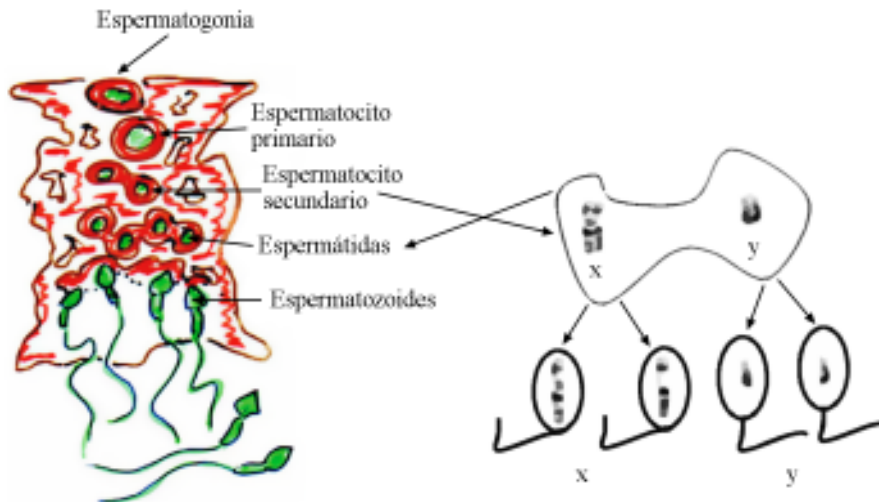
El espermatozoide queda configurado por una cabeza, una porción intermedia y una cola (Fig. 4.4).

La cabeza queda desposeída de citoplasma y está ocupada por el núcleo haploide, muy condensado y por una vesícula denominada acrosoma, situada por delante de la envoltura nuclear y que está llena de enzimas hidrolíticas.

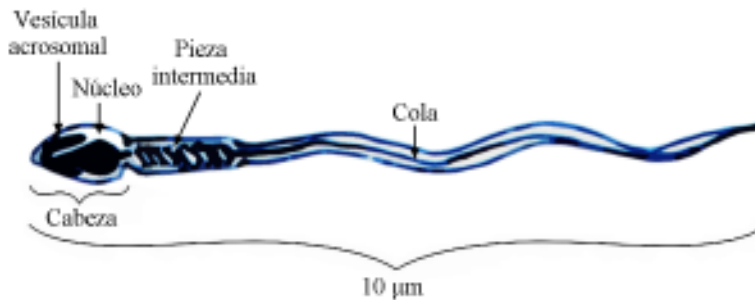
La pieza o porción intermedia, contiene grandes mitocondrias que son fuente de energía requerida para la velocidad de traslación de los espermatozoides.

La cola contiene microtúbulos, cuya disposición permite su rápido desplazamiento desde la red de tubos del testículo hasta las trompas uterinas, sitio en el cual debe alcanzar y fecundar al óvulo.





**Fig. 4.3.** Esquema de túbulos seminíferos y espermatogénesis. La mitad (50 %) de los espermatozoides haploides, presentan cromosoma X o Y, en el esquema, uno de los espermátocitos secundarios lleva el cromosoma X con sus dos cromátidas, y el otro el cromosoma Y también con sus dos cromátidas, y al completar la meiosis II, las cromátidas de ambos cromosomas (X y Y) se separan. Cada espermatozoide tiene genoma haploide (22 cromosomas autosómicos y un cromosoma X o Y).



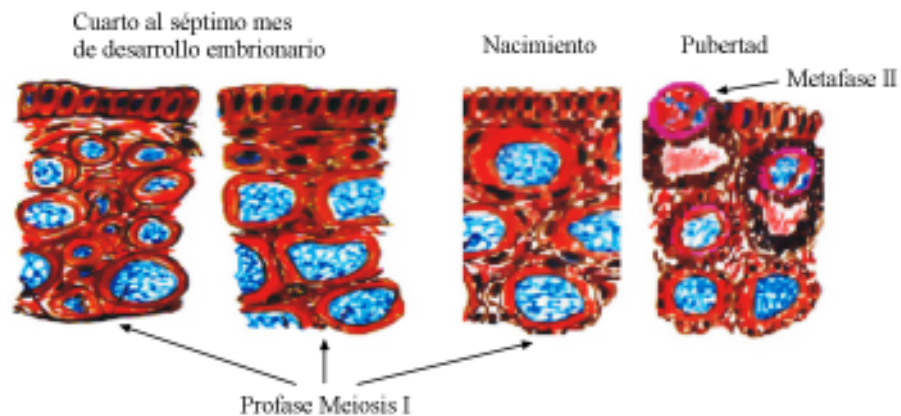
**Fig. 4.4.** Esquema de un espermatozoide.

El espermatozoide tiene una longitud total de 10 µm (micrómetros). En la vagina de la mujer son depositados unos 200 millones, que pueden sobrevivir con capacidad de fertilización hasta 3 días.

### Ovogénesis

La ovogénesis es el proceso de gametogénesis en la mujer y a diferencia del hombre esta comienza en la etapa de desarrollo fetal. Una vez que la gónada

primitiva se desarrolla como ovario, las células germinales se multiplican por mitosis sucesivas y en la semana 12 del desarrollo embrionario femenino comienza, la profase de la meiosis I. Varios millones de ovogonias que se convierten en ovocitos primarios y casi, inmediatamente, se mantienen latentes en este estadio de la meiosis I, rodeados de células foliculares, constituyen folículos primordiales (Fig. 4.5).



**Fig. 4. 5.** Desarrollo de la meiosis en la mujer. Obsérvese que la meiosis I está presente en el cuarto mes de desarrollo embrionario y termina todos los meses desde la pubertad hasta la menopausia.

La mayoría de estos folículos (al inicio unos 7 millones) degeneran y al nacimiento de la niña se mantienen entre 2 y 700 000 millones. Al arribar a la pubertad solo quedan unos 400 000 y unos 5 a 12 de estos se desarrollan cada mes pero solo uno madura, el resto degeneran. Ya a este nivel de desarrollo, el ovocito primario completa la primera división meiótica, quedando una célula mayor en tamaño (el ovocito secundario), y un cuerpo polar. El folículo ha crecido, el ovocito está rodeado por la zona pelúcida y las células foliculares; se convierte en un folículo vesicular.

La segunda división meiótica comienza unas 3 h antes de la ovulación, que ocurre al entrar la división en la metafase II. El folículo roto forma una estructura endocrina que recibe el nombre de cuerpo lúteo. Todo este proceso a partir de la pubertad ocurre, cíclicamente, como parte del periodo menstrual y, cuyo proceso endocrino se sale de los objetivos de este capítulo.

La ovogénesis finaliza al contactar con el espermatozoide, quedan cuatro células rodeadas por la zona pelúcida y la corona radiante: el óvulo y los tres cuerpos polares. De no ocurrir la fecundación, la meiosis II de la ovogénesis nunca llega a terminar, y desaparece esta estructura celular en el proceso de la menstruación.

## Óvulo

Cuando finaliza la anafase II, el citoplasma del ovocito secundario se agranda y se divide en la telofase II, de forma asimétrica. Las dos células hijas del primer cuerpo polar y el óvulo, al finalizar la meiosis, dan lugar a cuatro células. Una es el óvulo y las otras tres, corresponden a los cuerpos polares. Se pensaba que, de forma eventual, estos cuerpos polares degeneraban, sin embargo, ahora se conoce que el segundo cuerpo polar es punto de referencia para las primeras mitosis del cigoto (ver en fecundación).

Todas estas células tienen, un número haploide de cromosomas. El tamaño del óvulo es de 1 mm o 1000  $\mu\text{m}$ .

Durante toda esta etapa de formación y al final de esta, el óvulo requiere un gran número de ribosomas, y recibe apoyo nutricional de las células foliculares de la corona radiante, que incluyen macromoléculas que pasan directamente al citoplasma, a través de puentes entre estas células foliculares y la membrana plasmática del óvulo.

La estructura del óvulo queda rodeada por la zona pelúcida, compuesta de glicoproteínas y de la corona radiante, formada por las células foliculares, e inmediatamente, por debajo de la membrana plasmática, se encuentran los gránulos corticales, cuyo contenido, rico en proteínas enzimáticas, se libera al contacto con el primer espermatozoide que llega a la zona pelúcida, e impide con los cambios químicos que produce en ella, que penetren más de un espermatozoide. El óvulo contiene los componentes membranosos y no membranosos comunes a toda célula, incluyendo las mitocondrias. El óvulo, queda constituido al concluir la meiosis II, pero esto, como ya se ha expresado, ocurre solo cuando es alcanzado por el espermatozoide; evento este que tiene un tiempo muy breve (Fig. 4.6).

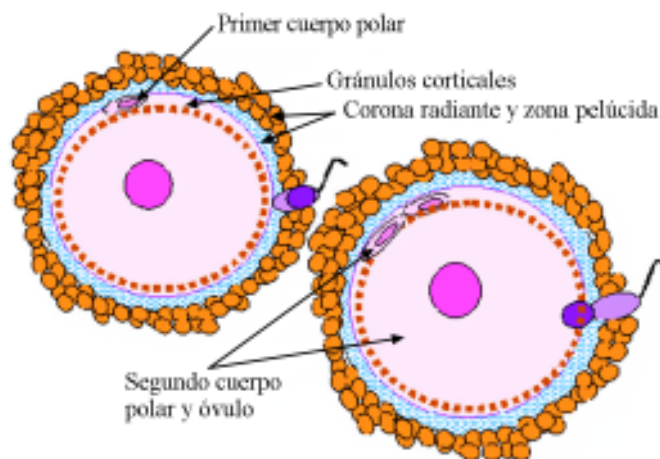
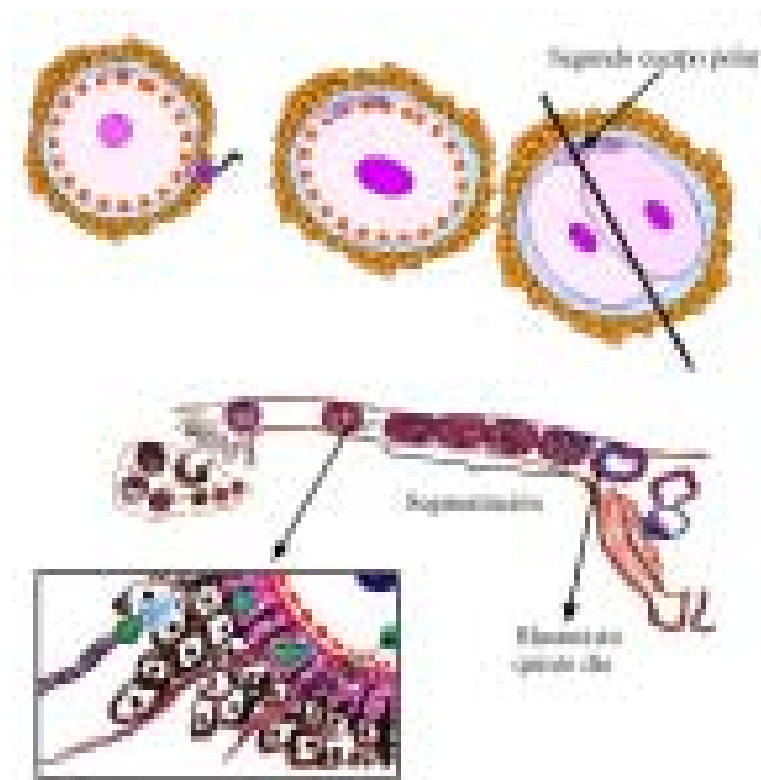


Fig. 4.6. Esquema de la estructura del óvulo

## Fecundación

En condiciones normales de funcionamiento de los mecanismos que ocurren en la fecundación, solo un espermatozoide logra hacer contacto con la membrana plasmática del óvulo, donde la liberación del contenido de las enzimas hidrolíticas de la vesícula acrosómica del espermatozoide, por un lado, y las de los gránulos corticales, por el lado interno del citoplasma del óvulo, abren una brecha por la cual penetran el núcleo haploide y los microtúbulos del espermatozoide. Esto significa que los componentes citoplasmáticos de esta unión, corresponden solo al óvulo. La presencia de los dos núcleos haploides, del óvulo y del espermatozoide, da inicio a una nueva estructura celular, el cigoto (Fig. 4.7).



**Fig. 4. 7.** Esquema desde la ovulación hasta la implantación del blastocisto.

## Eventos poscigóticos

El cigoto entra en un ciclo celular. Ambos núcleos haploides no se fusionan en un primer momento, sino que se replican de forma independiente, en la fase de síntesis de su ADN.

El ADN del genoma haploide paterno, altamente condensado, presenta protaminas en lugar de histonas, por lo que se requiere de una reprogramación de inclusión de histonas, mientras que el genoma haploide materno, está formado por nucleosomas. El gameto paterno haploide solo aporta ADN, y el gameto materno ha duplicado la mayoría de sus estructuras citoplasmáticas, que incluyen una gran cantidad de factores de transcripción, alrededor de 14 000 proteínas de familias diferentes.

Cuando desaparece la envoltura nuclear, en ambos núcleos haploides, en los que ya ha ocurrido, primero la sustitución de protaminas por histonas en el núcleo haploide de origen paterno, y la etapa de síntesis del ADN en ambos, los cromosomas maternos y paternos entran en contacto por primera vez después de las primeras 24 h y comienza la primera división mitótica del cigoto. Esta división produce, dos células simétricas y tiene como eje de división la posición del segundo cuerpo polar, que divide el cigoto en las primeras dos células que reciben el nombre de blastómeras, sin que ocurra cambio alguno en su tamaño limitado por la zona pelúcida y la corona radiante.

La segunda división mitótica se completa 48 h después de la fecundación, y da lugar a cuatro blastómeras. En este estado inicial de preembriogénesis las blastómeras son indiferenciadas, la ausencia de una de estas células, no deja huellas en el futuro del embrión. Por este motivo, es en esta etapa, en la cual se pueden hacer diagnósticos prenatales de preimplantación, en fertilizaciones *in vitro*, sin riesgos para el futuro desarrollo embrionario. Existen entre 6 y 12 blastómeras a los tres días después de la formación del cigoto, y a los 4 días ya hay entre 16 y 32 células cada vez más pequeñas en su contenido citoplasmático.

En este momento de preembriogénesis, esta estructura recibe el nombre de mórula. En este estadio ya ha ocurrido la inactivación de uno de los dos cromosomas X, en el cigoto femenino (ver más detalles de la inactivación del cromosoma X en capítulos 6 y 9).

A partir de este momento del desarrollo, las membranas citoplasmáticas de las blastómeras, entran en contacto más estrecho, se desarrollan mecanismos de adhesión diferencial entre estas y comienzan a identificarse diferencias entre las blastómeras que se encuentran en contacto con la zona más externa y las que se encuentran en el interior, y que reciben el nombre de masa externa y masa interna, respectivamente.

En la etapa de 30 células, la mórula comienza a absorber fluidos que forman una cavidad y se delimita, perfectamente, la masa de células externas de la interna, a esta estructura se le denomina blastocisto, en la que se describe una cavidad blastocística, una masa compacta interna denominada embrioblástico, y una capa de células de la masa externa que rodea a toda la estructura, y que recibe el nombre de trofoblasto. Cuando el blastocisto se libera de la cubierta de la zona pelúcida, al quinto día (124 h), después de la fecundación, comienza el proceso de la implantación el que concluye en la segunda semana después de la fecundación.

Los procesos celulares de proliferación, diferenciación, migración y apoptosis, se producen de forma, genéticamente, jerarquizados a partir de células madres embrionarias, que tienen capacidad para transformarse, en células con destinos específicos en el desarrollo embrionario.

## Resumen

La formación de los gametos requiere de una división celular especial, denominada meiosis, que presenta regularidades comunes, tanto para los gametos femeninos como para los masculinos. En este proceso de la división meiótica se describen dos divisiones celulares consecutivas (meiosis I y meiosis II), sin que medie, entre ambas, nueva síntesis de ADN. La primera división o reduccional, separa los cromosomas homólogos en las dos células resultantes. Cada una de estas células, una vez concluida la meiosis II, origina otras dos células, de modo que al concluir la meiosis de una célula germinal inicial, se obtienen cuatro células hijas que contienen un número haploide de cromosomas. La profase I de la primera división meiótica garantiza, con el contacto estrecho entre las parejas de cromosomas homólogos y el intercambio de ADN entre las cromátidas de estos, y que originen cromosomas con nuevas combinaciones de genes que al final de la meiosis quedan distribuidos en los cuatro gametos resultantes de forma aleatoria.

El intercambio entre las cromátidas de los cromosomas homólogos y las combinaciones aleatorias de los cromosomas de origen materno y paterno en los gametos, junto con las nuevas mutaciones que constantemente ocurren, explican la gran variabilidad entre las especies.

Hay mecanismos meióticos comunes en la formación de los gametos, pero también hay diferencias sustanciales en el cronograma de la formación del óvulo y del espermatozoide. En ambos, las células germinales desde la etapa embrionaria tienen el mismo destino; sin embargo, mientras en el sexo masculino la activación de la meiosis comienza en la pubertad con el estímulo de la testosterona y una vez comenzado el proceso no se detiene en la vida adulta, en el sexo femenino la meiosis comienza en la semana 12 del desarrollo embrionario, y se mantiene en profase I, hasta que la niña alcanza la pubertad, en que la meiosis I finaliza y comienza la meiosis II, pero con la particularidad de que se limita a la liberación del ovario, de un solo ovocito secundario por mes. De las cuatro células solo una se desarrolla como óvulo y tres quedan como cuerpos polares. La producción de óvulos es limitada ya que de un número inicial de 7 millones de folículos con ovocitos primarios en división, al nacimiento de la niña quedan menos de 2 millones y se reducen a 400 000 en la etapa de la pubertad.

La unión del óvulo y del espermatozoide es un fenómeno especial, en el que intervienen un gran número de procesos moleculares y movimientos celulares

complejos, que requieren del buen funcionamiento fisiológico, histológico y anatómico de las estructuras comprometidas.

Desde la fecundación hasta la formación del blastocisto, ocurren múltiples mitosis en un proceso de segmentación, que se caracteriza porque las células resultantes se adaptan con un citoplasma cada vez menor, al mismo contenido limitado por la zona pelúcida. Las primeras blastómeras pueden ser utilizadas con fines de diagnóstico prenatal de preimplantación, ya que son altamente indiferenciadas en esta etapa de la vida. A partir del estadio de 30 células, el contacto entre estas y genes involucrados en el desarrollo originan la formación del blastocisto y se inicia, de este modo el periodo de implantación que culmina dos semanas después de la fecundación, dando paso a la etapa de desarrollo del embrión. Algunos de los defectos genéticos o ambientales que ocurren, desde la fecundación hasta esta etapa de preembriogénesis, son también abordados en varios de los capítulos de este texto.

## Bibliografía

- Alberts, B., Bray, D., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., and J.D. Watson (1999): *Molecular biology of the cell*. 3th ed. New York: Garland Publishing.
- Allanson, J.E., Biesecker, L.G., Carey, J.C, and R.C. Hennekam (2009): Elements of morphology: Introduction. *Am J Med Genet.*, Part A 149A:2–5.
- Douglas T. Carrell1 and Saher Sue Hammoud (2010): The human sperm epigenome and its potential role in embryonic development. *Molecular Human Reproduction* .,16:37–47.
- Larsen W. (1997): *Embriología Humana*. 2da. ed. New York: Churchill Livingstone.
- Martínez-Frias M.L. (2010): Can our understanding of epigenetics assist with primary prevention of congenital defects? *J Med Genet.* ,73-80.
- Nussbaum, R. L, Mc Irnesn, R.R., H.F.Willard (2008): Thompson & Thompson: genética en medicina 7ma. ed. Elsevier Masson. Mexico.
- Rimon D.L, Connor, J.M., Pyeritz, R.E., B.R Korf (2007) *Emory and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics* 6 th. ed. New York: Churchill Livingstone Vol 1.
- Saddler T.W. (2004): *Langman's Medical Embryology*. 9th ed. Baltimore. Williams & Wilkins.
- Strachan ,T., A.P. Rea (2009): *Genética Humana* 3ra. ed Mc Graw Hill. Mexico, 2006.
- Tamar D. and Guoping F. Epigenetic regulation of X-inactivation in human embryonic stem cells. *Epigenetics.*, 4:1, 19-22.

## Capítulo 5 LEYES DE MENDEL

*Araceli Lantigua Cruz*

Un señor muy avaricioso (el amo), regateaba con un pastor acerca de un negocio en el cual el pastor tendría que determinar el tipo de cordero que debía dar al amo y con cuáles tendría que quedarse él. Al fin decidieron que el pastor se quedara con las ovejas berrendas y rayadas (la mayoría) y que las negras (la minoría) serían para el amo. Pero el amo se las dio, de astuto, y durante la noche se llevó todas las ovejas berrendas y rayadas, y le dejó al pastor solamente las ovejas negras.

Cuentan que entonces el pastor, que era muy pícaro, echó ramas de castaño al pozo de agua de la que bebían las ovejas y para asombro del amo, las ovejas negras parieron crías berrendas y rayadas y el pastor se hizo rico.

Este pasaje tomado del primer libro de Moisés de la Biblia en el que se narra la historia de cómo Jacob el Santo, burló a su avaricioso suegro, es una de las múltiples historias en las que hombres de la época, exponían métodos con los cuales creían explicar el misterio de la vida y en particular de la herencia.

En la actualidad, el enfoque para obtener una cría específica es muy diferente, pero sin los avances que paso a paso ha acumulado la ciencia, hubiera sido imposible tener los asombrosos conocimientos sobre la clonación de ovejas, pero cuidado, que siempre hay señores muy, pero muy avariciosos que querrán hacerse ricos clonando ovejas berrendas y rayadas.

Fueron los trabajos realizados por Gregor Mendel, la base de los conocimientos actuales de la genética. Sin embargo las demandas prácticas de los agricultores y ganaderos de la época, fueron a su vez las que movieron las investigaciones en la dirección de los híbridos por lo que ambos hechos, llevaron a Mendel a realizar sus experimentos.

En 1822, se presentaron trabajos acerca de la polinización cruzada efectuada en insectos.



En 1830 en la Academia de Ciencias Holandesa, se analizó la fecundación artificial, de plantas ornamentales.

En 1849, se publicó un trabajo que demostró la posibilidad de la hibridación y de algunas regularidades en la transmisión de caracteres.

En 1861, en la Academia de Ciencias de París, se presentaron 2 trabajos sobre los híbridos vegetales, en uno de estos hubo una aproximación al descubrimiento de las leyes mendelianas, al llegar a la conclusión de: la pureza de los gametos; la homogeneidad de la primera generación de los híbridos y la heterogeneidad de la segunda generación.

Finalmente, en 1865, en la Sociedad de Naturalistas de Brunn, el monje Gregor Mendel expuso su trabajo “Experimentos de hibridación en plantas”. La historia cuenta que nadie hizo preguntas, pues nadie comprendió la magnitud de sus experimentos y conclusiones.

Las obras de Johann Gregor Mendel estuvieron sin tocar en las estanterías de las bibliotecas hasta marzo de 1900, año en que Hugo De Vries, botánico holandés de 52 años y con gran prestigio científico en su época, publica “La Ley de la segregación de los híbridos” en la que hace una tímida referencia al trabajo de Mendel, ese mismo año de 1900, Carl Correns, profesor alemán de botánica de 36 años de edad, presenta el trabajo “Las reglas de Gregor Mendel, de la conducta de los descendientes de híbridos” y Erick von Tschermak estudiante austriaco de 29 años presenta el trabajo titulado “Sobre el cruzamiento artificial del guisante” en el que refiere que leyó el trabajo de Mendel después de terminar sus experimentos. Con estos trabajos, se redescubren simultáneamente las Leyes de la Herencia en tres regiones diferentes del mundo y a las cuales había arribado Mendel 35 años atrás.

La historia de los descubrimientos científicos está llena de anécdotas interesantes de los hombres que hicieron aportes significativos, pero todas tienen en común, las necesidades del hombre, en forma de demandas prácticas de la época y los conocimientos científicos que les antecedieron.

La velocidad con la que la ciencia avanza es abrumadora, la red integrada de descubrimientos es impresionante, hay que seleccionar temas que permitan comprender, de forma sólida, los conocimientos genéticos actuales y uno de estos es sin dudas, el tema que se trata en este capítulo y cuyo contenido: tiene gran valor ahora, como que el que tuvo el publicado en 1902, por la revista *Science* con el título “Las leyes mendelianas de la herencia y la maduración de las células sexuales”.

## Experimentos mendelianos

La historia de los experimentos mendelianos muestra que Mendel encargó a distintas casas especializadas en semilla, 34 variedades del guisante de jardín *Pisium sativum*.

Comenzó sus experimentos y no terminó hasta cuando se cercioró de la pureza de las semillas; esto duró 2 años.

Al final eligió 22 variedades de guisantes, de los cuales observó la pureza de la transmisión de siete caracteres, relacionados con las semillas, las vainas y el tallo.

De las semillas:

- Superficie: lisa o rugosa.
- Cotiledón: amarillo o verde.
- Flores: blancas (cubierta blanca) o violetas (cubierta gris).

De las vainas y el tallo:

- Vainas: con constricciones o lisas.
- Color de las vainas: amarillas o verdes.
- Vainas: axiales (a lo largo del tallo); o terminales en la parte superior del tallo.
- Altura de la planta: muy alta (6 a 7 pies); o muy pequeña (3 a 4 pies).

Como ya existían antecedentes de que la polinización se podría realizar de forma artificial, Mendel, polinizó 2 tipos de guisantes con un carácter cuya pureza había demostrado; de esta forma eliminó los estambres, donde se encuentra el polen de una planta y fecundó sus flores con el polen de la otra, esperó una estación de cultivo en la cual obtenía, una generación de guisantes del experimento. Su ingenio estuvo en que con mucha paciencia siguió el rastro de cada cruzamiento para cada uno de los siete caracteres, y contó todos los descendientes de cada generación.

Los caracteres, cuyas descendencias se pudieron analizar más rápido, estaban relacionados con el color y superficie de las semillas.

El resto de los caracteres requerían para su análisis un tiempo mayor de espera, ya que aparecen a partir de las semillas cruzadas o híbridas.

Al cruzamiento inicial para cada uno de los caracteres le denominó, generación paterna o P, y a los descendientes de este cruzamiento le denominó, primera generación filial o F1, mientras que a las generaciones sucesivas se les denominó F2, F3.

Hasta aquí se pueden reconocer algunos conceptos relacionados con los experimentos mendelianos: a las generaciones paternas del primer cruzamiento, en las cuales los parentales se caracterizan por la pureza de sus caracteres se les denomina líneas puras; a la descendencia del producto del cruzamiento entre dos líneas puras, se les denomina F1 y estas siempre son híbridos; al cruzamiento en el que solo se observa la herencia de un carácter se le denomina cruce monohíbrido, si se trata de dos caracteres, cruce dihíbrido, tres caracteres cruce trihíbrido y así sucesivamente.

## Cruzamiento monohíbrido

Se analiza un cruzamiento mendeliano entre dos líneas puras para el carácter: color amarillo y verde del cotiledón.

Mendel polinizó las plantas de guisantes que daban siempre semillas de cotiledón amarillo, con el polen de guisantes que siempre daban semillas de cotiledón verde, pero también lo hizo a la inversa. La primera generación o F1 de este cruzamiento dio semillas solo de cotiledones amarillos.

Mendel, cuando llegó la siguiente primavera, sembró las semillas híbridas pero dejó que estas se autopolinizaran, las cuidó de las plagas y obtuvo resultados que le permitieron interpretar, que el color amarillo se comportaba como dominante, pues aparecía siempre en la F1, y reaparecía en mayor proporción en la F2, en tanto que al color verde le denominó recesivo, ya que desaparecía en la F1 y reaparecía en la F2 en menor proporción.

Los cuidados que Mendel tuvo al proteger a los guisantes de plagas estaban fundamentados en el hecho de que por primera vez, en la historia de las ciencias de la época, se integraban la biología y la matemática.

Si Mendel no hubiera protegido a los guisantes, no hubiera podido llegar a la proposición de que la probabilidad de obtener guisantes verdes, a partir de la autofecundación de un guisante monohíbrido sería de 3 a 1, y mucho menos a proponer la regularidad que en la actualidad se conoce como la primera ley de Mendel o ley de la segregación de los factores que producen los caracteres estudiados.

En los primeros años del siglo xx, un genetista danés, Wilhelm Johannsen, denominó a los factores mendelianos como genes.

Seguir la historia de la genética desde los experimentos mendelianos lleva mucho tiempo y aunque resulta sumamente interesante y de gran motivación, el propósito de este capítulo se puede cumplir con éxito en menor tiempo que el que necesitó el profesor Nageli, a quien Mendel solicitó su ayuda a mediados del siglo xix, para comprender el valor científico de los experimentos que dieron origen a las conocidas leyes de Mendel y al valor actual de estas leyes en las investigaciones del genoma humano.

Los genetistas dan nombre a los genes, y por lo general muy en especial para experimentos mendelianos sobre caracteres discontinuos o alternativos; por ejemplo, amarillo o verde se le nombra a los genes que determinan el carácter dominante con su primera letra en mayúscula. De este modo el carácter color amarillo dominante se representa por la letra A (mayúscula), y su cualidad alternativa color verde, con la letra a (minúscula).

### Cruzamiento mendeliano para el carácter color del cotiledón

Se analizan las características genéticas de la línea pura color amarillo del cotiledón y su alternativa verde. Si el color amarillo dominante está representado

por A, y el verde por a, y ambas plantas tienen ambos genes iguales, o sea AA los guisantes de cotiledón amarillo y aa los que tienen el cotiledón verde, los monohíbridos resultantes son, genéticamente Aa. El término genético que se emplea para distinguir las características de los genes que expresan un carácter determinado, recibe el nombre de genotipo. Se denomina genotipo homocigótico, al que está representado por dos genes iguales que expresan el mismo carácter, también son denominados genotipos homocigóticos dominantes en el caso de que estos genes expresen el carácter dominante (AA), o genotipos homocigóticos recesivos, si expresan el carácter recesivo (aa).

El carácter que se expresa debido a determinado genotipo y que se puede estudiar en algún nivel de observación, cualquiera que este sea, se denomina fenotipo.

Las cualidades alternativas de un carácter son los eventos que son reconocidos en este nivel de estudio, por lo que se puede decir que es el fenotipo, el que realmente puede ser denominado como dominante o recesivo.

Mientras más se profundiza en el nivel de estudio del fenotipo, más se puede conocer al genotipo.

El gen es un segmento de ADN que tiene un lugar en el cromosoma.

A este sitio que ocupa un gen en el cromosoma se le denomina *locus*, una palabra del latín cuyo plural es *loci*. Esto significa que en el experimento mendeliano se nombra *locus*, donde se encuentra un segmento de ADN que codifica para una proteína, cuya expresión se observa en el fenotipo por la presencia del color, amarillo o verde del cotiledón.

Los genes que producen la alternativa color son denominados alelos. Entonces, los alelos son formas alternativas del gen que ocupa un *locus* en igual posición en dos cromosomas homólogos, y que se originan por mutaciones que ocurren en algún sitio del segmento de la cadena de ADN, que limita a este *locus*.

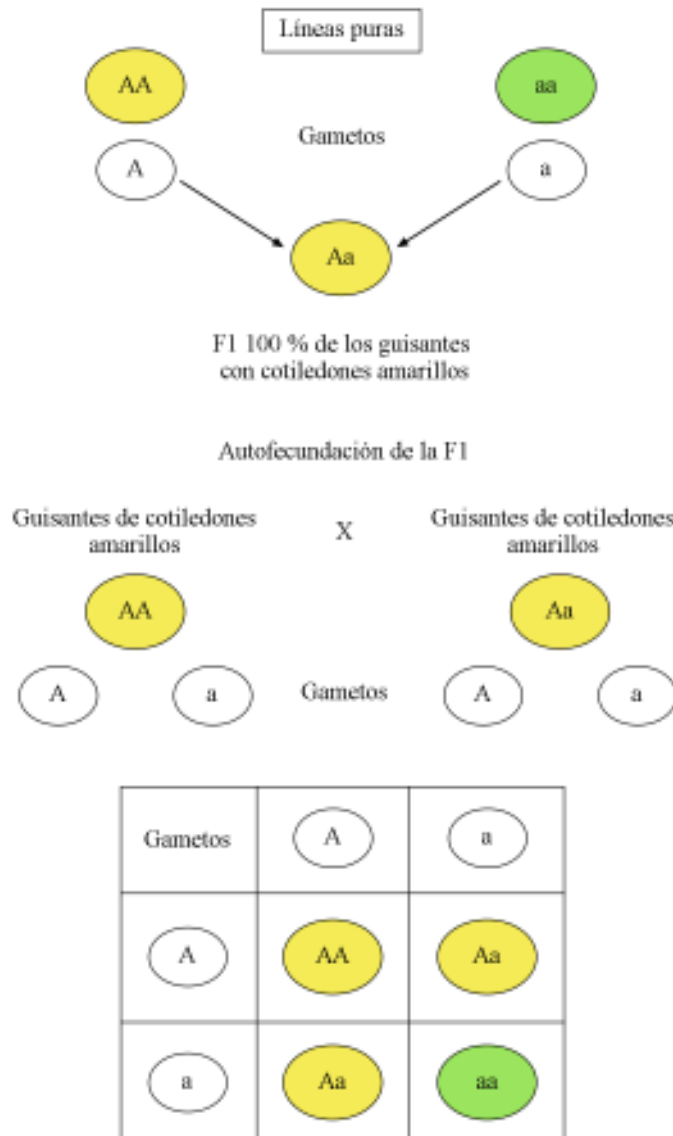
Los avances alcanzados en la genética obedecen a la observación de fenotipos curiosos o raros y de investigar porqué no son iguales.

Cada *locus* puede tener muchos más de dos alelos como se explica más adelante en este texto.

La figura 5.1 muestra el análisis de este experimento de Mendel.

Mendel en la F<sub>2</sub> obtuvo 6 022 semillas de cotiledones amarillos y 2 001 semillas de cotiledones verdes en una proporción 3 a 1 (75 % amarillos y 25 % verdes), esto se repite en los trabajos de Mendel para cada uno de los siete caracteres que estudió y que le permitió concluir lo que ya se ha visto sobre caracteres dominantes y recesivos, pero que también la autofecundación de la F<sub>1</sub>, produce estos caracteres en su fenotipo en una proporción 3:1 (3/4, 1/4), y que las proporciones en que aparecen sus factores o genes en el genotipo es de 1:2:1 (1/4, 2/4, 1/4). El color verde solo se expresa, si el genotipo es homocigótico para el carácter recesivo verde.

Se tendrán 4 combinaciones de gametos, como se observa en la figura 5.1.

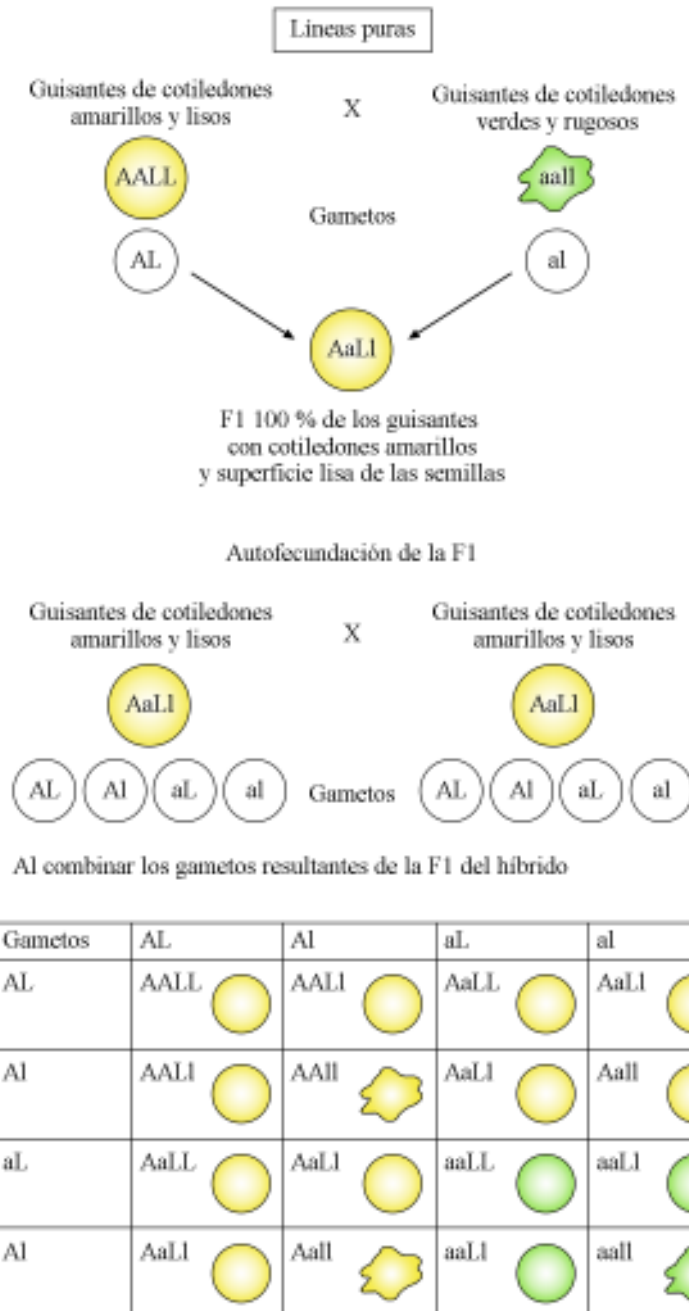


**Fig. 5.1.** Cruzamiento de las líneas puras para un solo carácter o cruce monohíbrido y autofecundación. La descendencia de la fecundación de dos F1 resulta una proporción de fenotipos 3:1 y de genotipos 1:2:1.

Esto significa que los llamados factores mendelianos, ahora genes, segregan en los gametos, o sea, se separan durante la meiosis en los cromosomas, donde se encuentra su *locus*. Esta es la primera Ley de Mendel conocida como Ley de la segregación.

**Cruzamiento mendeliano para dos caracteres**

Otro de los experimentos que Mendel realizó, fue la observación de lo que ocurría cuando se cruzaban líneas puras para dos caracteres (Fig. 5.2).



**Fig. 5.2.** Cruzamiento de las líneas puras para dos caracteres.

La fecundación de parentales, producto de una F1, puede obtener 16 posibilidades de combinaciones de esos gametos.

Resultados obtenidos por Mendel al analizar dos caracteres: color del cotiledón amarillo o verde de las semillas y superficie lisa o rugosa de estas.

- 566 amarillas y lisas
- 108 amarillas y rugosas
- 101 verdes y lisas
- 32 verdes y rugosas

Las proporciones fenotípicas obtenidas fueron equivalentes a:

- 9 amarillas y lisas 9/16
- 3 amarillas y rugosas 3/16
- 3 verdes y lisas 3/16
- 1 verde y rugosa 1/16

Estas proporciones se ajustan a las esperadas, cuando solo se implicaba un carácter, de modo tal que al combinar (multiplicación), los resultados esperados para ambos caracteres de forma independiente, son los siguientes:

- $3/4$  amarillas  $3/4$  lisas =  $9/16$  amarillas y lisas
- $1/4$  verdes  $3/4$  lisas =  $3/16$  verdes y lisas
- $3/4$  amarillas  $1/4$  rugosas =  $3/16$  amarillas y rugosas
- $1/4$  verdes  $1/4$  rugosas =  $1/16$  verdes y rugosas

Esto significa que la probabilidad de alternativas fenotípicas de un carácter no interfiere o es independiente de la probabilidad de alternativas fenotípicas del otro, en este caso el color amarillo o verde del cotiledón y el carácter superficie de la semilla ya sea lisa o rugosa.

En esto consiste la segunda ley de Mendel, o sea en la transmisión independiente de los alelos de los *loci* que producen estos dos tipos de caracteres, con sus dos cualidades de color y superficie de la semilla. A esta segunda ley, se le conoce como Ley de la segregación independiente y al azar, y se aplica al análisis de los alelos correspondientes a dos o más *loci*.

## Retrocruces

Un retrocruce, denominado también cruce prueba, es el cruce que se realiza con uno de los descendientes obtenido de una F2, con el parental línea pura para el o los caracteres recesivos que se estén analizando.

En el caso de los fenotipos de guisantes con cotiledones amarillos, obtenidos de una F2, pueden ser genotípicamente AA o Aa en proporciones 1:2, pero para saberlo, se hace un cruzamiento entre F2: cotiledón amarillo y la línea pura color verde (genotipo aa):

- Si 100 % de los guisantes resultantes del cruzamiento es de cotiledón amarillo, entonces el genotipo de la F1, que se investiga es AA.
- Si 50 % es de cotiledón amarillo y 50 % de cotiledón verde, entonces el genotipo de la F1 es Aa.  
¿Y si se trata de un dihíbrido de la F2, de semillas con cotiledones amarillos y superficie lisa de la semilla?  
Estos tipos de guisantes F2 pueden tener los genotipos siguientes:
- AALL
- 2 AALl
- 2 AaLL
- 4 AaLl

Se puede resolver con un cruzamiento entre F2 (semillas amarillas y lisas) y una líneas puras (semillas verdes y rugosas) (genotipo aall).

- Si 100 % de los guisantes resultantes del retrocruce, es de semilla amarilla y lisa, el genotipo de la F2 es AALL.
- Si 50 % es amarilla y lisa y el otro 50 % amarilla y rugosa, el genotipo de la F2 es AALl.
- Si 50 % es amarilla y lisa y el otro 50 % verde y lisa, el genotipo de la F2 es AaLL.
- Si 25 % es amarilla y lisa, 25 % amarilla y rugosa, 25 % verde y lisa y 25 % verde y rugosa, el genotipo de la F2 es AaLl.

### **Cruzamiento trihíbrido**

Mendel también realizó cruzamientos trihíbridos, teniendo en cuenta tres caracteres:

1. Color amarillo y verde del cotiledón.
2. Superficie lisa y rugosa de la semilla.
3. Flores blancas y violetas.

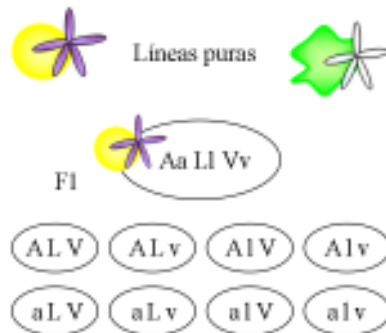
Ya sabía que el color violeta de las flores era el carácter dominante de las alternativas de este *locus*.

Cruzó líneas puras de guisantes de semillas amarillas y lisas, y flores violetas (genotipos AA LL VV), con líneas puras de guisantes con semillas verdes y rugosas, y de flores blancas (genotipos aa ll vv).

La F1 de este cruzamiento, resultó ser como se esperaba, guisantes de semillas amarillas y lisas, y flores violetas y, genotípicamente Aa Ll Vv (Fig. 5.3).

A su vez la autofecundación de la F1, produjo una F2 resultante de la combinación de ocho tipos de posibles gametos (Fig. 5.3).





**Fig. 5.3.** Gametos de la F1  $Aa Ll Vv$ .

Guisantes con:

- 27 semillas amarillas y lisas, y flores violetas (8 genotipos)
- 9 semillas amarillas y lisas, y flores blancas (4 genotipos)
- 9 semillas verdes y lisas, y flores violetas (4 genotipos)
- 9 semillas amarillas y rugosas, y flores violetas (4 genotipos)
- 3 semillas verdes y lisas, y flores blancas (2 genotipos)
- 3 semillas amarillas y rugosas, y flores blancas (2 genotipos)
- 3 semillas verdes y rugosas, y flores violetas (2 genotipos)
- 1 semilla verde y rugosa, y flores blancas (1 genotipo)

Este cruzamiento fue una prueba más de la transmisión independiente y al azar de los genes que expresan caracteres diferentes y cualidades alternativas.

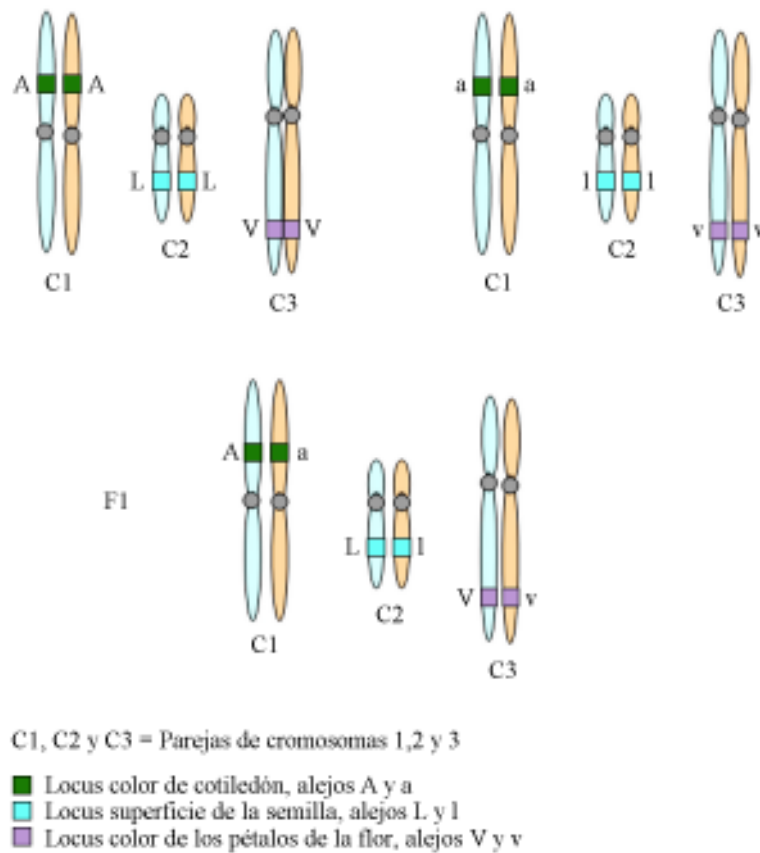
Sin embargo, como se aprecia en la figura 5.4, los genes que expresan un carácter dominante o recesivo, específico de una línea pura, tienen su *locus* indistinguible, y se puede heredar en el cromosoma paterno o materno del parental, representados en la figura 5.4 con los colores azul y rosado. Para identificar el origen materno o paterno de los cromosomas con genotipos homocigóticos para los alelos de un locus específico, es necesario identificar otras regiones o *loci* del ADN de ambos cromosomas homólogos. En este principio se basan por ejemplo, los estudios moleculares de paternidad. De cómo identificar el origen parental de los cromosomas se trata en varios de los siguientes capítulos de este texto.

## Resumen

Los experimentos mendelianos permitieron descubrir las leyes conocidas como:

Primera ley de Mendel o Ley de la segregación y segunda ley de Mendel o Ley de la transmisión independiente y al azar de los caracteres.

Ambas leyes se corresponden con los fenómenos biológicos de la meiosis, ya que los genes segregan con los cromosomas en los gametos y, a su vez, los



**Fig. 5.4.** Cada *loci* se encuentra en cromosomas diferentes.

cromosomas de origen materno y paterno se distribuyen independientes y al azar en los gametos.

La presencia de formas alternativas de genes involucrados en la determinación de un carácter o alelos, fue un evento decisivo para los experimentos mendelianos.

De estos experimentos se derivan los conceptos de: líneas puras, refiriéndose a los genotipos homocigóticos de un *locus* para un carácter determinado, de generación en generación; fenotipo dominante cuando la cualidad de un carácter se expresa en 100 % de la F1 o primera generación filial y en 75 % de la segunda generación filial o F2.

Los genotipos en estos casos pueden ser homocigóticos para el alelo que expresa el carácter dominante, y heterocigóticos; mientras que el fenotipo recesivo desaparece en la F1 para reaparecer en 25 % en la F2, y para que se exprese es, absolutamente, necesario que el genotipo sea homocigótico para los genes que expresan un carácter recesivo.

## Bibliografía

- Adrian, M., Owen, R.D., R.S. Edgar (1974): Genética General. 3ra. ed. Barcelona: Ediciones Omega S.A.
- Jenkins, J.B. (1982): Genética. La Habana Editorial Científico-Técnica; Edición Revolucionaria.
- Motulsky, V. (1979): Human Genetics. Problems and Approaches. New York: Springer -Verlag.
- Strachan, T., A.P., Read (2006): Genética Humana 3ra. ed. Mc Graw Hill. Mexico.
- Strikberger, M.W. (1968): Genetics. La Habana Instituto del Libro; Edición Revolucionaria.
- Weaver, R.F., P.W. Hedrick (1991): Basic G.E.N.E.T.I.C.S Brown Publishers.

## Capítulo 6 CROMOSOMAS HUMANOS Y SU ESTUDIO

*Araceli Lantigua Cruz*

Existen varios enfoques sobre el estudio de los cromosomas humanos, que dependen del nivel de profundidad de lo que se quiere conocer, la urgencia del resultado y de los recursos técnicos con los que se cuenta para hacer el estudio.

Las fases del ciclo celular de una célula somática pueden ser clasificadas, desde el punto de vista citológico, en dos grandes momentos de estadio celular: la interfase y la mitosis.

Tanto en una, como en la otra, es posible obtener información sobre los cromosomas humanos. En la interfase, la cual comprende los estadios o fases G1, S y G2, la información se obtiene por las características de la cromatina nuclear y está relacionada, específicamente, con los cromosomas humanos X y Y. Durante la mitosis es posible conocer muchos más detalles de cada uno de los 46 cromosomas humanos.

En el capítulo 1 de este texto, se tratan aspectos relacionados con la historia de la citogenética; en el presente capítulo, se exponen los fundamentos biológicos y componentes de las técnicas citogenéticas, con el propósito de comprender sus resultados e interpretaciones.

### **Cromatina nuclear**

La molécula de ADN (ácido dextrorribonucleico) de un cromosoma existe como un complejo formado por una familia de proteínas básicas cromosómicas denominadas histonas (más información sobre estos tipos de proteínas en el capítulo 2) y de un grupo heterogéneo de proteínas ácidas no histonas, que, a pesar de que se encuentran menos caracterizadas, tienen un importante papel

en la estructura y expresión apropiada de los genes. La cromatina nuclear depende del estado de condensación y descondensación del ADN. Hay dos formas de cromatina de acuerdo con lo descrito hasta aquí:

- Eucromatina, en un estado de condensación que permite la expresión génica.
- Heterocromatina, en un estado mucho más condensado que, atendiendo a sus características de activación o inactivación, se clasifica en dos grupos:
  - Constitutiva, siempre inactiva y que se encuentra en sitios específicos de la estructura de los cromosomas.
  - Facultativa, que puede existir en forma genéticamente activa (descondensada) o en forma inactiva y condensada, situación esta propia del cromosoma X.

## Cromosomas

En la división celular o mitosis, la información es más completa y se extiende al estudio de cada par cromosómico, por lo que es posible analizar el complemento cromosómico, tanto desde el punto de vista numérico, como estructural.

Como la mitosis comienza al finalizar la fase G2 del ciclo celular, al que a su vez le antecede la síntesis del ADN (ver capítulo 2), los cromosomas siempre están constituidos por dos cromátidas (expresión citológica de la síntesis de ADN) unidas por una constricción primaria o centrómero y por extremos denominados telómeros. Desde la profase hasta el inicio de la anafase, los cromosomas se mantienen con sus cromátidas unidas por el centrómero o constricción primaria.

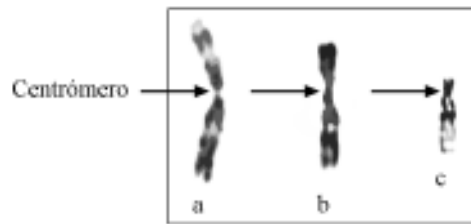
Cada especie presenta un número haploide constante de cromosomas y a su vez un número diploide, en el que cada par cromosómico se caracteriza por una estructura específica. Esta condición de las especies permite el estudio de los cromosomas.

En los cromosomas humanos se destacan tres tipos por la posición que ocupa el centrómero y la longitud de las cromátidas.

La posición del centrómero divide al cromosoma en dos regiones denominadas brazos y que son designados como cortos (p, del francés, *petit*: pequeño) y largos (q, por ser la siguiente letra del alfabeto después de la p) (Fig. 6.1).

Los cromosomas humanos son clasificados de acuerdo con la posición del centrómero en:

- Metacéntricos: cuando el centrómero está muy próximo al centro y ambos brazos, cortos y largos, tienen igual longitud.
- Submetacéntricos: cuando el centrómero está desplazado hacia un extremo y se identifican brazos cortos y brazos largos.
- Acrocéntricos: cuando el centrómero está desplazado hacia un extremo, siendo los brazos cortos extremadamente pequeños.



**Fig. 6.1.** Tipos de cromosomas humanos, según posición del centrómero. a) Metacéntrico. b) Submetacéntrico. c) Acrocéntrico.

En el humano hay cinco pares de cromosomas autosómicos acrocéntricos y todos presentan satélites.

Los satélites son estructuras redondas unidas a los brazos cortos de estos cromosomas por una fina constricción secundaria denominada tallos; estas son estructuras que se observan al microscopio óptico y no deben ser confundidas con la estructura molecular ADN satélite que fue tratado en el capítulo 3. Los satélites de estos cinco pares de cromosomas humanos contienen cientos de copias de genes que codifican ARN ribosomal, por lo que se dice que contienen ADN relacionado con el organizador nucleolar (vea características del nucleolo en capítulo 2).

El cromosoma Y por su estructura es también acrocéntrico, pero en sus brazos cortos hay genes muy importantes, que permiten la unión al cromosoma X durante la meiosis I y otros genes involucrados en la diferenciación sexual; a diferencia de los acrocéntricos autosómicos, no tiene satélites y en sus brazos largos presenta una zona extensa de heterocromatina constitutiva (Fig. 6.1).

Hay un cuarto tipo de cromosoma denominado telocéntrico, con el centrómero tan desplazado hacia un extremo que los brazos cortos no se observan. Este tipo de cromosoma no es característico del humano y una estructura similar se pudiera observar en cromosomas humanos, productos de rearrreglos estructurales que son estudiados más adelante en este capítulo.

## **Cromosomas humanos en células en interfase: cromatina sexual**

### **Estudio del cromosoma Y**

El cromosoma Y puede ser identificado en células en interfase, al tratar una extensión de un tejido con colorantes fluorescentes. El tejido obtenido se coloca sobre un portaobjeto para ser coloreado. La muestra puede ser obtenida por medio de raspado de la mucosa bucal. El principio biológico de esta técnica consiste en el tipo de colorante fluorescente que tiñe, intensamente, la región de heterocromatina constitutiva que caracteriza al ADN de los brazos largos del

cromosoma Y, que se observa con el uso de luz ultravioleta, por lo que se requiere un microscopio con estas características. El cuerpo Y, como se le denomina, solo se observa cuando el cromosoma Y está presente en el genoma del individuo en estudio, de tal modo que es positivo en las muestras obtenidas de individuos del sexo masculino (varones) y negativo en individuos del sexo femenino (hembras). También se tiene en cuenta el número de cuerpos Y que se observa por cada núcleo examinado.

### Estudio del cromosoma X

En el texto se ha tratado sobre el fenómeno de inactivación (heterocromatina facultativa), de uno de los dos cromosomas X en estadios tempranos de preimplantación del cigoto.

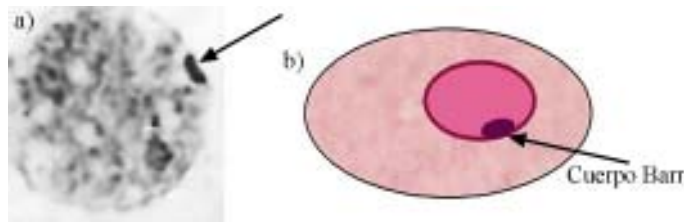
En el año 1949, los investigadores Barr y Bertran, observaron diferencias entre los núcleos de las células de tejido nervioso de los animales sobre los que realizaban sus experimentos. A partir de esta observación, se comienzan a realizar estudios que permitieron identificar el hallazgo de estos investigadores sobre la inactivación de uno de los cromosomas X en el sexo femenino.

Igual que se realiza para el estudio del cuerpo Y, la muestra se obtiene de raspado de la mucosa bucal y, a diferencia del estudio del cuerpo Y, la coloración se puede realizar con colorantes habituales y la observación bajo microscopio común, lo que facilita el uso común de su estudio.

En el núcleo se observa una pequeña masa heterocromática, en forma convexa con uno de sus lados fijado a la envoltura nuclear que se tiñe intensamente (Fig. 6.2). El principio biológico de esta técnica, se relaciona con la inactivación facultativa de uno de los cromosomas X. Este fenómeno de inactivación del cromosoma X garantiza que solo se exprese uno de los dos cromosomas X en la mujer y, de este modo, se compensa la concentración de la expresión de sus genes en ambos sexos. Se considera que el número de cuerpos de Barr que se observan es igual al número de cromosomas X menos 1 (ver en el capítulo 8, cuerpos de Barr en aberraciones cromosómicas del X).

En el análisis de 100 células somáticas del tejido en estudio, la mujer presenta aproximadamente 40 % de células en las que se observa un cuerpo Barr que corresponde con el número de cromosomas X-1.

El estudio de la cromatina sexual para el análisis del cuerpo Barr es una técnica sencilla, económica, rápida de realizar y útil para identificar la presencia del cromosoma X en recién nacidos con genitales externos no bien definidos y que requieren de la identificación rápida del número de cromosomas X, resulta también útil en otras condiciones tales como: niñas con baja talla, individuos femeninos o masculinos con historia de infertilidad o el sexo de deportistas femeninos de alto rendimiento.



**Fig. 6.2.** a) Foto de un núcleo en interfase con el cuerpo de Barr señalado por la flecha. b) Esquema de la imagen de un cuerpo Barr en el núcleo de una célula epitelial.

## Estudio del cariotipo humano

El término empleado para referirse al estudio de los cromosomas humanos, es el de cariotipo.

A diferencia de la cromatina sexual, la cual su estudio se puede realizar en células en interfase, los cromosomas humanos requieren de la obtención de divisiones celulares.

A finales de la década del 50 del siglo pasado, se desarrollaron técnicas de cultivo de tejidos in vitro, que permitieron identificar el número preciso de cromosomas del humano.

En la actualidad, el estudio cromosómico es una técnica muy utilizada. Se puede realizar en diferentes tipos de tejidos como: piel, cartílago, médula ósea, sangre, células de diversos órganos, tejidos fetales y trofoblásticos, que incluyen el líquido amniótico.

La sangre periférica, por su fácil obtención, se ha convertido en el tejido más utilizado para los estudios cromosómicos. El cariotipo se define como, la culminación del ordenamiento de los cromosomas humanos según su forma de acuerdo con la posición de su centrómero. A partir de microfotografías las parejas de cromosomas son identificados por su tamaño y morfología y se ordenan en grupos que van de la letra A, a la letra G, y en pares del 1 al 22.

Pero también este término (cariotipo), se emplea para referirse al conjunto de cromosomas de un individuo o al conjunto de cromosomas de una especie, por ejemplo: “el cariotipo de un hombre o mujer” o el “cariotipo humano”.

En la actualidad se cuenta con sistemas automatizados, los cuales permiten la confección del cariotipo de forma automática, una vez que por medio del sistema de lentes del microscopio, y a partir de una lámina portaobjeto previamente preparada, se capta la imagen de la metafase que se desee estudiar (Fig. 6.3).

Existe un sistema internacional de clasificación de los cromosomas, acordado en la Conferencia de París, en el año 1971. Este sistema se ha enriquecido en la medida en que se han ido perfeccionando las técnicas citogenéticas.

De acuerdo con este sistema internacional, cada grupo y par cromosómico tiene las características siguientes:



- Grupo A. Está formado por los pares cromosómicos 1; 2 y 3. El 1 y el 3, son metacéntricos, y es el 1, el más grande de los cromosomas humanos y el 2 el mayor submetacéntrico.
- Grupo B. Está integrado por los pares 4 y 5. Ambos son submetacéntricos, prácticamente, de igual tamaño.
- Grupo C. Incluye a los pares del 6 al 12, y todos son submetacéntricos. El cromosoma X, es submetacéntrico y por su tamaño corresponde al grupo C.
- Grupo D. Integrado por los pares 13; 14 y 15. Todos son acrocéntricos, los mayores con esta forma cromosómica del cariotipo humano. Todos presentan satélites.
- Grupo E. Está formado por los pares 16 metacéntrico y 17 y 18 submetacéntricos.
- Grupo F. Incluye a los pares 19 y 20, son los cromosomas metacéntricos más pequeños del cariotipo humano.
- Grupo G. Está formado por los pares 21 y 22, son los cromosomas acrocéntricos más pequeños, tienen satélites y, de estos, el 21 es el más pequeño. El cromosoma Y es acrocéntrico, y por su tamaño se corresponde con este grupo.

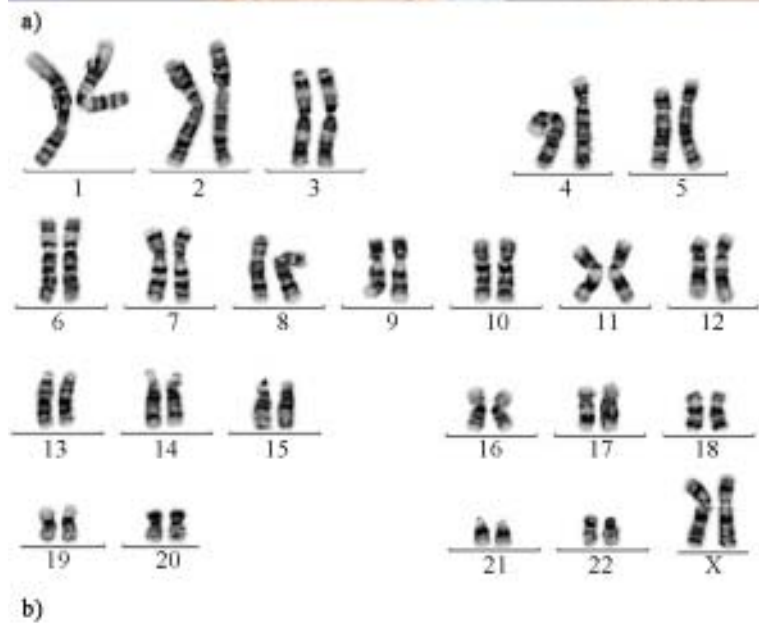
## **Técnicas para la obtención de cromosomas**

El momento del ciclo celular que permite la observación de los cromosomas es la división celular. Es el fundamento biológico de esta técnica citogenética; con muy pocas excepciones, no se requiere del cultivo in vitro de tejidos que permitan este tipo de análisis, por crecimiento rápido. El tejido humano de más fácil acceso con estos propósitos, es la sangre.

Los componentes celulares de la sangre, que se encuentran en mayor proporción, son los hematíes que, por su alto grado de especialización, han perdido su núcleo y se encuentran en una fase G<sub>0</sub> de su ciclo celular, por lo que, son los leucocitos y, en especial, los linfocitos T, las células a partir de las cuales puede ser posible, bajo la estimulación de la fitohemaglutinina (FHA, agente mitogénico, estimulador de la mitosis), iniciar el ciclo celular in vitro de los linfocitos T. En 24 h se obtienen nuevas células hijas que ya no requieren de la acción de la FHA para continuar sus divisiones celulares en nuevos ciclos celulares.

Se describen varios protocolos de procedimientos técnicos para la obtención de cromosomas humanos a partir de muestras de sangre, pero todos requieren:

- Obtener una muestra de sangre periférica, que se mezcla con heparina.  
Fundamento biológico: impedir la coagulación y mantener libres a los linfocitos.
- Medio de cultivo enriquecido con suplemento exógeno.



**Fig. 6.3.** a) Sistema automatizado para la confección y análisis del cariotipo humano. b) Cariotipo de mujer con bandas G (450 bandas) de cromosomas normales.

Fundamento biológico: proporcionar a las células condiciones de nutrientes y factores de crecimiento que permitan iniciar y mantener suficientes ciclos celulares *in vitro*.

– Empleo de FHA (fitohemaglutinina).

Fundamento biológico: estimular la división celular de los linfocitos T e iniciar el primer ciclo celular.

- Incubación a 37 °C durante 72 h.

Fundamento biológico: mantener la temperatura adecuada similar a la corporal para lograr el inicio y continuidad del ciclo celular *in vitro*.

- Empleo del uso de colchicina, producto que inhibe la formación del huso acromático e incubar a 37 °C por varios minutos.

Fundamento biológico: como aún las cromátidas no se han separado y los cromosomas se mantienen en una sola estructura esto permite identificar a 46 cromosomas.

- Cosecha de metafases, una vez detenido el cultivo en metafase por el uso de la colchicina, realizar una primera centrifugación.

Fundamento biológico: permitir la sedimentación de los elementos formes en el cono del tubo de centrífuga.

- Extraer el sobrenadante y sustituirlo por igual cantidad de una disolución hipotónica y realizar segunda centrifugación.

Fundamento biológico: lisis de los hematíes y aumento del volumen de las células cosechadas al igualar las concentraciones de las soluciones entre las células cosechadas y el medio extracelular, de esta forma en las células detenidas en metafase los cromosomas se separan lo suficiente para su identificación, evita la sobreposición de estos.

- Fijación con ácido acético y metanol.

Fundamento biológico: permite mantener las características de las células o del tejido procesado.

- Extensión sobre una lámina portaobjeto de las gotas deseadas y secar.
- Coloración de las láminas obtenidas, para lo que existen diversos métodos según los propósitos del estudio. Se explica con detalles más adelante.
- Observación bajo microscopio óptico y análisis del número de metafases estimado, según los objetivos del estudio.
- Fotografiar o archivar en el ordenador varias metafases, según sea necesario, y la confección de uno o varios cariotipos.

## Método de coloración para análisis cromosómico común

Existen diversos métodos de coloración de los cromosomas después de aplicar procedimientos técnicos que tienen como objetivo común, la identificación de cada pareja cromosómica teniendo en cuenta señales que permitan reconocer la estructura longitudinal de cada uno de estos.

A estas técnicas se les conoce como técnicas de bandas, ya que dejan en toda la longitud del cromosoma un patrón de señales en forma de bandas, que tienen la característica de ser constantes para cada par cromosómico y para cada especie, ya que las bandas obtenidas parecen estar relacionadas con regiones del ADN ricas en AT(adenina-timina) y GC (guanina-citosina).



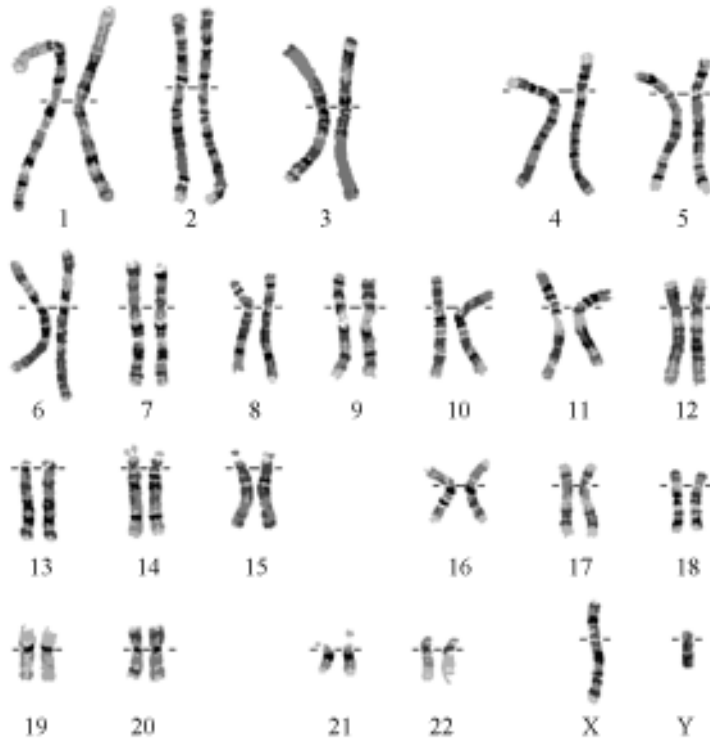


Fig. 6.4. Cariotipo de alta resolución (bandas G) de hombre con cromosomas normales.

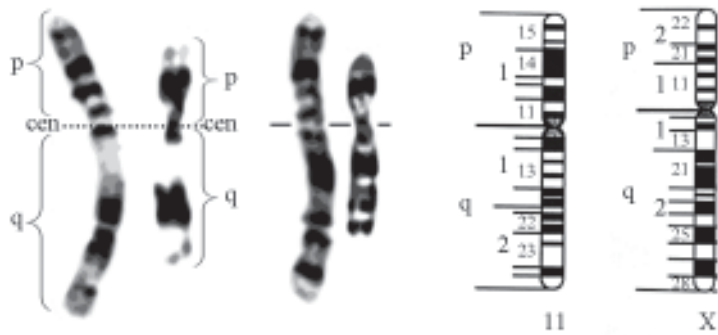


Fig. 6.5. Diferencias en el número de bandas de cromosomas 11 y X en alta resolución (prometáfásico) con resolución de cromosomas en metafase de 450 bandas.

por técnicas de ADN recombinante. Con el uso de estas técnicas, la distancia entre grandes mutaciones cromosómicas y mutaciones de un solo gen se acorta, y su empleo ha permitido acumular gran cantidad de información sobre las características particulares, de regiones vecinas en una molécula de ADN. Una descripción de los fundamentos técnicos que permiten este tipo de estudio citogenético aparece con más detalles en los capítulos 7 y 12.

Describir el cariotipo de forma resumida, ha requerido de un acuerdo entre todos los citogenetistas del mundo. Finalmente se han adoptado un conjunto de abreviaturas y símbolos, con los cuales informar lo que se observa en el análisis del cariotipo, pero de una forma muy sintética.

En la tabla 6.1 se muestran los términos que de forma habitual utiliza el citogenetista para de forma breve dar a conocer los resultados de sus observaciones. Los defectos genéticos expresados en las abreviaturas y símbolos se estudian en detalle en el capítulo 8.

**Tabla 6.1.** Terminología utilizada para la descripción de los cromosomas y sus anomalías

Abreviatura	Significado	Ejemplo	Condición
p	Brazo corto	5p	Brazo corto cromosoma 5
q	Brazo largo	Xq	Brazo largo del cromosoma X
cen	Centrómero		
ter	Región terminal o telómero		
h	Región de heterocromatina		
+	Ganancia	47, XX, +21 46, XY, 8p+	Femenino, trisomía 21. Masculino con porción extra en brazos cortos del cromosoma 8
		46, XX, 9qh+	Femenino con región heterocromática grande de región pericentromérica de q
-	Pérdida	45, X 46, XY, 5p-	Femenino monosomía del X. Masculino deleción brazo corto del cromosoma 5
/	Mosaicismo	45, X/46, XX	Dos líneas celulares
del	Deleción	46, XX, del (4p)	Femenino deleción de los brazos cortos del cromosoma 4
dup	Duplicación	46, XY, dup (3p)	Masculino duplicación brazos cortos del cromosoma 3
inv	Inversión	46, XX, inv(9)	Femenino inversión del cromosoma 9
ins	Inserción		Indica inserción de un segmento de un cromosoma en otro
i	Isocromosoma	46, X, i(Xq)	Femenino isocromosoma de brazos largos del cromosoma X

Continuación Tabla 6.1

Abreviatura	Significado	Ejemplo	Condición
t	Translocación	45, XY, t(14 ; 21)	Masculino con translocación balanceada entre los cromosomas 14 y 21
tt	Translocación	46, XX, t(14 ; 21)	Femenino con translocación entre los cromosomas 14 y 21 y trisomía del cromosoma 21
	Translocación	46, XY, t(2;11) (p33;p14)	Masculino con translocación balanceada entre brazos cortos de los cromosomas 2 y 11.
rcp	Translocación recíproca		
rob	Translocación robertsoniana o por fusión centromérica		
mar	Marcador	47, XY, +mar	Masculino con cromosoma marcador extra
pat	Paterno		
mat	Materno		
r	Anillo	46, XX, r(13)	Femenino con cromosoma 13 en anillo
fra	Sitio frágil	46, Y, (X)(q27.3)	Varon con cromosoma X frágil
der	Cromosoma derivado	46, XX, der (2) mat	Femenino con cromosoma 2 derivado de translocación 2;11 materna
		46, XX	Femenino normal
		46, XY	Masculino normal

## Resumen

El estudio microscópico de células en interfase, con el objetivo de identificar la presencia de ADN de los cromosomas X y Y en forma de cromatina, ofrece un método rápido y económico, el cual permite identificar el sexo cromatínico del individuo en estudio y sus fundamentos biológicos son la heterocromatina facultativa del cromosoma X y la constitutiva del cromosoma Y.

Esta técnica se indica cuando se requiere conocer con urgencia el sexo en un recién nacido cuyos genitales externos son ambiguos.

Es un paso técnico que se encuentra entre la clínica y el cariotipo cuando se estudian a niñas con baja talla o parejas infértiles.

Permite identificar hombres con síndromes de feminización testicular y fenotipo de mujer en equipos deportivos de mujeres de alto rendimiento.

El cariotipo es una técnica más elaborada y costosa, requiere de un tiempo mayor de análisis, el cual depende del cultivo de tejido fundamentalmente. Para cariotipos comunes se utiliza como tejido, sangre de la persona que se desea estudiar. Este tipo de cultivo lleva un tiempo menor, ya que a las 72 h se detiene, y se pueden obtener extensiones en láminas portaobjeto listas para ser sometidas

das a las coloraciones deseadas. La técnica de bandas utilizada en cariotipos comunes son las bandas G, y la resolución más efectiva es el nivel prometafásico de estudio.

El fundamento biológico de las técnicas para el estudio de los cromosomas humanos, se basa en el conocimiento que se tiene sobre el ciclo celular y la división celular, que permite realizar cultivos in vitro al utilizar medios y temperaturas adecuadas así como sustancias, como la FHA para el inicio del ciclo celular y la colchicina que impide el progreso del ciclo deteniéndolo en metafase, para lograr el número de células y metafases deseadas.

La técnica de coloración de bandas G, habitualmente utilizada trata las láminas previamente con tripsina y posterior coloración con Giemsa. Otras técnicas de coloración para la obtención de bandas, se realizan cuando es necesario obtener más detalles de algún defecto cromosómico no bien identificado o cuando se proyectan investigaciones específicas.

El análisis de cromosomas de mayor resolución se emplea cuando se desea identificar algún defecto pequeño, no identificado en el estudio de rutina.

La citogenética molecular ofrece un nivel técnico mucho más especializado, y algunas de sus indicaciones las realizan especialistas en genética clínica cuando se quieren identificar defectos submicroscópicos de cromosomas específicos o para uso de los citogenetistas con fines de investigaciones, en las que intervienen grupos de especialistas involucrados en el estudio de las causas de defectos genéticos poco comprendidos.

## Bibliografía

- Barch Raven, M.J. (1991): The act cytogenetics laboratory manual. 2nd ed. New York: Press.
- Dubin, N.P. (1981): Genética General. Tomo I. Moscú: Editorial MIR.
- Nussbaum, R. L., Mc Irmesn, R.R., H.F. Willard (2008): Thompson & Thompson: genética en medicina 7ma. ed. Elsevier Masson. Mexico.
- Rimon, D.L., Connor, J.M., Pyeritz, R.E., B.R. Korf (2007): Emory and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics 6 ed. New York: Churchill Livingstone Vol 1.
- Swanitz, G., R. Schubert (1999): Diagnostic Cytogenetics. Rolf-Dieter Wegner (ed.) Berlin: Springer-Verlag.
- Verna, R., A. Babu (1989): Human Chromosomes Especialized Techniques. New York: Pergamon Press.



## Capítulo 7 CITOGÉNÉTICA MOLECULAR

*Jorge Quintana Aguilar*

El inicio de la era de la citogenética molecular se marca en el año 1977; los avances en este campo de la citogenética son impresionantes.

Con este tipo de estudio se puede lograr identificar defectos submicroscópicos del ADN (ácido dextrirribonucleico) y disminuir la brecha que existe entre la detección de una simple inserción o delección de un nucleótido o de varios de estos y su observación a nivel de la citogenética convencional.

La importancia extrema de estos avances técnicos motivó la realización de este capítulo en el que se exponen las características y fundamentos que combinan instrumentos moleculares a partir del ADN recombinante y la citogenética.

### **Técnicas de hibridación *in situ***

La tecnología de “hibridación *in situ*” (HIS), combina las técnicas citogenéticas convencionales con las moleculares y está basada en la detección de secuencias específicas de ácidos nucleicos, en cromosomas aislados o células en interfase. Fue descrita originalmente por Pardue y Gall; John y colaboradores, en 1969 utilizando isótopos radiactivos para marcar las sondas, las cuales, combinadas con técnicas de autorradiografía, posibilitaron la detección de las secuencias hibridadas.

### **Métodos de hibridación *in situ* fluorescente**

En 1977, Rudkin y Stollar describieron un método inmunocitoquímico basado en la utilización de anticuerpos anti-ADN o anti-ARN marcados con sustancias

fluorescentes las cuales se detectan bajo observación utilizando el microscopio. Este procedimiento se conoce como técnica de hibridación *in situ* fluorescente FISH (del inglés, *fluorescent in situ hybridization*), o hibridación no isotópica.

En la actualidad existen dos métodos de FISH, llamados directos e indirectos.

Los métodos directos permiten realizar la visualización microscópica de la señal de forma inmediata, después de realizada la técnica. El marcaje directo emplea nucleótidos marcados con sustancias fluorescentes.

Los métodos indirectos se basan en la utilización de sondas unidas a moléculas, tales como la biotina o digoxigenina, marcadas con una sustancia fluorescente que permite su visualización al microscopio con luz ultravioleta. Estos métodos se pueden combinar con técnicas inmunocitoquímicas basadas en reacciones antígeno-anticuerpo para aumentar la intensidad de las señales fluorescentes. Para construir la sonda se emplea la biotina (o la digoxigenina) con una marca fluorescente unida covalentemente al dUTP (desoxiuridinotri-fosfato) formando un nucleótido modificado que puede ser incorporado al ADN en vez del dTTP (desoxitimidintrifostato).

La biotina (vitamina H) tiene la ventaja de poseer una gran afinidad por las proteínas avidina y estreptoavidina, dando lugar a uniones casi irreversibles.

La digoxigenina es un derivado de la digitoxina procedente de la *Digitalis purpúrea* y *Digitales lanata*, que resulta altamente eficiente en reacciones antígeno-anticuerpo en las células.

## Sondas

Las sondas son en general polinucleótidos que se usan con el propósito de obtener alguna información (ver capítulo 12). Su uso continuado en los diferentes procedimientos de la genética molecular ha hecho posible que muchas de estas se puedan obtener comercialmente en la actualidad. Sin embargo en ocasiones la sonda necesaria para un estudio determinado no está disponible en el mercado y debe ser sintetizada en el laboratorio utilizando procedimientos moleculares también de genética molecular.

Mediante la FISH se pueden detectar diferentes tipos de secuencias en el genoma humano, de acuerdo con las sondas utilizadas. Algunas de estas se citan a continuación.

- Sondas de secuencias únicas o copia simple: se utilizan para la detección de secuencias específicas en regiones subteloméricas y otros sitios útiles para la identificación de alteraciones submicroscópicas, como por ejemplo, 15q11-q13.
- Sondas centroméricas: se basa en utilizar sondas de secuencias de ADN satélites que permiten la detección de secuencias altamente repetitivas, localizadas en regiones centroméricas. Especialmente las regiones de familias de ADN alfa satélites, son muy útiles para determinar el número de copias de un cromosoma determinado, como se aprecia en la figura 7.1.

- Sondas de secuencias para regiones específicas: se basa en la detección de secuencias altamente repetitivas localizadas en determinadas regiones de los cromosomas, como por ejemplo, la región Yq12.
- Sondas para el pintado de cromosomas completos WCP (del inglés, *whole chromosome painting*): detectan secuencias de eucromatina en determinados brazos o cromosomas completos.

## Principios y protocolos de laboratorio

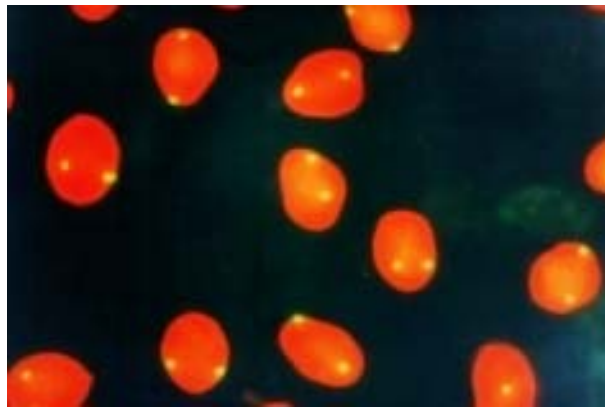
EL procedimiento general utilizado para la FISH sobre ADN, descrita por Pinkel y colaboradores, en 1986, se basa en los principios siguientes:

- Preparación de láminas y extensiones.
- Pretratamiento del material extendido.
- Desnaturalización del ADN.
- Hibridación.
- Lavados poshibridación.
- Marca de la sonda.
- Observación al microscopio.

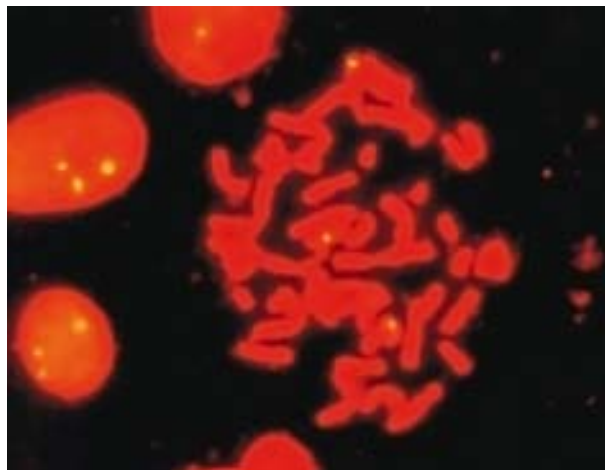
A continuación se describen los aspectos básicos de los protocolos de laboratorio, en relación con la hibridación *in situ* ADN-ADN. Para esto se requiere de preparaciones de células, cromosomas, o ambos, de óptima calidad.

- Preparación de láminas y extensiones: se recomienda la limpieza de láminas portaobjetos con alcohol éter (1:1) y realizar fijación de las extensiones.
- Pretratamiento del material extendido: se utiliza la ARNasa (ribonucleasa), para eliminar el ARN endógeno ya que provocan la digestión de la cubierta proteínica del ADN. El ácido clorhídrico (HCl) permite la extracción de proteínas e hidrólisis parcial del ADN. Ambos procedimientos, mejoran la accesibilidad e hibridación de la sonda a la región del ADN cromosómico que se pretende marcar y que recibe el nombre de ADN-blanco o diana.
- Desnaturalización del ADN: en caso de que se utilicen sondas de doble hélice es necesario realizar la desnaturalización del ADN-sonda y el ADN-blanco. La desnaturalización se realiza mediante pH muy alcalino o por calor.
- Hibridación: múltiples factores influyen sobre la hibridación. La velocidad de hibridación aumenta proporcionalmente con la concentración del ADN. Además, la cantidad de híbridos obtenidos, es mayor cuanto más largo es el tiempo de hibridación. Por otra parte, el sulfato de dextrana (dextran sulfato) es importante también porque al hidratarse facilita obtener una mayor concentración relativa de la sonda.
- Lavados poshibridación: los lavados astringentes permiten eliminar el llamado “ruido de fondo” (HISI hibridación *in situ* inespecífica o no específica), mediante la utilización de disoluciones salinas poco concentradas a altas temperaturas.

- Marcaje: se pueden realizar diferentes tipos de marcas o señales fluorescentes para la identificación de la hibridación en el ADN-blanco, por medio de sistemas que utilizan, principalmente, la biotina o digoxigenina. Las sondas de ADN marcadas con biotina, se pueden detectar por la vía de la avidina, la cual es una glicoproteína unida a la fluoresceína- isotiocianato (FITC) que es la sustancia fluorescente. La avidina tiene 4 sitios de unión con la biotina, lo que produce un complejo muy estable. Para aumentar la señal fluorescente se puede realizar la amplificación con un anticuerpo antiavidina (obtenido de cabras), el que con posterioridad se pone en contacto nuevamente con avidina marcada con FITC.
- Observación al microscopio: la observación al microscopio requiere de una fuente de luz ultravioleta y de un sistema de filtros adecuados de acuerdo con las longitudes de onda de las señales fluorescentes. Además, se utilizan programas automatizados, los cuales permiten realizar el análisis utilizando diferentes colores simultáneamente (FISH multicolor), así como también mediante análisis de la intensidad de las señales fluorescentes (Figs. 7.1 y 7.2).



**Fig. 7.1.** FISH (hibridación *in situ* fluorescente) sobre células en interfase con la utilización de una sonda centromérica para cromosomas X (Oncor). Obsérvese el marcaje de 2 cromosomas X.



**Fig. 7.2.** FISH sobre células en interfase y cromosomas con el empleo de sonda centromérica para cromosomas 18 (Oncor) en un caso de trisomía 18.

Otros procedimientos, como el cariotipo espectral (SKY, *spectral karyotyping*), la microdissección y pintado reverso de cromosomas, la hibridación genómica comparativa (CGH, del inglés, *comparative genome hybridization*), se desarrollan en la actualidad, principalmente, en el campo de las investigaciones.

Las técnicas de citogenética molecular se han aplicado a los estudios de cartografía genética y de expresión génica.

La utilidad de la citogenética molecular en el diagnóstico de las enfermedades genéticas se muestra a continuación:

- Análisis de células interfásicas. En la figura 7.1 se aprecia la señal emitida por una sonda centromérica para la detección del cromosoma X, en células en interfase. Este tipo de FISH, permite realizar marcas fluorescentes de cromosomas específicos, sin necesidad de realizar cultivos para la obtención de cromosomas, lo que posibilita realizar diagnósticos prenatales rápidos de las aneuploidías más comunes.
- Diagnóstico de alteraciones submicroscópicas como los síndromes por microdeleciones o por defectos de genes contiguos.
- Análisis de marcadores cromosómicos de origen desconocido. Los estudios moleculares resultan de particular utilidad para precisar el origen y composición del material genético en estos casos.
- Reordenamientos complejos en casos de células tumorales y hemopatías malignas. Cuando se presentan translocaciones complejas que involucran a más de dos cromosomas, se pueden detectar con precisión, los sitios de roturas e intercambios de material genético.

## Resumen

El fundamento biológico que caracteriza a las técnicas citogenéticas de hibridación *in situ*, es la complementariedad de bases del ADN. La separación de las hebras de la molécula de ADN atrapada en los núcleos de las células en interfase o las presentes en los cromosomas en las metafases, luego de cultivo *in vitro*, son fijadas en láminas portaobjetos y tratadas con la finalidad de lograr la desnaturalización del ADN contenido, tanto en los núcleos, como en los cromosomas de las metafases que se van a estudiar. El ADN complementario contenido en una sonda marcada, hibrida con la hebra del segmento desnaturalizado que le corresponde, y emite una señal fluorescente que es captada al microscopio con luz ultravioleta.

La sonda utilizada contiene el ADN complementario, de regiones cromosómicas específicas y permite identificar al microscopio, desde, localizaciones teloméricas y centroméricas de cada uno de las 24 moléculas humanas de ADN, hasta segmentos propios de genes cuya estructura molecular se conoce.

La citogenética molecular ofrece tal espectro de posibilidades de identificación de defectos y rearrreglos moleculares probables en cada una de las 24 moléculas de ADN, que su empleo actual ha permitido identificar las causas y mecanismos genéticos hasta hace poco tiempo no conocidos, sobre la expresión de numerosos síndromes y enfermedades genéticas, que pueden o no, presentar defectos congénitos.

## Bibliografía

- Al-Mulla, Al., Maghrebi, M., G.Varadharaj (2003): Expressive genomic hibridization: gene expression profiling at the cytogenetic level. *Mol Pathol* .,56:210-7.
- Garini, Y., Macville, M., du Manoir, S., Buckwald, R.A., Lavi, M., N. Katzir et al (1996a): Spectral karyotyping. *Bioimaging* ., 4:65-72.
- Gisselbrecht, S (2003): Oncogenes and leukemias: history and perspectives. *Med Sci (Paris)*., 19: 201-10.
- John, H., Birnstiel, M., K. Jones (1969): RNA:DNA hybrids at the cytological level. *Nature* .,223:582-7.
- Kallioniemi, O.P., Kallioniemi, A., Piper, J., Isola, J., Waldman, F.M., J.W. Gray et al (1994): Optimizing comparative genomic hibridization for analysis of DNA sequence copy number changes in solid tumors. *Genes Chrom Cancer* .,10:231.
- Meltzer, P.S., Guan, X.Y., Burgess, A., J.M.Trent (1992): Rapid generation of region specific probes by chromosome microdissection and their applicaion. *Nature Genet.*,1:24-8.
- Pardue, M.L., J.G. Gall (1969): Molecular hibridization of radioactive DNA of cytological preparations. *Proc Natl Acad Sci USA.*, 64:600-4.
- Pinkel, D., Straume, T., J.W.Gray (1986): Cytogenetics analysis using quantitative, high sensitivity, fluorescence hibridization. *Proc Natl Acad Sci USA* ., 83:2934-8.
- Rimon, D.L., Connor, J.M., Pyeritz, R.E., B.R. Korf (2007): Emory and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics 6 ed. New York: Churchill Livingstone Vol 1.
- Rudkin, G.T., B.D. Stollar (1977): High resolution detection of DNA - RNA hybrids in situ by indirect immunofluorescence. *Nature* ., 265:472-3.
- Scwanitz, G, R. Schubert (1999): Diagnostic Cytogenetics. Rolf-Dieter Wegner (ed.) Berlin: Springer-Verlag.

## Capítulo 8 **MUTACIONES QUE AFECTAN A LOS CROMOSOMAS HUMANOS**

*Araceli Lantigua Cruz*

Una vez perfilados los detalles técnicos para el estudio de los cromosomas humanos, los investigadores de la genética de la época planearon la aplicación de estas técnicas a síndromes cuya similitud entre los individuos afectados sugerían un defecto genético común.

Lejeune detectó como causa genética de un síndrome, el primer defecto cromosómico en personas que presentaban las características clínicas delineadas en el año 1866, por Lamgdon Down. Esto ocurrió en el año 1959, dos años después, que se había demostrado que el número de cromosomas humanos era de 46 y no de 48.

Una vez más la investigación de una desviación del desarrollo, da paso a un nuevo conocimiento y desencadena el inicio de una nueva era que marca la relación entre la genética médica y el nacimiento de la genética clínica.

En ese mismo año 1959 se detectan los cariotipos 47, XXY y 45, X, como causa de los síndromes Klinefelter y Turner, respectivamente. Le siguen en orden el descubrimiento de la trisomía D, hoy reconocida como 13, en el año 1960.

El primer defecto estructural también fue identificado por Lejeune en el año 1963, en niños que presentaban el síndrome del “maullido del gato”.

Otros defectos cromosómicos fueron descubiertos entre 1964 y 1965.

De 1968 a 1970 se introducen las técnicas de bandas y con estas, la posibilidad de la clasificación inequívoca de todos los cromosomas humanos. Comenzó una década que amplió el descubrimiento de nuevos defectos cromosómicos y nuevos enfoques de mutaciones, que fueron y que continuamente son reconocidos por la tecnología de la denominada *era de las bandas en la citogenética*.

La tecnología actual con la citogenética de alta resolución, ha logrado avances sorprendentes en el estudio de los cromosomas humanos. La citogenética

por sí misma o ampliada con técnicas moleculares permite la detección de defectos cada vez más pequeños los cuales disminuyen la distancia del desconocimiento de defectos genómicos que median entre las mutaciones monogénicas y las cromosómicas, y cuyo conocimiento puede explicar las causas de otras desviaciones genéticas del desarrollo y profundizar en las funciones aún desconocidas del genoma humano.

En este capítulo se estudian los conocimientos originados a partir de la aplicación de los avances de la tecnología citogenética en la comprensión de defectos genéticos cromosómicos y los mecanismos que los producen.

## Anormalidades o defectos cromosómicos

A las anomalías o defectos cromosómicos, se les denomina aberraciones cromosómicas y se clasifican en dos grandes grupos: numéricas y estructurales.

Entre las primeras se incluyen las que tienen el componente cromosómico normal de 46 alterado, por exceso o por defecto.

Estas alteraciones numéricas reciben el nombre de poliploidías y aneuploidías.

En el segundo grupo se afecta, solamente, la estructura de uno o varios cromosomas y reciben el nombre de aberraciones estructurales.

## Aberraciones cromosómicas de número

Este tipo de aberraciones cromosómicas se clasifica: por el número de cromosomas involucrados; y porque sean o no un múltiplo exacto del número haploide de cromosomas. Constituyen mutaciones genómicas por su magnitud y pueden ser: poliploidías y aneuploidías.

### Poliploidías

Son defectos que involucran un conjunto o juego cromosómico haploide completo en uno de los gametos y que al ser fecundado por un gameto haploide, originan un número triploide del cariotipo normal. Se caracterizan por presentar un múltiplo exacto del número haploide de cromosomas superior a 2, que es el número diploide esperado. Se expresan como  $3n$ ,  $4n$ , etc., y se les nombra triploidías, tetraploidías, pentaploidías, etc.

Las poliploidías, no solo son frecuentes en especies como los vegetales, sino que se logran artificialmente con el propósito de investigaciones o para obtener variantes más apetitosas y voluminosas.

En el humano son eventos poco viables, se observan de 1 a 2 % de las fecundaciones reconocidas, pero de manera ocasional, se han observado triploidías ( $3n$ ) y tetraploidías ( $4n$ ) en fetos no viables.



Las triploidías, probablemente, son el resultado de una anomalía que ocasiona una falla en la meiosis, la que podría ser, tanto en la ovogénesis como en la espermatogénesis, pero por las características celulares propias del espermatozoide humano, es lógico pensar que cuando ocurren, sean fenómenos que afectan fundamentalmente a la ovogénesis.

La expresión fenotípica de las triploidías se ha descrito en fetos y depende del origen del gameto inmaduro. Si el doble conjunto cromosómico es de origen materno, hay poco desarrollo de la placenta y el feto con nutrición deficiente, es abortado; si el doble conjunto cromosómico es aportado por un espermatozoide inmaduro o por la fecundación de dos espermatozoides, evento denominado dispermia, entonces se observa un gran desarrollo del trofoblasto o formación de una mola hidatiforme parcial, y poco desarrollo o ausencia de las estructuras originadas por el embrioblasto.

Las tetraploidías que se han reportado, han sido 92, XXXX o 92, XXYY y sugieren que son el resultado de una anomalía en el *clivaje*, o división del citoplasma en la primera división mitótica del cigoto que debe dar lugar a las dos primeras células o blastómeras del cigoto, de modo que la segunda división mitótica del cigoto se inicia con 4n cromosomas manteniendo esa tetraploidía, en las siguientes generaciones celulares.

### Aneuploidías

A diferencia de las poliploidías, las aneuploidías afectan, generalmente, a la segregación de solo un par cromosómico específico en la anafase de cualquiera de las dos divisiones meióticas, en la primera, en la segunda, en ambas o también pueden ocurrir en las primeras divisiones mitóticas del cigoto. Este defecto de segregación se conoce con el nombre de no disyunción y da lugar a un múltiplo no exacto del número haploide de cromosomas.

Cuando se producen en alguna de las meiosis son eventos precigóticos y cuando aparecen en el cigoto se les denominan eventos poscigóticos.

### Aneuploidias como eventos precigóticos

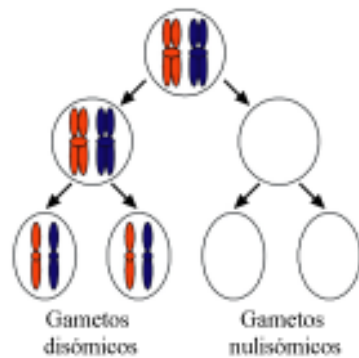
Las aneuploidías que ocurren en la meiosis, en el proceso de reducción del número diploide al número haploide de cromosomas originan cigotos con 45; 47 o más cromosomas. Este desbalance se expresa en el fenotipo con mayor o menor severidad, según el defecto o el exceso de ADN y dependiendo, además, de los cromosomas involucrados.

La no disyunción puede involucrar a cromosomas autosómicos, (como las trisomías 21; 13 y 18), y a cromosomas sexuales como el síndrome Klinefelter el cual presenta dos cromosomas X y un cromosoma Y (trisomía XXY), o el síndrome Turner que presenta una monosomía del cromosoma X.

Uno de los aspectos más interesantes es poder conocer en qué momento de la división celular ocurre la no disyunción.

En el síndrome Down se ha podido dilucidar, utilizando estudios moleculares, que la no disyunción ocurre con más frecuencia en la gametogénesis de la mujer, que en la del hombre, que este fenómeno se incrementa en los gametos femeninos en dependencia de la edad y que ocurre preferentemente en la meiosis I.

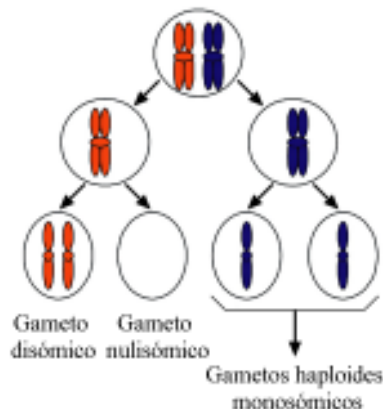
Las figuras 8.1 y 8.2, exponen un esquema que permite identificar las diferencias genéticas que se producen en dependencia de que ocurra o no la no disyunción en la primera o en la segunda división meiótica.



**Fig. 8.1.** Esquema de la no disyunción en la primera división meiótica. Obsérvese que los gametos diploides para el par cromosómico son heterodisómicos con relación a la información genética contenida en la pareja cromosómica involucrada.

Cuando la no disyunción ocurre en la meiosis I, el gameto disómico que resulta tiene información heterodisómica (Fig 8.1) porque en esta división celular se separan los cromosomas homólogos que tienen una información genética que procede, a su vez, de los gametos parentales.

La no disyunción en la segunda división meiótica (Fig. 8.2) es el resultado de la separación de las cromátidas de un cromosoma específico, que van juntas al mismo gameto, por lo que recibe el nombre de isodisomía; ya que la información genética contenida es muy parecida o totalmente igual, lo que depende de la magnitud o tamaño de los segmentos de cromátidas intercambiados entre los cromosomas homólogos de la profase de la meiosis I.



**Fig. 8.2.** Esquema de la no disyunción en la segunda división meiótica. Observe que la información genética del gameto disómico es igual o isodisómica.

La fecundación de gametos disómicos o nulisómicos por gametos haploides normales origina las trisomías y monosomías. Las tetrasomías y pentasomías pueden haber sido producidas por no disyunción en primera y segunda meiosis de la misma gametogénesis, y originan gametos trisómicos o tetrasómicos, que al ser fecundados por un gameto haploide normal, producen cigotos con tetrasomías o pentasomías (Fig. 8.3) por ser el resultado de una fecundación de dos gametos en los que ambos hayan sufrido el fenómeno de no disyunción, para el mismo par cromosómico.

La no disyunción también puede ocurrir y afectar a más de un par cromosómico, como se demuestra en los casos reportados de trisomía 21 y trisomía XXY simultáneamente.

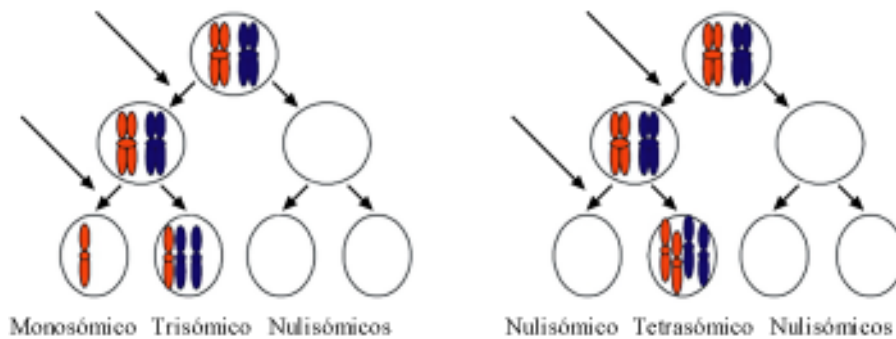
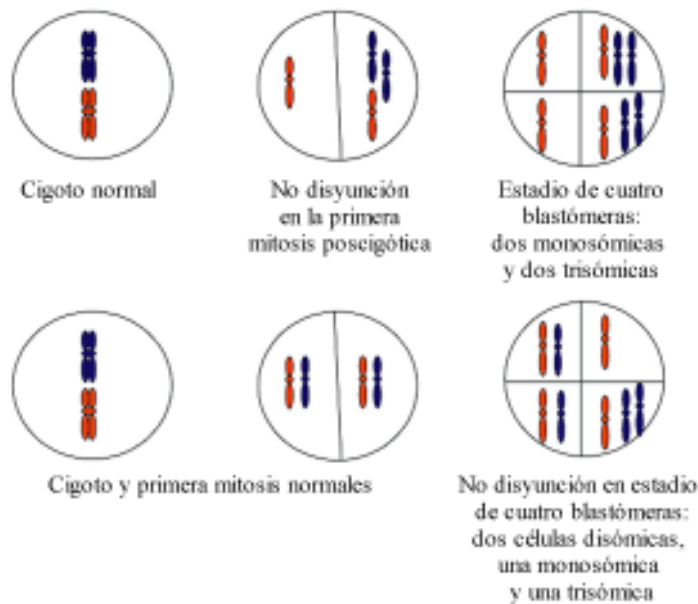


Fig. 8.3. Doble no disyunción en la formación de los gametos.

Generalmente, cuando el cigoto presenta una aneuploidia por segregaciones anormales de cromosomas en cualquiera de las gametogénesis, el número cromosómico aneuploide se mantendrá en todas las células de las mitosis que corresponden a la etapa de segmentación, que darán lugar posteriormente al embrioblasto y al trofoblasto y por tanto ese número cromosómico se mantendrá inalterable como línea celular única del individuo afectado.

### Aneuploidías como eventos poscigóticos

Las aneuploidías, que ocurren como causa de la no disyunción en la primera división mitótica poscigótica, originan, al menos teóricamente, dos líneas celulares (mosaicismo). En estos casos, al realizar el análisis cromosómico, se pueden observar dos o más cariotipos con diferente número de cromosomas afectando al mismo par (Fig. 8.4).



**Fig. 8.4.** No disyunción en las mitosis del cigoto.

Cuando la no disyunción ocurre en la primera división mitótica, se obtienen dos líneas celulares: una monosómica y otra trisómica. Sin embargo, las células con monosomías de cromosomas autosómicos no son viables, por lo que en estos casos desaparece la línea celular monosómica y al final queda solo la línea celular trisómica, pero cuando la no disyunción involucra al cromosoma X, entonces pueden quedar 2 líneas celulares 45, X / 47, XXX.

Cuando la no disyunción ocurre en la segunda división mitótica y están involucrados cromosomas autosómicos quedan dos líneas celulares, por ejemplo: 46, XX / 47, XX, + 21, ya que la célula con monosomía 21 no resulta viable y se pierde.

Si el cromosoma involucrado es el X, entonces se pueden observar tres líneas celulares: 46, XX / 45, X / 47, XXX.

### Anafase retardada

Se trata de un defecto que ocurre en la anafase, en la que queda retrasado, en esta fase de la división celular, uno de los cromosomas de un par específico, que por ese motivo se pierde, quedando excluido de uno de los dos núcleos concluir la telofase; de modo que de las dos células resultantes: una de estas monosómica para el par cromosómico involucrado.

La anafase retardada siempre origina pérdida de un cromosoma o monosomía. Si ocurre durante las primeras divisiones mitóticas de un cigoto de fórmula

cromosómica 46, XY y el cromosoma retardado en anafase fuera el Y, este mecanismo produce dos líneas celulares, una 45, X y la otra 46, XY.

De igual forma, si un cigoto con trisomía 21, pierde uno de los cromosomas 21 por un fenómeno de anafase retardada en la primera mitosis del cigoto, produce un mosaico cromosómico 46, XX o XY / 47, XX o XY, + 21.

La repercusión fenotípica de los mosaicismos celulares como eventos poscigóticos depende del momento de la etapa de segmentación donde esto ocurra y, por tanto, del número de células afectadas que quedan formando estructuras trofoblásticas o embrioblásticas y, en estas últimas, de su destino embrionario y de los mecanismos de proliferación, migración, diferenciación y apoptosis que le correspondan a estas.

Se puede entonces concluir que todas las aberraciones cromosómicas de número ya mencionadas, como mutaciones genómicas presentan anormalidades fenotípicas específicas que se tratarán más adelante.

## Aberraciones cromosómicas de estructura

Las aberraciones cromosómicas estructurales ocurren por la existencia de puntos de ruptura del ADN donde se determinan rearrreglos, suficientemente, extensos para ser observados por las técnicas citogenéticas. Constituyen mutaciones cromosómicas y se distinguen en balanceadas y no balanceadas.

Son aberraciones cromosómicas balanceadas cuando el defecto no implica pérdida o exceso de ADN, sino anormalidades en la dirección o localización fuera de lugar de los segmentos de ADN involucrados y el individuo no presenta anormalidades específicas en el fenotipo aun cuando pudieran presentar anormalidades durante las gametogénesis como se verá más adelante.

Las aberraciones cromosómicas estructurales no balanceadas se caracterizan porque hay excesos o defectos parciales de segmentos cromosómicos y el individuo afectado expresa en su fenotipo alguna anormalidad cuya severidad depende del cromosoma involucrado y la magnitud del defecto.

Las aberraciones cromosómicas estructurales se clasifican en:

- Deleciones.
- Duplicaciones.
- Isocromosomas.
- Translocaciones.
- Inversiones.

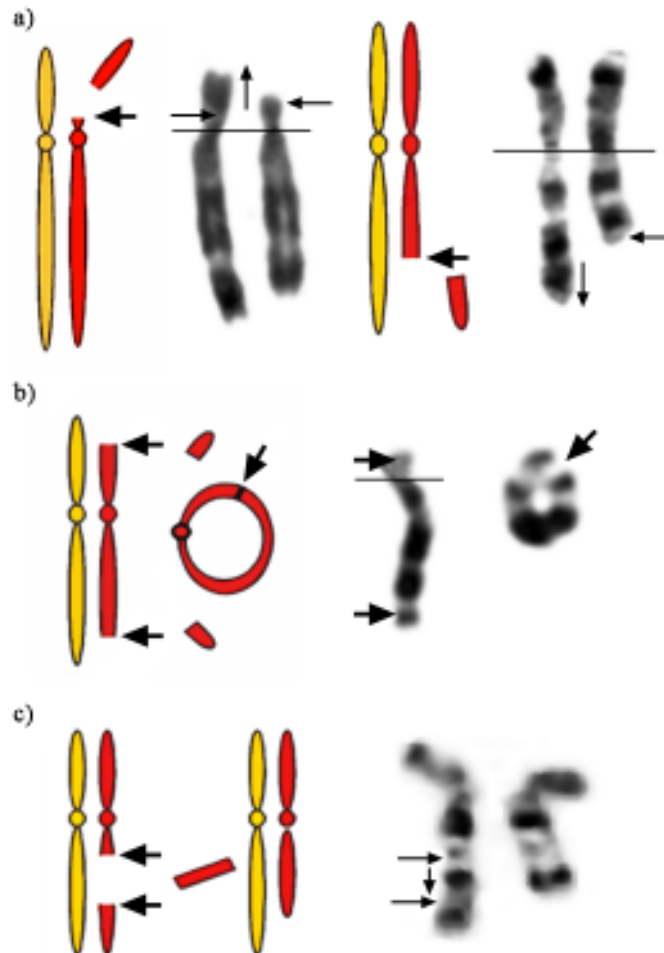
### Deleciones

Las deleciones se definen como la pérdida de un segmento de un cromosoma. Por su origen, las deleciones pueden ser eventos o mutaciones de *novo*, debidas

a la acción de agentes mutágenos como las radiaciones ionizantes que hacen diana en el ADN o ser el resultado de la segregación anormal de un rearrreglo estructural balanceado en uno de los parentales, como se detallará más adelante.

Pueden ser terminales e intersticiales, de acuerdo con el número de puntos de rupturas; uno en el caso de las terminales y dos en las intersticiales, perdiéndose el segmento intermedio a los dos puntos de ruptura.

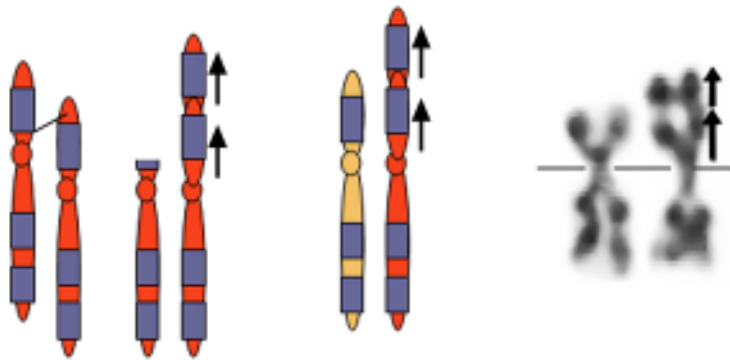
Las deleciones también producen cromosomas en anillo, cuando se presenta doble deleción terminal y el ADN se repara y se pierden los extremos rotos. Este tipo de defecto genera en el cariotipo una monosomía parcial de los brazos cortos o largos del cromosoma involucrado del cual se puede perder: todo el telómero, un pequeño fragmento, o un segmento subtelo mérico mayor (Fig. 8.5).



**Fig. 8.5.** Tipos de deleciones. a) Deleción terminal de brazos cortos cromosoma 4 y deleción terminal de brazos largos cromosoma 7. b) Doble deleción terminal de p y q con reparación formando un anillo del cromosoma 13. c) Deleción intersticial de un segmento de brazos largos del cromosoma 18.

## Duplicaciones

Como su nombre indica, es una duplicación de segmentos cromosómicos. Un mecanismo puede ser el entrecruzamiento desigual entre cromosomas homólogos que ocurre en la profase de la primera división meiótica y que también puede generar deleciones intersticiales. Como en las deleciones también pueden ser el resultado de gametos con segregaciones anormales en portadores de aberraciones estructurales balanceadas. Este tipo de defecto genera en el cariotipo trisomías parciales (Fig. 8.6).

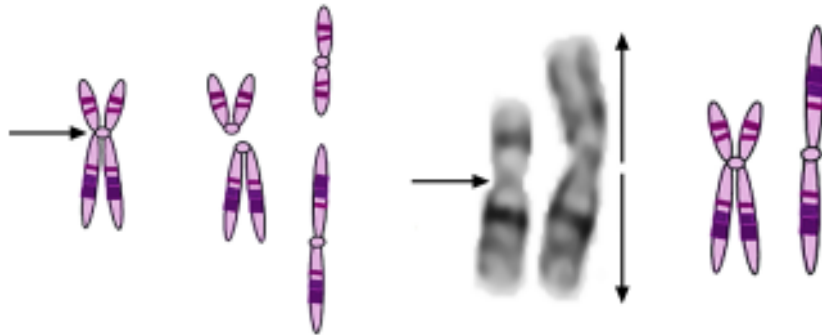


**Fig. 8.6.** Mecanismo de producción de duplicaciones y fotografía de duplicación de brazos cortos del cromosoma 9.

## Isocromosomas

El término isocromosoma se utiliza para designar un defecto que ocurre durante la separación de cromátidas hermanas en la meiosis II o en las mitosis poscigóticas, generando cromosomas anormales, los cuales contienen doble información de los brazos involucrados. Este defecto se ha observado en el cromosoma X, y con menor frecuencia en brazos cortos de los cromosomas 12 y 18. Cuando el gameto femenino porta un isocromosoma del brazo largo del X, al ser fecundado por un espermatozoide que porte el cromosoma X normal, teóricamente, produce un cigoto, el cual presenta trisomía parcial del brazo largo y monosomía parcial del brazo corto (Fig. 8.7).

Otro mecanismo de formación del isocromosoma es el intercambio que involucra el extremo proximal al centrómero entre cromátidas hermanas de cromosomas homólogos, generando isocromosomas isodigéntricos, en los cuales el centrómero doble es difícil de detectar citogenéticamente, por estar muy unidos.



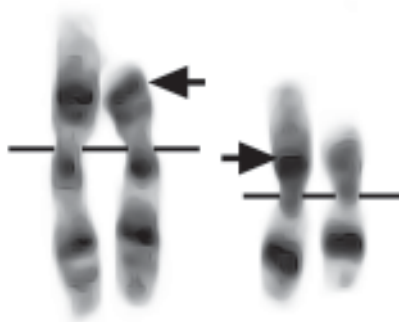
**Fig. 8.7.** Esquema de formación de isocromosoma y fotografía de isocromosoma de brazos largos del cromosoma X.

## Translocaciones

Este tipo de defecto ocurre cuando hay ruptura de, al menos, dos cromosomas y la reparación se produce intercambiando los fragmentos rotos de los cromosomas involucrados. Los cromosomas involucrados suelen ser no homólogos. Hay dos tipos de translocaciones: recíprocas y no recíprocas.

Las translocaciones recíprocas involucran a cualquier cromosoma (Fig. 8.8) y las que ocurren por fusión centromérica, que consiste en la ruptura de los centrómeros o pericentroméricas y reparación, fusionando centrómeros o compartiendo uno (Fig. 8.9). Estas últimas también reciben el nombre de robertsonianas y ocurren entre cromosomas acrocéntricos.

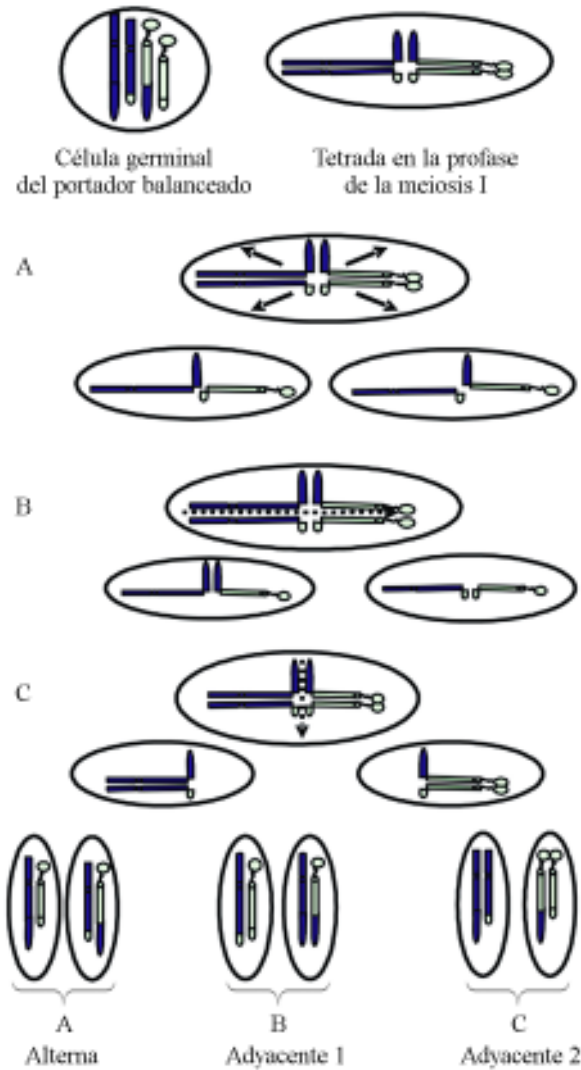
Las inserciones se consideran translocaciones no recíprocas, pues se producen cuando existe ruptura en dos cromosomas y el segmento roto de uno se inserta en el otro, pero sin intercambio de material.



**Fig. 8.8.** Translocación recíproca entre brazos cortos del cromosoma 1 con punto de ruptura en p 31 y brazos cortos del cromosoma 11 con puntos de ruptura en p 14 e intercambio del segmento del cromosoma 1 desde p31 hasta región terminal del telómero (p ter) en 11 p14 y del segmento 11 p 14 hasta p ter en el cromosoma 1.



Probabilidad de separación de los cromosomas de la tetrada en la formación de los gametos



**Fig. 8.9.** Seis posibilidades de separación de los cromosomas involucrados en la translocación, de estos, por cada meiosis solo se obtendrán cuatro gametos y las alternativas al ser fecundados por gametos normales, son: A) 50 % cariotipo normal y 50 % portador balanceado de la translocación igual que el progenitor; B) 50 % trisomía parcial 13q y monosomía parcial 4q y 50 % trisomía parcial 4q y monosomía parcial 13q; C) 50 % trisomía casi completa del 4 y monosomía casi completa del 13 y 50 % trisomía casi completa del 13 y monosomía casi completa del cromosoma 4.

Un individuo portador de estos tipos de translocaciones presenta teóricamente todos sus genes. Sus manifestaciones no pueden ser detectadas por el simple examen físico, a menos que en los puntos de ruptura se pierda algún segmento o, incluso, algunos pares de bases importantes, en la estructura de algunos genes que puedan expresarse en el fenotipo del individuo portador.

Cuando el individuo portador de este tipo de rearrreglo llega a la edad reproductiva puede presentar historia de infertilidad, abortos espontáneos, muertes fetales e hijos con aberraciones cromosómicas no balanceadas.

Las figuras 8.9 y 8.10, muestran un esquema de posibles segregaciones en los gametos de los cromosomas involucrados tanto en translocaciones recíprocas como robertsonianas.

### Translocaciones robertsonianas

Se trata del intercambio de material entre cromosomas homólogos como resultado de un entrecruzamiento desigual o por fusión centromérica entre una pareja de homólogos acrocéntricos (translocaciones homólogas).

Las translocaciones entre acrocéntricos homólogos denominadas translocaciones robertsonianas o por fusión centromérica ocurren muchas veces debido a inestabilidades centroméricas, y se tratan de isocromosomas 13/13; 14/14 y 21/21, citados en la literatura.

Cuando esto ocurre la información genética de ambos cromosomas es prácticamente igual y procede de un solo progenitor por lo que se pueden interpretar como disomías uniparentales, más que verdaderas translocaciones.

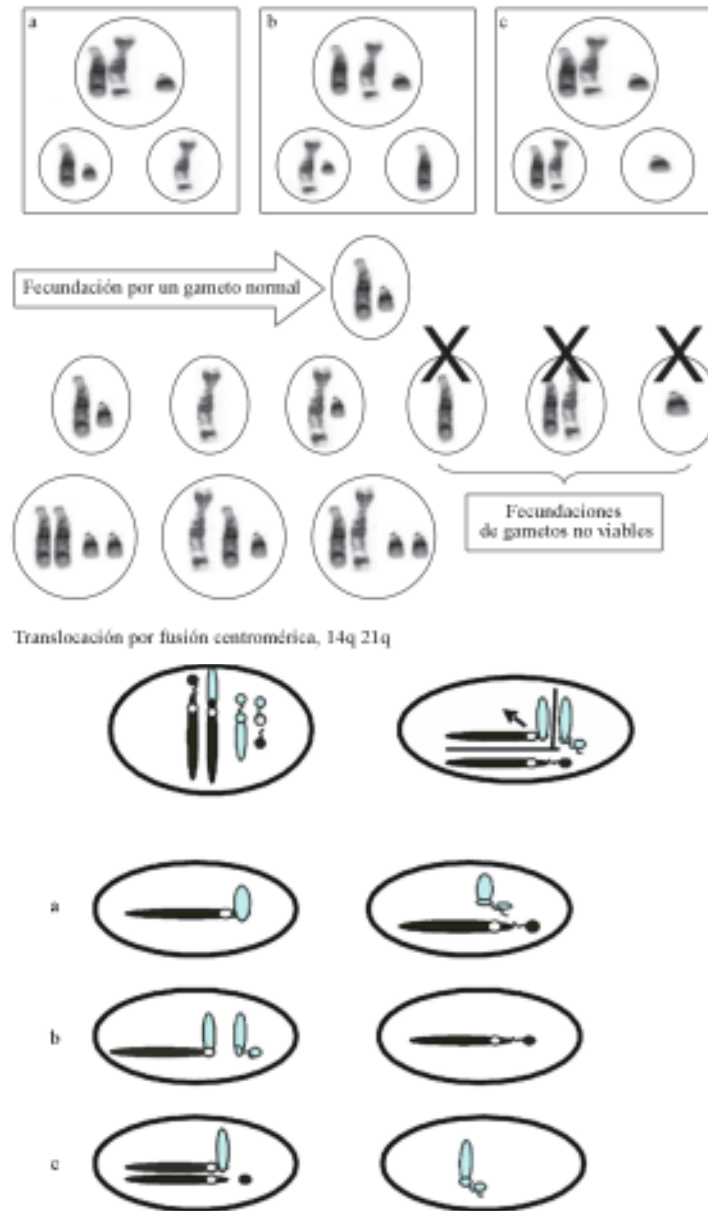
Más adelante se explica la repercusión en el fenotipo y en la historia reproductiva de individuos con estos tipos de translocaciones balanceadas.

### Inversiones

Consisten en rupturas y reparaciones invertidas del segmento cromosómico involucrado. Se clasifican en dos grupos: paracéntricas, si no incluyen al centrómero, y pericéntricas, si lo incluyen (Fig. 8.11).

Los individuos portadores de estos defectos, como en el caso de las translocaciones, tampoco presentan pérdida aparente de material genético, pero los resultados de sus gametogénesis suelen ser anormales, pues en el apareamiento de los cromosomas homólogos, el contacto entre las secuencias de bases requiere acomodar el segmento invertido, dando lugar a lo que se denomina bucle de inversión. Las consecuencias en la segregación, de acuerdo con el tipo de inversión de los cromosomas involucrados en los gametos se detallan más adelante.

¿Cuáles son las aberraciones cromosómicas no balanceadas?



**Fig. 8.10.** a, b y c son los gametos probables, la fecundación por gametos normales de los gametos obtenidos en a, origina individuos con cariotipos normales o portadores de translocación balanceada, en b generan trisomías por translocación del cromosoma 21, y monosomías del cromosoma 21, en c se generan trisomías 14 y las monosomías 21 y 14. Las trisomías 14, y las monosomías 14 y 21 son anomalías de número no viables, por lo que de seis posibles tipos de gametos solo tres son viables: el portador balanceado, el normal y trisomía 21 por translocación. Esto significa que un portador balanceado de translocación 14;21, tiene un tercio de probabilidad de tener un hijo síndrome de Down.

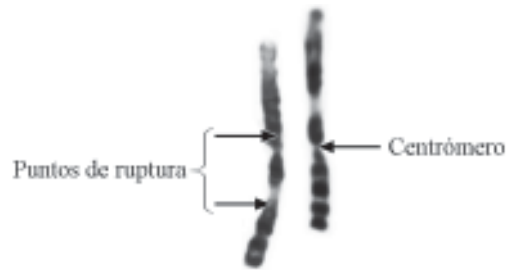


Fig. 8.11. Inversión pericéntrica del cromosoma 1.

Todas las aberraciones cromosómicas de número y las aberraciones cromosómicas estructurales siguientes: deleciones, duplicaciones e isocromosomas.

Es decir todas las aberraciones cromosómicas que afecten al genoma por exceso o por defecto del complemento diploide cromosómico, característico del genoma humano.

¿Cuáles son las aberraciones cromosómicas balanceadas?

Las inversiones y las translocaciones. Los defectos que implican anomalías de la estructura del cromosoma, detectables a la observación microscópica, sin que falte o sobre en apariencia ningún segmento significativo de ADN.

## Inversiones y su repercusión en la gametogénesis

En las inversiones, los segmentos involucrados reparan los puntos de ruptura según los mecanismos moleculares de reparación del ADN, pero invirtiendo la orientación del segmento involucrado. Cuando en este fenómeno de ruptura y reparación no se han perdido segmentos de ADN, se considera que el genoma está balanceado. En el fenotipo del individuo no se aprecian anomalías que se pudieran relacionar con el rearrreglo cromosómico en cuestión, a menos que en el punto de ruptura y reparación se pierda algún segmento de ADN que afecte el funcionamiento genético del individuo como se trata más adelante. Los efectos de este tipo de aberraciones cromosómicas aparentemente solo repercuten, en la producción de sus gametos, que presentan desbalances genómicos según sea la inversión, paracéntrica o pericéntrica.

En la historia reproductiva del individuo, se puede predecir por el análisis teórico de la segregación de los cromosomas involucrados, la alta probabilidad de gametos con anomalías en su genoma haploide, cuyo efecto se traduce como: infertilidad y abortos espontáneos, entre los defectos más frecuentes, y la probabilidad de lograr descendencia cromosómicamente, normal, depende del tipo de inversión, de la extensión del segmento involucrado y del cromosoma involucrado.

Las inversiones pericéntricas, al configurar la sinapsis entre cromosomas homólogos y ocurrir entrecruzamiento entre sus cromátidas incluidas en el bucle de inversión, generan cromosomas recombinantes, los cuales se caracterizan por duplicaciones y deleciones de segmentos cromosómicos. Se pueden formar:

- Alternativas de gameto normal o gameto portador de la inversión.
- Alternativas de gametos con los cromosomas recombinantes anormales que al ser fecundados pueden originar cigotos trisómicos o monosómicos para estos fragmentos.

De igual forma ocurre para las inversiones paracéntricas. Pero en estos casos los cromosomas recombinantes son acéntricos o dicéntricos y los gametos que resultan, generalmente, al ser fecundados no llegan a ser viables de manera que los individuos portadores de esta inversión tienen historia de infertilidad o abortos, más que de hijos malformados múltiples.

Se puede sospechar que las inversiones son no balanceadas cuando en el proceso de ruptura y reparación se produce pérdida de algún segmento de ADN, que interfiere con los mecanismos moleculares de expresión de genes codificantes. En estos casos el fenotipo del individuo puede presentar numerosas anomalías clínicas, como corresponde a los tipos no balanceados de defectos.

## Translocaciones y su repercusión en la gametogénesis

La gametogénesis en individuos portadores de translocaciones balanceadas, tiene características diferenciales, tanto para las translocaciones recíprocas, como para las robertsonianas o por fusión pericéntrica.

La inserción (que se puede considerar como una translocación no recíproca) aparece cuando se provoca un tipo de defecto entre cromosomas, por el que ocurren tres puntos de ruptura; dos puntos de ruptura en un cromosoma y un solo punto de ruptura en el otro cromosoma, de modo que al ocurrir la reparación, el segmento intersticial generado por los dos puntos de ruptura, se repara o inserta en el cromosoma donde ocurrió una sola ruptura.

Al final de la reparación, en el cromosoma con dos puntos de ruptura, falta un segmento que se encuentra insertado en el cromosoma donde ocurrió un solo punto de ruptura.

En resumen, un cromosoma pierde un segmento sin recibir nada del otro cromosoma en el que este segmento se insertó. También es un tipo de rearrreglo balanceado, entre cromosomas generalmente no homólogos, si en el proceso de ruptura y reparación no se ha perdido ningún fragmento de ADN.

Durante las etapas de profase de la gametogénesis, de un individuo portador de translocación balanceada entre cromosomas no homólogos, los cromosomas

homólogos contactan para formar la sinapsis de las cadenas de ADN de las cromátidas homólogas, generando figuras en forma de cruz, que reciben el nombre de cuatrivalentes al participar, simultáneamente, en la tétrada: los no translocados y los translocados los cuatro cromosomas.

Estas tétradas que se originan en la profase I, se mantienen en la metafase I y al arribar a la anafase I, la separación de los cromosomas, origina diversas posibilidades, al concluir la meiosis I, que repercuten en la meiosis II (ver figuras 8.9 y 8.10).

Durante la anafase I, al separarse la figura cuatrivalente, puede ocurrir una segregación denominada alterna, en la cual los dos cromosomas no homólogos normales migran hacia un polo celular, formando un gameto normal; mientras que los dos cromosomas no homólogos con segmentos translocados lo hacen hacia el otro polo celular, formando un gameto portador de translocación balanceada y otro cromosómicamente normal.

Cuando este tipo de segregación ocurre, la translocación balanceada se puede transmitir de generación en generación.

Existen otras alternativas entre las que se encuentran las denominadas:

- Adyacente 1.
- Adyacente 2.

Estas siempre originan gametos con genoma haploide no balanceado debido a la presencia de uno de los cromosomas involucrados en la translocación, produciendo duplicaciones o deleciones del cromosoma afectado y, cuando se produce la fecundación con un gameto no afectado, el genoma del cigoto resultante presenta trisomías o monosomías parciales.

Cuando esto ocurre, al cromosoma translocado, segregado al gameto en cuestión, se le denomina derivativo (der), que puede ser materno (mat) o paterno (pat), según sea la procedencia parental del cromosoma translocado.

Otras alternativas de segregación algo más complejas se salen de los propósitos de este texto.

Este esquema es común para todas las translocaciones balanceadas. En estos casos siempre hay probabilidad de segregación alterna y por tanto estos individuos pueden tener hijos sanos con cariotipos normales o portadores balanceados como su progenitor, así como hijos con aberraciones cromosómicas no balanceadas, o historia de infertilidad, abortos espontáneos, hijos con malformaciones múltiples, que pueden fallecer de manera precoz cuando el desbalance no es viable, o vivir presentando los defectos fenotípicos, que se mencionan más adelante.

Hasta aquí se explica por qué, en algunas familias hay más de una persona afectada con igual defecto del cariotipo y antecedentes de infertilidad, de abortos espontáneos del primer trimestre del embarazo, muertes fetales, muertes

neonatales, como parte de la amplia variabilidad de expresión de los múltiples desbalances cromosómicos, que pueden ocurrir en el cariotipo humano.

## **Expresión de las aberraciones cromosómicas no balanceadas**

Las aberraciones cromosómicas se presentan, con una frecuencia de 0,5 % de nacidos vivos, pero al propio tiempo se han observado en 60 % de abortos espontáneos.

En la actualidad, debido a las posibilidades que ofrecen las técnicas de bandas y el estudio de cromosomas prometafásicos y profásicos, existen como mínimo tres aberraciones de número o estructurales por cada par cromosómico.

En algunos pares cromosómicos se reportan más tipos de aberraciones que en otros y esto se debe, fundamentalmente, a las posibilidades de viabilidad de los cigotos afectados.

Los cromosomas, en los cuales se reporta, un mayor número de aberraciones cromosómicas viables, son los cromosomas sexuales X y Y.

Las manifestaciones clínicas y el fenotipo de las personas afectadas, tienen, para cada aberración y para cada par cromosómico, características específicas.

Este fenotipo se ha podido caracterizar bien en las aberraciones cromosómicas más frecuentes, como en el síndrome Down; sin embargo, aun en las aberraciones cromosómicas que involucran a los cromosomas autosómicos y que se observan con menor frecuencia, se ha podido hacer un análisis de sus manifestaciones fenotípicas que, a su vez, han permitido caracterizar aspectos comunes, y cuyo conocimiento puede alertar sobre la sospecha de la causa genética.

El conocimiento de los elementos clínicos comunes constituye un instrumento valioso para cualquier médico especialista y, sobre todo, para el médico general integral, en su tarea de interconsulta con el especialista en genética clínica.

## **Características fenotípicas de aberraciones cromosómicas autosómicas no balanceadas**

Estos criterios pueden ser resumidos como:

- Anormalidades anatómicas que varían de acuerdo con el cromosoma involucrado y la magnitud del segmento involucrado; pueden ser defectos congénitos debido a anormalidades de los genes del desarrollo (que se mencionan con más detalles en el capítulo 17) y de pequeños defectos de cráneo, cara, manos, pies y genitales (regiones acrales del cuerpo) que, de forma general, se producen por crecimientos desproporcionados de partes fetales

durante el desarrollo embrionario, y pueden ser consecuencias de defectos congénitos subyacentes más severos.

- Anormalidades del crecimiento y del desarrollo, que pueden estar presentes al nacimiento o que se comienzan a observar en etapas posnatales.
- Anormalidades del funcionamiento del sistema nervioso central, que originan discapacidades mentales variables, las cuales incluyen, desde trastornos del aprendizaje, hasta retraso mental o defectos conductuales.

La variabilidad y magnitud del fragmento o del cromosoma afectado, determina que no estén presentes todos los criterios, pero los más consistentes lo constituyen el efecto en el sistema nervioso y, en especial, la deficiencia mental y las anomalías anatómicas.

## **Anormalidades de estructuras anatómicas**

Las anomalías de las estructuras anatómicas por desbalance genómico en la morfogénesis se pueden presentar como elementos dismórficos visibles desde el nacimiento. Se refieren a malformaciones de estructuras anatómicas mayores y menores, atendiendo a la severidad en su repercusión funcional, estética o ambas, o como malformaciones.

El estudio y análisis de los defectos congénitos entran en el campo de la dismorfología (nombre que recibe la especialización médica) de la observación y significado de estos defectos, en el curso del desarrollo embrionario.

Como efecto del desbalance genómico por aberraciones cromosómicas no balanceadas se pueden observar desde malformaciones extremadamente severas, hasta simples evidencias del desarrollo desproporcionado de una parte fetal y que, por sí mismo, no llegan a ser evaluados como una verdadera malformación, sino como un pequeño defecto fuera de lo común y al que se suele denominar signo dismórfico (ver capítulo 17).

Las aberraciones cromosómicas más comunes se caracterizan por un conjunto de signos dismórficos persistentes, que, por la frecuencia con que aparecen permiten sospechar el diagnóstico clínico, con la simple observación del individuo. Tal es el caso del individuo síndrome Down en el que hay evidencia de correlación entre el examen físico y la aberración en el cromosoma 21 involucrado.

Un conjunto dismórfico (patrón de signos dismórficos) está formado por un grupo de signos dismórficos, que en ocasiones se consideran variantes normales de forma o de tamaño; no existe una delimitación entre un signo dismórfico y lo “normal”.

A diferencia de la malformación, el signo dismórfico no afecta de forma adversa la función de un órgano, pero sí tiene un efecto estético. Sin embargo, en ocasiones es difícil separar un hecho dismórfico de una malformación; por



ejemplo, una úvula bífida podría ser evaluado como un signo dismórfico, mientras que la hendidura del paladar blando como una malformación.

Un elemento dismórfico puede aparecer en cualquier parte del cuerpo, pero las áreas más afectadas son: cara, genitales y extremidades distales (manos y pies).

Algunos ejemplos en la cara incluyen: tamaño, forma y posición poco común de las orejas; fisuras palpebrales, distancia interocular anormalmente grande (hipertelorismo) o pequeña (hipotelorismo) pliegue que cubre el canto interno o ángulo interno del ojo (epicanto) desviaciones hacia arriba (mongoloide) o hacia abajo (antimongoloide) de las fisuras palpebrales, tamaño y forma de la nariz (nariz pequeña, ventanas nasales en anteversión, raíz nasal deprimida); mandíbula pequeña (micrognatia), grande (macrognatia) retraída (retrognatia) prominente (prognatia), configuración del paladar muy alto (ojival) y perfil facial aplanado, cóncavo o convexo.

Todos estos posibles signos dismórficos reflejan un crecimiento desproporcionado de una parte fetal durante la embriogénesis.

En cada caso pueden existir variaciones durante el crecimiento posnatal y con frecuencia el adulto afectado no muestra el dismorfismo que tuvo de niño.

La edad adecuada para la evaluación de un patrón dismórfico es entre la tercera y cuarta semanas posteriores al nacimiento, y antes de los 2 años de edad, ya que en este período las deformidades por presiones internas y del parto, prácticamente, han desaparecido, y el dismorfismo no ha disminuido en severidad.

Constituyen hechos dismórficos en las extremidades distales: la presencia aberrante de los pliegues de flexión palmar, la clinodactilia del quinto dedo, la forma de la mano, las características de las uñas, la separación entre primero y segundo dedos de los pies, la presencia de surco profundo entre estos, la prominencia del talón, pliegues, almohadillas; es decir, características que no llegan a constituir una malformación severa, por ejemplo, falta de falanges, ausencia de uñas, polidactilia, sindactilia pequeñas (unión de dedos), y otras malformaciones frecuentes de extremidades.

En los genitales: un pene pequeño, bolsas escrotales hipoplásicas, testículos pequeños o muy grandes, hipoplasia de labios mayores o menores, todas las variantes que, por sí mismas, no constituyan una malformación.

En un individuo con una aberración cromosómica son menos frecuentes las malformaciones congénitas aisladas y no tienen el mismo valor clínico que cuando se encuentran asociadas a un conjunto de tres o más signos dismórficos.

Por otra parte, una combinación de varias malformaciones puede ser la expresión característica de una aberración cromosómica, no solo la presencia de una malformación aislada. Por ejemplo, un paladar hendido aislado no tiene el mismo valor para el diagnóstico de una trisomía 14q proximal que cuando está asociado con hipertelorismo, nariz prominente, labios finos y boca característica.

Las combinaciones de varias malformaciones son importantes para sospechar aberraciones cromosómicas específicas, por ejemplo, en la trisomía 18 que

además de un dismorfismo craneofacial con orejas faunescas, microrretrognatia, occipucio prominente, pies en mecedora (talón prominente) y marcado retraso del crecimiento, pueden estar presentes las malformaciones siguientes: fístula traqueoesofágica, aplasia radial, cardiopatías y malrotación intestinal.

Con frecuencia se observan en el fenotipo de individuos con aberraciones cromosómicas autosómicas, malformaciones congénitas asociadas a un patrón dismórfico, estas se relacionan a continuación:

- Defectos congénitos del corazón y de los grandes vasos.
- Paladar hendido, labio leporino o ambos.
- Atresia esofágica, fístula traqueoesofágica, atresia anal y fístula anal.
- Malrotación del intestino, mesentérica común y onfalocele.
- Malformaciones renales y del tracto urinario.
- Malformaciones cerebrales, las más frecuentes: la holoprosencefalia y la agenesia del cuerpo caloso.
- Ausencia o hipoplasia del radio y del pulgar.
- Polidactilia posaxial y preaxial de los pies.
- Microftalmia y coloboma ocular.
- Espina bífida (occipital o lumbar).
- Genitales ambiguos e hipospadia.

Otras malformaciones, poco comunes en aberraciones cromosómicas autosómicas, son:

- Anencefalia.
- Gastroquisis.
- Extrofia de vejiga o cloaca.
- Siringomelia.
- Peromelia, amelia, facomelia, ectrodactilia.
- Atresia del yeyuno o íleo.
- *Situs* inverso total.
- Artrogriposis congénita.
- Defectos perineales o cubitales.

Como regla general, los pacientes con severo retraso mental y del crecimiento intrauterino presentan malformaciones severas con mayor frecuencia y mueren de forma más precoz, que pacientes con las mismas aberraciones, pero con mejor peso y tamaño al nacimiento.

Las anormalidades esqueléticas que se presentan en los individuos con aberraciones cromosómicas, generalmente, son disostosis o anormalidades anatómicas selectivas a uno o varios huesos y no son tan específicas. Estas anormalidades incluyen:

- Forma y número anormal de vértebras y costillas.

- Forma anormal de la pelvis.
- Epífisis cónica pseudoepífisis.
- Retraso en la maduración ósea.
- Anormalidades menores en metacarpianos, metatarsianos y falanges.

### **Anormalidades en el crecimiento y desarrollo**

Una característica común a muchas de las aberraciones cromosómicas autosómicas es la baja talla; esta puede ser evidente durante la vida fetal y apreciarse como un crecimiento intrauterino retardado.

La baja talla puede ser evidente después del nacimiento del niño afectado, o sea, en la vida posnatal. Al evaluar el crecimiento y desarrollo del niño puede ocurrir que sea mucho más lento y con frecuencia declina hasta valores de talla inferiores al tercer percentil para su edad, aun cuando haya nacido con una longitud dentro de límites normales.

### **Anormalidades en el sistema nervioso**

Cada aberración cromosómica presenta características específicas de su desarrollo neurológico.

El desarrollo mental varía dentro de ciertos límites en los cuales hay diferentes factores como:

- El defecto cromosómico *per se* (desbalance cromosómico).
- Los factores genéticos familiares, herencia multifactorial de la inteligencia (como se trata en el capítulo 16).
- Las influencias adversas intrauterinas y perinatales.
- Las consecuencias de malformaciones cerebrales, sordera, ceguera, limitaciones motoras y otros.

La mayoría de los pacientes con mosaicos, por ejemplo, para la trisomía 8 presentan retraso mental de forma ligera o moderada, una minoría es inteligente o severamente retrasados, y en estos casos se ha observado agenesia del cuerpo calloso.

En sentido general, el coeficiente de inteligencia (CI) varía alrededor de 50, algunos tienen retraso profundo cuando presentan malformaciones del sistema nervioso central, como la holoprosencefalia, otros como el síndrome 4p- presentan severo retraso mental siempre y epilepsia difícil de tratar.

En general el desarrollo del lenguaje está afectado. La coordinación motora no está muy dañada, las funciones intelectuales que requieren concentración y memoria son pobres y la adaptación social, con frecuencia, es buena.

En ocasiones las causas del retraso mental no son anomalías en el desarrollo anatómico de las estructuras cerebrales, sino la sobredosis de productos

proteicos de uno o de varios genes específicos o la deficiencia de otros, las que determinan un neurodesarrollo característico.

La conducta presenta rasgos distintivos para algunas aberraciones cromosómicas, que se pueden potenciar debido a factores ambientales familiares y sociales.

Algunos pacientes con aberraciones menos conocidas pueden ser ansiosos, hiperactivos, autoagresivos o tener rasgos de conducta autista.

En sentido general, cuando no hay malformaciones específicas que determinen funcionamiento severo del sistema nervioso central (SNC), suelen responder muy bien al estímulo psicopedagógico temprano, y a desarrollar lenguaje y habilidades técnicas importantes en su integración familiar y social.

El mejor ejemplo de esto es el síndrome Down. En estos pacientes se observa un panorama diferente en los últimos años.

## **Características fenotípicas de las aberraciones de cromosomas sexuales**

Existen notables diferencias entre las aberraciones cromosómicas autosómicas y las aberraciones cromosómicas del X y del Y.

### **Anormalidades en el crecimiento y desarrollo**

El retraso del crecimiento no es una característica constante, aunque sí específica en la monosomía X, no lo es en las aberraciones estructurales del X, ni en aberraciones que contienen el cromosoma Y, en las cuales hay un incremento en la talla, como ocurre en los síndromes 47, XXY y 47, XYY.

En el síndrome 45, X se aprecia una pequeña longitud en el recién nacido que se mantiene en la niña y la adolescente, y que siempre es inferior al tercer percentil, siendo el crecimiento muy lento.

### **Dismorfismos**

No son específicos para síndromes como: XXX, XXY o el XYY; sin embargo un patrón de signos dismórficos es muy característico para la monosomía X y polisomías X, tales como la tetra X, pentasomía X y el síndrome tetra XY.

El patrón dismórfico del síndrome de Turner (45, X) se caracteriza por: cara triangular, hendiduras parpebrales oblicuas hacia abajo, que pueden ser pequeñas y se observa epicanto. Las comisuras labiales se dirigen hacia abajo, el paladar es muy alto y estrecho (ojival), y los dientes pueden estar mal implantados.

El mentón es pequeño y hacia atrás (retrognatia). Las orejas pueden tener implantación baja. El cuello es corto y ancho con *pterygium colli* (pliegue membranoso que se extiende de la región mastoidea a la acromial). El cabello en la nuca es de implantación baja y en tridente. El tórax es ancho con separación exagerada de las mamilas (teletelia).

Las manos son cortas, con acortamiento del cuarto metacarpiano. Con anomalías de las articulaciones de codos y rodillas. Uñas hiperconvexas, estrechas e hipoplásicas.

Presentan múltiples malformaciones cardiovasculares y renales. Además, se caracterizan por pobre desarrollo o ausencia de ovarios, útero infantil, por lo que son infértiles.

Por su parte, el síndrome Klinefelter o síndrome XXY no presenta notables elementos dismórficos al nacimiento y los defectos congénitos se relacionan con anomalías genitales como hipospadia, criptorquidia (no ocurre descenso de los testículos a las bolsas escrotales). Son altos para su edad y en la pubertad no desarrollan los caracteres sexuales secundarios debido a la disgenesia gonadal que presentan, único aspecto común que caracteriza a la monosomía X y la trisomía XXY.

En ambos síndromes, no es común el retraso mental y cuando existe algún defecto cognitivo de este tipo, se relaciona con retardo del aprendizaje y anomalías neuropsicológicas, probablemente, producto de interacciones génicas y epigenéticas o secundarias a la coincidencia de factores ambientales, tanto prenatales, como perinatales. La herencia familiar de defectos cognitivos de este tipo requiere, cuando esto ocurre, atención médica y psicopedagógica adecuada.

En cambio, cuando el número de cromosomas X aumenta, se incrementa el retraso mental, que puede ser profundo en las poliploidías del X, como en los síndromes tetra XY y en las pentasomías del X.

La tabla 8.1, resume características comunes de un grupo de aberraciones cromosómicas autosómicas y sexuales.

**Tabla 8.1.** Características comunes de aberraciones cromosómicas autosómicas y sexuales

<b>Defectos comunes a las aberraciones cromosómicas de cromosomas autosómicos</b>			
Aberraciones cromosómicas	Defectos anatómicos	Crecimiento y desarrollo	Defectos neurológicos
Fenotipos comunes a las aberraciones cromosómicas no balanceadas de cromosomas autosómicos	Son frecuentes: defectos congénitos mayores, malformaciones menores o signos dismórficos	Defecto de crecimiento prenatal (crecimiento intrauterino retardado). Baja talla proporcionada de comienzo posnatal.	Epilepsia, retraso del desarrollo del lenguaje, defectos visuales, auditivos, autismo, retraso mental.

Continuación Tabla 8.1

Aberraciones cromosómicas	Defectos anatómicos	Crecimiento y desarrollo	Defectos neurológicos
47, XX o 47, XY, +21.46, XY o 46, XX -14, t (D; 21) 46, XX o 46, XY -21, t (21; G).	Cardiopatías congénitas en casi el 50%, patrón de signos dismórficos craneofaciales, microcefalia.	Nacen algo pequeños, pero en general la baja talla se hace más evidente después del nacimiento. Tienen tendencia a la obesidad. Retraso de la maduración ósea.	Retraso mental de severo a moderado, coeficiente de inteligencia (CI) de 25 a 50, hipotonía muscular a veces severa.
47,XX o 47, XY +13 ; 46 XX o 46, XY+13/47 XX o 47, XY+13 Trisomías parciales con frecuencia por fusión centromérica con acrocéntricos del grupo D, incluyendo al cromosoma 13, y cromosomas del grupo G.	Desarrollo incompleto del cerebro anterior (holoprosencefalia); defectos del desarrollo de nervios olfatorio y óptico, microcefalia, microftalmia, labio y paladar hendidos, polidactilia de manos y pies, cardiopatía congénita, patrón dismórfico con hemangiomas capilares.	Bajo peso y baja talla de comienzo prenatal.	Convulsiones, puede haber hipertonía o hipotonía debido a la severidad y variaciones de malformaciones del SNC. Mueren alrededor de los tres días de nacidos, 80 % no sobrepasa el mes con muy mala calidad de vida.
47, XY o 47, XX, +18; 46, XX o 47, XY / 47, XX o 47, XY, + 18. Cariotipos con trisomías parciales del cromosoma 18.	Cardiopatías congénitas, defectos de vías biliares, hipoplasia del timo, defectos renales, aplasia radial, microcefalia, patrón de signos dismórficos, entre los defectos más frecuentes.	Nacen bajo peso, inferior a 2 340 g, al nacimiento. Tienen severa hipoplasia posnatal y de tejido celular subcutáneo. Los que logran sobrevivir mantienen su crecimiento y desarrollo inferior a lo normal.	Severa deficiencia mental, después del periodo neonatal son hipertónicos, dificultad en su alimentación por defectos de succión, los que sobreviven no logran caminar ni hablar.
46, XX ó 46, XY, del (5p) 46, XX o 46, XY, 5p- Monosomías parciales de 5p.	Cardiopatía congénita, patrón dismórfico al nacer dado por cara redonda, epicanto, hipertelorismo.	Peso al nacer bajo, inferior a 2 500g. Crecimiento posnatal lento.	Severa hipotonía, llanto especial como el «maullido de un gato» (síndrome del maullido del gato). Retraso mental severo.

Continuación Tabla 8.1

**Características específicas de las aberraciones cromosómicas no balanceadas de cromosomas sexuales ( X y Y)**

Aberraciones cromosómicas	Defectos anatómicos	Crecimiento y desarrollo	Defectos neurológicos
45, X y sus variantes: 45, X/46, XY; 46, XX / 45,X; 46, Xi (Xq o Xp). Deleciones parciales del cromosoma X en brazos p o q.	Cardiopatía congénita, el defecto más frecuente es la presencia de válvula aórtica bicúspide, coartación de la aorta. Riñones en herradura. Patrón de signos dismórficos. Disgenesia gonadal y por tanto infertilidad.	Baja talla de comienzo prenatal, con diversidad de anomalías óseas. Pueden tener linfedema congénito. Tienen tórax ancho (en escudo).	No presentan retraso mental su CI es de 90 o superior. Aproximadamente 50 % tiene defectos de audición.
47, XXY; 46, XY/ 47, XXY y sus variantes: 48, XXYY, 48, XXXY.	Se observan pocos defectos congénitos, ocasionalmente criptorquidia, pene pequeño, hipospadia. Presentan, como en el síndrome 45, X, disgenesia gonadal por lo que también son infértiles.	Nacen de buen peso a veces son mayores de 50 cm al nacimiento. En el desarrollo posnatal son niños altos de extremidades largas.	Su CI tiene una media de 85 a 90, por lo que no presentan retraso mental, aunque pueden tener historias de problemas de conducta, dificultades para la lectura y trastornos del control muscular fino.
46, XYY	No son frecuentes los defectos anatómicos ni tiene un patrón de signos dismórficos que los caracterice. Ocasionalmente se ha reportado criptorquidia e hipospadia.	Nacen de buen peso y talla y en su desarrollo posnatal suelen ser altos. Su desarrollo puberal es normal y no son infértiles.	Su CI está entre 80 y 140, pueden ser hiperactivos con dificultad en el control de su temperamento. Suelen tener una conducta agresiva que aprender a controlar.

## Resumen

Las aberraciones cromosómicas pueden involucrar a todo el complemento cromosómico, como ocurre en las poliploidías, o solo involucrar a cromosomas de pares específicos como ocurre en las aneuploidías y en estas últimas involucrar, tanto a cromosomas autosómicos como a cromosomas sexuales (X y Y), y su defecto se debe a la no disyunción de los cromosomas en cualquiera de las dos divisiones meióticas, o también pueden aparecer cuando se produce una anafase retardada.

Las aberraciones cromosómicas estructurales pueden ser balanceadas (inversiones y translocaciones) o no balanceadas (deleciones, duplicaciones e isocromosomas).

El término balanceado, desde el punto de vista genético, significa que a pesar de la existencia del defecto cromosómico, el individuo se comporta fenotípicamente sano, la expresión de su defecto cromosómico ocurre en la etapa reproductiva, y en ellos se presentan fallos que van, desde infertilidad y abortos espontáneos, hasta malformados múltiples y muerte neonatal.

Cuando la anomalía del cariotipo es no balanceada, las manifestaciones fenotípicas dependen: del tipo de anomalía cromosómica, de la magnitud del defecto de la mutación y de los genes afectados en el cromosoma involucrado.

Cuando se trata de cromosomas autosómicos la manifestación clínica más frecuente y notable es el retraso mental, pero además, pueden existir discapacidades visuales, auditivas o motoras. Cuando participan los cromosomas sexuales, el fenotipo se correlaciona con el número de cromosomas X o Y involucrados y con la magnitud del defecto estructural.

Los mecanismos de no disyunción y anafase retardada pueden ser fenómenos que se producen en las mitosis, fundamentalmente en los primeros estadios del cigoto, y generan mosaicismos cromosómicos somáticos. Puede ocurrir la observación de dos o más líneas celulares cuando se realiza el cariotipo.

La expresión fenotípica de las aberraciones cromosómicas, es un fenómeno que siempre está presente:

En las aberraciones cromosómicas balanceadas al producir gametos que pueden aparecer en la historia familiar de padres de niños con diversas discapacidades o en parejas que no pueden tener el hijo deseado, como antecedentes de infertilidad, subfertilidad, abortos espontáneos, muertes fetales, muertes neonatales o sea historia de fallos reproductivos.

En el caso de aberraciones cromosómicas no balanceadas, de cromosomas autosómicos, es común la presencia de más de tres signos dismórficos, malformaciones congénitas, retraso del crecimiento y desarrollo, y retraso mental es el más constante y se presenta en un gran espectro de gradaciones.

Las aberraciones cromosómicas que involucran a los cromosomas X o Y no tienen características fenotípicas comunes. Su fenotipo debe ser evaluado de



forma individual. Los síndromes más frecuentes como la monosomía X (síndrome Turner) y la trisomía XXY (síndrome Klinefelter) tienen como característica común la disgenesia gonadal (gónadas no funcionales o ausentes). El retraso mental severo es mayor en los individuos que presenta un gran número de cromosomas X tales como, XXXX, XXXXX, XXXXY, XXXYY, denominados también poliploidías del X.

## Bibliografía

- De Grouchy, J., Turleau, C., R. Bagura Candela (1978): Atlas de las Enfermedades Cromosómicas. Mexico DF: Editorial Marín SA.
- Gadner, J.M., G.R.Sutherland (2004): Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling. 3ra. edición Oxford University Press.
- Jones, K., L. Smith (2006): Patrones reconocibles de malformaciones humanas. Jones. 6ta. edición. Elsevier Saunders.
- Rimon, D.L., Connor, J.M., Pyeritz, R.E., B.R. Korf (2007): Emory and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics 6 ed. New York: Churchill Livingstone Vol 1.
- Schinzl, A (2001): Catalogue of Unbalanced Chromosome Aberrations in Man, 2da ed New York: Walter de Gruyter.
- Stevenson, R.E., J.G. Hall (2006): Human Malformations and Related Anomalies. 2nd Oxford. University Press.

## Capítulo 9 TRANSMISIÓN DE SIMPLES MUTACIONES

*Araceli Lantigua Cruz*

Las enfermedades con características hereditarias, observadas en diferentes familias, aparecen en la historia de la genética médica desde los primeros años del siglo XIX. En esa etapa no se conocían las leyes de Mendel y sin embargo, ya existían observaciones relacionadas con la herencia del defecto del abuelo al nieto por medio de su hija; o también de la transmisión vertical de un padre a un hijo afectado y de este a los nietos; o de la existencia de igual síndrome en dos hermanos, hijos de padres no afectados.

Con los conocimientos actuales, estas regularidades se han agrupado y se han podido establecer criterios que permiten identificar las leyes de Mendel, evaluando los individuos, fenotípicamente afectados en las familias, y de este modo, seguir la segregación familiar de simples mutaciones.

En el año 1960, Victor McKusick publicó, bajo el nombre *Mendelian Inheritance in Man* (MIM), el primer catálogo que reunió todas las herencias de rasgos ligados al cromosoma X, en la naciente época de la genética médica.

Con posterioridad el catálogo incluyó rasgos con transmisiones familiares, de acuerdo con las leyes de Mendel, involucrando a cromosomas autosómicos. Este catálogo se ha convertido en un instrumento de referencia obligada, para el estudio de la genética humana, médica y clínica.

En la actualidad, el catálogo aparece como un sitio digital, permanentemente, actualizado bajo el nombre OMIM (*Online Mendelian Inheritance in Man*). Por medio de Infomed, al acceder a este sitio, en mayo de 2010, OMIM registraba 12 428 *loci* autosómicos, 609 en el cromosoma X y 35 en el Y, con genes cuyas secuencias son conocidas y reportaban mutaciones, en al menos, 1 781 *loci* en cromosomas autosómicos, el X y el Y, que se expresan como enfermedades genéticas, las cuales siguen regularidades de las leyes de Mendel y aún sus bases moleculares y secuencias de genes permanecen desconocidas.

Se conoce como herencias mendelianas a las regularidades de la transmisión de simples mutaciones de acuerdo con las leyes de Mendel en el ser humano. A su estudio se dedica este capítulo.

## Cromosomas autosómicos y sexuales

De los 23 pares de cromosomas contenidos en el núcleo celular, existen 22 a los que se denominan autosómicos y un par que se relaciona con el sexo, y nombrados sexuales. Los cromosomas sexuales se conocen, a su vez, como X y Y.

Desde el punto de vista del contenido de ADN y de la forma y tamaño de estos cromosomas, hay notables diferencias entre el sexo masculino y femenino; aspecto este descrito en el estudio de los cromosomas humanos, en el capítulo 6.

En el hombre, la pareja de cromosomas sexuales está formada por un cromosoma X y uno Y, siendo el genotipo cromosómico XY, mientras que en la mujer ambos cromosomas sexuales son X, siendo el genotipo cromosómico XX.

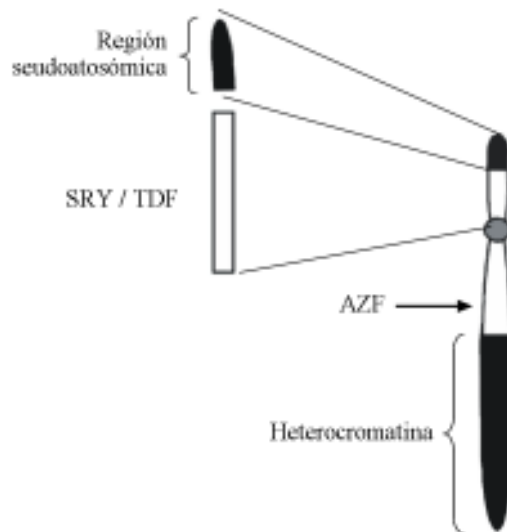
¿Qué importancia tiene este conocimiento para el análisis de la transmisión de los genes y caracteres en el humano?

- El cromosoma Y está involucrado con la determinación del sexo. Este cromosoma contiene genes específicos para la diferenciación de la gónada primitiva, hacia la formación de un testículo y también genes relacionados con la espermatogénesis.

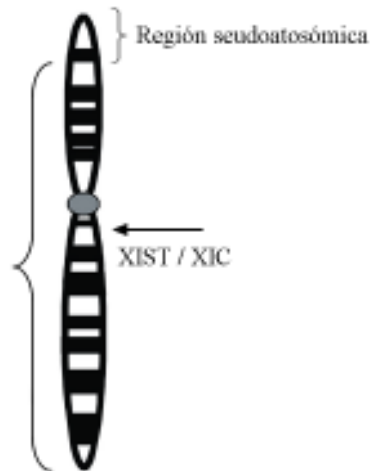
Solo una pequeña porción de genes del cromosoma Y, es homóloga con el cromosoma X. Estos segmentos de ADN homólogos entre las regiones terminales Xp y Yp reciben el nombre de regiones pseudoautosómicas. Esta homología les permite a ambos cromosomas mantenerse unidos durante la profase I y la metafase I de la meiosis I (Fig. 9.1).

- Las diferencias en el resto de ambos cromosomas explican que el hombre genotípicamente, para la información contenida en este par cromosómico, se comporta como *hemicigótico*. Con este término se define el genotipo que contiene un solo representante de un par de alelos, cuyo *locus* se encuentra en el cromosoma X (Fig. 9.2).
- La determinación del sexo depende de la fecundación de un espermatozoide portador de un cromosoma X o de un cromosoma Y. La gónada primitiva indiferenciada en presencia de dos cromosomas X, se transforma en ovario, mientras que en presencia de un cromosoma X y uno Y, se transforma en testículo.

El óvulo siempre contiene un cromosoma X y sus diferencias genéticas dependen del origen materno o paterno de los alelos contenidos en este cromosoma X sin embargo, los espermatozoides tienen la probabilidad de portar, de manera alternativa, 50 % del cromosoma X (siempre de origen materno) o 50 % del cromosoma Y (siempre de origen paterno), al finalizar la espermatogénesis (Figs. 9.3 y 9.4).

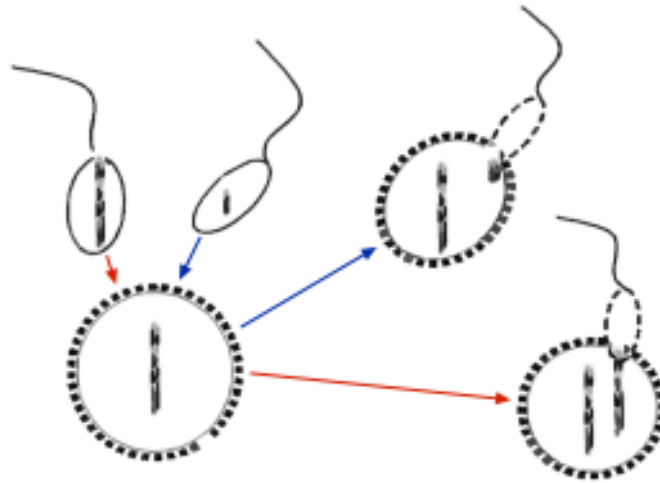


**Fig. 9.1.** Esquema del cromosoma Y. TDF: factor determinante testicular; SRY: región determinante del sexo en el cromosoma Y; AZF: factor azoospermia.

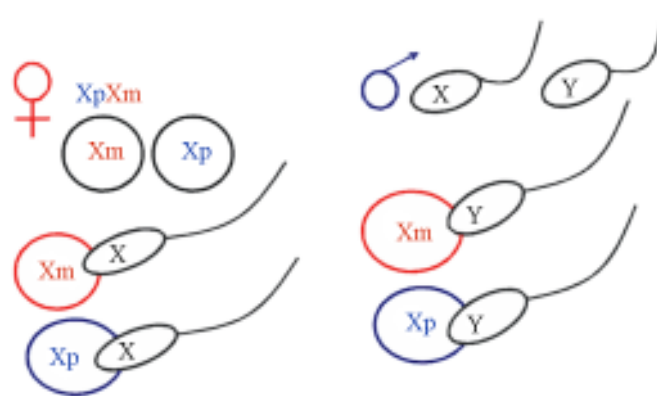


**Fig. 9.2.** Esquema del cromosoma X. XIST: inactivación específica de transcritos del X; XIC: centro de inactivación del X.

- Uno de los dos cromosomas X de la mujer se inactiva y permite la compensación de dosis de proteínas codificadas por los genes de la molécula de ADN del X, por igual en hombres y mujeres. Este proceso de inactivación, se encuentra bajo el control del gen transcrito específico del cromosoma X inactivo conocido como XIST (del inglés *X inactivation specific transcript*) (Fig. 9.2), que tiene características especiales, ya que se expresa en el cromosoma X inactivo.



**Fig. 9.3.** Esquema de la fecundación por espermatozoides portadores del genoma haploide, en el que se porta el cromosoma X o el Y.



**Fig. 9.4.** Esquema de la fecundación de gametos femeninos, teniendo en cuenta el origen materno y paterno de los cromosomas X.

## Herencias mendelianas en el humano

La clasificación de las herencias mendelianas en el humano depende de dos factores:

- El cromosoma donde se encuentre localizado el gen en estudio.
- Las características de la expresión fenotípica de este.

Teniendo en cuenta a ambos factores, las herencias pueden ser clasificadas en:

- Autosómicas: dominantes o recesivas.
- Ligadas al cromosoma X: dominantes.

- Ligadas al cromosoma X: recesivas.
- Ligadas al cromosoma Y.

### Simbología para la confección del árbol genealógico

El árbol genealógico, es la herramienta fundamental, para la identificación de estos cuatro tipos de herencia mendeliana, en el humano.

La confección del árbol genealógico (conocido también como pedigree o pedigrí términos, inicialmente, utilizados en genética para referirse a la genealogía de un animal de raza) requiere del conocimiento previo de símbolos internacionales, por medio de los cuales los genetistas se pueden comunicar de forma resumida, con gran cantidad de información sobre una familia de varias generaciones utilizando un lenguaje común (Fig. 9.5).

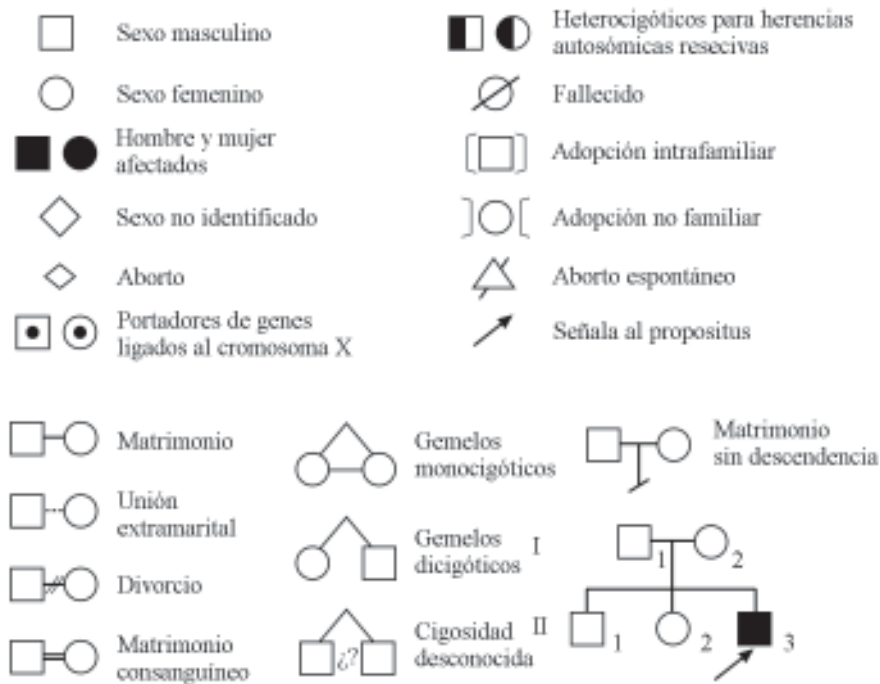


Fig. 9.5. Simbología internacional para la confección del árbol genealógico.

Otro aspecto de importancia, es el desarrollo de habilidades acerca de cómo dirigir el interrogatorio, de forma tal, que permita obtener la información necesaria para la construcción del árbol genealógico y, al propio tiempo, seguir en las generaciones familiares, la segregación de los genes involucrados en la expresión del carácter de un fenotipo determinado, como objeto de estudio.

El árbol genealógico permite identificar la relación filial de cada uno de los parientes del *propositus*, nombre que recibe el individuo que motiva el inicio del estudio. Conocer las generaciones filiales es un detalle de gran valor, ya que los familiares de primer grado tienen entre ellos una probabilidad de mayor similitud en su genoma (Fig. 9.6).

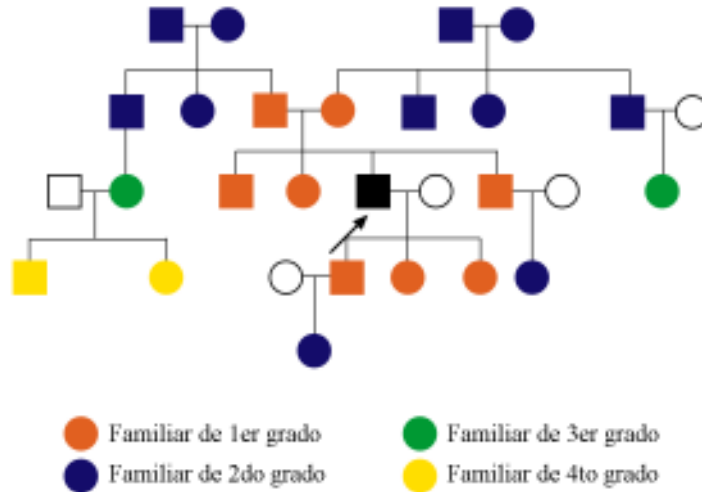


Fig. 9.6. Relación filial en las familias.

### Herencia autosómica dominante

El primer ejemplo aparece en la figura 9.7. La transmisión de la mutación se produce de padres a hijos, sin distinción de sexo. Se puede suponer que el rasgo o enfermedad en estudio se conoce como “A”. Se puede simbolizar al gen mutado, con la letra A (mayúscula) y el tipo salvaje o no mutado con la letra a (minúscula). El genotipo de los individuos afectados “A”, es heterocigótico (Aa) y el de los no afectados es homocigótico recesivo (aa). Los gametos del individuo I-1, portan la mutación A, o el gen tipo salvaje a, con 50 % de probabilidad, en tanto que 100 % de los gametos de I-2 siempre portan el alelo a.

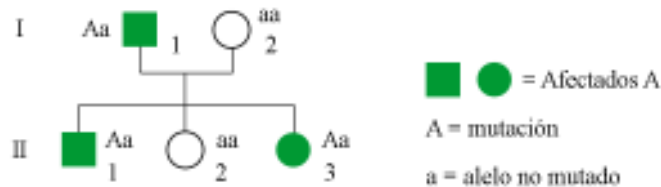


Fig. 9.7. Árbol genealógico correspondiente a un defecto genético, cuya mutación se expresa con criterios de herencia autosómica dominante.

El individuo afectado heterocigótico Aa transmite con el gameto que porte el cromosoma con la mutación, el defecto "A", a 50 % de sus descendientes independientemente del sexo de sus hijos.

En este tipo de herencia, la ausencia de otros familiares afectados por igual enfermedad y la ausencia de antecedentes maternos o paternos de la enfermedad, en un individuo afectado por la mutación A, tiene como explicación la aparición de una *mutación de novo*, en la familia en cuestión, a partir del primer individuo afectado. Estas mutaciones son responsables, en ocasiones, de enfermedades genéticas con *efecto fundador*, o sea enfermedades generalmente de comienzo en el adulto, determinadas por un gen de expresión fenotípica dominante, que aparecen con alta frecuencia en una población local, a partir de un primer individuo afectado.

Un ejemplo ilustrativo se observa en la región venezolana del Lago Maracaibo, donde se ha detectado una alta frecuencia de la enfermedad Huntington, introducida en esta localidad en los primeros años del siglo XIX.

En Cuba, la ataxia espinocerebelosa tipo II, en la provincia de Holguín, tiene igual característica para explicar el origen y su alta frecuencia en esta región.

Ambas enfermedades exhiben herencia autosómica dominante de expresión tardía, se hace evidente cuando el individuo afectado ya ha tenido hijos. Este aspecto, relacionado con las frecuencias poblacionales de mutaciones, se trata en el capítulo 15.

Se han reportado más de 8 005 mutaciones con expresión dominante de genes localizados en cromosomas autosómicos.

Por lo general, los individuos afectados por enfermedades monogénicas autosómicas dominantes presentan un genotipo heterocigótico. Esto se debe a las mutaciones de *novo*, a la disminución de la aptitud reproductiva y también a la baja frecuencia de estos defectos, que hacen poco probable la unión en la que ambos miembros de la pareja se encuentren afectados por la misma mutación y, probablemente también, a que la severidad que se puede esperar de un homocigótico para la mutación causante de una enfermedad determine que sea muy poco viable.

El análisis de segregación de los genes en los gametos de una pareja, en la que uno de los progenitores sea heterocigótico, se ilustra en el cuadrado de Punnet (método empleado por R.C. Punnet en 1911 para el análisis de la segregación de los genes).

Matrimonio de la I-1 / I-2, mostrado en la figura 9.6 (Tabla 9.1).

De cuatro de las probabilidades de fecundación por los gametos maternos y paternos, 50 % podrán ser heterocigóticos. Se debe tener en cuenta que si bien los gametos de I-2, siempre transmiten el gen a, cada gameto recibe con el alelo a, el cromosoma autosómico que, a su vez, el progenitor recibió de su padre y madre, respectivamente (ver capítulo 5).



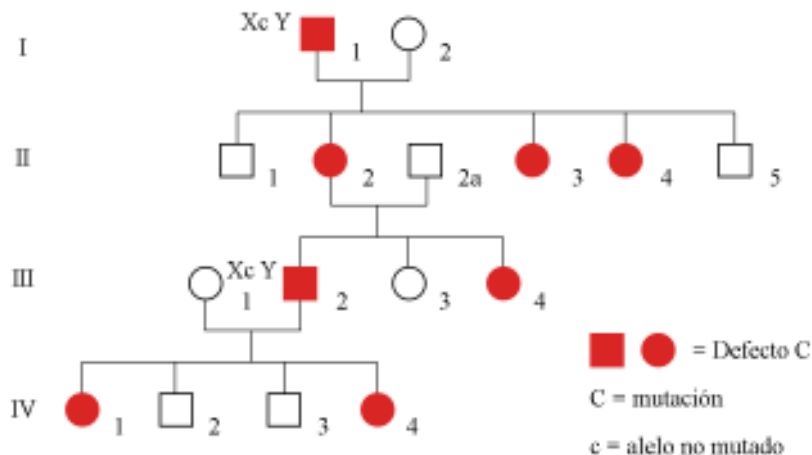
**Tabla 9.1.** Unión de progenitor I-1(Aa) con I-2 (aa)

Progenitores	I-2 Genotipo aa		
I-1 Genotipo Aa	Gametos	a	a
	A	Aa	Aa
	a	aa	aa

### Herencia dominante ligada al cromosoma X

Un nuevo ejemplo de herencia mendeliana aparece en la figura 9.8.

Si se observa detenidamente, el árbol genealógico debe llamar la atención que el defecto se debe a una mutación con expresión dominante “C”, ya que se cumple el requisito de que los individuos afectados tienen a uno de sus padres también afectado. Sin embargo, observe que en este ejemplo, los hombres enfermos nunca transmiten la enfermedad a sus hijos varones, mientras que transmiten el cromosoma X a todas sus hijas y con este, la mutación C, por lo que todas las hijas, expresan la enfermedad como su padre.



**Fig. 9.8.** Árbol genealógico que ejemplifica el patrón de herencia dominante ligada al cromosoma X. Los hombres afectados son hemicigóticos para la mutación y transmiten el cromosoma X a todas sus hijas que expresarán el defecto “C”.

En este caso el gen mutado C se encuentra localizado en el cromosoma X y como los cromosomas X y Y están involucrados en la determinación del sexo, los individuos con el genotipo afectado deben ser analizados atendiendo a su sexo cromosómico, es decir, XX la mujer y XY el hombre.

Como el gen mutado C está localizado en el cromosoma X, las mujeres pueden tener 3 genotipos:  $XC/XC$ ;  $XC/Xc$  y  $Xc/Xc$ , siendo este último homocigótico recesivo, el único que expresa el fenotipo normal para el carácter en estudio.

En el hombre solo son posibles dos genotipos:  $XC/Y$  y  $Xc/Y$ , en su carácter de hemicigótico.

El hombre sano de este ejemplo tiene un genotipo  $Xc/Y$ . El genotipo de I-1 es hemicigótico  $XC/Y$  y su pareja I-2 es homocigótica recesiva no afectada  $Xc/Xc$ .

Los gametos de I-1 (espermatozoides), son de dos tipos según la presencia de los cromosomas sexuales:  $XC$  y  $Y$ . Obsérvese que con el cromosoma X se transmite el gen mutado C. Los gametos de I-2 son todos  $Xc$ .

Esta pareja tiene una probabilidad de tener descendientes afectados, dependiendo del sexo; en tanto que todas sus hijas padecerán fenotípicamente la enfermedad y genotípicamente serán heterocigóticas; los hijos de I-1 siempre tendrán genotipo y fenotipo no afectados.

La mujer afectada II-3, al ser heterocigótica, transmitirá sus cromosomas X, tanto a sus hijos varones, como a sus hijas hembras, con una probabilidad de 50 % de transmitir, junto con este, la mutación que expresa la enfermedad "C". Esta es una herencia dominante ligada al cromosoma X

**Tabla 9.2.** Unión del progenitor I-1( $XC/Y$ ) con I-2 ( $Xc/Xc$ )

Progenitores	I-2 Genotipo $Xc/Xc$		
I-1 Genotipo $XC/Y$	Gametos	$Xc$	$Xc$
	$XC$	$XC/Xc$	$XC/Xc$
	$Y$	$Xc/Y$	$Xc/Y$

Matrimonio de la I-1 / I-2 de la figura 9.8 (Tabla 9.2).

Todas las hijas de este tipo de pareja serán heterocigóticas, fenotípicamente, afectadas por la enfermedad "C".

De los varones, 50 % tienen probabilidad de ser afectados fenotípicamente, al igual que las hembras (Tabla 9.3).

**Tabla 9.3.** Unión del progenitor II-2a ( $XC/Y$ ) con II-2 ( $XC/Xc$ )

Progenitores	II-2 Genotipo $XC/Xc$		
II-2a Genotipo $XC/Y$	Gametos	$XC$	$Xc$
	$Xc$	$XC/Xc$	$Xc/Xc$
	$Y$	$XC/Y$	$Xc/Y$

## Resumen de las herencias dominantes

- Los individuos afectados presentan en su genotipo el alelo mutado.
- Cada individuo afectado tiene a uno de sus progenitores también afectado, con la excepción de los casos con mutaciones de *novo*, ya que el progenitor afectado transmite el alelo mutado a 50 % de sus gametos, mientras que el progenitor no afectado solo transmite el alelo tipo salvaje o con el gen no mutado a 100 % de sus gametos.
- Cada individuo afectado tiene una probabilidad de 50 % de transmitir el alelo mutado a su descendencia.
- La descendencia del hombre afectado es decisiva para determinar la localización autosómica o ligada al cromosoma X de la mutación en estudio.
- En las herencias en las que el alelo mutado se encuentra en un cromosoma autosómico, el hombre afectado tiene igual probabilidad de tener hijos, varones o hembras afectadas.
- En las herencias en las que el alelo mutado se encuentra en el cromosoma X, el hombre afectado nunca tendrá hijos varones afectados, ya que el sexo se define por la fecundación del óvulo por un espermatozoide con el cromosoma Y. Sin embargo, todas sus hijas se encuentran afectadas, ya que el alelo mutado está en el cromosoma X, y el sexo femenino es el resultado de la fecundación del óvulo por el espermatozoide portador del cromosoma X, que en este caso siempre presenta la mutación que expresa el carácter dominante.

## Herencia autosómica recesiva

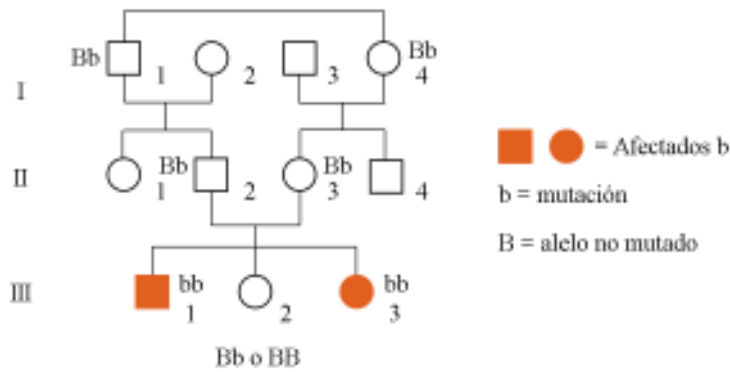
En el árbol genealógico que aparece en la figura 9.9 se observa a dos hermanos afectados. Los padres de los hermanos afectados son sanos o no afectados, al igual que el resto de la familia. Esa información permite identificar al gen mutado con la letra “b” (minúscula) y los individuos normales son genotípicamente homocigóticos (BB) o heterocigóticos (Bb).

Los padres de los hijos afectados se comportan, por sus genotipos, como un cruzamiento entre F1 de los experimentos mendelianos, expuestos en el capítulo 5.

Los genotipos de la pareja II-2 / II-3 para la enfermedad, serán genotípicamente heterocigóticos (Bb), mientras sus hijos afectados por la enfermedad “b” son homocigóticos recesivos (bb). Al requerirse la presencia de los dos genes mutados para que se exprese la enfermedad “b”, es posible identificar, en el árbol genealógico, una herencia autosómica recesiva.

La pareja de heterocigóticos, II-2 / II-3, tiene una probabilidad de 25 % de tener otro hijo enfermo, independientemente de cuál sea su sexo.

En el siguiente cuadrado de Punnett (Tabla 9.4) se expone la probabilidad que tiene la pareja de tener hijos afectados y sus genotipos.



**Fig. 9.9.** Árbol genealógico que ejemplifica una herencia autosómica recesiva. Los matrimonios consanguíneos entre primos hermanos, primos segundos u otros parentescos son una característica frecuente en estos tipos de herencia y los individuos afectados “b” son homocigóticos recesivos.

**Tabla 9.4.** Unión del progenitor II-2(Bb) con II-3(Bb)

Progenitores	II-3 Genotipo Bb		
	Gametos	B	b
II-2 Genotipo Bb	B	BB	Bb
	B	Bb	bb

Los hijos sanos de parejas heterocigóticas o portadoras, para rasgos autosómicos recesivos, pueden ser, tanto homocigóticos para el alelo no mutado, como heterocigóticos, con 25 % de probabilidad para el primer genotipo y 50 % para el segundo.

Un hijo sano, de una pareja en la que ambos son heterocigóticos, tiene 2/3 de probabilidad de tener genotipo heterocigótico. De cada tres hijos sanos de la pareja, dos son heterocigóticos (ver cuadrado de Punnet).

Para determinaciones de probabilidades con fines de asesoramiento genético, se hace necesario utilizar esa probabilidad para hermanos sanos de un enfermo, a menos que exista una prueba, la cual permita detectar a los heterocigóticos en la familia en estudio, ese es el caso de la enfermedad anemia de células falciformes o sickleemia.

Al realizar una electroforesis de hemoglobina de una muestra de sangre del individuo sano, es posible conocer, si la persona presenta o no la mutación para la hemoglobina S.

Una mutación para un carácter recesivo, se segrega durante varias generaciones sin expresarse y solo se expresa cuando una pareja de individuos heterocigóticos o portadores tienen descendencia. En estos casos, la pareja tiene 25 % de probabilidad de tener hijos afectados, independiente de su sexo.

Las enfermedades genéticas poco frecuentes con este tipo de herencia, provienen (con alta probabilidad) de matrimonios entre individuos consanguíneos, como se observa en la figura 9.9, ya que la probabilidad de individuos heterocigóticos resulta mucho mayor dentro de las familias emparentadas.

Existen poblaciones aisladas con un ancestro común, heterocigótico por una nueva mutación de expresión recesiva, en las que los individuos portadores para la mutación se van acumulando y la probabilidad de que individuos de una pareja sean portadores en esa población, se incrementa y también en la población se incrementa la probabilidad de individuos homocigóticos de ambos tipos, al incrementarse los matrimonios consanguíneos.

Este fenómeno explica que en estos tipos de poblaciones, la frecuencia de una enfermedad o de varias enfermedades, generalmente muy raras, con herencia autosómica recesiva, sean mucho más frecuentes.

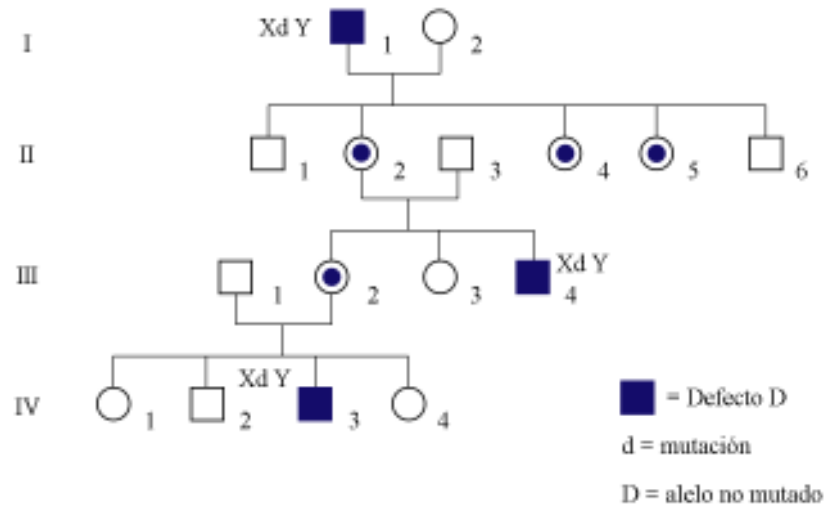
La ocurrencia de matrimonios entre individuos consanguíneos, es un indicador que permite medir la frecuencia de la mutación recesiva en una población, por ejemplo, si la frecuencia de consanguinidad es muy elevada, en los padres de individuos que expresan una enfermedad autosómica recesiva específica, la frecuencia de la mutación es baja, y a la inversa, si la frecuencia de matrimonios entre consanguíneos para la enfermedad en cuestión es muy baja, significa que la mutación es alta. Esto es común en la población en estudio. En Cuba, la frecuencia de heterocigóticos para la mutación de la anemia de células falciformes, es superior a 8 % en regiones orientales del país.

Se han reportado 1 730 mutaciones con expresión fenotípica recesiva, de genes localizados en cualquiera de las secuencias de ADN, de los 22 pares de cromosomas autosómicos.

Gran cantidad de mutaciones en *loci*, cuyos genes codifican para proteínas con funciones de enzimas, producen errores innatos del metabolismo, los cuales presentan criterios de transmisión de herencias autosómicas recesivas. Esto se debe a que el heterocigótico para la mutación tiene el alelo normal, y la producción de proteínas enzimáticas funcionales a partir de este, resulta suficiente para la función adecuada de la vía metabólica de que se trate; sin embargo el individuo homocigótico para la mutación no tiene esta alternativa y expresa la enfermedad al producirse un bloqueo de la vía metabólica involucrada.

## Herencia recesiva ligada al cromosoma X

La figura 9.10, muestra un árbol genealógico con criterios de una herencia recesiva ligada al cromosoma X. En este caso, la enfermedad se expresa como defecto “D” y la mutación es recesiva. Se diferencia de la herencia anterior, porque las hijas del hombre hemicingótico afectado (genotipo Xd/Y) son



**Fig. 9.10.** Árbol genealógico que ejemplifica una herencia recesiva ligada al cromosoma X. Las hijas del hombre afectado son todas heterocigóticas o portadoras de la mutación.

heterocigóticas ( $XD/Xd$ ) al recibir en el espermatozoide del padre el cromosoma X con la mutación. En este tipo de herencia, las mujeres no expresan la enfermedad, aunque transmiten la mutación a 50 % de sus hijos varones. A su vez, los varones afectados en la familia, se relacionan unos con otros por medio de mujeres heterocigóticas. Las mujeres solo expresan la enfermedad si fueran homocigóticas recesivas  $Xd/Xd$ , lo que resulta infrecuente para enfermedades severas.

Denominar la enfermedad, ligada al cromosoma X, está en correspondencia con el compromiso de *loci* en el cromosoma X, cuyos genes están, además, comprometidos con la diferenciación gonadal. En el capítulo 13, se trata sobre el fenómeno de ligamiento y recombinación, o sea, la transmisión de genes vecinos en una misma molécula de ADN.

El cromosoma X tiene 696 *loci*, de estos, 609 tienen secuencias conocidas y se han reportado, al menos, 495 mutaciones de genes localizados en el cromosoma X, que muchas de estas se expresan como enfermedades recesivas ligadas al cromosoma X.

Un ejemplo de defecto genético con este tipo de herencia se observa en las hemofilias A y B.

Matrimonio de la I-1 / I-2 de la figura 9.10 (Tabla 9.5).

Las hijas del individuo hemicigótico afectado son siempre heterocigóticas o portadoras de la mutación y, como los hijos reciben el cromosoma Y de su padre, el hombre enfermo no tiene descendencia enferma, aunque transmite la mutación a sus nietos por medio de sus hijas portadoras.

**Tabla 9.5.** Unión del progenitor I-1(Xd/Y) con I-2(XD/XD)

Progenitores	I-2 Genotipo XD/XD		
I-1 Genotipo Xd/Y	Gametos	XD	XD
	Xd	XD/Xd	XD/Xd
	Y	XD/Y	XD/Y

Matrimonio de la II-2 / II-3 según la figura 9.10 (Tabla 9.6).

De la descendencia femenina, 50 % es heterocigótica y 50 % de los varones son hemicigóticos afectados. De la descendencia de una pareja de mujer heterocigótica y hombre sano, 25 % puede ser afectada, pero siempre los afectados son varones, a diferencia de las herencias autosómicas recesivas, en ambos miembros de la pareja, son heterocigóticos y 25 % de probabilidad de los posibles hijos afectados, es independiente del sexo.

Matrimonio III-1 / III-2, figura 9.10 (Tabla 9.7).

Si el genotipo de III-2 es XD/XD, los hijos siempre son sanos para esta enfermedad.

**Tabla 9.6.** Unión del progenitor II-3 (XD/Y) con II-2 (XD/Xd)

Progenitores	II-2 Genotipo XD/Xd		
II-3 Genotipo XD/Y	Gametos	XD	Xd
	XD	XD/XD	XD/Xd
	Y	XD/Y	Xd/Y

**Tabla 9.7.** Unión del progenitor III-1(XD/Y) con III-2(XD/XD)

Progenitores	III-2 Genotipo XD/XD		
III-1 Genotipo XD/Y	Gametos	XD	XD
	XD	XD/XD	XD/XD
	Y	XD/Y	XD/Y

La presencia de un hijo afectado en la cuarta generación del árbol genealógico identifica a la mujer III-2 como heterocigótica obligada y la probabilidad de otro hijo varón afectado es igual a la de la mujer II-2, que es portadora o heterocigótica obligada por ser hija de un hombre afectado.

### Resumen de las herencias recesivas

- Las herencias recesivas se caracterizan porque los padres de los individuos afectados son, fenotípicamente, sanos.

- Los padres de los individuos afectados por herencias autosómicas recesivas son heterocigóticos obligados y tienen 25 % de probabilidad de tener hijos afectados por la misma enfermedad, cada vez que tengan nueva descendencia.
- Los individuos con herencias autosómicas recesivas, lo son independientes del sexo, y pueden existir hermanos hombres y mujeres afectados en una misma generación.
- En las herencias autosómicas recesivas, se observa con gran frecuencia matrimonios entre individuos consanguíneos.
- En las herencias autosómicas recesivas, es de gran importancia, la detección de portadores (heterocigóticos) no afectados, con objetivos preventivos.
- En las herencias recesivas ligadas al cromosoma X, la condición de hemicigóticos en los varones determina la expresión del gen recesivo, aun en una simple dosis, por lo que, los varones expresan la enfermedad mientras que las mujeres, al ser heterocigóticas, son portadoras sanas.
- En los árboles genealógicos de familias afectadas por herencias recesivas ligadas al cromosoma X, los varones que padecen la enfermedad, se encuentran emparentados con mujeres portadoras.
- En las herencias recesivas ligadas al cromosoma X, las mujeres portadoras tienen 50 % de probabilidad de dar hijos varones afectados, mientras sus hijas tienen 50 % de probabilidad de ser portadoras sanas.

## Herencia ligada al cromosoma Y

La transmisión de los genes que se encuentran en la región pseudoautosómica ya referida (Fig. 9.1), que permite la sinapsis de los cromosomas X y Y en la profase de la meiosis I, no se diferencia de la estudiada en las herencias autosómicas, y se le denomina herencia pseudoautosómica, pero los genes localizados en el resto del cromosoma Y segregan solo a través de los varones que presentan la mutación.

Se conocen 45 *loci* en el cromosoma Y y se han reportado al menos 27 genes mutados, con efectos en el fenotipo.

Ejemplos de estos son: la retinosis pigmentaria ligada al cromosoma Y; el factor azoospermia-1; el gonadoblastoma; antígeno de histocompatibilidad Y (HY); el receptor de la interleuquina-3; el factor determinante testicular (TDF); la región del cromosoma Y (SRY), que determina el sexo y otros caracteres con consecuencias fenotípicas menos delineadas.

La herencia de rasgos cuyos *loci* se encuentran en el cromosoma Y, también recibe el nombre de herencia holándrica.

## Herencias influidas por el sexo y limitadas al sexo

Una mutación puede estar influida por el sexo, esto se debe a efectos del metabolismo endocrino, que diferencian al hombre y a la mujer.



Por ejemplo, la calvicie se debe al efecto de un gen que se expresa como autosómico dominante; sin embargo en una familia con la segregación de este gen, solo los hombres padecen de calvicie y las mujeres tendrán el cabello más escaso después de la menopausia.

Otro ejemplo puede ser la deficiencia de la enzima 21- hidroxilasa que interviene en la vía del metabolismo de los glucocorticoides. Cuando esta enzima está ausente, la síntesis de glucocorticoides se desplaza hacia la formación de testosterona y esta hormona está comprometida en la embriogénesis de los genitales externos del varón, por lo que su presencia anormal en el desarrollo de un feto femenino produce la virilización de los genitales femeninos, mientras que en el caso de un feto varón, solo incrementa el desarrollo de los genitales externos masculinos.

Cuando no hay otras complicaciones más severas, una anormalidad de este tipo permite el diagnóstico clínico al nacimiento, más rápido en una niña, que en un niño, basado en el examen de los genitales virilizados de la recién nacida.

En las herencias limitadas al sexo, como su nombre indica, pueden estar comprometidas mutaciones de genes, con *loci* en cromosomas autosómicos, cuya expresión solo ocurre en órganos del aparato reproductor masculino o femenino. Un ejemplo es el defecto congénito septum vaginal transverso, otro la deficiencia de 5 alfa reductasa que convierte a la testosterona en dihidrotestosterona, y que actúa en la diferenciación de los genitales externos masculinos, por lo que su ausencia simula genitales femeninos cuando el niño nace.

En ambos ejemplos la herencia es autosómica recesiva. En el primer caso, el hombre aun homocigótico recesivo, no manifiesta el fenotipo, ya que carece de vagina y, en el segundo no se expresa en mujeres homocigóticas para la mutación, ya que el desarrollo de los genitales externos femeninos no requiere de la dihidrotestosterona para su desarrollo, por lo que la ausencia de esta hormona, no le afecta.

Existen un grupo de fenómenos que dificultan el análisis de la segregación de simples mutaciones y que están en relación con la interacción genética y ambiental de los genes involucrados, entre estos se encuentran la expresividad variable, penetrancia reducida, efecto pleiotrópico, de simples mutaciones, la heterogeneidad genética y clínica a la luz de los conocimientos actuales, las características de la inactivación del cromosoma X, la presencia de mutaciones de novo, el efecto de letalidad de simples mutaciones. Cada uno de estos fenómenos, serán descritos con más detalles a continuación.

## Expresividad de un gen o mutación específica

El término expresividad se utiliza para referirse al grado de severidad que se puede identificar en un fenotipo por una mutación específica. En términos

clínicos, la expresividad variable, es sinónimo de gravedad. En sentido general, la expresión de un gen depende de la relación de este con el resto del genoma, pero también depende de la relación genoma ambiente.

Para referirse a estas gradaciones fenotípicas se utiliza el término expresividad variable del gen o de la mutación.

La expresividad variable, para definir o identificar una transición dominante, de una simple mutación que se encuentra en estudio, es un fenómeno que se debe tener en cuenta al confeccionar el árbol genealógico. La búsqueda de manifestaciones fenotípicas, más o menos severas de la enfermedad en los miembros de la familia, permite seguir la segregación de la mutación y evaluar adecuadamente los criterios para llegar a definir un tipo de herencia mendeliana, de no tenerlos en cuenta, el análisis de segregación de la mutación en el árbol genealógico induce a errores en la evaluación de los criterios y las conclusiones pueden ser erróneas al no identificar a individuos afectados con gradaciones del fenotipo expresado por la mutación en estudio.

En el interrogatorio para la confección del árbol, cuando la variación de la expresión de la enfermedad en cuestión es muy amplia, y están involucrados muchos síntomas y signos fenotípicos, se debe tener en cuenta, que los miembros de la familia, severamente afectados, que son interrogados, generalmente no reconocen como enfermos a los familiares con expresiones ligeras o menos graves y los consideran individuos normales o que, por ausencia aún de síntomas, no se haya reconocido como afectado en la familia, de ahí la importancia de acompañar el interrogatorio por el examen fenotípico de los familiares.

## Penetrancia de un gen o de una mutación específica

Penetrancia es la denominación que se emplea para referirse a la expresión de rasgos o caracteres que se evidencian en el fenotipo. Como se define, expresión fenotípica es un término del todo o nada y se expresa en porcentaje. Un gen que tiene penetrancia completa, es un gen que se expresa en 100 %, o lo que es lo mismo, cuando está presente en el genotipo, siempre se expresa en el fenotipo. Generalmente se refiere a mutaciones de expresión dominante en genotipos heterocigóticos.

Si la mutación se expresa en menos de 100 % de los individuos heterocigóticos, se define como una mutación, con una penetrancia reducida y ese individuo, aparentemente, sano para el carácter o enfermedad que se estudia en la familia, puede transmitir la mutación a su descendencia en 50 %, como corresponde en herencias dominantes, y estos expresar el defecto.

La penetrancia reducida parece ser el efecto de la relación de la mutación con otros genes del genoma, con los cuales se encuentra interactuando. Cuando esto ocurre, es difícil la identificación a partir del examen fenotípico de un individuo afectado y, al confeccionar el árbol genealógico, solo es posible reconocer el fenómeno, si el individuo tiene hijos fenotípicamente afectados.

Cuando la mutación está bien caracterizada, desde el punto de vista molecular, es posible aplicar estudios moleculares, con alguno de los métodos que se describen en el capítulo 12, a personas fenotípicamente sanas para enfermedades de expresión dominante del defecto en estudio, que tiene probabilidad de 50 %, de haber heredado la mutación de uno de sus padres, en enfermedades que se conoce que tienen penetrancia reducida.

Los estudios para llegar a conclusiones sobre la penetrancia de una mutación, se realizan por la aplicación de, al menos, dos métodos:

- Clínico, para asegurar que no exista ningún elemento de la expresión variable del gen en el fenotipo.
- Estadístico, utilizando procedimientos matemáticos que permitan identificar la regularidad de la expresión o penetrancia de la mutación, en varias familias con igual tipo de mutación de expresión dominante.

En una mutación para una enfermedad específica, en la que se conozca que tiene 80 % de penetrancia hay que tener en cuenta que un individuo sano, hijo de un progenitor afectado, tiene 20 % de probabilidad de ser heterocigótico para la mutación.

### Efecto pleiotrópico de un gen o mutación específica

Con el término pleiotropía o efecto pleiotrópico de un gen, se hace referencia a todas las manifestaciones fenotípicas, en diferentes órganos o sistemas, que pueden ser atribuidas a una simple mutación, o sea, un número de defectos distintos y aparentemente no relacionados.

Un ejemplo clásico que permite la comprensión de este fenómeno, lo constituye el síndrome Marfan, cuya mutación afecta al gen *FBN1* que codifica a la proteína fibrilina. Esta proteína se encuentra en el tejido conectivo y explica las manifestaciones esqueléticas, oculares y cardiovasculares que caracterizan al síndrome.

En la fenilcetonuria clásica no tratada, el individuo homocigótico afectado presenta retraso mental, epilepsia, piel hipopigmentada, olor característico de la orina, excreción de ácido fenilpirúvico en la orina. Todas estas manifestaciones, aparentemente no relacionadas, se explican por el defecto metabólico.

Las manifestaciones fenotípicas pleiotrópicas, también pueden sufrir efectos de la penetrancia reducida y expresividad variable de la mutación, fenómenos ya explicados.

### Heterogeneidad genética

Atención especial merece este término que se aplica, tanto a mutaciones en genes localizados en *loci* diferentes, en el mismo, o en distintos cromosomas y que producen expresión similar en el fenotipo (heterogeneidad no alélica, también

llamada heterogeneidad de locus), como a mutaciones que afectan a diferentes sitios exones o intrones del mismo gen (heterogeneidad alélica).

### Heterogeneidad genética no alélica o de *locus*

Un ejemplo de heterogeneidad de locus o no alélica lo constituye la retinosis pigmentaria. En esta enfermedad genética, los individuos afectados presentan una serie de síntomas oftalmológicos y visuales (pérdida de la visión periférica, con reducción concéntrica del campo visual, efectos de la visión nocturna y de adaptación a la oscuridad y pigmentos en la retina), todos relacionados con defectos de los fotorreceptores, de las células visuales especializadas de la retina, denominadas bastones, en cuya función normal están involucrados numerosos genes localizados diferentes *loci*. Mutaciones de esos genes se expresan con el fenotipo retinosis pigmentaria, y pueden tener diferentes tipos de herencia mendeliana.

### Heterogeneidad alélica

Un ejemplo de heterogeneidad alélica, se presenta en el locus para la enfermedad fibrosis quística (FQ) del páncreas, de herencia autosómica recesiva, que se manifiesta, fundamentalmente, en la infancia temprana, por insuficiencia pancreática exocrina, infecciones respiratorias recurrentes, deficiencias del crecimiento y nutricionales, piel salada debido a elevadas concentraciones de sodio y cloro en el sudor.

El efecto pleiotrópico de la mutación del gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR, del inglés *cyst fibrosis transmembrane conductance regulator*) se debe a mutaciones de este gen, y ya se han registrado, por estudio de secuenciación en personas afectadas, más de 1 000 mutaciones en sus 27 exones.

Esta categoría genética complica de forma extraordinaria el estudio etiológico de variantes del desarrollo de origen genético y, a su vez, constituye una amplia y fundamental fuente de diversidad genética del desarrollo.

### Heterogeneidad clínica

También se incluye el término heterogeneidad clínica, pero esta vez para referirse a mutaciones alélicas o de locus, que expresan fenotipos diferentes. Algunos ejemplos:

- En el gen RET el cual codifica para una proteína receptora tirosina kinasa, se ha identificado un tipo de mutación, que se expresa por un defecto de trastor-

no de motilidad del colon con estreñimiento crónico conocida como enfermedad Hirschsprung, pero otra mutación del mismo gen expresa neoplasia endocrina múltiple tipos 2A y 2B.

- En el gen PAX3, localizado en 2q35, se reportan dos tipos diferentes de mutaciones, una origina el síndrome Waardenburg tipo 1 (WS1) y la otra el rabdomioma alveolar (RMS2).

## Inactivación del cromosoma X

En las células somáticas del sexo femenino (46, XX), solo uno de los dos cromosomas x es activo. El otro permanece inactivo y aparece en células en interfase como un cuerpo denso, fuertemente coloreado en la periferia del núcleo, que recibe el nombre de cuerpo de Barr, y que fuera tratado en el capítulo 6.

La inactivación del cromosoma X ocurre en los primeros estados del periodo embrionario de la segmentación, incluso se sabe que en el ratón, esta inactivación se produce desde la primera mitosis del cigoto, e incluso que resulta preferencial para el cromosoma X de origen paterno, para luego desactivarse en las células que van a ocupar la masa celular interna o embrioblasto, e inactivarse de nuevo en esas células del embrioblasto.

En el hombre se conoce que la inactivación ocurre de forma aleatoria en las células de la masa celular interna igual que en el ratón y que, a partir de esta inactivación, cada clon celular somático, mantiene el cromosoma X inactivo de la primera célula en la que se produjo la inactivación. Es decir, al inicio, la inactivación de uno de los cromosomas X de la célula de la masa interna o embrioblasto (X paterno o X materno) es al azar, pero una vez ocurrida, se mantiene el mismo cromosoma X que se inactivó en la primera célula del clon, en sus células hijas.

Este es un fenómeno que permite la compensación de dosis de proteínas, codificadas por genes que se encuentran en la molécula de ADN de los cromosomas X, entre hombres con un solo cromosoma X y mujeres con 2X. El fenómeno de compensación de dosis, fue sugerido por primera vez por Mary Lyon en 1961, y se le conoce como hipótesis de Lyon.

La inactivación (desactivación), del cromosoma X está determinada por el gen XIST (del inglés, *X inactivation specific transcript*) (Fig. 9.2), que codifica la información para la síntesis de un ARN transcrito de 15 Kb, que opera como inactivador de muchos genes del cromosoma X. De forma curiosa, solo se transcribe desde el cromosoma X inactivo y constituye un ejemplo de expresión monoalélica de los genes que contiene el genoma nuclear humano.

Este gen funciona por un mecanismo de metilación preferencial y se describen una serie de pasos discretos que son los siguientes:

- Conteo del número de cromosomas X y determinar cuántos se van a inactivar.
- Seleccionar el cromosoma X.

- Iniciar el proceso de metilación.
- Propagar el proceso de inactivación a todo el cromosoma.
- Mantener el cromosoma inactivo en clones de células somáticas.

No toda la molécula de ADN del cromosoma X se inactiva, se conoce que la región pseudoautosómica escapa a la inactivación y, al igual que otros genes que tienen que expresarse de forma dialélica, se transmiten según las leyes de Mendel, bajo el nombre de herencia pseudoautosómica.

Al parecer, existen otras regiones génicas que también escapan a la inactivación del cromosoma X, esto último se infiere al analizar el fenotipo de mujeres con síndrome Turner con monosomía del cromosoma X, en las que los fenómenos de disgenesia gonadal y baja talla, se explican por la función monoalélica de genes que debían estar funcionando en doble dosis, es decir, el fenotipo Turner parece estar determinado por la haploinsuficiencia de genes en el cromosoma X, que requieren para su expresión normal de función dialélica.

Si no hay alteración de estructura en uno de los dos cromosomas X del genoma femenino, la inactivación debe ocurrir de forma aleatoria, pero, si existe alguna alteración con gran compromiso en la función de uno de los dos cromosomas X, por ejemplo una translocación entre uno de los cromosomas X y un cromosoma autosómico, habría una inactivación diferencial del cromosoma x normal, no translocado y por tanto una inactivación no aleatoria.

La inactivación del cromosoma X determina consecuencias genéticas y clínicas como:

- Compensación de dosis: iguala la dosis de productos de genes del genotipo femenino con el hemigigótico masculino para genes localizados en el cromosoma X, asegurando concentraciones proteicas similares en ambos genotipos, para genes ligados al cromosoma X.
- Variaciones en la expresión de mutaciones en mujeres heterocigóticas: por ejemplo, presencia de síntomas más o menos severos en mujeres portadoras de hemofilias A o B, distrofia muscular Duchenne, distrofias retinianas todas estas, enfermedades recesivas ligadas al cromosoma X.
- Los tejidos de los órganos de las mujeres se comportan como mosaicos. Este fenómeno se observa en el albinismo ocular recesivo ligado al cromosoma X o en el test inmunohistoquímico para la detección de la distrofina en mujeres heterocigóticas, para la distrofia muscular Duchenne, en los que se observan mosaicos de zonas con alteración y sin alteración, en los tejidos involucrados, que dependen de la expresión de los genes en las células con el cromosoma activo de origen materno o paterno.

Si existe un fallo en la inactivación aleatoria de los cromosomas X, la expresión de mutaciones del ADN con *loci* en estos cromosomas, que suelen ser ligeras o ausentes en las mujeres heterocigóticas, pueden expresarse con todo

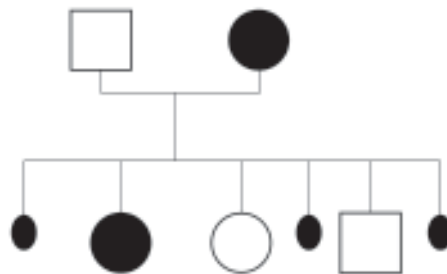
rigor y severidad en la enfermedad de que se trate, lo que dificulta seguir criterios para identificar el tipo de herencia mendeliana y, en especial cuando se trata de mutaciones del cromosoma X que expresan enfermedades recesivas.

### Nuevas mutaciones con expresión dominante

Cuando ocurre una mutación de *novo* que se expresa como dominante, o sea, en un genotipo heterocigótico, ocurre que padres que no presentan el efecto de la mutación pueden tener un hijo o hija afectados. La ausencia de antecedentes familiares, una vez que se excluyen fenómenos como la penetrancia reducida del gen y variaciones mínimas de su expresividad, permite llegar al planteamiento de una mutación de *novo*, sobre todo, cuando en la literatura este fenómeno no ha sido reportado con anterioridad para enfermedades con herencias dominantes de alta tasa de nuevas mutaciones, como se reporta en la displasia ósea del tipo acondroplasia.

### Efecto de letalidad en un genotipo específico

Algunas mutaciones se expresan de forma tan severa que producen letalidad en un genotipo específico. Un ejemplo puede ser el efecto de una doble dosis de una mutación que se expresa como dominante o el efecto en un genotipo hemicigótico, como ocurre en la incontinencia pigmenti (Fig. 9.11) enfermedad dominante ligada al cromosoma X.



**Fig. 9.11.** Herencia de genes que causan letalidad en el varón. En estos casos no aparecen valores afectados y la frecuencia de abortos espontáneos sugiere pérdida de productos masculinos.

### Resumen

Las herencias mendelianas en el humano se estudian a partir de la confección y análisis del árbol genealógico, siguiendo la segregación del gen mutado de

acuerdo con las probabilidades genéticas y la observación de un individuo afectado.

Si se excluye la herencia ligada al cromosoma Y, son cuatro los tipos de herencia mendeliana que requieren ser analizados de acuerdo con los criterios de segregación, estos son: herencia autosómica dominante, herencia autosómica recesiva, herencia dominante ligada al cromosoma X y herencia recesiva ligada al cromosoma X.

La heterogeneidad genética alélica y no alélica y clínica dificulta el análisis de segregación de simples mutaciones.

Fenómenos relacionados con la penetrancia, expresividad, pleiotropía del gen y mutaciones *de novo*, se deben tener en cuenta al determinar el tipo de herencias.

Mención especial merece el fenómeno de inactivación del cromosoma X, que puede dificultar el análisis del tipo de herencia mendeliana, cuando no se cumple el requisito de inactivación aleatoria de uno de los cromosoma X en mujeres heterocigóticas para enfermedades debidas a simples mutaciones que segregan como herencias ligadas al cromosoma X, en especial para aquellas de expresión recesiva.

Otras dificultades en el reconocimiento de criterios que permitan la diferenciación de las herencias son: los caracteres influidos y limitados por el sexo.

## Bibliografía

- MacKusick, V.A. (2010): Mendelian Inheritance en Man. <http://www3.ncbi.nlm.nih.gov.OMIM> on line. Statistics for February 19.
- MacKusick, V.A. (1998) :Mendelian Inheritance en Man: Catalog of Human Genes and Genetic Disorders, 12th ed. Baltimore: Johns Hopkins. University Press.
- Nussbaum, R. L., Mc Irnesn, R.R., H.F.Willard (2008): Thompson & Thompson: genética en medicina 7ma. ed. Elsevier Masson. Mexico.
- Rimon, D.L., Connor, J.M., Pyeritz, R.E., B.R. Korf (2007): Emory and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics 6 Ed. New York: Churchill Livingstone Vol 1.
- Sidhu, S.K., Minks, J., Chang, S.C., Cotton, A.M., C.J. Brown (2008): X Chromosome inactivation: Heterogeneity of heterochromatin. *Biochem Cell Biol.*, 86:370-379.
- Strachan, T., A.P. Read (2006): Genética Humana 3ra ed Mc Graw Hill. Mexico, 2006
- Tamar, D. and F. Guoping (2009): Epigenetic regulation of X-inactivation in human embryonic stem cells. *Epigenetics* ., 4: 19-22.
- Vogel, F., V. Motulsky (1979): Human Genetics. Problems and Approaches. New York: Springer-Verlag.
- Wattendorf, D.J. and D.W. Hadley (2003): Family history: the three generation pedigree. *Am Fam Physician.*, 72: 441-448.



## Capítulo 10 TRANSMISIÓN DE SIMPLES MUTACIONES E INTERFERENCIAS BIOLÓGICAS

*Araceli Lantigua Cruz*

Los avances de la aplicación de nuevas tecnologías para el estudio del ADN y las observaciones de las investigaciones relacionadas con el Proyecto Genoma Humano, han logrado esclarecer contradicciones biológicas y expresiones anormales, que no tenían explicación, o cuyas explicaciones, confundían.

Interrogantes como las siguientes: ¿por qué en el síndrome frágil X hay hombres asintomáticos y portadores?, ¿por qué en síndromes neurológicos como el Prader-Willi y el Angelman con fenotipos diferentes tienen el mismo tipo de aberración cromosómica en 15q11-q13?, ¿por qué una mujer fenotípicamente sana tiene hijos acondroplásicos en dos matrimonios diferentes?, ¿por qué en algunas enfermedades genéticas dominantes, los síntomas aparecen más temprano en los hijos que en sus padres?

Este capítulo responde a estas interrogantes, se basa en los nuevos conocimientos, explica fenómenos biológicos que dificultan la identificación de segregación de simples mutaciones con herencias mendelianas y, que en algunos textos, se nombran como: patrones no clásicos de herencias mendelianas.

### **Mutaciones dinámicas**

Este término se aplica a genes que presentan, en alguna región de su estructura, tripletes de bases repetidos, en un número de veces, que define el alelo o gen denominado normal.

La mutación consiste en el incremento del número de veces que se repite el triplete, y su expresión está en correspondencia con este incremento. Se trata

de un gen que crece y su crecimiento tiene un límite, a partir del cual su expresión puede ser nula y causar un defecto del desarrollo.

El síndrome de frágil X o del cromosoma X frágil, introduce esta nueva categoría genética, y es la segunda causa genética y primera causa hereditaria de retraso mental o discapacidad cognitiva en el humano.

El gen detectado a partir de este síndrome se denomina FMR1. La mutación del gen FMR1, que da origen a este síndrome, consiste en el incremento de repeticiones del triplete CGG, del extremo 5' de su primer exón, cuyo alelo normal tiene un promedio de 30 repeticiones.

Este incremento se produce por etapas, de ahí el término de “gen que crece”. El primer crecimiento o premutación oscila entre 43 y hasta 200 repeticiones sin que tenga un efecto fenotípico específico. A partir de las 200 repeticiones, se produce la mutación completa y se expresa el síndrome.

El riesgo de transformarse en una mutación completa depende del número de repeticiones de la premutación, de modo que cuando el portador de la premutación en una familia afectada, tiene un rango de menos de 90 repeticiones, la probabilidad de amplificarse hacia una mutación completa de un rango de repeticiones mayor que 200, es menor que cuando la premutación tiene un rango de más de 90 repeticiones.

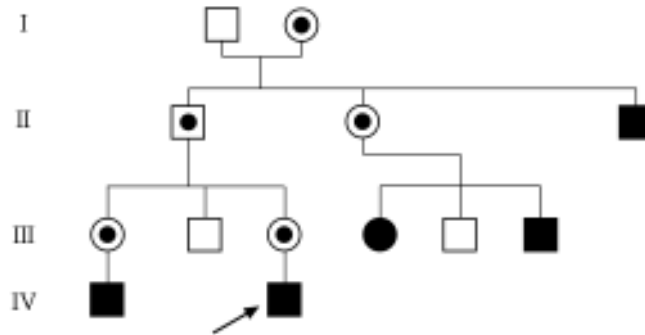
El gen FMR1 se encuentra en la región q 27.3 del cromosoma X y se hereda ligado al cromosoma X con características especiales, pues el incremento del número de tripletes se produce durante la gametogénesis y los hombres, aparentemente normales, pueden ser hemicigóticos para la premutación y transmitir el gen a todas sus hijas, quienes, a su vez, pueden tener hijos varones afectados por retraso mental sin existir antecedentes familiares del defecto. A diferencia de las herencias recesivas ligadas al cromosoma X, el hombre que tiene esta premutación no presenta las manifestaciones clínicas propias de la enfermedad y puede tener nietos con la enfermedad, ya que las hijas que reciben el cromosoma X paterno con la premutación, pueden amplificar el número de copias de esta premutación en sus gametogénesis y transmitir la mutación completa a sus hijos varones e incluso tener hijas portadoras de la mutación completa que presenten variaciones de retraso mental o síntomas neurológicos como epilepsia. (Fig 10.1).

Este tipo de mutación explica el fenómeno genético de anticipación o sea la observación del comienzo más temprano de síntomas, en individuos de las nuevas generaciones, independientes del sexo del individuo que transmitió la mutación.

La anticipación es un fenómeno usual en enfermedades genéticas progresivas del sistema nervioso central y su presencia es un elemento clínico, que obliga a la búsqueda molecular de mutaciones que se producen por un incremento de secuencia de bases repetidas.

Desde el punto de vista molecular se describen dos grupos de síndromes producidos por mutaciones dinámicas, que son:

– Grupo 1. Expansiones inestables por repeticiones muy largas, fuera de secuencias codificantes (Tabla 10.1).



**Fig. 10.1.** El hombre II-1 es portador de la premutación. Las hijas que reciben la premutación pueden tener hijos con la mutación completa que expresan la enfermedad. Las hijas que reciben la mutación completa expresan la enfermedad con menos severidad por su condición de heterocigóticas.

**Tabla 10.1.** Características de las repeticiones de tripletes en regiones no codificables del gen

Enfermedad	Cromo- soma	Gen	Triplete repetido	n (alelo normal)	n (premu- tación)	n (mutación completa)	Defecto
Frágil X	Xq27.3	FMR1	5' CGG UTR Exón 1	n = 6 a 54	n = 50 a 200	n = de 200 a 1000	Hipermetilación CpG no función del promotor.
Distrofia miotónica	19q13	MD	3' GTG UTR Ultimo exón	n = 5 a 35	n = 42 a 1 000	n >1000	Afecta el procesa- miento transcrito primario.
Epilepsia juvenil mioclónica	21q22.3	JME	5' CCCC GC Promotor	n = 2 a 3	n = intermedio	n = 40 a 80	Afecta función del promotor
Frágil E	Xq28	FRAXE	5' CCG Promotor	n = 6 a 25	n = 50 a 200	n = de 200 a 1 000	Hipermetilación CpG no función del promotor
Ataxia Friedreich	9q13-q21.1	FRDA	GAA Intron 1	n = 6 a 14	n = intermedio	n = 67 a 1700	Pérdida de fun- ción del gen.

– Grupo 2. Expansiones CAG de repeticiones más cortas, dentro de secuencias codificantes (Tabla 10.2).

**Tabla 10.2.** Enfermedades con mutaciones inestables por repeticiones de triplete en regiones codificables del gen

Enfermedad	Locus	Gen	Herencia	Alelo N	Mutación
Huntington	4p16.3	HD	AD	6 a 35	30 a más de 1000
Kennedy	Xq21	KD	LXR	9 a 35	38 a 62
Ataxia espinocerebelar 1	6p23	SCA1	AD	6 a 38	32 a 83
Ataxia espinocerebelar 2	12q24	SCA2	AD	14 a 31	32 a 77
Ataxia espinocerebelar 3	14q32	SCA3	AD	12 a 39	62 a 86
Ataxia espinocerebelar 6	19p13	SCA6	AD	4 a 17	21 a 30
Ataxia espinocerebelar 7	3p12-21.1	SCA7	AD	7 a 35	36 a 200
Atrofia dentatorubral-palidoluisiana	12p	DRPLA	AD	3 a 35	49 a 88

### Características comunes al grupo 1

- Se caracteriza por pérdida de función del promotor, en sentido general.
- En el síndrome Frágil X, debido a hipermetilaciones de zonas ricas en CpG adyacentes o muy cercanas al promotor la metilación, a su vez, parece estar en correspondencia con el incremento de repeticiones del triplete CGG de la región 5' de este primer exón, que de manera normal, no se traduce e impide la activación del promotor y por tanto la transcripción del gen FMR1 que corresponde, ya que en individuos afectados por la mutación completa, no se ha detectado la existencia de RNAm transcrito.
- En los casos en los que la secuencia de bases repetidas se encuentre en regiones 3' no traducibles (UTR, del inglés, *untranslate region*) como ocurre en la distrofia miotónica, el fenómeno de la pérdida de transcripción no está muy bien definido aunque parece estar relacionado con el proceso de maduración del ARNm transcrito primario.

### Características comunes al grupo 2

- Tienen una herencia autosómica dominante, excepto la enfermedad Kennedy que tiene una herencia recesiva ligada al cromosoma X. Esta enfermedad se produce por una mutación de un gen para el receptor de andrógeno.
- El alelo expandido se transcribe y traduce.
- El trinucleótido repetido, codifica para un segmento de poliglutamina de la proteína específica de cada enfermedad.
- Hay un umbral crítico de repeticiones por debajo del cual, no es patogénico y por encima causa la enfermedad.
- El tamaño de la amplificación de la mutación se correlaciona con la edad de comienzo de los síntomas de cada enfermedad, aunque no se puede hacer una predicción en un paciente individual.

La patogénesis de estas enfermedades parece estar relacionada con la longitud de las poliglutaminas. Cuando el segmento excede el umbral normal de repeticiones, se producen agregados de proteínas que pueden matar a las células.

Las diferencias clínicas de cada enfermedad reflejan muerte de células diferentes y la muerte neuronal causada por los agregados de proteínas, son un rasgo común a estas enfermedades por repeticiones CAG, así como para las enfermedades de Alzheimer y Parkinson y por priones.

## Fenómenos epigenéticos

La modificación de la molécula de ADN en la estructura de la cromatina por factores adicionales se identifica como fenómeno epigenético. No alteran la secuencia de bases del ADN de genes específicos, pero modifican el control de su expresión.

Dentro de los fenómenos epigenéticos se encuentran:

- La metilación del ADN. Importante mecanismo epigenético involucrado en el control de la transcripción de algunos genes. Las metilaciones de regiones ricas en secuencias CpG que están a lo largo de regiones específicas de las 24 moléculas de ADN del humano pueden inactivar a promotores de diferentes genes con diversidad de funciones en el organismo.
- La metilación específica de genes durante las gametogénesis o impronta genómica, fenómeno que, por sus características especiales, será tratado en detalles más adelante.
- Modificaciones covalentes reversibles de las histonas que forman los nucleosomas, y que modifican de forma positiva o negativa la expresión de los genes. Entre las principales se encuentran:
  - Metilaciones de los aminoácidos lisina y arginina.
  - Acetilaciones y desacetilaciones de lisinas.
  - Fosforilación de residuos de serina.

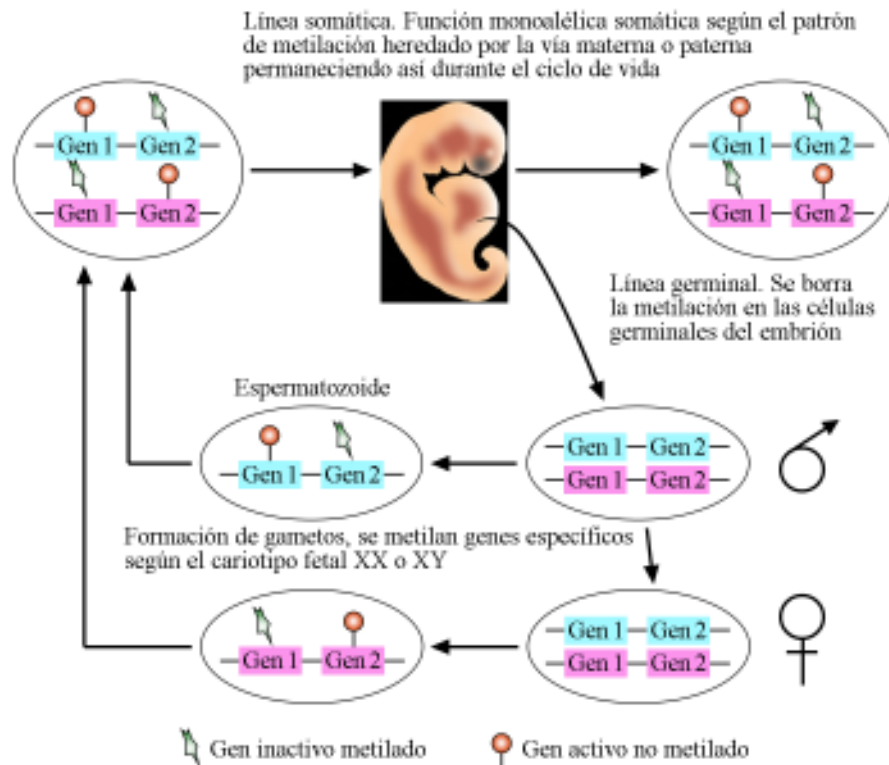
## Impronta genómica

Investigaciones realizadas sobre la expresión genética en diferentes especies de reproducción sexual, que incluyen al humano, han acumulado suficientes evidencias que rompen de forma definitiva con la creencia de que el genoma haploide contenido en los gametos (maternos o paternos), no presenta individualidades moleculares que determinen diferencias en la expresión mendeliana de una mutación. Una nueva categoría genética surge bajo la denominación de impronta genómica (*genomic imprinting*) y que se define como la huella que deja en el genoma del nuevo individuo, la contribución cromosómica haploide, materna y paterna.

Este patrón de metilación repercute en la expresión de algunos genes, en dependencia de que el gen sea heredado por vía materna o paterna.

El mecanismo epigenético de impronta genómica asegura que dentro de una célula, para un grupo de *loci*, solo uno de los dos alelos heredados a través de la gametogénesis materna y paterna se exprese, aun cuando la secuencia de bases de ambos genes se encuentre intacta.

La impronta genómica, es un fenómeno biológico propio del desarrollo, que puede explicar la competencia funcional de regiones de ADN que actúan como potencializadores o silenciadores de genes comprometidos en el proceso de la embriogénesis (Fig. 10.2).



**Fig. 10.2.** Impronta genómica. Los genes específicos que regulan sus funciones monoalélicas en el desarrollo fetal mantienen su metilación en las líneas somáticas. El patrón de metilación es dependiente del genoma XX o XY y se borra en las células embrionarias (células germinales) que tienen el destino de formar los gametos en las gónadas.

El gen XIST, relacionado con la inactivación de uno de los dos cromosomas X de la mujer, es un ejemplo de un gen ligado al cromosoma X, que desarrolla impronta genómica y tiene función monoalélica, ya que la expresión del alelo XIST heredado por el gameto materno, se encuentra de forma preferencial reprimido en los tejidos de origen trofoblástico, pues solo se transcribe a partir del cromosoma X inactivo de origen paterno, en esta estructura del desarrollo embrionario.

En ejemplos de triploidías, en las que se encuentra una doble dosis del genoma haploide paterno, el tejido trofoblástico se encuentra muy desarrollado; de forma inversa, cuando la doble dosis es de origen materno las estructuras trofoblásticas observadas están muy poco desarrolladas.

La evidencia de la impronta genómica se investigó en la expresión de ciertas mutaciones del humano, que tienen una gran diversidad en su expresión.

Estos conocimientos actuales explican por qué existen enfermedades genéticas que pueden tener variaciones en su expresión en un rango tan variable, que puede ir desde la no expresión, hasta una severidad extrema de esta, dependiendo de que la mutación por el fenómeno de impronta haya sido heredada por la vía del padre o de la madre.

Evidencias de impronta genómica en el humano son los síndromes producidos por aberraciones cromosómicas que se caracterizan por pérdida o deleciones de segmentos, en las que la expresión es diferente si la deleción se transmite por vía materna, o paterna. Se tienen evidencias claras de estudios de la aberración que ocurre en la región q11-q13 en el cromosoma 15. Si esta aberración cromosómica es heredada por vía paterna o materna, se expresan los síndromes Prader Willi o Angelman, respectivamente, cuyos fenotipos son diferentes entre sí.

También se puede observar en la expresión de estos síndromes, el fenómeno de disomía uniparental, concepto este que se desarrollará más adelante.

Otros ejemplos se relacionan con el incremento en la severidad de la expresión fenotípica de la mutación, como se plantea en la distrofia miotónica, para explicar la forma neonatal que se observa en hijos de madres afectadas que, a su vez, han heredado la mutación por la vía materna.

Ahora se comprende que pueden existir mutaciones de simples genes que se transmiten de acuerdo con las leyes de Mendel, pero que al ser modificada su expresión en dependencia del origen materno o paterno de la mutación y al tener como única evidencia el examen clínico de la expresión de la mutación, será difícil descubrir criterios que permitan seguir la segregación de una mutación específica y por tanto identificar alguna de las herencias mendelianas estudiadas.

## Disomías uniparentales

El descubrimiento de las disomías uniparentales es el resultado de observaciones en el uso de la biotecnología en función de caracterizaciones moleculares

de diversas mutaciones. No siempre una pareja cromosómica está formada por cromosomas transmitidos de los gametos masculino y femenino.

En los años 1988 y 1989 se reportaron dos niños afectados por fibrosis quística que presentaban una baja talla inusual. Los estudios moleculares detectaron que los dos cromosomas 7, con la mutación para la fibrosis quística de ambos niños fueron heredados de un solo padre.

Después de estos hallazgos las disomías uniparentales son un fenómeno de relativa frecuencia.

No se conoce cuántas veces una pareja cromosómica es el resultado de una no disyunción en cualquiera de las dos meiosis de la ovogénesis o la espermatogénesis, pero existen numerosas evidencias de que un par cromosómico específico lo ha transmitido el óvulo o el espermatozoide de una sola vía parental, y produce una disomía uniparental materna o paterna, con consecuencias en el fenotipo.

La repercusión fenotípica de este fenómeno es objeto actual de estudio.

Se puede predecir que sus variaciones dependen: de los genes de los cromosomas involucrados, del origen parental de estos y del tipo de disomía ocurrida por no disyunción de los cromosomas homólogos de que se trate, es decir, heterodisomías (defecto generado en la primera meiosis) o isodisomías (defecto generado en la segunda meiosis) (ver en el capítulo 8, figuras 8.1 y 8.2).

El mecanismo más probable para la producción de disomías uniparentales, es la no disyunción (fenómeno tratado en el capítulo 8) como causa de aneuploidías.

La diferencia con este tipo de aberración cromosómica de número, es la existencia de un fenómeno denominado *rescate trisómico*, mecanismo que reestablece el número diploide de la pareja cromosómica involucrada, al eliminar a uno de los tres cromosomas.

El cromosoma eliminado da lugar a cigotos disómicos con los dos cromosomas, procedentes de cada progenitor o cigotos en los que el mecanismo de rescate trisómico selecciona a los dos cromosomas de un solo padre originando la disomía uniparental.

Existen otras proposiciones de origen de disomías uniparentales, que se salen de los propósitos de este texto.

Cada día aparecen nuevas evidencias de disomías uniparentales para alguno de los 23 pares de cromosomas humanos, ya se ha demostrado la presencia de disomías uniparentales para 15 de estos.

Los síndromes Angelman (*happy puppet*), Prader-Willi y Beckwith-Wiedemann son los ejemplos más estudiados.

El síndrome Prader Willi se produce cuando en el cromosoma paterno hay una delección del segmento 15q11-13 o cuando los dos cromosomas son de origen materno. En el síndrome Angelman ocurre por delección del segmento 15q11-13 en el cromosoma 15 materno, o por disomía del cromosoma 15 paterno.



Las deleciones en muchas ocasiones son submicroscópicas por lo que se requiere utilizar para su detección, métodos propios de la citogenética molecular, se muestran más detalles en el capítulo 7.

## Mosaicismos germinales

Se trata de mutaciones que aparecen en las células germinales de los progenitores, que a su vez originan gametos afectados, con un rango de probabilidades que depende del número de generaciones celulares germinales con la mutación.

Se sospecha este tipo de mutación cuando ocurre la recurrencia de un defecto específico que aparece como una nueva mutación, con carácter dominante y que sin historia familiar anterior se repite en dos o más hijos. Cuando la recurrencia tiene lugar en la misma pareja pudiera identificarse erróneamente como una herencia autosómica recesiva y hasta sugerirse heterogeneidad genética.

El ejemplo más ilustrativo es el de la acondroplasia, baja talla desproporcionada, cuya mutación se caracteriza por un cambio de bases en el gen receptor para el factor de crecimineto fibroblástico 3 (FGFR3). Un cambio de una base nitrogenada por otra (G380R o Gli380Arg) en el dominio transmembrana de la proteína, se expresa por la displasia ósea que caracteriza a esta mutación.

Se han descrito casos de individuos, clínicamente, no afectados por esta displasia ósea que con un hijo afectado que ha sido considerado nueva mutación han tenido recurrencia de la mutación en la descendencia. En estos casos se ha logrado identificar por estudios moleculares, la presencia de mosaicismo de la mutación en tejido gonadal.

## Mosaicismos somáticos

Se trata de mutaciones que ocurren en clones celulares somáticos, durante el desarrollo prenatal y ocasionan asimetrías corporales con anormalidades de los tejidos involucrados (mosaicismo poscigótico), o pueden ser posnatales y generan tumoraciones en células somáticas.

## Herencia mitocondrial

Existen otras mutaciones de simples genes que se diferencian de las anteriores porque el gen afectado o mutado está en el ADN mitocondrial (ADNmt).

El ADN mitocondrial (kilobases) se encuentra empaquetado en un cromosoma circular que tiene 16 kilobases de longitud. Cada mitocondria tiene varias copias

de este cromosoma y cientos por células. El ADNmt ha sido secuenciado, completamente, y se conoce que codifica para dos tipos de ARN ribosomal, para 22 ARN de transferencia y para 13 polipéptidos que son subunidades de enzimas que participan en la cadena respiratoria, ya que las otras unidades de estas enzimas son codificadas por el ADN nuclear.

La herencia mitocondrial se transmite por vía materna y esto se debe a los fenómenos siguientes:

En el óvulo hay unas 100 000 mitocondrias con sus correspondientes ADNmt, mientras que el espermatozoide solo tiene alrededor de 100 mitocondrias con sus correspondientes moléculas de ADNmt.

Al ocurrir la fecundación el ADNmt del espermatozoide se elimina selectivamente. Las proteínas producidas por el ARNmt son marcadas por la ubiquitina y son degradadas en el momento de la fecundación.

Mientras no exista mutación del ADNmt todas las mitocondrias del citoplasma serán iguales y a esta condición se le denomina homoplasmia.

Si ocurre una mutación en el ADNmt se crea una población intracelular de ADNmt mutante y no mutante, dando lugar al fenómeno de heteroplasmia.

Cuando la célula se divide existe la probabilidad de que el ADNmt mutante vaya hacia una u otra célula hija y con el tiempo el número de ADNmt mutante puede derivar hacia líneas celulares con ADNmt mutante o ADNmt no mutante por lo que la homoplasmia es un fenómeno que puede estar presente tanto para uno como para otro tipo de ADNmt.

Por la herencia mitocondrial se encuentran afectados, tanto hembras como varones, los hombres afectados no transmiten la enfermedad y las mujeres que presentan homoplasmia para el ADNmt pueden entonces tener a todos sus hijos afectados tanto hembras como varones. Si son mujeres que presentan heteroplasmia debido a la distribución del ADNmt mutado o no mutado en sus óvulos, pueden tener hijos con o sin la enfermedad. La figura 10.3 expone la transmisión de la herencia mitocondrial.

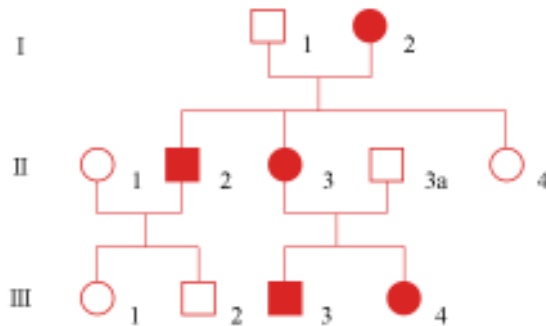
Es difícil hacer un análisis predictivo de la probabilidad de que una mujer afectada tenga hijos sanos o enfermos, pues, esto depende del número de mitocondrias normales y anormales de cada óvulo.

Las mutaciones del ADNmt pueden ocurrir en regiones que codifican polipéptidos, ARN de transferencia, ARN ribosomal y en regiones de ADN con funciones controladoras.

A su vez las mutaciones del ADNmt por sus consecuencias pueden ser de tres tipos:

- Deletéreas y causar enfermedad.
- Neutrales y acumularse en individuos en las poblaciones.
- Beneficiosas y mantenerse o incrementarse por selección adaptativa.

Cuando causan enfermedades sus manifestaciones pueden ser muy especí-



**Fig. 10.3.** Ejemplo de herencia mitocondrial. La hija II-4 no afectada pudiera presentar homoplasmia para el alelo normal o heteroplasmia no afectada por ausencia de exposición al agente ambiental al que pudiera ser susceptible.

ficas y constantes como ocurre en la atrofia óptica de Leber, la encefalopatía Melas; la epilepsia mioclónica Merrf o el síndrome Leigh; o extremadamente variables con manifestaciones en la mayoría de los órganos que tienen actividad oxidativa como en los sistemas nervioso central, muscular, cardíaco, renal, el sistema endocrino aunque cualquier órgano puede resultar afectado.

Como elementos clínicos comunes en la mayoría de la expresión de mutaciones deletéreas del ADNmt se encuentran un inicio tardío de los síntomas y un curso progresivo y severo.

En las mutaciones del ADNmt se ha reportado heterogeneidad. Esto unido al porcentaje de mitocondrias con el ADNmt mutado explica la gran expresividad de las enfermedades con este tipo de herencia. Se han reportado 60 mutaciones mitocondriales.

Otros ejemplos de este tipo de mutación se observan en: la anemia inducida por cloranfenicol; el síndrome diabetes-sordera; la sordera inducida por aminoglucósidos; la cardiomiopatía hipertrófica con miopatía.

### Herencia digénica

La expresión de un defecto se debe a la coincidencia de genotipo doble heterocigótico para mutaciones que en simple dosis y aisladas no expresan el defecto en cuestión. Un ejemplo se ilustra en casos dobles heterocigóticos para una forma de retinosis pigmentaria (RP) donde la persona solo está afectada por este tipo de RP, si es heterocigótica, además para una mutación del gen proteína 1 del segmento externo (RON), que se encuentra en el cromosoma 11 y coexiste con la mutación del gen que codifica la proteína periférica y que se encuentra en el cromosoma 6.

## Pérdida de heterocigocidad

Es un fenómeno característico de la expresión de genes supresores de tumor. Ocurre en diversos tipos de cáncer donde existe una primera mutación que determina la presencia de un genotipo heterocigótico y una segunda mutación sobre el gen tipo salvaje o no mutado y, determina un genotipo homocigótico recesivo o hemocigótico, si esta segunda mutación determina la pérdida del cromosoma no afectado por la mutación, se pierde el genotipo heterocigótico y se desarrolla el tumor. Este mecanismo se conoce como “hipótesis de los dos golpes de Knudson”.

En el retinoblastoma hereditario la primera mutación es germinal, es decir el individuo es heterocigótico para la primera mutación. La segunda mutación tiene un efecto más temprano y en múltiples células, lo que explica que este tipo de tumor maligno se desarrolle en estos casos, en el primer año de la vida, en ambos ojos y de forma múltiple. Otro ejemplo en el que se observa este fenómeno es en la neurofibromatosis 1 (NF1). Los neurofibromas que caracterizan a esta enfermedad genética, son el efecto de pérdida de heterocigocidad del gen que expresa la proteína neurofibromina la cual tiene también función de regulación del ciclo celular y resulta ser un gen supresor tumoral.

## Resumen

Las mutaciones dinámicas; anormalidades del fenómeno epigenético de impronta genómica; las disomías uniparentales; los mosaicismos gonadales y somáticos; y la herencia mitocondrial, son fenómenos que dificultan seguir la segregación de una mutación de acuerdo con los criterios clásicos para la identificación de una herencia mendeliana.

Conocer estos fenómenos, facilita la interpretación de la anticipación; la severidad de la enfermedad selectiva al origen materno o paterno del gen mutado; incomprendimientos de la segregación de mutaciones en herencias autosómicas recesivas, en las que el individuo homocigótico ha recibido la doble dosis génica de solo uno de los padres heterocigóticos para esa mutación; la transmisión de una aparente mutación de *novo* en un hijo afectado a un hermano de este y la transmisión de las enfermedades de una mujer, a hijos de ambos sexos.

## Bibliografía

- Hernández, L., Kozlov, S., Piras, G., C.L. Stewart (2003): Paternal and maternal genomes confer opposite effects on proliferation, cell-cycle length, senescence, and tumor formation. *Proc Natl Acad Sci USA.*, 100:13344-9.
- Kotzot, D (2001): Complex and segmental uniparental disomy (UPD): review and lessons from rare chromosomal complements. *Med Genet Aug.*, 38(8):497-507.

- Lantigua Cruz, A., Ravelo Amargos I., D. Halley (1997): Síndrome frágil X: Correlación clínica, citogenética y molecular en una familia. *Rev Cubana Pediatr.*, 69: 108-112.
- Martínez-Frias M.L. (2010): Can our understanding of epigenetics assist with primary prevention of congenital defects? *J Med Genet.*, 73-80.
- Rimon, D.L., Connor, J.M., Pyeritz, R.E., B.R. Korf (2007): Emory and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics, 6 ed. New York: Churchill Livingstone Vol 1.
- Strachan, T., A.P. Read (2006): Genética Humana 3ra. ed Mc Graw Hill. Mexico.
- Cassidy, Suzanne B., and Daniel J. Driscoll (2009): Prader-Willi syndrome. *European Journal of Human Genetics.*, 17: 3-13.
- Tamar, D., and F. Guoping (2009): Epigenetic regulation of X-inactivation in human embryonic stem cells. *Epigenetics.*, 4:1, 19-22.
- Verona, R.I., Mann, M.R., M.S. Bartolomei (2003): Genomic imprinting: intricacies of epigenetic regulation in clusters. *Annu Rev Cell Dev Biol.*, 19:237-59.
- Wilkinson, L.S., Davies, W., and A.R. Isles (2007): Genomic imprinting effects on brain development and function. *Nature Reviews. Neuroscience.*, 8:632-643.
- Zlotogora, J. (1998): Germ line mosaicism. *Hum Genet.*, 102: 381-386.

## Capítulo 11 ENFERMEDADES CAUSADAS POR MUTACIONES MONOGÉNICAS

*Rolando Hernández Fernández*

Como se expresa en el capítulo 3, las mutaciones son cambios o alteraciones permanentes del material genético que se transmiten de generación en generación. Cuando tales mutaciones alteran el contenido informativo de un gen y, por tanto, la estructura, la función o ambas características de su producto, se denominan mutaciones monogénicas.

Las mutaciones monogénicas pueden causar enfermedades cuyos síntomas y signos dependen de varios factores. Las enfermedades producidas por mutaciones monogénicas se transmiten de acuerdo con las leyes de Mendel.

Las mutaciones monogénicas más frecuentes se localizan en los genes que codifican proteínas; por lo tanto, sus manifestaciones clínicas dependen de: las funciones de la proteína, los tejidos donde el gen se expresa, las relaciones de la función de esta proteína con las de otras proteínas, el momento del desarrollo cuando son necesarias y sus interacciones con factores ambientales.

En este capítulo se estudian algunas enfermedades causadas por mutaciones monogénicas. Un estudio exhaustivo va más allá del alcance de este texto para estudiantes. Solo se pretende ilustrar con algunos ejemplos las características más generales y sobresalientes de estas entidades nosológicas.

### **Genes que codifican proteínas**

A partir de los estudios del genoma humano se estima que los seres humanos poseen aproximadamente, 30 000 genes que codifican proteínas. Todos estos son transcritos por la enzima ARN polimerasa II (ARNPII) como se expone en el capítulo 3. En estos genes se pueden diferenciar dos regiones importantes: en

una región está contenida la información para la síntesis de la proteína que el gen codifica y por eso se llama zona codificadora; la otra está compuesta por pequeñas secuencias de bases nitrogenadas que forman módulos que sirven de sitio de unión a factores de transcripción génico-específicos. Esta región es la que determina cuándo, dónde y con qué intensidad se debe realizar la transcripción del gen que, como se sabe, es la primera etapa del proceso de expresión. Por esta causa, a esta parte se le llama zona reguladora.

Esta diferenciación es importante para comprender el alcance de las mutaciones. Así, cuando una mutación modifica la zona reguladora puede traer como consecuencia:

- Que se modifique la cantidad del producto génico, es decir, que se produzca una cantidad mayor o menor de la proteína (casi siempre menor).
- Que la proteína se produzca en un lugar inusual (expresión ectópica) o en el momento inadecuado (expresión extemporánea).

Las mutaciones en la zona de codificación pueden alterar:

- Propiedades o funciones de las proteínas.
- Localización dentro o fuera de la célula.
- Interacciones con otras proteínas o biomoléculas.
- Vida media.

Las consecuencias que para el producto génico tienen las mutaciones monogénicas según el sitio donde se produzcan se ilustran en la figura 11.1.

Por otra parte, la expresión de los genes no es igual en todas las células del organismo. Durante el desarrollo embrionario y en la medida que las células se van diferenciando hay genes que son silenciados en algunas de estas y otros en otras. Aun cuando el genoma de todas las células del organismo es el mismo, el conjunto de genes que se expresa en cada tipo de estas es diferente.



**Fig. 11.1.** Consecuencias de las mutaciones monogénicas de acuerdo con su localización. En la figura se observa que cuando las mutaciones ocurren en la zona reguladora se producen alteraciones en la cantidad, la localización y el momento de expresión del gen. Cuando están en la zona de codificación originan alteraciones estructurales y funcionales del producto génico.

Sin embargo, existen genes que se expresan en prácticamente, todas las células y durante casi toda su vida. Los productos de estos genes realizan funciones básicas para la célula, como: transporte de sustancias a través de la membrana, transformaciones básicas de los nutrientes, movimiento intracelular, división celular y eliminación de sustancias de desecho.

A los genes que codifican estas proteínas se les denomina de mantenimiento (del inglés, *housekeeping*: ama de casa).

Otros genes tienen una expresión más limitada, aunque también durante toda la vida de la célula. Estos genes codifican proteínas específicas de los tejidos como: el muscular, el nervioso, el óseo, etc.

Por último, existen genes que solo se expresan de forma temporal. Por ejemplo, durante la diferenciación sexual el gen SRY se expresa solo en un corto periodo del desarrollo del testículo. Ocurre de forma similar con otros genes cuyos productos intervienen en etapas del desarrollo.

También después del nacimiento algunos genes se expresan solo como respuesta a estímulos ambientales, como es el caso de los genes cuyos productos intervienen en los mecanismos de detoxificación de sustancias extrañas que se expresan, fundamentalmente, en el hígado. En este grupo también se incluyen los genes que codifican la mayoría de las hormonas peptídicas cuya expresión depende de estímulos específicos.

En lo adelante, se presentan algunas enfermedades causadas por mutaciones monogénicas donde se pretende evidenciar cada uno de los aspectos tratados en este acápite.

## Mutaciones en genes que codifican proteínas enzimáticas

Las enzimas son proteínas que poseen actividad catalítica, esto es, que aumentan la velocidad de las reacciones químicas que ocurren en el organismo y no se consumen en la reacción, es decir, al final de la reacción están en el mismo estado que al inicio. La reacción química más sencilla es aquella donde una sustancia que se llamará sustrato se transforma en otra a la que se llama producto.

Visto así, la función de la enzima es la de incrementar la velocidad de formación del producto a partir del sustrato. Las enzimas son las principales proteínas en las funciones metabólicas de las células y el organismo.

Si una mutación en un gen que codifica una enzima da como resultado un producto no funcional, entonces la reacción catalizada por la enzima se ve interrumpida, pues las reacciones metabólicas ocurren a muy baja velocidad en ausencia de la enzima. En la mayoría de los casos esto resulta en enfermedades que se conocen con el nombre de *errores congénitos o innatos del metabolismo*.

Los mecanismos moleculares, por los cuales los errores congénitos del metabolismo dan origen al cuadro clínico que los caracteriza son cuatro:

- La ausencia del producto de la reacción.



- La acumulación del sustrato.
- La intensificación de vías metabólicas secundarias, las cuales en condiciones normales ocurren con muy poca intensidad.
- La combinación de más de uno de los anteriores.

Cuando el producto de una reacción es necesario para una reacción posterior, su ausencia provoca la falta del producto posterior que puede ser de gran importancia para la actividad de la célula o el organismo. Esta ausencia se manifiesta como signos clínicos. El sustrato de una reacción puede tener características tóxicas que aparecen cuando se encuentra a concentraciones elevadas o entorpece procesos en los cuales puede competir por el sustrato normal. Este carácter tóxico tiene manifestaciones externas.

Casi todos los sustratos se transforman en más de una vía, pero siempre hay una que es la más importante.

Sin embargo, cuando la vía principal no funciona el sustrato se acumula y puede causar la intensificación de vías alternativas y origina productos que pueden entorpecer funciones celulares específicas y provoca manifestaciones clínicas.

Estos mecanismos se muestran en los ejemplos siguientes.

## Fenilcetonuria

La enfermedad fue descrita por Fölling en 1934 en Noruega y la llamó oligofrenia fenilpirúvica. En 1947, Jervis determinó el error metabólico como la incapacidad de transformar la fenilalanina en tirosina y en 1953 demostró la deficiencia de fenilalanina hidroxilasa en el hígado de un paciente. Se produce por mutaciones en el gen que codifica la enzima fenilalanina hidroxilasa (PAH), el cual está localizado en la región cromosómica 12q24.1, y fue aislado en 1986. Se transmite como carácter autosómico recesivo. De manera habitual se conoce por sus siglas PKU (en inglés, *phenyl keton uria*).

Lo más sobresaliente de la enfermedad es que las alteraciones del sistema nervioso central se manifiestan desde la infancia temprana. Aparecen convulsiones, conductas anormales, posturas inadecuadas al estar de pie o sentado y, lo más grave es el retraso mental progresivo, severo e irreversible.

Se excretan sustancias anormales por la orina que le dan a este fluido un olor peculiar y desagradable. Pueden tener trastornos en la pigmentación de la piel, lo cual a veces produce lesiones dérmicas y por lo general presentan un color más claro de la piel, los ojos, y el cabello, comparado con los miembros de su familia.

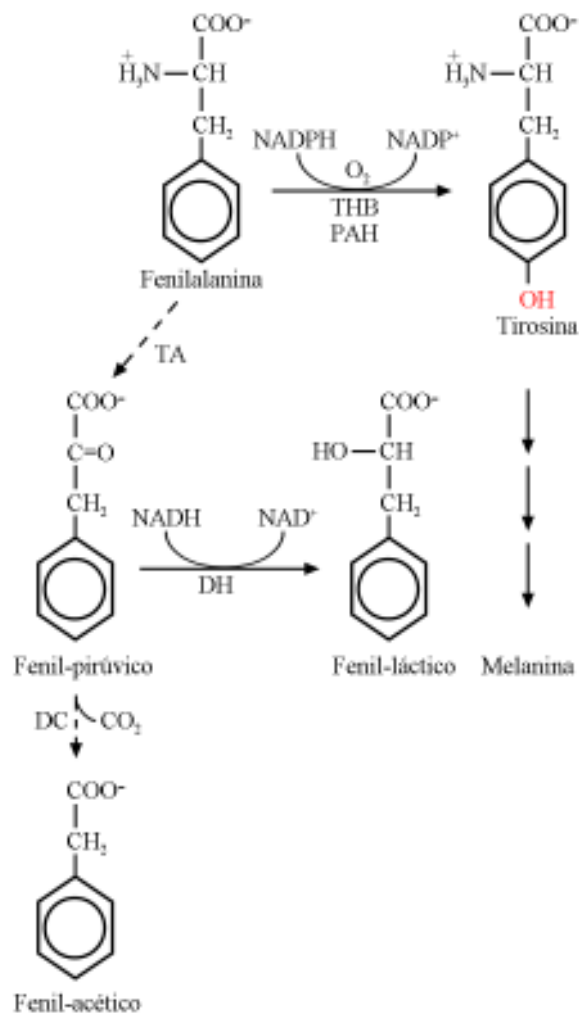
Todos estos signos se derivan de la existencia de un bloqueo metabólico en la reacción de conversión de la fenilalanina en tirosina que es catalizada por la fenilalanina hidroxilasa.

La fenilalanina es un aminoácido esencial y, por lo tanto, tiene que ser ingerido como parte de la dieta. También es un componente de las proteínas como

todos los aminoácidos, pero, además puede ser precursora de otras sustancias como las catecolaminas y la tiroxina.

La fenilalanina hidroxilasa cataliza la primera reacción del metabolismo de la fenilalanina.

En la figura 11.2 se muestra un esquema que ilustra la reacción de la fenilalanina hidroxilasa y sus derivaciones.



**Fig. 11.2.** Reacción de la fenilalanina hidroxilasa. La fenilalanina es transformada en tirosina por la fenilalanina hidroxilasa (PAH), que utiliza como cofactor la tetrahidrobiopterina (THB). La tirosina es precursor de la melanina. Una transaminasa (TA) convierte la fenilalanina en ácido fenilpirúvico, que por una deshidrogenada (DH) se convierte en ácido fenilláctico o por una descarboxilasa (DC) en ácido fenilacético. Estos ácidos son excretados por la orina.

Al faltar la función de la enzima se produce una deficiencia de tirosina cuyas únicas fuentes de obtención son la dieta y la fenilalanina.

Como la tirosina es el precursor de los pigmentos de la piel (en especial de la melanina) estos no se producen, lo cual explica los trastornos en la pigmentación.

El bloqueo de la reacción produce una acumulación de la fenilalanina y estimula vías secundarias. La transaminación de la fenilalanina produce el ácido fenilpirúvico que al reducirse da origen al ácido fenil láctico y ambos por descarboxilación producen el ácido fenilacético. Estos ácidos son excretados por la orina y le dan el olor desagradable. Son, además, los que dan nombre a la enfermedad.

Las cantidades normales de fenilalanina en sangre también se incrementan y producen la hiperfenilalaninemia, característica de la enfermedad. Los niveles normales de fenilalanina en sangre son:  $58 \pm 15$  mmol/L en adultos;  $60 \pm 13$  mmol/L en adolescentes y  $62 \pm 18$  mmol/L en niños.

En recién nacidos normales el límite superior es de 120 mmol/L.

El origen de los trastornos del sistema nervioso central es más oscuro. En este tejido la fenilalanina es descarboxilada y produce la feniletilamina, que es un compuesto que puede actuar como neurotransmisor. La entrada del aminoácido a la neurona está facilitada por un transportador de aminoácidos que también facilita el tránsito de la tirosina y el triptofano (todos con anillos aromáticos). La tirosina produce la tiramina (que actúa como neurotransmisor) y el triptofano a la serotonina.

Estos aminoácidos de forma normal penetran en proporciones definidas a la neurona; sin embargo, al existir una concentración elevada de fenilalanina, este aminoácido tiene un tránsito favorecido y produce un desbalance (aumento de fenilalanina y disminución de tirosina y triptofano) en la producción de neurotransmisores en el sistema nervioso central que pueden estar implicados en el origen de los trastornos de este sistema que se observan en la enfermedad.

Se ha reportado que el ácido fenilpirúvico inhibe a la enzima pirúvico descarboxilasa del cerebro (pero no la del hígado), lo cual pudiera contribuir a la aparición del retraso mental.

Se han detectado más de 400 mutaciones en el locus que codifica la fenilalanina hidroxilasa (PHA). Entre estas aparecen alteraciones en el sitio de empalme que producen ARNm (ácido ribonucleico-mensajero) inestables y cambios de aminoácidos fuera del sitio catalítico que alteran el plegamiento de la proteína y estimulan su degradación.

El número tan elevado de mutaciones hace que algunas personas puedan ser heterocigóticas para diferentes alelos mutados (heterocigóticos compuestos), en lugar de ser homocigóticas para el mismo tipo de mutación.

En la tabla 11.1 se exponen los tipos de mutaciones más frecuentes (se utiliza el código de una letra para los aminoácidos) que se han detectado en los individuos enfermos de fenilcetonuria en la población cubana.

**Tabla 11.1.** Mutaciones más frecuentes en pacientes con fenilcetonuria en Cuba

Mutación	Total	Frecuencia
E280K	11	19,62
R261Q	9	16,00
R68S	5	7,12
V388M	4	7,12
R408W	4	7,12
IVS-10-11G>A	4	7,12
R252W	3	5,30

Adaptado de: Gutiérrez, G.E.A; Gutiérrez, G.R.

(2007): Distribución de las frecuencias de mutaciones del gen fenilalanina hidroxilasa (PAH) en diferentes provincias de Cuba. *Rev Cubana Genet Comunit*; 1(2):42-47.

El conocimiento de las bases de la enfermedad ha servido para diseñar el tratamiento adecuado. Este consiste en proporcionar a los niños afectados una dieta muy pobre en fenilalanina (que solo sirva para sintetizar proteínas), con lo cual se evita la peor manifestación, esto es, el retraso mental.

Sin embargo, la dieta debe contener cantidades adecuadas de tirosina, pues en el organismo este aminoácido se forma a partir de la fenilalanina. Existen preparados comerciales con estas características y con buenos resultados.

En Cuba existe un programa especial para el diagnóstico precoz y el tratamiento temprano de pacientes con fenilcetonuria. En el capítulo 19 se brindan detalles de este programa de pesquisa neonatal.

### Otras hiperfenilalaninemias

Para algunos investigadores fue interesante comprobar que la enzima fenilalanina hidroxilasa purificada a partir de muestras de tejidos de niños diagnosticados con fenilcetonuria, no presentaban alteraciones en su actividad al ser estudiada en el laboratorio. Esto llevó a un estudio más detallado de la reacción de la fenilalanina hidroxilasa, el cual mostró que la enzima requería como cofactor la tetrahidrobiopterina. Mutaciones en los genes cuyos productos intervienen en la síntesis o regeneración del cofactor pueden originar hiperfenilalaninemias.

De estos genes han sido localizados tres en las regiones cromosómicas 10q22; 4p15.31 y 11q22.3. Este es un ejemplo de heterogeneidad genética no alélica (también conocida como heterogeneidad de *locus*) pues mutaciones en diferentes genes, pueden producir el mismo fenotipo. De este tema se da más información en el capítulo 9.

## Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenada (G6PD)

La enfermedad se caracteriza por una anemia hemolítica que evoluciona por crisis y un íctero de moderada intensidad.

La glucosa-6-fosfato deshidrogenasa cataliza la primera reacción del ciclo de las pentosas o vía de oxidación directa de la glucosa y es la única fuente de NADPH (nicotin-adenin dinucleótido fosfatado) de las células rojas que carecen de mitocondrias y, por lo tanto, del metabolismo oxidativo.

El ciclo de las pentosas ocurre en muchos tejidos, pero es especialmente importante en los eritrocitos. Estas células están expuestas de manera constante a la acción oxidante del oxígeno molecular, pues su función es, precisamente, el transporte de oxígeno desde los pulmones hacia todos los tejidos.

Los lípidos de la membrana del eritrocito, así como las proteínas, ya sean de las membranas o del citosplasma, están expuestos al daño oxidativo que el oxígeno puede generar.

En los eritrocitos el principal sistema de defensa antioxidante es el sistema del glutatión. Este es un tripéptido formado por ácido glutámico unido mediante un enlace isopeptídico a la cisteína, que a su vez se une por enlace peptídico a la glicina.

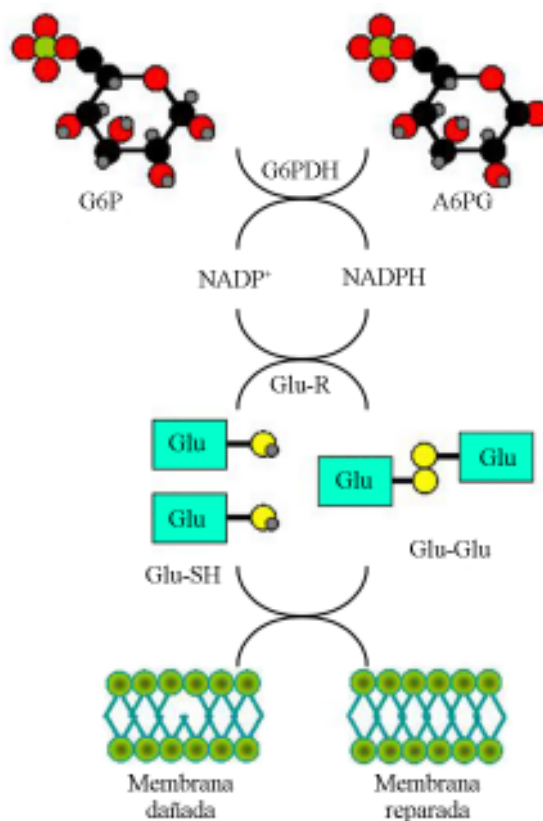
Los grupos sulfhidrilos de la cisteína pueden estar reducidos (-SH) o estar oxidados (-S-S-) y unir dos moléculas de glutatión. Cuando se produce el daño oxidativo a una biomolécula, el glutatión (en estado -SH) reduce al producto formado y la biomolécula, vuelve a su estado original, pero al hacerlo, el glutatión se oxida y pasa al estado (-S-S-). Es necesario que exista un mecanismo capaz de reducir al glutatión de manera que pueda actuar en varios ciclos de reparación. Este mecanismo ocurre por la reacción catalizada por la G6PD.

En la reacción de oxidación de la glucosa se produce la reducción del  $\text{NADP}^+$  a NADPH, y este es utilizado por la enzima glutatión reductasa para la reducción del glutatión.

Esto significa que para que el eritrocito pueda reparar, eficientemente, los daños oxidativos provocados por el oxígeno, es necesario el buen funcionamiento del ciclo de las pentosas. En la figura 11.3 se resume este mecanismo.

El gen que codifica la G6PD está localizado en el cromosoma X (en la región Xq28) y por esto la enfermedad es más frecuente en varones que en hembras. El gen tiene una longitud de 18 Kb y presenta 13 exones. La enzima está formada por subunidades de 58 kDa con 531 aminoácidos cada una. La mutación monogénica más frecuente forma una enzima inestable, la cual acorta de forma considerable su tiempo de vida media. Aun así, en condiciones normales es suficiente para un adecuado funcionamiento de los eritrocitos.

Sin embargo, cuando la persona portadora de la mutación se expone a la acción de fármacos como los usados en el tratamiento de la malaria o a la



**Fig. 11.3.** Reparación de la membrana del eritrocito. La glucosa-6-fosfato (G6P) es transformada en ácido 6-fosfo-glucónico (A6PG) por la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PDH), al mismo tiempo que produce NADPH. La glutatión reductasa (Glu-R) utiliza el NADPH para la transformación del glutatión oxidado (Glu-Glu) en glutatión reducido (Glu-SH). Este último es utilizado en el mecanismo de reparación de los daños oxidativos a la membrana.

ingestión de frijoles blancos (la enfermedad a veces se llama favismo por su relación con las habas que en el español antiguo eran favas), estas incrementan el daño oxidativo y la célula demanda de una gran cantidad del NADPH para hacer la reparación.

Es bueno recordar que durante el proceso de formación de los eritrocitos el núcleo celular es expulsado y estas células se ven privadas de sintetizar proteínas. Al poseer una proteína inestable, esta se inactiva con mayor velocidad que el resto. Los eritrocitos de pacientes con esta enfermedad, que llevan algún tiempo en la circulación, prácticamente carecen de la actividad de la G6PD.

Cuando la demanda es alta no puede ser satisfecha y los daños no pueden ser reparados, lo que lleva a la ruptura del eritrocito (hemólisis) y, por consiguiente, a la anemia. El incremento del metabolismo del grupo hemo de la hemoglobina produce un íctero poco intenso. Por la misma razón puede aparecer hemoglobina en orina (hemoglobinuria).

Si los portadores del gen mutado no se exponen a condiciones como las descritas pueden vivir toda su vida sin tener conocimiento de su deficiencia genética.

Cuando en un paciente con una crisis hemolítica se sospecha que es portador de una mutación en el gen de la G6PD no se debe indicar la determinación de la actividad enzimática en el momento de la crisis, pues los eritrocitos “viejos” se han lisado y solo persisten los “jóvenes” en los cuales la actividad de la enzima debe ser normal.

La deficiencia de G6PD, es un ejemplo de las enfermedades denominadas farmacogenéticas, área de la genética bioquímica que trata la variabilidad en la respuesta a fármacos en individuos con variaciones genéticas.

Esta enfermedad es un ejemplo más de la indisoluble relación entre el genoma y el ambiente. Otras enfermedades con estas características son:

- Hipertermia maligna.
- Sensibilidad a la succinilcolina.
- Polimorfismo de acetilación.
- Porfiria aguda intermitente.

## **Mutaciones en genes que codifican receptores de membrana**

Los receptores de membrana son proteínas cuya función es recibir información desde el entorno celular y transmitirla hacia el interior de la célula por medio de un mecanismo de transducción de señales. Esta función es una etapa crucial dentro del proceso general de la comunicación intercelular como se expone en el capítulo 3. No es de sorprender que mutaciones en los genes que codifican estas proteínas y que eliminan su función acarreen graves perjuicios para la célula y el organismo.

### **Hipercolesterolemia familiar**

Esta es una enfermedad de expresión autosómica dominante. Tanto en los individuos homocigóticos, como en los heterocigóticos, la enfermedad es grave; solo que en los primeros la enfermedad se presenta desde la infancia con alta frecuencia de letalidad, mientras que en los heterocigóticos aparece en el adulto joven. El conocimiento actual sobre la bioquímica de la enfermedad ha permitido la aplicación de terapéuticas alentadoras.

Lo más sobresaliente de esta enfermedad es la elevada concentración de colesterol en sangre. Las cantidades pueden ser diez veces superiores a las normales. Una hipercolesterolemia mantenida incrementa notablemente el proceso de aterosclerosis y sus complicaciones. Pacientes con esta enfermedad suelen tener infartos agudos del miocardio desde la infancia y sin tratamiento, difícilmente sobreviven hasta la adolescencia. Se detectan xantomas por la acumulación de colesterol en la piel.

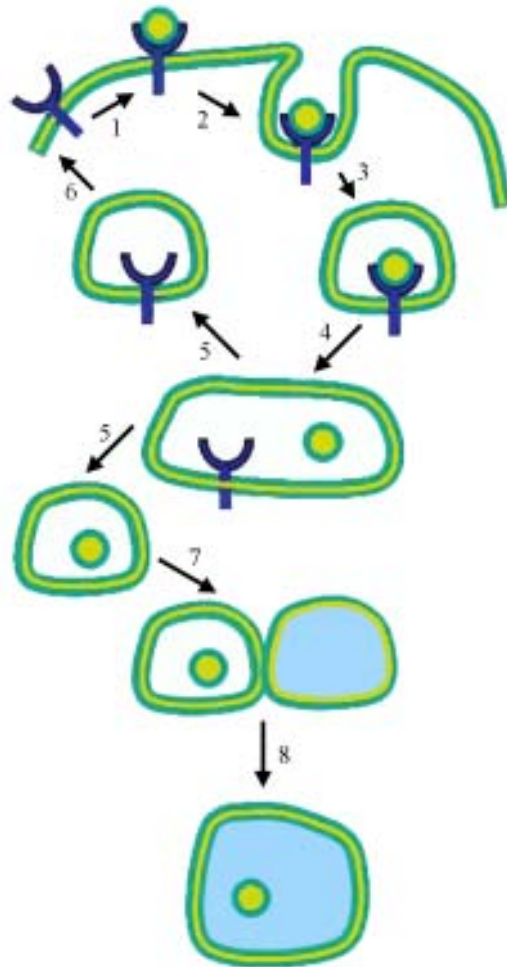
El colesterol que se ingiere como parte de la dieta y el que es sintetizado en el hígado (su mayor productor en el organismo), salen de este órgano junto con triacilgliceroles y proteínas en forma de lipoproteínas de muy baja densidad, VLDL (del inglés, *very low density lipoproteins*). Al circular por la sangre las VLDL van liberando los triacilgliceroles en el tejido adiposo e intercambiando proteínas hasta quedar formadas casi, exclusivamente, por colesterol y apoproteína B-100, constituyendo así las lipoproteínas de baja densidad, LDL (del inglés, *low density lipoproteins*).

Las células de los tejidos periféricos tienen en su membrana una proteína que actúa como receptor de las LDL (LDLR). Al producirse la unión de las LDL a sus receptores, se produce la internalización del complejo LDL-LDLR en forma de vesículas en las cuales el complejo LDL-LDLR se disocia después. El receptor es llevado de nuevo a la membrana y las LDL son degradadas por los lisosomas. La entrada de colesterol a la célula, por esta vía, inhibe la síntesis de colesterol a esas células por un mecanismo en el cual interviene el aparato genético celular. Este proceso se ilustra en la figura 11.4.

El receptor de LDL es una proteína de 839 aminoácidos, que es sintetizada como una glicoproteína precursora de 120 kDa, la cual se une de forma covalente con otra proteína de 40 kDa para dar una masa total de 160 kDa. Presenta un dominio extracelular rico en residuos de cisteína y con repeticiones del precursor del factor de crecimiento epidérmico que es el sitio de reconocimiento molecular de las LDL. Un dominio transmembranal corto y un dominio citoplasmático son necesarios para la internalización del receptor.

El gen del receptor de LDL se ha localizado en la región cromosómica 19p13.2 y está formado por 18 exones de los cuales 13 codifican secuencias peptídicas que son homólogas a las de otras proteínas. Así, cinco de ellos codifican secuencias similares al componente C9 del complemento, tres a secuencias similares al precursor del factor de crecimiento epidérmico y tres proteínas del sistema de coagulación de la sangre (factor IX, factor X y proteína C) y otros cinco exones codifican secuencias no repetidas comunes con el precursor del factor de crecimiento epidérmico. Como el receptor resulta ser un mosaico de proteínas construido a partir de exones compartidos, esto lo hace miembro de varias superfamilias génicas. Este es un ejemplo elocuente de la importancia evolutiva de los genes que presentan la zona codificadora dividida en exones.





**Fig. 11.4.** Actividad del receptor de las LDL. El receptor que se encuentra en la membrana se une a las LDL (1). Se produce la invaginación de la membrana (2) seguida de la endocitosis del complejo LDLR-LDL (3). La vesícula endocítica se alarga (4) separándose el LDLR de las LDL, dando lugar a una vesícula que contiene al receptor (5) que es transportado hacia la membrana (6) y otra vesícula con las LDL (5) que se unen a los lisosomas (7) que degrada su contenido (8), esto permite la entrada del colesterol al citosol.

La hipercolesterolemia familiar se debe a mutaciones en el gen que codifica al receptor de LDL. Dos grupos de mutaciones han sido descritos, las que modifican el sitio de reconocimiento de las LDL y las que alteran el dominio citoplasmático e impiden la internalización del complejo LDL-LDLR. La mayoría de estas son deleciones (borramientos) que eliminan uno o varios exones del gen.

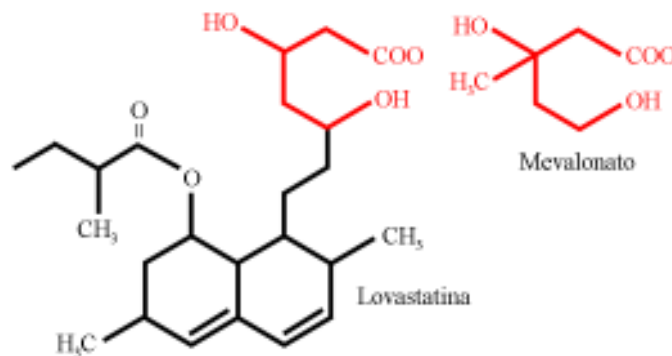
Cuando las LDL no son captadas por el receptor se acumulan en la sangre y su tiempo de vida media en este fluido se incrementa. Esto aumenta el proceso de oxidación de las LDL y su tránsito a través del endotelio vascular hacia la íntima de las arterias. Las LDL oxidadas son captadas por receptores especiales de macrófagos y los lípidos se van almacenando en el citoplasma de manera que al ser observados con el microscopio dan la imagen de “células espumosas”. A partir de este momento se desencadena el proceso de aterogénesis. La exposición de los mecanismos de aterogénesis supera el alcance de este texto.

El conocimiento de los mecanismos moleculares de la enfermedad ha permitido elaborar terapéuticas que mejoran de manera considerable el estado de los enfermos, como se describe en el cuadro 11.1.

**Cuadro 11.1.** Tratamiento de la hipercolesterolemia familiar

Un grupo de sustancias conocidas como estatinas constituyen inhibidores de la enzima hidroximetilglutaril-CoA reductasa que cataliza la reacción clave de la síntesis del colesterol. La inhibición de esta enzima reduce la síntesis del colesterol en el organismo y con esto la concentración de colesterol en sangre.

Estos medicamentos pueden disminuir casi hasta la mitad los niveles de colesterolemia. En la figura se muestra la estructura de la lovastatina destacando la parte de su estructura similar al ácido mevalónico.



El otro procedimiento también se basa en conocimientos del metabolismo del colesterol. Se sabe que aproximadamente 80 % del colesterol producido en el hígado es utilizado en la formación de las sales biliares que son necesarias en la digestión de los lípidos. Las sales biliares son segregadas hacia el duodeno como parte de la bilis. En las últimas porciones del yeyuno, aproximadamente 80 % de estas son reabsorbidas y vuelven al hígado. Esto es un mecanismo de ahorro de colesterol. Se han elaborado resinas que se administran por la boca, que no son absorbidas por el intestino y que tienen la propiedad de adsorber las sales biliares. Con este procedimiento se impide el retorno de las sales biliares y se obliga al hígado a desviar colesterol hacia su formación, por lo cual el colesterol no puede integrarse a las VLDL y salir a la sangre. La acción combinada de estos dos medicamentos disminuye, considerablemente, la concentración de las LDL en sangre evitando el infarto agudo de miocardio que es su complicación más grave pues puede terminar con la vida del enfermo.

## Retinosis pigmentaria

La retinosis pigmentaria es una enfermedad caracterizada por la degeneración progresiva de la retina y la concomitante pérdida de la visión. Se debe a un trastorno en las células fotorreceptoras conocidas como bastones. La molécula cuyas alteraciones produce la enfermedad, es la rodopsina. Como los bastones son más abundantes hacia la periferia que hacia el centro de la retina, los enfermos comienzan por perder la visión periférica con una reducción progresiva del campo visual hacia el centro. Es común escuchar que “ven como si miraran por el cañón de una escopeta”.

La rodopsina es la molécula fotorreceptora de los bastones. Se localiza en los discos del segmento externo, que son estructuras membranosas que en forma de sacos superpuestos se apilan en esta zona de la célula. Se trata de un miembro de la superfamilia de receptores acoplados a proteínas G.

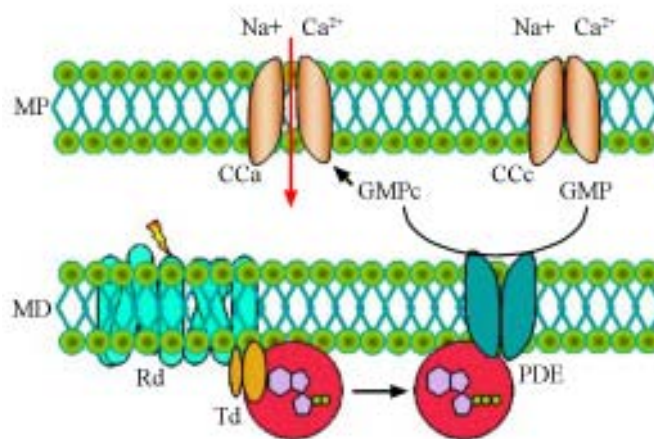
La molécula de la rodopsina está constituida por una sola cadena polipeptídica que forma siete hélices transmembranales con el extremo aminoterminal hacia el exterior y el carboxiloterminal hacia el interior del disco. La disposición de las hélices forma en el lado externo una especie de cavidad donde se aloja el cromóforo que es el 11-cis-retinal. El cromóforo se une a residuos de aminoácidos específicos del receptor. Del lado interno el receptor está unido por interacciones débiles con una proteína G trimérica que recibe el nombre de transducina. En ausencia de luz la subunidad alfa de la transducina está unida al GDP (guanosindifosfato). Al llegar la luz, el cromóforo se isomeriza a trans-retinal y esto provoca un movimiento de las hélices que cambian la interacción con la transducina y su subunidad alfa intercambia GDP por GTP (guanosintrifosfato). La subunidad alfa-GTP activa a la fosfodiesterasa de GMP (guanosinmonofosfato) cíclico (GMPc), el cual hidroliza a este compuesto, disminuyendo su concentración. El GMPc mantiene abierto un canal de sodio en la membrana plasmática y al disminuir su concentración este canal se cierra y produce la hiperpolarización de la membrana, lo cual es el estímulo que desencadena la transmisión del impulso nervioso hacia los centros visuales del sistema nervioso central. Este mecanismo se ilustra en la figura 11.5.

Lo más sobresaliente, al examen físico, es el aumento de pigmentos de color oscuro que se observan en la retina, al realizar el examen del fondo de ojo, localizados, fundamentalmente, hacia la periferia; esto da nombre a la enfermedad. La falta de función de la célula hace que se desencadenen mecanismos de muerte celular que van disminuyendo el número de células fotorreceptoras.

El gen que codifica la rodopsina se localiza en la región cromosómica 3p21-q24. Numerosas mutaciones se han descrito en este gen; entre estas algunas producen un fallo en los mecanismos que transportan el receptor hacia la membrana del disco. La ausencia del receptor en el disco u otras alteraciones que impidan su correcto funcionamiento explican las características fenotípicas de

la enfermedad, y la gran heterogeneidad alélica y no alélica o de locus de esta enfermedad genética. Se han descrito herencias mendelianas autosómicas recesivas y dominantes, y formas con herencia recesiva ligada al cromosoma X, que son difíciles de diferenciar por su expresión fenotípica al realizar un simple examen oftalmoscópico.

En Cuba existe un programa nacional con establecimientos médicos en todas las provincias para la atención a pacientes con esta enfermedad.



**Fig. 11.5.** Mecanismo de la visión. En la figura se muestra la membrana plasmática (MP) de los bastones donde se encuentra el canal de cationes y la membrana del disco (MD) donde está ubicada la rodopsina (Rd), la transducina (Td) y la fosfodiesterasa del GMPc (PDE). En la oscuridad el canal de cationes se encuentra abierto (CCa) debido a la acción del GMPc. Al llegar la luz y activarse la PDE, la concentración de GMPc disminuye y el canal adquiere la conformación cerrada (CCc). El sodio se acumula en el exterior y ocurre la hiperpolarización de la membrana.

## Mutaciones en genes que codifican proteínas de transporte

Los organismos pluricelulares requieren de mecanismos capaces de transportar sustancias de un lado al otro del organismo, lo cual realizan mediante la sangre. Tanto en el eritrocito como en el plasma, existen proteínas cuya función es la de transportar sustancias, algunas de estas específicas, otras como una función adicional.

El oxígeno que es imprescindible para la respiración es transportado por la hemoglobina, la principal proteína de los eritrocitos. Proteínas plasmáticas transportan ácidos grasos, cortisol, hierro, cobre, etc. Mutaciones en genes que codifican estas proteínas pueden alterar de forma considerable el transporte de estas sustancias, y producir enfermedades.

Por otra parte la membrana plasmática de las células constituye una barrera para el paso de sustancias con características polares, como monosacáridos, aminoácidos, iones, etc. De ahí que la membrana posea proteínas que facilitan el paso de estas sustancias desde el exterior hacia el interior de la célula. También se han descrito mutaciones en genes que codifican este tipo de proteínas y que ocasionan enfermedades que pueden ser, extremadamente, graves.

### Anemia por hematíes falciformes (*sickleemia*)

Esta es la enfermedad hereditaria más frecuente en Cuba, presenta herencia autosómica recesiva. Se caracteriza por un estado de anemia crónica la cual evoluciona por crisis hemolíticas, cuando las personas se encuentran en atmósferas con un contenido de oxígeno inferior al normal, como por ejemplo, a grandes alturas, en medio de un incendio, etc.

Los exámenes de sangre muestran un conteo anormal bajo de eritrocitos, y estos tienen forma de medialuna (de ahí el nombre de falciforme). Durante las crisis existe un íctero ligero y se pueden presentar dolores abdominales. Los pacientes presentan anomalías esqueléticas, como turricefalia y tibias en sable. Son frecuentes los infartos del bazo. Sin atención médica, los individuos homocigóticos recesivos pueden morir antes de llegar a la edad reproductiva, por lo que tienen eficacia biológica reducida; concepto este que se trata con mayor amplitud en el capítulo 15.

La causa de la enfermedad radica en una anormalidad de la hemoglobina como consecuencia de una mutación. Fue por esta enfermedad que se introdujo en la literatura científica el término de enfermedad molecular.

La hemoglobina es la proteína más abundante en el eritrocito y una de las más abundantes en el organismo. Su concentración normal es de 150 g/L. La hemoglobina está formada por dos tipos de cadenas polipeptídicas: cada una representada dos veces en la molécula y a cada una se encuentra asociado un grupo hemo. En el adulto estas cadenas reciben los nombres de alfa ( $\alpha$ ) y beta ( $\beta$ ), de manera que la fórmula subunitaria de la hemoglobina es  $\alpha_2\beta_2$ .

Los genes que codifican estas proteínas se agrupan formando dos familias cuyos miembros se expresan en diferentes momentos del desarrollo, como se estudia en el capítulo 3.

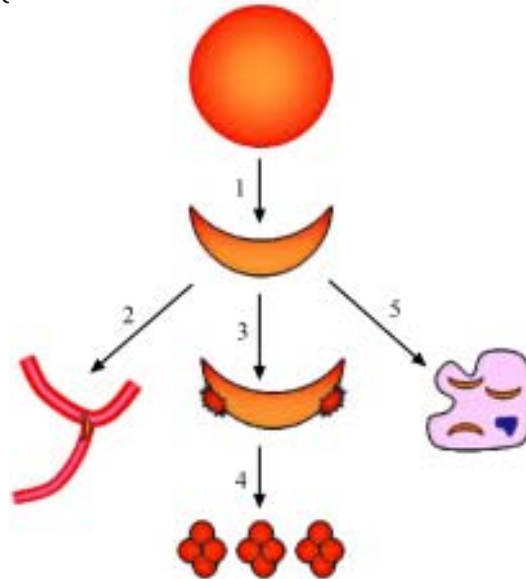
El gen que codifica la cadena alfa (HBA) está localizado en el cromosoma 16pter-p13.3, mientras que el de la beta (HBB) está en el 11p15.5. En ambos, la zona de codificación está interrumpida por dos intrones.

La mutación que origina la *sickleemia* está en el gen de la cadena  $\beta$ , que hace que en la posición 6 de esta proteína en lugar de ácido glutámico (que es normal en esa posición) aparece la valina. Se debe observar que se ha producido el cambio de un aminoácido polar iónico (ácido glutámico) por uno apolar. Como la posición 6 se encuentra hacia el extremo aminoterminal, que no presenta una estructura secundaria regular, la presencia de la valina crea lo que se

ha llamado un “extremo pegajoso”, pues puede interactuar con otra molécula de hemoglobina. A esta cadena se le llama  $\beta^S$  y a la hemoglobina que la contiene, HbS.

Cuando las concentraciones de oxígeno en la sangre son normales la HbS (hemoglobina S) se comporta igual que la HbA, pero cuando la presión parcial de oxígeno disminuye, su solubilidad disminuye, se establecen interacciones por medio de los extremos pegajosos, y la molécula se polimeriza formando estructuras helicoidales que crecen rápidamente, deforman el eritrocito y pueden llegar a romperlo produciendo la hemólisis y, con esta, la anemia. Los eritrocitos deformados disminuyen su elasticidad, y esto hace difícil su paso por los capilares, provocando su obstrucción, lo cual explica los dolores abdominales durante las crisis y los infartos del bazo. Los infartos continuados en el periostio van provocando las alteraciones esqueléticas.

Los eritrocitos deformados son reconocidos como extraños por el sistema fagocitario, en especial, en el bazo. Se produce un catabolismo exacerbado de la hemoglobina y del grupo hemo como parte de esta. El catabolismo del hemo produce la bilirrubina que al acumularse en la sangre, pasa a los tejidos y se hace visible a través de la piel, dándole a esta el tinte característico de la ictericia. Un esquema de la patogenia de esta enfermedad se muestra en la figura 11.6.



**Fig. 11.6.** Patogenia de la anemia por hemáties falciformes. Cuando existe una presión parcial de oxígeno inferior a la normal en la sangre, el eritrocito se deforma adquiriendo la forma de drepanocito (1). El drepanocito es más rígido y puede obstruir vasos de pequeño calibre (2), se puede romper y dar lugar a la hemólisis (3), que se puede acompañar de liberación de hemoglobina al plasma (4) que se elimina por el riñón (hemoglobinuria). Los drepanocitos son fagocitados (5) y como consecuencia de la degradación del hemo se produce un exceso de bilirrubina que da lugar a la ictericia.

En el capítulo 15, se explica más sobre el origen y frecuencia de esta mutación en la población cubana que ha motivado, desde hace más de 20 años, un programa nacional para la prevención y el tratamiento de la *sicklemya*, cuyo objetivo final es la prevención de la enfermedad en sus tres niveles al proporcionar información a las parejas heterocigóticas sobre sus riesgos y ofrecer diagnóstico del genotipo fetal. Sobre el asesoramiento genético y fundamentos de este programa se ofrece mayor información en los capítulos 18 y 19.

### Fibrosis quística

La primera descripción completa de la enfermedad fue realizada por Anderson en 1936, quien la llamó fibrosis quística del páncreas. Estudios posteriores demostraron una eliminación incrementada de electrolitos por el sudor, con deficiencias en el transporte de cloruros, tanto en las glándulas sudoríparas, como en el epitelio respiratorio.

La enfermedad se transmite como un carácter mendeliano autosómico recesivo.

Los síntomas principales aparecen como mal funcionamiento del aparato respiratorio debido a la formación de un moco espeso y pegajoso que obstruye las vías aéreas y propicia las infecciones, especialmente, por *Pseudomonas*.

Tarde o temprano se presenta una insuficiencia pancreática por la obstrucción de los conductos excretores, con cicatrizaciones posteriores, y la eliminación de la función pancreática en 85 % de los casos. En algún momento de la evolución de la enfermedad se presentan trastornos hepáticos en 2 a 5 % de los casos. Los recién nacidos pueden presentar un tipo de obstrucción intestinal denominado íleo meconial.

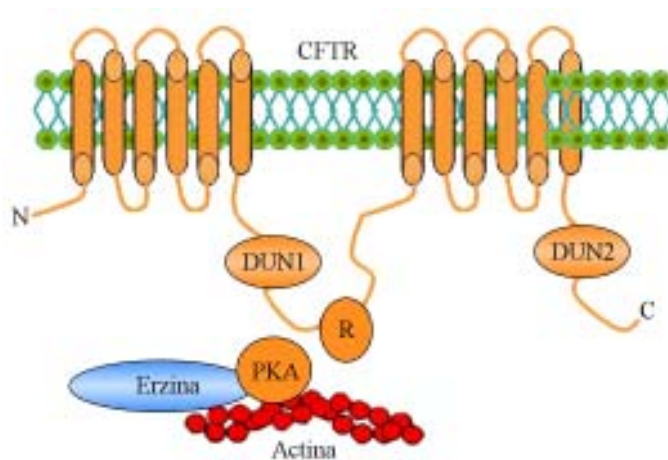
La infertilidad se presenta en casi 100 % de los hombres adultos y algo menos frecuente entre las mujeres.

El gen cuyas mutaciones da origen a la fibrosis quística fue identificado en 1989. Su locus en la región cromosómica 7q31 tiene una longitud de 250 Kb, cuya zona de codificación está dividida en 27 exones. Se transcribe como un ARNm de 6 500 nucleótidos que al traducirse origina una proteína de 1 480 aminoácidos (170 kDa). Debido a las anomalías en el transporte de iones, provocadas por su mal funcionamiento, la proteína fue denominada “regulador de la conductancia transmembranal” de la fibrosis quística, CFTR (del inglés, *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*).

El CFTR, es miembro de la superfamilia de transportadores de membrana ABC (del inglés, *ATP-binding cassette*) que se unen al ATP (adenosintrifosfato) y utilizan su energía en el transporte de varias sustancias a través de la membrana. El CFTR es un canal de cloruros de la membrana plasmática activado por el AMP (adenosinmonofosfato), cuyo gen se expresa en tejidos con funciones diferentes como riñón, páncreas, intestino, corazón, conductos deferentes,

pulmones y conductos de las glándulas sudoríparas.

La proteína está formada por dos motivos repetidos cada uno de los cuales presenta seis hélices transmembranales adyacentes a un plegamiento de unión al ATP. Los dos motivos están separados por una región citoplasmática que tiene una función reguladora, por lo cual se le llamó dominio R. En la membrana se forma un complejo multiproteínico que incluye, además, proteínas del citoesqueleto y enzimas que intervienen en la regulación del transportador. Un



**Fig. 11.7.** Estructura del CFTR. El transportador de cloruro presenta dos dominios transmembranales separados por una porción globular orientada hacia el citoplasma. Contiene dos dominios de unión a nucleótidos (DUN1 y DUN2) y un dominio regulador (R). Está asociado con proteínas del citoesqueleto como la erzina y la actina y a la enzima que lo regula que es la proteína quinasa dependiente de AMPc (PKA). Otras proteínas que forman parte del complejo no han sido representadas.

esquema de este complejo aparece en la figura 11.7.

La prueba final de que el gen identificado es el causante de la fibrosis quística, fue el descubrimiento de una mutación en enfermos que no aparecía en personas normales. Se trataba de un borramiento (delección) de tres pares de bases en el exón 10 que ocasionaba la ausencia de la fenilalanina en la posición 508 de la proteína, y que fue denominada  $\Delta F508$ . Esta mutación aparece, aproximadamente, en 70 % de los enfermos.

Con posterioridad se han identificado 1 400 mutaciones en el gen que causan fibrosis quística. La gran heterogeneidad alélica de este gen explica que muchos niños afectados sean heterocigóticos compuestos, y se requiera de estudios de ligamiento para la identificación del cromosoma 7 que porta la mutación. Los detalles técnicos y fundamentos biológicos del empleo de marcadores moleculares se explican en los capítulos 12 y 13. Un resumen de los tipos de mutaciones y de su repercusión sobre la proteína se muestra en la tabla 11.2.



**Tabla 11.2.** Tipos de mutaciones descritas en el gen CFTR y sus efectos sobre el producto génico

Clase	Defecto molecular	Alteración del producto
I	Aparecen codones de terminación prematuros	Una terminación prematura de la transcripción y generan una proteína truncada o la falta total de expresión del gen
II	Pérdida de aminoácidos (incluye la mutación $\Delta F508$ )	Produce un mal plegamiento de la proteína que la retiene en el retículo endoplasmático y es degradada prematuramente
III	Cambio de aminoácidos	Capacidad reducida para el transporte de cloruros por activación anormal por el ATP
IV	Cambio de aminoácidos	Capacidad reducida para el transporte de cloruros a través de la membrana
V	Defectos de empalme	Reducción en la cantidad de proteína funcional

Durante el procesamiento de las proteínas en el retículo endoplasmático, el CFTR interactúa con chaperonas moleculares, entre las que se incluyen la calnexina en la luz del retículo y las proteínas del shock térmico HSP70 y HSP90 del citosol. Normalmente esta interacción es de corta duración, pero cuando aparece el  $\Delta F508$ -CFTR la interacción se prolonga y esto conduce a la identificación de que la proteína está mal plegada, y por lo tanto, se convierte en blanco de los mecanismos de degradación de proteínas asociado al retículo endoplasmático, ERAD (del inglés, *endoplasmic reticulum associated protein degradation*). Esto hace que el gen CFTR con la mutación, no sea transportado hacia la membrana plasmática donde debe realizar su función.

El transporte celular de electrólitos es un proceso, extremadamente, complejo, pues en él intervienen numerosos canales y transportadores, cuyas acciones e interacciones son necesarias para el funcionamiento normal de las células. El movimiento de los electrólitos se acompaña siempre de movimiento de agua y al existir un defecto en el movimiento del cloruro, se produce un trastorno de otros iones como el  $\text{Na}^+$  y el agua. Esto pudiera explicar la gran viscosidad que adquieren las secreciones de los órganos donde el defecto es más pronunciado, provocando la obstrucción de los conductos y creando serios problemas para el funcionamiento normal de estas glándulas y tejidos. El estasis y la obstrucción favorecen la aparición de infecciones que provocan lesiones que al cicatrizar contribuyen aún más a la obstrucción. Con el tiempo se produce la disfunción y pérdida celular de estos tejidos, lo cual explica las manifestaciones pulmonares, sudoríparas, pancreáticas y genitales de estos enfermos.

En Cuba existe un programa de atención integral a los niños enfermos y a sus padres, como parte de la prevención de enfermedades genéticas, que cubre los tres niveles de atención y en especial la detección de parejas con riesgo genético en el nivel de la atención primaria de salud (ver capítulo 19).

## Mutaciones en genes que codifican proteínas estructurales

A los efectos de este capítulo se entiende por proteínas estructurales aquellas con estructura fibrilar (al menos en parte de la molécula), que forman la armazón de estructuras intracelulares, como la distrofina del tejido muscular o de la sustancia intercelular, especialmente, del tejido conectivo. En este último caso, de acuerdo con su abundancia, se acostumbra a dividir las en componentes mayores (colágeno, elastina, etc.) y menores (fibrilina, vitronectina, etc.). Además de las proteínas fibrilares la sustancia intercelular está formada por proteoglicanas que son proteínas conjugadas con polisacáridos de alto peso molecular, cuyo grado de hidratación permite la humectación de los tejidos y actúan como una especie de tamiz molecular para el paso de moléculas, iones y agua desde la sangre hacia las células y desde estas hacia la sangre.

La función del tejido conectivo, como su nombre indica, es la de servir de elemento de unión y sostén a diferentes tejidos y dar forma y consistencia a las diferentes partes del organismo. Si por efecto de mutaciones, algunos de los componentes fibrilares están anormales o ausentes, esto puede repercutir sobre varios sistemas, especialmente, aquellos donde la proteína defectuosa o ausente desempeña una función fundamental. Estas consideraciones serán ilustradas con dos ejemplos importantes, los cuales se explican a continuación.

### Osteogénesis imperfecta

Esta enfermedad se presenta con cuadros clínicos diferentes, lo cual ha permitido clasificarla en cuatro tipos, siendo el tipo II el más grave (letal en el periodo perinatal), el tipo III moderadamente grave y los tipos I y IV con manifestaciones más o menos ligeras.

La característica más sobresaliente de la osteogénesis imperfecta es la fragilidad ósea que en ocasiones produce un acortamiento de la duración de la vida de los pacientes. Las fracturas pueden ser frecuentes y estar acompañadas de baja estatura, deformidades óseas, dentinogénesis imperfecta, pérdida de la audición, alteraciones de la esclerótica (muy común las escleróticas azules) y otras evidencias de anormalidades del tejido conectivo.

En casi todos los individuos la osteogénesis imperfecta es el resultado de mutaciones en uno de los dos genes que codifican las cadenas polipeptídicas que forman el colágeno de tipo I. En la figura 11.8 se muestran las escleróticas azules como parte del efecto pleiotrópico de algunos tipos de esta enfermedad.



**Fig. 11.8.** Osteogénesis imperfecta. Se muestra la foto de un niño donde se puede observar el color azul de las escleróticas.

El colágeno del tipo I es el más distribuido en la proteína fibrosa principal de la matriz extracelular del tejido conectivo, aunque existen aproximadamente veinte tipos. Cualquiera que sea el tipo el colágeno está formado por dos polipéptidos, denominados  $\alpha 1$  y por otro llamado  $\alpha 2$ . El tipo de colágeno se indica por un número romano entre paréntesis después del polipéptido correspondiente. Así, la fórmula del colágeno tipo I se escribe  $[\alpha 1(I)]_2[\alpha 2(I)]$ .

En la osteogénesis imperfecta se puede presentar heterogeneidad genética, tanto intraalélica, como interalélica.

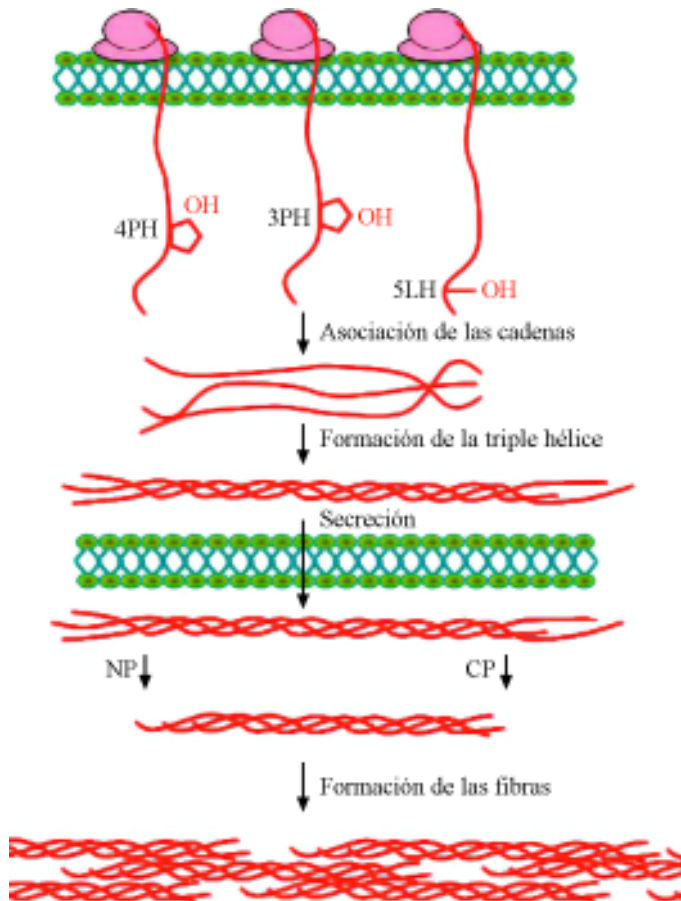
Como en el caso de todas las proteínas, la síntesis del colágeno comienza con la traducción del ARNm por el ribosoma; una vez que el péptido señal ha salido del ribosoma, es transportado hacia la membrana del retículo endoplásmico rugoso, donde la proteína es descargada hacia la luz del organelo. La peptidasa, que sirve de señal, elimina el péptido señal y la cadena polipeptídica continúa creciendo. A un tiempo son modificados residuos de prolina (por hidroxilación en la posición 4 o 3) y de lisina (por hidroxilación en la posición 5) se añaden oligosacáridos (por oligosacariltransferasas específicas) se forman los puentes disulfuro (por la proteína disulfuro isomerasa) y se modifica la configuración de algunos enlaces peptídicos en los cuales interviene la prolina (por la peptidilprolilisomerasa).

En la medida en que los polipéptidos se sintetizan se produce su asociación.

Es importante conocer que la nucleación de las cadenas comienza por el extremo carboxilo-terminal y crece hacia el amino-terminal mientras que se forma la característica de triple hélice del colágeno.

Por otra parte, las enzimas mencionadas que modifican al polipéptido, solo lo pueden hacer mientras este no se ha asociado a la triple hélice.

Una vez formada la triple hélice (procolágeno), la molécula es segregada a la matriz extracelular donde peptidasas específicas eliminan las zonas no helicoidales, tanto del extremo aminoterminal, como del carboxilterminal. Por último ocurre el ensamblaje de las fibras con la formación de los enlaces entrecruzados entre diferentes fibrillas. Los fallos en cualquiera de estas etapas pueden producir un colágeno alterado y con esto la aparición de la enfermedad. El proceso de biosíntesis del colágeno se resume en la figura 11.9



**Fig. 11.9.** Síntesis del colágeno. Los ribosomas asociados al retículo endoplasmático liberan la cadena polipeptídica hacia su luz donde es hidroxilado por la 3-prolina hidroxilasa (3PH), 4-prolina hidroxilasa (4PH) y la 5-lisina hidroxilasa (5LH). Los pasos siguientes se indican en la figura. NP: proteasa del extremo amino; CP: proteasa del extremo carboxilo.

A continuación solo se hace referencia a la heterogeneidad intraalélica por ser la mejor conocida. El gen que codifica la cadena  $\alpha 1(I)$  (COL1A1) está localizado en la región cromosómica 17q21-q22, se extiende 18 Kb y está dividido en 51 exones mientras que el de  $\alpha 2(I)$  (COL1A2) está en 7q21-q22, ocupa 38 Kb y está formado por 52 exones.

Se han descrito más de 200 mutaciones diferentes que afectan la síntesis o la estructura del colágeno en la osteogénesis imperfecta que se pueden agrupar en dos tipos:

- Las que producen una reducción en la producción del colágeno, aunque con estructura normal y originan un fenotipo leve (tipo I).

- Las que producen alteraciones en la estructura de la proteína que origina tipos más severos (II, III y IV).

La presencia de un alelo nulo de la cadena  $\alpha 1$  (que no origina producto) hace que se produzca una cantidad reducida del colágeno, pero como este tiene una estructura normal permite cierto grado de mineralización del hueso y de funcionamiento de otros tipos de tejido conectivo.

La mayoría de las mutaciones en este tipo dan lugar a la aparición de codones de terminación prematuros o cambios de aminoácidos muy cercanos al extremo amino-terminal (el ensamblaje de la triple hélice comienza por el extremo amino-terminal).

Esto explica que este tipo I sea clínicamente leve y muestre huesos frágiles, pero sin deformaciones, escleróticas azules y sordera en algunos casos.

Las mutaciones que producen cambios de aminoácidos tienen efectos diferentes dependiendo: del gen donde se produce la mutación (COL1A1 o COL1A2); del sitio que ocupa la mutación en el gen y del aminoácido sustituto.

Así, el cambio G94C produce un tipo I, G904C produce el tipo II con características letales; G596C da lugar al tipo III (severo, pero no letal) y G382C da lugar al tipo IV menos grave que el III.

Las mutaciones dan fenotipos más graves cuando están más cercanas al extremo carboxilo-terminal. Esto se explica teniendo en cuenta que la formación de la triple hélice comienza por ese extremo, lo cual se dificulta por la presencia de mutaciones.

Como las enzimas que modifican los aminoácidos prolina y lisina actúan sobre los aminoácidos que aún no forman parte de la triple hélice y esta formación es más lenta por efecto de las mutaciones, se produce una cadena hipermodificada que dificulta su secreción y la asociación con otras cadenas, alterando la estructura de las fibras de colágeno, lo cual produce una mineralización pobre y un funcionamiento anormal de los otros tejidos conectivos.

Por ejemplo, en el tipo II (mutaciones con predominio hacia el extremo carboxilo-terminal) se manifiestan fracturas frecuentes, deformidades óseas, escleróticas oscuras y muerte en el primer mes de vida.

Sin embargo el tipo III (predominan las mutaciones algo alejadas del extremo carboxilo-terminal) presenta fracturas que pueden ser al nacimiento, deformidades óseas progresivas, crecimiento limitado, escleróticas azules, dentinogénesis imperfecta y sordera.

Aunque la osteogénesis imperfecta no es una enfermedad frecuente, se ha creído conveniente hacer un estudio algo más detallado de esta, pues es un buen modelo, el cual evidencia algunos aspectos importantes de la relación entre los defectos moleculares y el cuadro clínico de una enfermedad de origen genético.

## Síndrome Marfan

Esta entidad fue descrita por el médico francés Antoine Marfan en 1896. Los enfermos presentan un trastorno generalizado del tejido conectivo que afecta,

principalmente, los sistemas esquelético, cardiovascular y ocular. Las extremidades se caracterizan por ser largas y delgadas de modo que la brazada es más larga que la talla. A esto se suman deformidades esqueléticas como dolicocefalia, aracnodactilia, escoliosis, *pectum excavatum* y *carinatum*, etc. A veces se acompaña de subluxación del cristalino, posiblemente, por debilidad del ligamento suspensorio del lente que puede evolucionar hacia la ceguera. Aparecen aneurismas, especialmente de la aorta, por debilidad de las paredes arteriales y cuya ruptura puede ser la causa de la muerte en muchos pacientes. El hallazgo de laboratorio más importante es la excreción urinaria incrementada de hidroxiprolina.



**Fig. 11.10.** Síndrome Marfan. Se muestran características fenotípicas de este síndrome. a) Visión general de las deformidades esqueléticas. b) Subluxación del cristalino. c) Deformación y dilatación del arco aórtico. d) La aracnodactilia.

La figura 11.10 muestra algunas de las características fenotípicas del síndrome Marfan de carácter esquelético y cardiovascular.

Se presenta con una frecuencia de 1 por cada 10 000 habitantes y, aproximadamente, 15% de los casos se deben a mutaciones nuevas. Se transmite como un carácter mendeliano autosómico dominante pero con expresividad variable, es decir, todos los pacientes no presentan el mismo estado de gravedad.

La proteína cuyas alteraciones dan origen al síndrome Marfan es la fibrilina, la cual es un componente fibrilar menor del tejido conectivo. El gen de la fibrilina (FBN) ha sido localizado en la región cromosómica 15q21.1, se extiende 110 Kb y consta de 65 exones, de los cuales 60 comienzan y terminan en fase.

Es interesante destacar que de los 57 motivos estructurales similares a los del factor de crecimiento epidérmico (EGF), 50 están codificados en el mismo exón. La primera mutación identificada fue R239P dentro de uno de los motivos del EGF a lo cual siguió el descubrimiento de otras que también alteran la estructura secundaria de los motivos del EGF y algunas que producen codones de terminación prematuros, produciendo proteínas truncadas. La distribución de la fibrilina en el organismo coincide con los sitios afectados por sus mutaciones, esto es; sistema óseo, ligamento suspensorio del cristalino y paredes de los grandes vasos.

Como se puede deducir de los ejemplos estudiados, las mutaciones en genes que codifican proteínas estructurales pueden producir una cantidad disminuida del producto o también un producto anormal.

En ninguno de los dos casos los productos de los alelos normales pueden suprimir el efecto de la mutación y por eso las enfermedades de este tipo se expresan en el genotipo heterocigótico.

## Mutaciones en genes que codifican proteínas que intervienen en el desarrollo embrionario

El desarrollo embrionario está sujeto a un estricto programa genético donde parte de los genes se expresan en un intervalo de tiempo, relativamente, corto y además en las etapas intermedias y finales del proceso su expresión es específica de los tejidos particulares.

Cuando por alguna causa, uno de estos genes no se expresa en el momento y lugar adecuados se producen anomalías que casi siempre se manifiestan por la ausencia de un órgano, un tejido o parte de estos.

Los primeros estudios exitosos sobre genética del desarrollo se realizaron en la mosca del vinagre (*Drosophyla melanogaster*) que en la actualidad es el organismo pluricelular mejor estudiado desde el punto de vista genético.

A principios del siglo XX cuando no se conocía la estructura del ADN, Thomas Hunt Morgan realizó numerosos experimentos con la mosca. El procedimiento

consistía en exponerla a la acción de agentes mutagénicos y después estudiar los efectos en la descendencia.

Así comenzaron a identificarse mutaciones que producían alteraciones del desarrollo. Por ejemplo, moscas sometidas a mutágenos originaban en su descendencia animales que carecían de ojos; al gen cuyas mutaciones originaba ese fenotipo se le denominó *eyeless* (del inglés, sin ojos) o carecían de alas, *wingless* (del inglés, sin alas), o no desarrollaban el segmento cefálico y duplicaban el caudal (*bicaudal*).

Lo más interesante y sorprendente resultó el hallazgo de que genes homólogos a los de la *Drosophyla* existían en todos los animales incluyendo al hombre. En muchas ocasiones existen varios genes derivados del gen de la *Drosophyla* mostrando las familias génicas.

La mayoría de los genes (si no todos) que intervienen en el desarrollo codifican factores de transcripción génico específicos (ver capítulo 3) y con una expresión limitada a algunos tejidos.

Un factor de transcripción requiere de dos dominios, uno de estos para la unión al ADN y el otro para estimular la transcripción (transactivación). Las secuencias de ADN que codifican esos dominios son denominadas, en inglés, “*box*”. Por esa causa casi todas las abreviaturas empleadas en la denominación de estos genes terminan en “*x*”.

Una familia de genes se caracteriza porque todos sus miembros tienen una secuencia de bases en común y codifican proteínas con dominios similares. Así, los genes que tienen en común la secuencia de bases característica del gen SRY, pertenecen a la familia SOX (del inglés, *Sry box*).

## Síndrome Waardenburg

Esta entidad fue descrita por Waardenburg en 1951 y se caracteriza por un desplazamiento hacia fuera de los cantos internos con fisuras palpebrales cortas, puente nasal ancho, con alas nasales hipoplásicas, albinismo parcial manifestado por unos fondos de ojo hipopigmentados, pestañas, cejas y mechón anterior de color blanco, lesiones cutáneas hipopigmentadas, iris hipocrómico y sordera, aunque pueden aparecer otras manifestaciones con menor frecuencia.



**Fig. 11.11.** Síndrome Waardenburg. En la foto se puede observar la diferencia de color en el iris de cada ojo. Este signo se conoce como anisocromía del iris.



La figura 11.11 muestra un niño con heterocromía del iris y desplazamiento hacia fuera.

El síndrome Waardenburg se origina debido a una mutación inactivante de uno de los genes de la familia PAX. El miembro fundador de esta familia es el gen *paired* (llamado así porque sus mutaciones producían alteraciones en segmentos pareados) de *Drosophyla melanogaster*.

En los humanos esta familia consta de, al menos, nueve miembros nombrados de PAX 1 al 9. Las proteínas codificadas por estos genes son factores de transcripción que tienen en común el dominio de unión al ADN que se encuentra hacia el extremo amino-terminal (dominio Pax). El gen relacionado con el origen del síndrome Waardenburg es el PAX 3 que está localizado en la región cromosómica 2q35.

El gen PAX 3 se expresa en la cresta neural en desarrollo y sus mutaciones producen una disminución o deficiencia de esa estructura como los melanocitos del pelo, los ojos, el oído interno con albinismo parcial, heterocromía del iris y sordera neurosensorial.

Es interesante que las anomalías de la pigmentación se deban a la ausencia funcional del gen MITF que se expresa en las células pigmentarias, pero su expresión está controlada por PAX 3. De esta manera al faltar PAX 3 también se produce una deficiencia de la acción de MITF.

## Mutaciones en genes que codifican proteínas que intervienen en el ciclo celular

El ciclo celular se estudió en el capítulo 2. Aquí solo es conveniente recordar que existen numerosos genes cuyos productos intervienen en los mecanismos de progresión y regulación del ciclo celular. Gran número de estos tienen un efecto positivo, es decir, estimulan la progresión del ciclo, mientras que otro grupo, también numeroso, tiene un efecto negativo, esto es, inhiben los mecanismos de proliferación del ciclo que conducen a la división celular.

En condiciones normales existe un balance entre las acciones de esos dos grupos de proteínas de manera que la proliferación celular solo ocurra con alguna intensidad en el momento y el lugar adecuados.

Las proteínas que ejercen el control positivo, generalmente, se sintetizan en forma inactiva y deben alcanzar su estado funcional por alguna modificación postraduccional (fosforilación, acetilación, etc). Las que ejercen el control negativo por lo general son sintetizadas en forma activa y para que el ciclo progrese deben ser inactivadas también por modificaciones postraduccionales.

Por lo tanto, mutaciones que producen proteínas de control positivo activadas, permanentemente, o de control negativo inactivas, conducirán a un descontrol

del ciclo celular con un aumento en la proliferación celular. En la mayoría de los casos esta proliferación incontrolada conduce al cáncer.

## Retinoblastoma

El retinoblastoma es un tumor maligno de las células precursoras de la retina (retinoblastos). Se presenta en dos modalidades:

- Una forma familiar con la presencia de tumores desde el nacimiento o muy temprano, son bilaterales (en los dos ojos) y multifocales (más de uno en el mismo ojo). En estos casos existen antecedentes familiares con la enfermedad.
- La otra modalidad es la esporádica, en la cual el tumor se presenta más tarde, por lo general es uno solo y no existen antecedentes familiares.

Un estudio epidemiológico profundo de esta entidad llevó a Alfred Knudson a postular la “hipótesis de los dos eventos mutacionales”. Según esta hipótesis ambos tipos de retinoblastoma se deben a mutaciones del mismo gen, pero en el caso familiar el niño heredaba uno de los alelos mutados de sus progenitores, mientras que en el esporádico no existía esta transmisión.

En la modalidad familiar todas las células precursoras de la retina (y todas las del organismo) presentan uno de los alelos mutado; por lo tanto, en cualquier célula que se produce una mutación inactivante del otro alelo la función de la proteína estará ausente. En el caso esporádico es necesaria una primera mutación que inactive a uno de los alelos y que la segunda mutación se produzca en la misma célula.

Como las mutaciones no son eventos muy frecuentes, esto explica porqué en la modalidad esporádica el cáncer aparece más tarde y es un solo tumor.

El gen cuyas mutaciones dan origen al retinoblastoma fue identificado y nombrado, por razones obvias, RB. Está localizado en la región cromosómica 13q14 y codifica una proteína de 110 kDa (pRb). La proteína presenta hacia la zona central una especie de “bolsón” por donde se une al factor de transcripción E2F, e inhibe la progresión del ciclo celular.

Durante la etapa G1 del ciclo celular, pRb es fosforilada por el complejo Cdk4/ciclina D, lo que la disocia del E2F y permite el tránsito de la célula hacia la etapa S del ciclo celular. Es interesante que la mayor parte de las mutaciones identificadas en pRb se encuentren en la zona del bolsón, la que impide la asociación con E2F y elimina su función inhibitoria sobre el ciclo celular.

## Resumen

Los genes y entre estos aquellos que codifican proteínas son el blanco de

agentes internos y externos que pueden dañarlos. Si esos daños no son reparados se originan las mutaciones que se transmiten de generación en generación.

Cuando esas mutaciones modifican el contenido informativo de un solo gen se les denomina monogénicas, denominación que también se emplea para las enfermedades producidas por esas mutaciones. Los efectos de las mutaciones monogénicas dependen de dos factores principales: la zona del gen donde se producen y la función del producto génico.

Como las proteínas realizan variadas funciones en el organismo, las manifestaciones clínicas dependen de la función ausente, exacerbada o disminuida de la proteína, de los tejidos donde el gen se expresa y del momento del desarrollo cuando se debe expresar.

El conocimiento de las bases moleculares de las enfermedades monogénicas y de sus mecanismos patogénicos moleculares ha permitido diseñar terapéuticas efectivas en algunos casos y es de esperar que en los próximos años el número de enfermedades monogénicas con tratamiento efectivo vaya creciendo consistentemente.

## Bibliografía

- Antonarakis, S.E. y J.S. Beckmann (2006): Mendelian disorders deserve more attention. *Nature Rev Genet.*, 7: 277-282.
- Brinkman, R. R., Dubé, M.P., Rouleau, G. A., Orr, A. C. y M.E. Samuels (2006): Human monogenic disorders — a source of novel drug targets. *Nature Rev Genet.*, 7: 249-260.
- Calzone., L., Gelay, A., Zinovyev, A., Radvanyi, F. y E. Barillot (2008): A comprehensive modular map of molecular interactions in RB/E2F pathway. *Molecular Systems Biology.*, 4:173-184.
- Dyer, M.A. y R. Bremner (2005): The Search for the Retinoblastoma Cell of Origin. *Nature Rev Cancer.*, 5: 91-102.
- Du, W. y J. Pogoriler (2006): Retinoblastoma family genes. *Oncogene.*, 25: 5190–5200.
- Frost, V., Grocott, T., Eccles, M. R. y A. Chantry (2008): Self-Regulated Pax Gene Expression and Modulation by the TGF $\beta$  Superfamily. *Crit Rev Biochem Mol Biol.*, 43:371–391.
- Genovese, C., Trani, D., Caputi, M. y P.P. Claudio (2006): Cell cycle control and beyond: emerging roles for the retinoblastoma gene family. *Oncogene.*, 25: 5201–5209.
- Giacinti, C. y A. Giordano (2006): RB and cell cycle progression. *Oncogene.*, 25: 5220–5227.
- Guggino, W.B. y B.A. Stanton (2006): New insights into cystic fibrosis: molecular switches that regulate CFTR. *Nature Rev Mol Cell Biol.*, 7: 426-436.
- Gutiérrez, G.E.A., y G.R. Gutiérrez (2007): Distribución de las frecuencias de mutaciones del gen fenilalanina hidroxilasa (PAH) en diferentes provincias de Cuba. *Rev Cubana Genet Comunit.*, 1(2):42-47.
- Hou, L., y W.J. Pavan (2008): Transcriptional and signaling regulation in neural crest stem cell-derived melanocyte development: do all roads lead to Mitf? *Cell Research.* 18:1163-1176.
- Jastrzebska, B., Tsybovsky, Y., y K. Palczewski (2010): Complexes between photoactivated rhodopsin and transducin: progress and questions. *Biochem J.* 428: 1–10.
- Jeon, H., y S.S. Blacklow (2005): Structure and physiologic function of the low-density lipoprotein receptor. *Annu Rev Biochem.*, 74: 535-562.
- Lanpher, B., Brunetti-Pierri, N., y B. Lee (2006): Inborn errors of metabolism: the flux from Mendelian to complex diseases. *Nature Rev Genet.*, 7: 449-460.
- Medic, S., y M. Ziman (2009): PAX3 across the spectrum: from melanoblast to melanoma. *Crit*

- Rev Biochem Mol Biol.*, 44(2-3): 85-97.
- Meyer, U.A. (2004): Pharmacogenetics – five decades of therapeutic lessons from genetic diversity. *Nature Rev Genet.*, 5: 669-676.
- O'Connor, T.P. y R.G. Crystal (2006): Genetic medicines: treatment strategies for hereditary disorders. *Nature Rev Genet.*, 7: 261-276.
- Pardono, E., Van Bever, Y., Van den Ende, J., Havrenne, P.C., Iughetti, P., Maestrelli, S.R.P., Costa, F.O., Richieri-Costa, A., Frota-Pessoa, O. y P.A. Otto (2003): Waardenburg Syndrome: Clinical Differentiation Between Types I and II. *Amer J Med Genet.*, 117A:223-235.
- Riele, H-te (2007): Retinoblastoma Teaches a New Lesson. *Cell.*, 131: 227-229.
- Ridge, K.D. y K. Palczewski (2007): Visual Rhodopsin Sees the Light: Structure and Mechanism of G Protein Signaling. *J Biol Chem.*, 282(13): 9297-9301.
- Rivolta, C., Sharon, D., DeAngelis, M.M. and T.P. Dryja (2002): Retinitis pigmentosa and allied diseases: numerous diseases, genes, and inheritance patterns. *Human Mol Genet.*, 11(10): 1219-1227.
- Robson, E.J.D., He, S-J. y M.R. Eccles (2006): A Panorama of PAX genes in cancer and development. *Nature Rev Cancer.*, 6: 52-62.
- Van den Heuvel, S., y N.J. Dyson (2008): Conserved functions of the pRB and E2F familias. *Nature Rev Mol Cell Biol.*, 9: 713-724.
- Van Spronsen, F.J. (2010): Phenylketonuria: a 21st century perspective. *Nature Rev Endocrine*; 6., 509-514.
- Wright, A.F., Chakarova, C.F., El-Aziz, M.A. y S.S. Bhattacharya (2010): Photoreceptor degeneration: genetic and mechanistic dissection of a complex trait. *Nature Rev Genet.*, 11: 273-284.

## Capítulo 12

# MÉTODOS Y APLICACIONES DEL ADN RECOMBINANTE

*Estela Morales Peralta*

La aplicación de las técnicas citogenéticas permite identificar las alteraciones cromosómicas, tanto numéricas como estructurales, así como interesantes mecanismos biológicos que explican la patogenia de muchas enfermedades.

Para conocer la localización y la caracterización de los genes que se expresan como caracteres diversos del organismo humano (normales o no) se requiere de la aplicación de las técnicas de biología molecular. Estos procedimientos han revolucionado la genética médica, ampliando las posibilidades diagnósticas y, sin lugar a dudas, son la esperanza de una nueva terapéutica.

En este capítulo se analizan las herramientas en las cuales se basa esta nueva tecnología, las principales técnicas que se aplican, su interpretación y su utilidad en genética médica.

Las técnicas de biología molecular se pueden agrupar en dos áreas principales:

- Clonación del ADN.
- Análisis molecular del ADN.

### **Clonación del ADN**

Se nombra clonación a todos los procedimientos que tienen como objetivo obtener múltiples copias idénticas (o casi idénticas) de moléculas, células, etc. Estos son indispensables cuando se necesita utilizar un número grande de moléculas o células para estudios posteriores.

Así, la clonación del ADN se refiere a las técnicas encaminadas a obtener numerosas copias idénticas (o casi idénticas) de un fragmento específico de ADN.

En general se distinguen dos tipos de procedimientos de acuerdo a que se realicen *in vivo* o *in vitro*.

La clonación *in vivo* es la que se efectúa en organismos vivos (casi siempre microorganismos) para la reproducción del ADN. Por su parte, la clonación *in vitro* emplea componentes celulares aislados para realizar este propósito. El procedimiento por excelencia de la clonación *in vitro* es la reacción en cadena de la polimerasa o PCR (del inglés, *polymerase chain reaction*). Como la PCR se utiliza también como técnica de análisis del ADN, se incluye en este acápite.

### **Clonación *in vivo***

Para la clonación *in vivo*, también llamada clonación molecular, el ADN que se desea clonar se transfiere a una célula con la ayuda de un vector el cual es otra molécula de ADN que tiene la propiedad de poder replicarse de forma autónoma. Cuando se utiliza solo con este propósito recibe el nombre de vector de clonación. Para la formación del vector de clonación, además de las moléculas de ADN, se requiere el empleo de enzimas de restricción y de enzimas ADN ligasas.

### **Enzimas de restricción y ligasas. Su papel en la clonación**

Las enzimas de restricción son endonucleasas de origen bacteriano, que constituyen en estos organismos un mecanismo de defensa contra los ADN extraños. Reconocen una secuencia específica de nucleótidos y cortan la molécula de ADN en un punto específico, llamado sitio o diana de restricción. Estas secuencias suelen ser palindrómicas, es decir, idénticas en ambos sentidos de las dos hebras del ADN. Las enzimas de restricción que reconocen la misma secuencia son isoesquizómeros. En la actualidad se conocen más de 1 000 enzimas de restricción. La tabla 12.1 ilustra los sitios de corte de algunas de estas.

Las enzimas de restricción se nombran de acuerdo con el microorganismo de donde provienen. La primera letra (en mayúscula) es la inicial de la especie; las dos siguientes (en minúscula) el género, seguidas por un número romano, atendiendo al orden de su descubrimiento.

Según la forma en que las enzimas cortan al ADN dentro del sitio de reconocimiento se originan dos tipos de extremos. Si el corte se produce en el mismo lugar en las dos hebras, se forman extremos romos, pero si se produce en lugares diferentes, genera pequeños sectores monofibrilares conocidos como extremos cohesivos o escalonados (Fig. 12.1).

**Tabla 12.1.** Enzimas de restricción

Nombre de la enzima	Bacteria de origen	Secuencia reconocida y puntos de corte	Tipo de extremos
Bal I	<i>Brevibacterium albidum</i>	-T-G-G / C-C-A—A-C-C \ G-G-T-	Romos
Bam HI	<i>Bacillus amylo-licuefaciens H</i>	-G / G-A-T-C-C—C-C-T-A-G \ G-5'	Cohesivos, cola 5'
Eco RI	<i>Escherichia coli EY13</i>	-G /A-A-T-T-C—C-T-T-A-A \ G-	Cohesivos, cola 5'
Hae III	<i>Haemophylus aegyptus</i>	-G-G / C-C—C-C \ G-G-	Romos
Hind III	<i>Haemophylus influenzae Rd</i>	-A / A-G-C-T-T—T-T-C-G-A \ A-	Cohesivos, cola 5'
Not I	<i>Norcadia otiditis caviarum</i>	-G-C / G-G-C-C-G-C—C-G-C-C-G-G \ C-G-	Cohesivos, cola 5'
Pst I	<i>Providencia stuartii</i>	-C-T-G-C-A / G—G \ A-C-G-T-C-	Cohesivos, cola 3'
Pvu II	<i>Proteus vulgaris</i>	-C-A-G / C-T-G—G-T-C \ G-A-C-	Romos
Sma I	<i>Serratia marcescens Sb</i>	-C-C-C / G-G-G—G-G-G \ C-C-C-	Romos
Xho I	<i>Xantomonas holcicola</i>	-C / T-C-G-A-G—G-A-G-C-T \ C-	Cohesivos, cola 5'

Estos segmentos monofibrilares pueden contener, bien el extremo 3' o bien el 5'.

Cuando se exponen moléculas de ADN de distintos orígenes, a una misma enzima de restricción que genere extremos cohesivos, se producen fragmentos de ADN que son complementarios. Si estos se ponen en contacto, sus sectores complementarios tienden a aparearse y las dos moléculas se pueden unir. Para esto último se requiere de enzimas ADN ligasas que catalizan la unión de fragmentos de ADN donde solo falta un enlace fosfodiéster, en caso de que estas hebras formen parte de una molécula bifibrilar. La unión de estos fragmentos de ADN de distinto origen produce lo que se conoce como, ADN recombinante.

### Vectores

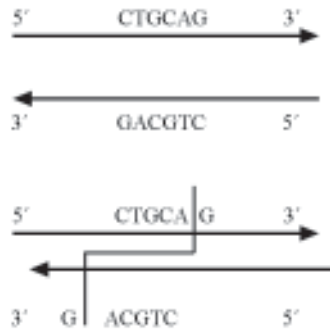
Un vector es una molécula de ADN que se logra replicar, autónomamente, dentro de una célula hospedera (que puede ser una bacteria o una levadura) de la cual se puede aislar en forma pura para su análisis.

Los vectores se utilizan en la clonación *in vivo*. La clonación de un fragmento de ADN humano insertado en un vector, permite la multiplicación de este en millones de copias, ya que, por un lado, el vector que se replica puede producir un alto número de copias por cada célula y, por el otro, la bacteria o levadura hospedera puede crecer indefinidamente en el laboratorio.

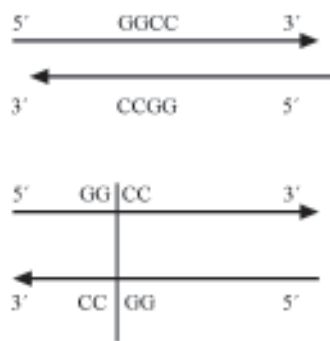
Entre los principales vectores se encuentran:

- Plásmidos.
- Bacteriófagos.
- Cromosomas artificiales de levadura o YAC (del inglés, *yeast artificial chromosome*).

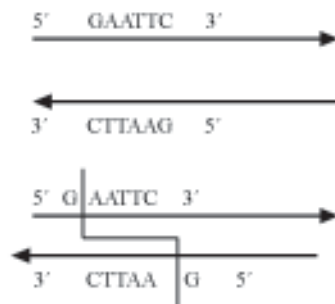
Enzima Pst I Tipo de corte: Cohesivo 3'



Enzima Hae III Tipo de corte: Romo



Enzima Eco RI Tipo de corte: Cohesivo 5'



**Fig. 12.1.** Tipos de cortes de las enzimas de restricción. Observe que la secuencia de bases de ambas hebras del ADN son idénticas en relación con el eje de corte, por esto se dice que las secuencias son palindrómicas.

Estos vectores difieren, entre otras características, en el tamaño del ADN de interés que permiten insertar para obtener las copias deseadas.



### **Plásmidos**

Los plásmidos son moléculas circulares de ADN las cuales se replican de forma independiente al ADN cromosómico en bacterias y levaduras. Son portadores de genes no cromosómicos, entre estos: los que confieren resistencia a antibióticos, característica muy aprovechada para identificarlos.

Los plásmidos pueden incorporar fragmentos de ADN hasta de 10 Kb de longitud.

### **Bacteriófagos**

Los bacteriófagos son virus compuestos por un ADN de doble hebra, relativamente, largo y cubierto por proteínas. Infectan las bacterias al inyectar su ADN y dejan fuera sus proteínas. Aprovechan el aparato metabólico de la bacteria para la replicación de su ADN.

Los bacteriófagos admiten ADN extraño hasta de 50 Kb de longitud.

### **Cromosomas artificiales de levadura**

Los cromosomas artificiales de levadura o YAC, constan de todos los elementos necesarios para su replicación, como son: las secuencias de replicación autónomas, los centrómeros y los telómeros. En estos se han logrado insertar moléculas de ADN de varios centenares de Kb.

## **Transformación del organismo huésped y obtención del ADN específico**

Cuando un vector ha sido bien construido, su introducción en una célula determinada provoca cambios en el fenotipo de esta, fenómeno conocido como transformación.

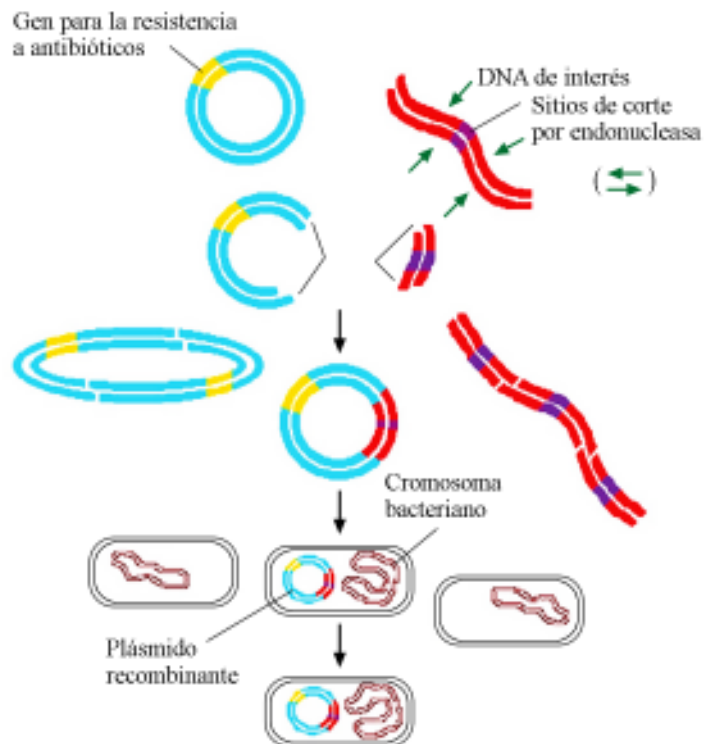
El fenotipo transformado es el que permite identificar células que han captado el vector.

Por ejemplo, si una célula es sensible a la tetraciclina y el vector contiene un gen de resistencia a este antibiótico, se produce la transformación de una célula sensible en una resistente.

Las células resistentes a la tetraciclina son las que incorporan el vector de clonación que fue diseñado. Una vez dentro de la célula, el vector se replica y su resultado es la obtención de múltiples copias del ADN de interés.

Como la membrana de estos organismos, generalmente, no es permeable a grandes moléculas se requiere de su modificación mediante la exposición a ciertas sales de calcio o voltajes elevados para lograr la penetración del vector.

Este ADN recombinante se replica en las células hospederas, colocadas en medio de un cultivo adecuado, hasta lograr el número deseado de copias idénticas (Fig. 12.2).



**Fig. 12.2.** Si se expone el ADN de interés y el vector a las mismas enzimas de restricción que generen extremos monofibrilares, se pueden unir a sus secuencias complementarias mediante la acción de enzimas ligasas lo que crea una molécula de ADN recombinante, es decir, de dos orígenes distintos: del vector y de la secuencia de interés, que puede ser humana.

Para poder seleccionar las células que han incorporado el vector, este de forma habitual se construye de modo que su ADN contenga genes de resistencia a determinados antibióticos.

Por ejemplo, se puede construir el vector con un plásmido que porta los genes que confieren resistencia a la tetraciclina y a la ampicilina, con posterioridad se selecciona la enzima de restricción que corte el ADN precisamente en el interior de uno de estos genes (por ejemplo, el de la tetraciclina). Si se toma como hospedera una bacteria sensible a ambos antibióticos, se logra la transformación deseada, pues las que incorporan el plásmido, son transformadas en resistentes a la ampicilina. Si las bacterias se cultivan en un medio al cual se ha

añadido la ampicilina, solo podrán crecer, adecuadamente, las células que incorporaron el plásmido.

Las bacterias con el plásmido donde no se produjo la recombinación, son resistentes a ambos antibióticos.

Para identificarlas se hace una réplica de la placa de cultivo, se coloca un material absorbente (puede ser papel de filtro) sobre la placa para que algunas bacterias se adhieran a este y después, cuidadosamente, se colocan sobre otra placa de cultivo que contiene la tetraciclina.

Las colonias que aparecen en la placa original y no aparecen en la réplica son las sensibles a la tetraciclina y, por lo tanto, las que incorporaron el vector.

Estas colonias se siembran de nuevo en un medio enriquecido para lograr su rápido crecimiento. Las colonias de bacterias que poseen una secuencia específica pueden ser seleccionadas, también, al transferir su ADN a filtros de nitrocelulosa y desnaturalizarlo para obtener ADN de una sola hebra, que se pueden hibridar con oligonucleótidos marcados radiactivamente (sondas moleculares) y así detectar las colonias que contienen la secuencia específica y se cultivan aparte.

Las sondas moleculares son moléculas de ADN de una sola hebra, que se obtienen por síntesis artificial a partir de sus nucleótidos componentes. Las sondas se utilizan para localizar una secuencia específica de ADN.

Al desnaturalizarse el ADN, sus dos hebras se separan, si se añade una sonda cuya secuencia sea complementaria a un sector de ese ADN, la sonda se une por complementariedad de bases. Como la sonda está marcada con isótopos radiactivos o reactivos fluorescentes, se puede localizar con relativa facilidad.

## Análisis molecular

Las técnicas de análisis molecular difieren de acuerdo con el tipo de molécula al cual se aplican: ADN, ARN o proteínas. Entre estas se encuentran:

1. Para el análisis del ADN:
  - Técnica de *Southern* (*southern blotting*).
  - Reacción en cadena de la polimerasa (PCR).
  - Secuenciación.
2. Para el análisis de ARNm:
  - *Northern blotting*.
3. Para el estudio de las proteínas:
  - *Western blotting*.

Para los análisis de ADN, es importante el conocimiento que se tenga del gen o genes implicados en la enfermedad que se sospecha. Tienen como objetivo la detección de una secuencia de nucleótidos.

Las técnicas que se aplican pueden ser:

- Métodos directos.
- Métodos indirectos.

### Métodos directos

Se utilizan cuando el propósito es la identificación de secuencias específicas de nucleótidos que constituyen mutaciones causales de una enfermedad. Se deben aplicar siempre que sea posible. No precisan del estudio de otros miembros de la familia.

#### Técnica de Southern

Esta técnica (*southern blotting*), fue descrita por Edward Southern en 1975, de ahí su nombre. Se basa en la transferencia por capilaridad de fragmentos de ADN digeridos con enzimas de restricción y separados por electroforesis en gel de agarosa. La corrida electroforética permite separar los múltiples fragmentos obtenidos de acuerdo con su peso molecular. Los más ligeros migran o se separan más del punto de aplicación de la muestra, mientras que los más pesados quedan más cercanos al origen. Luego se procede a la separación de la doble hélice mediante la desnaturalización alcalina y neutralización posterior.

Estas cadenas simples de ADN se transfieren por capilaridad, tal como ocurre con la tinta en un papel secante (de ahí la palabra *blotting* o mancha) a un soporte sólido que puede ser un filtro de nylon o de nitrocelulosa. Con posterioridad, el filtro se pone en contacto con una sonda marcada radiactivamente, específica para el fragmento de ADN que se quiere analizar.

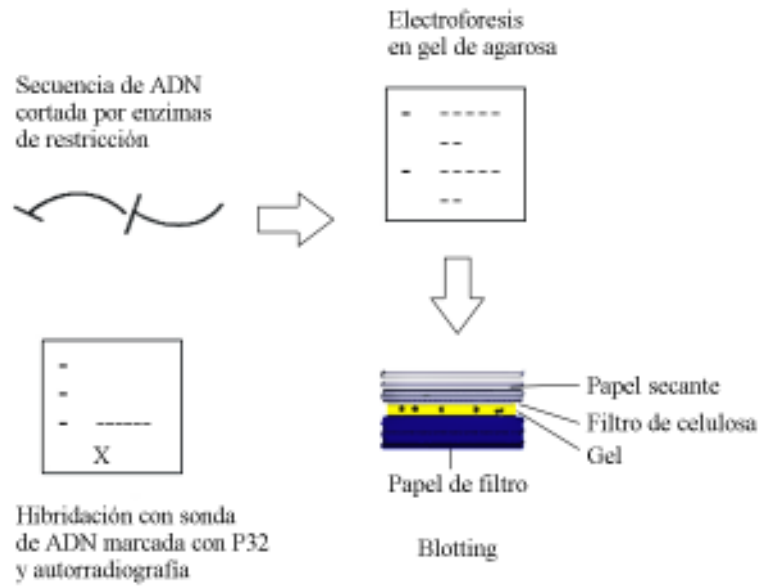
Se somete a lavados para eliminar el exceso de sonda que no ha hibridado con los fragmentos de interés (o que lo hizo inespecíficamente), se exponen a una placa fotográfica en un casete con pantalla amplificadora y se someten a 70 °C durante 48 a 72 h, lo cual permite visualizar estos fragmentos al revelar la placa (Fig. 12.3).

#### Técnica de reacción en cadena de la polimerasa

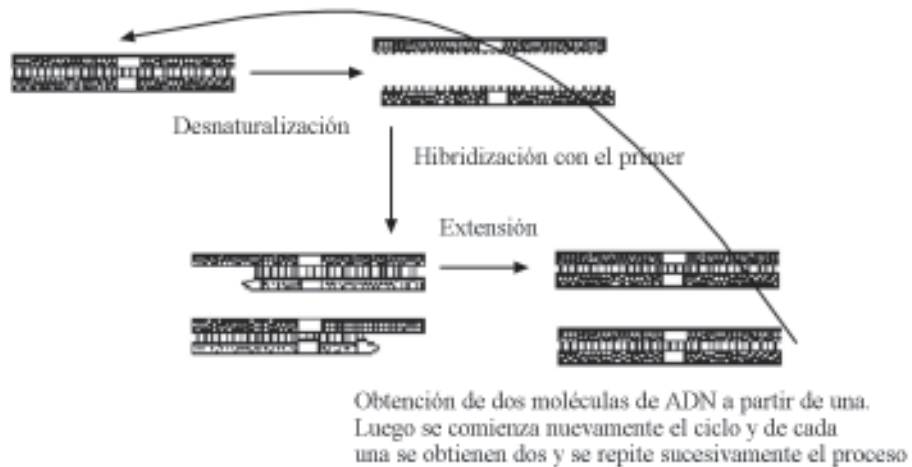
En 1985, Saiki Mullis y sus colaboradores describieron una técnica conocida como PCR (reacción en cadena de la polimerasa), que consiste en la amplificación *in vitro* de secuencias específicas de ADN.

Mediante este procedimiento se pueden generar grandes cantidades de un fragmento de ADN, a partir de una cantidad mínima de este.

Por lo tanto, la PCR es una forma de clonación *in vitro* de un segmento de ADN (Fig. 12.4).



**Fig. 12.3.** Esquema que representa el procedimiento de transferencia de ADN (*Southern blotting*). Los detalles se explican en el texto.



**Fig. 12.4.** Reacción en cadena de la polimerasa. Observe que, de acuerdo con el número de ciclos efectuados, el número de copias de ADN aumenta en progresión geométrica.

Esta técnica se basa en la propiedad que tienen las dos cadenas de ADN, de disociarse y reasociarse por calentamiento y enfriamiento, respectivamente.

En la práctica consiste, en ciclos que constan de las etapas siguientes:

à [ \ • { ^ ª æ [ • È ! \*

1. Desnaturalización: es la primera fase del ciclo, se separan las dos hebras de una molécula de ADN por calor (aproximadamente, a 94 °C).
2. Alineamiento o hibridación: es la unión de los dos cebadores a sus secuencias complementarias. Los cebadores o *primers* hibridan de forma específica, o sea, se unen a las dos hebras complementarias del segmento de ADN que se desea amplificar, de forma que flanquean sus extremos, es decir, sirven para definir los extremos del segmento de ADN.  
La mayoría de los cebadores contienen entre 18 y 30 bases. Si bien pueden ser diseñados de forma manual, en la mayoría de los casos se utilizan para estos fines programas informáticos.
3. Síntesis o extensión de ADN: una enzima ADN polimerasa en presencia de exceso de trifosfatos de desoxirribonucleótidos alarga los cebadores, incorporando los desoxinucleótidos cuyas bases son complementarias a las de la hebra que le sirve de molde. La enzima ADN polimerasa más utilizada en la PCR es la obtenida del microorganismo *Thermus aquaticus* (llamada Taq polimerasa). Esta enzima es termoestable, lo que le permite la síntesis del ADN a temperaturas por encima de los 70 °C y resiste los 94 a 95 °C, necesarios para la fase de separación de las dos hebras de ADN. Las etapas de hibridación y síntesis requieren una temperatura más baja, que puede estar entre 50 y 60 °C y 72 °C, para una y otra, respectivamente.

El número de ciclos de una PCR no debe ser mayor que 50. Con solo 20 a 30 ciclos del proceso descrito, se pueden obtener varios millones de copias de la secuencia de interés, flanqueada por los cebadores utilizados en la amplificación.

Si bien la PCR se puede realizar de forma manual, se ha generalizado el uso de termocicladores programados por medio de los cuales se logra la automatización de este proceso en menos de 3 h.

Una vez obtenida la secuencia de ADN amplificada por PCR, se procede a la identificación de las mutaciones, y se somete el ADN amplificado a enzimas de restricción.

En este caso la presencia de la mutación en el ADN problema se visualiza por la pérdida o ganancia de un fragmento de restricción, según, si la mutación destruya o cree una diana para la enzima utilizada. Los productos que se obtienen se pueden separar para ser visualizados, por medio de electroforesis en gel de agarosa o poliacrilamida. La selección de uno u otro soporte depende del tamaño de los segmentos que se han de separar, los que se visualizan, generalmente, con bromuro de etidio o tinción con plata.

También se puede diseñar una PCR donde se utilicen cebadores específicos para cada alelo, no requiriendo esta técnica del empleo de enzimas de restricción (PCR alelo específico).

Existen otros tipos de PCR entre los que se encuentran: PCR múltiple (análisis simultáneo) y PCR tiempo real.

Una de las principales desventajas de la PCR es la posibilidad de contaminación. Esto debe ser de conocimiento del técnico o especialista que desarrolle esta técnica.

### Aplicaciones de la técnica de reacción en cadena de la polimerasa

Tiene una utilidad extraordinaria para el diagnóstico preciso de los trastornos hereditarios cuyos defectos moleculares hayan sido definidos. También se ha aplicado en la detección de agentes infecciosos y en la identificación de heterogeneidad genética asociada a enfermedades. Con la reacción en cadena de la polimerasa, se pueden realizar estudios con escaso material genético, como pueden ser: gotas de sangre seca, pelos, semen, así como muestras de archivo, como: bloques de tejidos en parafina y fijados en formol, lo cual permite la realización de importantes trabajos retrospectivos y una amplia aplicación en técnicas forenses.

### Métodos indirectos

Los métodos indirectos o análisis de ligamiento son pruebas que detectan una secuencia de ADN variante normal o polimórfica (ver capítulo 14), la cual está cercana al gen de interés (o dentro de este). Estas secuencias, llamadas también marcadores moleculares, sirven para seguir el rastro a una mutación causante de una enfermedad en una familia. Los estudios indirectos demandan del análisis de varios miembros de una familia.

### Estudios de marcadores moleculares por ligamiento

Los métodos por ligamiento (o indirectos) se realizan, si no se conoce el gen relacionado con la enfermedad, o si la mutación causal de la afección resulta difícil de detectar como ocurre cuando existe heterogeneidad genética alélica.

En los métodos indirectos con la aplicación de las técnicas de análisis de ADN no se identifica la secuencia de ADN donde se encuentra la mutación causal de la enfermedad (que es lo que se hace en los directos) sino, la secuencia del marcador molecular.

Un marcador molecular es un segmento de ADN técnicamente identificable, que se encuentra contiguo al gen donde yace la mutación causal de una enfermedad o dentro de este.

Los métodos permiten identificar estas secuencias de ADN de forma indirecta, para rastrear la mutación. Hacer un análisis lógico es de la forma siguiente: si en una familia el gen mutado está, generalmente, acompañado de una secuencia de ADN (marcador molecular) la presencia del marcador es un indicador indirecto de la presencia del gen mutado.

En los métodos indirectos o por ligamiento es imprescindible estudiar a varios miembros de la familia (sanos y afectados) para comparar su estado de salud con la constitución genética del marcador y así este último pueda ser utilizado en el diagnóstico.

Entre los marcadores para estudios moleculares por ligamiento se encuentran:

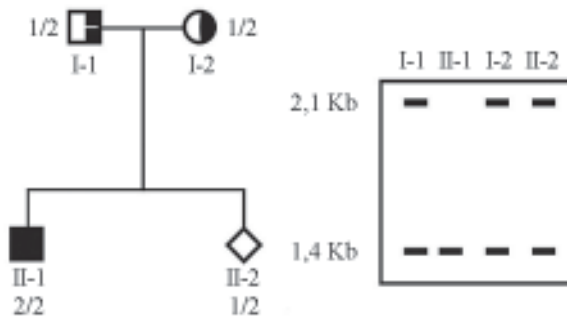
- Polimorfismos relacionados con la longitud de los fragmentos de restricción (RFLP, del inglés, *restriction fragment length polymorphism*).
  - Polimorfismos relativos a la longitud de las regiones de ADN hipervariables repetidas en tandem (VNTR, del inglés, *variable number tandem repeat*).
- El uso de estos procedimientos es estudiado en el capítulo 13. En este capítulo solo se hace una breve referencia a los RFLP.

### Polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción

Los polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción (RFLP) son variaciones en la secuencia nucleotídica que se heredan de forma codominante y no tienen efectos fenotípicos, ya que, generalmente, ocurren en las regiones no codificantes. Si tales variaciones modifican la secuencia de corte de una enzima de restricción específica, se crean frente a la enzima fragmentos de diferente longitud que después de ser separados por electroforesis, realizada en un soporte adecuado (agarosa, poliacrilamida), se pueden observar al teñirse.

Si un alelo causal de una enfermedad en una familia se acompaña con uno de estos fragmentos (está ligado a uno de estos fragmentos, ver capítulo 13) entonces se puede inferir la presencia del alelo al identificar el fragmento en la familia.

Por lo tanto, se trata de un método indirecto pues lo que se identifica no es el alelo de interés (causal de la enfermedad), sino el fragmento que de manera habitual está asociado a este (Fig. 12.5).



**Fig. 12.5.** Familia donde II-1 está afectado con fibrosis quística. El gen para la fibrosis quística segrega junto con el alelo 2 del RFLP. Como II-1 es homocigótico para el alelo 2 también lo será para el gen de la fibrosis quística y, por lo tanto, será enfermo.



Los RFLP son muy útiles en los estudios moleculares de diferentes enfermedades. El diagnóstico se realiza por medio del análisis de comparación de estos fragmentos junto al árbol genealógico o pedigrí de la familia en cuestión. Por lo tanto, se requiere correlacionar el estudio molecular de varios miembros de una familia con la condición clínica de cada individuo, esto es, si es sano o enfermo.

### Secuenciación de ADN

El proceso de secuenciación consiste en determinar el orden de los desoxinucleótidos en la molécula del ADN. El que se va a secuenciar (ADN molde) puede estar introducido en un vector, o bien, procede de una amplificación por la PCR y debe estar desnaturalizado. La técnica consiste en lo siguiente: el ADN desnaturalizado se incuba con una ADN polimerasa, los cuatro desoxinucleótidos y un didesoxinucleótido que carece de OH<sup>-</sup> en la posición 3'.

A esta mezcla se añade un oligonucleótido que es complementario al extremo 5' del ADN molde, que es el cebador.

El cebador se une al extremo 5' por complementariedad de bases y proporciona el iniciador necesario para la acción de la ADN polimerasa. Cuando la enzima incorpora un didesoxinucleótido la polimerización se interrumpe pues como este nucleótido carece del OH<sup>-</sup> de la posición 3' no puede unirse con el siguiente.

En las técnicas clásicas no automatizadas se utilizan cuatro mezclas de reacción, en cada una de estas se coloca un desoxirribonucleótido marcado radiactivamente.

Con este procedimiento se obtiene un grupo de cadenas de distintos tamaños, cada una de las cuales finaliza en el didesoxinucleótido marcado, añadido a la mezcla.

Los fragmentos obtenidos se separan según su tamaño por electroforesis en gel de poliacrilamida, capaz de separar segmentos que difieran en un solo nucleótido, y se visualizan mediante autorradiografía. La lectura de los tamaños de los fragmentos obtenidos con cada didesoxirribonucleótido se corresponde con la secuencia complementaria del ADN molde.

En la actualidad existen equipos (secuenciadores o autoanalizadores de ADN) que realizan la lectura de los geles de forma automática. En la técnica refinada se emplean marcadores fluorescentes de cuatro tipos de fluorescencias distintos, y se obtiene la secuencia mucho más rápida, a la vez que se analizan de forma simultánea varias secuencias.

El perfeccionamiento de la técnica de secuenciación automática del ADN ha permitido un avance considerable en el estudio del genoma humano.

## Otras técnicas de estudios moleculares

Después de la técnica de *southern blotting* se describieron las técnicas para el estudio molecular del ARN y de las proteínas. Como analogía en su denominación con la primera (*southern*, en inglés, significa en el sur) se prefirió denominarlas *northern blotting* (para ARN) y *western blotting* (para proteínas) (en inglés, significan en el norte y en el oeste, respectivamente).

### Técnica de *northern blotting*

Se utiliza para el estudio de ARNm mediante electroforesis en geles de agarosa desnaturalizante. La transferencia del ARN a un filtro de nylon se realiza del mismo modo que en la técnica de *southern*, aunque en este caso no es necesario realizar el tratamiento de desnaturalización con hidróxido sódico, pues el ARN es un ácido nucleico de hebra simple. El ARN transferido al filtro de nylon, se hibrida del mismo modo que el ADN. Este procedimiento técnico, denominado *northern blotting*, permite confirmar la presencia de un ARN determinado en un tejido, conocer el tamaño del transcrito y apreciar el nivel de expresión de un gen, a la vez, que se pueden observar fragmentos de ARN inmaduros.

En algunas ocasiones se puede obtener la presencia de varios ARNm para un mismo gen, los cuales aparecen debido a: el empleo de lugares de empalme alternativo, la existencia de lugares de poliadenilación distintos, empleo de varios promotores u otros mecanismos.

### Técnica de *western blotting*

Por medio de esta técnica se puede obtener información sobre el tamaño de la molécula proteínica, así como la cantidad de la proteína sintetizada. Esto se logra por el aislamiento de la proteína extraída de las células separada según la masa molecular mediante electroforesis en gel de poliacrilamida y después se transfiere a una membrana que se incuba con anticuerpos que reconocen, específicamente, la proteína de interés, la cual puede ser el producto de un gen mutado. La reacción antígeno-anticuerpo se detecta por un segundo anticuerpo dirigido contra el primero y que presenta una marca que permite localizarlo, con el empleo de métodos: histoquímicos, fluorescentes o por radiaciones.

Un ejemplo del uso de esta técnica es su aplicación para detectar la distrofina en los pacientes con distrofias musculares ligadas al cromosoma X.

## Resumen

Las herramientas que se utilizan en genética molecular incluyen: enzimas de restricción y ligasas; sondas; vectores y hospederos.

Para obtener copias suficientes de ADN se utilizan las técnicas de clonación *in vitro* (reacción en cadena de la polimerasa) o *in vivo*.

La clonación *in vivo* incluye la producción de copias de un fragmento de ADN con el uso de endonucleasas de restricción, la incorporación de este a un vector adecuado (plásmido, fago o YAC), la introducción de dicho vector en un hospedero y la posterior selección de clones que contengan la secuencia específica.

Las técnicas de estudio del ADN incluyen: PCR, *southern blotting* y secuenciación.

Los métodos de estudio del ADN pueden ser directos o indirectos. En los directos las técnicas de estudio del ADN permiten identificar la presencia o no de la mutación causal de una enfermedad; en los indirectos, se identifica el alelo de un marcador molecular asociado a la mutación, que permite seguir su pista en una familia.

## Bibliografía

- Nussbaum R. L., Mc Irmesn R.R., H.F. Willard (2008): Thompson & Thompson: genética en medicina 7ma. Ed. Elsevier Masson. Mexico.
- Orozco L. (1993): Biología molecular aplicada al estudio de las enfermedades hereditarias En: Carnevale A y Sanchez Torres G: Genética y Biología Molecular en Cardiología. México DF Sociedad Mexicana de Cardiología., p.87-104.
- Rimon D.L., Connor, J.M., Pyeritz, R.E., B.R. Korf (2007): Emory and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics 6 Ed. New York: Churchill Livingstone Vol 1.
- Strachan, T., A.P. Read (2006): Genética Humana 3ra. Ed Mc Graw Hill. Mexico.

## Capítulo 13 **LIGAMIENTO Y RECOMBINACIÓN**

*Bárbara Barrios García*

En el año 1902, después del redescubrimiento de las leyes de Mendel, la herencia mendeliana se comenzó a analizar de forma sistemática en organismos vegetales y animales que incluyen al propio hombre.

En el año 1888, ya se habían descubierto los cromosomas, pero no fue hasta 1915 que el científico Thomas Morgan postuló la teoría cromosómica de la herencia. En esta teoría se enunció, por primera vez, que los genes se encontraban en los cromosomas y esto fue el comienzo que permitió identificar el origen parental de dos cromosomas homólogos que presentan en un *locus* determinado, dos alelos iguales, como se expresa al final del capítulo 5.

De acuerdo con la segunda Ley de Mendel dos caracteres diferentes determinados por los alelos de sus respectivos *loci*, se segregan independientes y al azar, pero ¿qué ocurre cuando esos *loci* se encuentran muy cercanos en el mismo cromosoma?

Para el análisis de la segregación de loci con estas características se dedica este interesante y complejo capítulo, en el que se tratan los fundamentos sobre los cuales se construye la cartografía de los genes de cada cromosoma humano, así como, aspectos relacionados con la importancia de estos conocimientos en la prevención de enfermedades de origen genético.

## Ligamiento. Concepto y clasificación

Es conocido que el genoma nuclear de la especie humana está constituido por 23 pares de cromosomas para un total de 46, de los cuales 23 provienen de la madre y 23 del padre.

En el capítulo 4, donde se analiza la meiosis, se describe que en la profase de la meiosis I, ocurre una estrecha sinapsis entre las cromátidas de los cromosomas homólogos, en la que tiene lugar el fenómeno conocido por entrecruzamiento, que permite el intercambio de material genético entre las cromátidas de los cromosomas homólogos, y constituye uno de los principales fenómenos biológicos involucrados en la variabilidad de las especies vivas con reproducción sexual.

En la actualidad los estudios del genoma humano han descubierto que el hombre tiene alrededor de 25 000 a 30 000 genes que están ubicados en 23 cromosomas, esto lleva a pensar que en un cromosoma se sitúan físicamente cientos o miles de genes, lo que implica que entre los genes que se localizan en un mismo cromosoma deben existir diferentes distancias; unos genes están muy cercanos entre sí, otros están más alejados y otros muy distantes.

Por tanto, en un mismo cromosoma se ubican muchos genes y entre estos existen diferentes probabilidades de segregación a los gametos que depende de la distancia física entre estos.

Cuando entre dos genes ubicados en un mismo cromosoma existe una distancia que no permite que ocurra el entrecruzamiento de forma libre o al azar, se dice que estos genes están ligados (Fig.13.1).

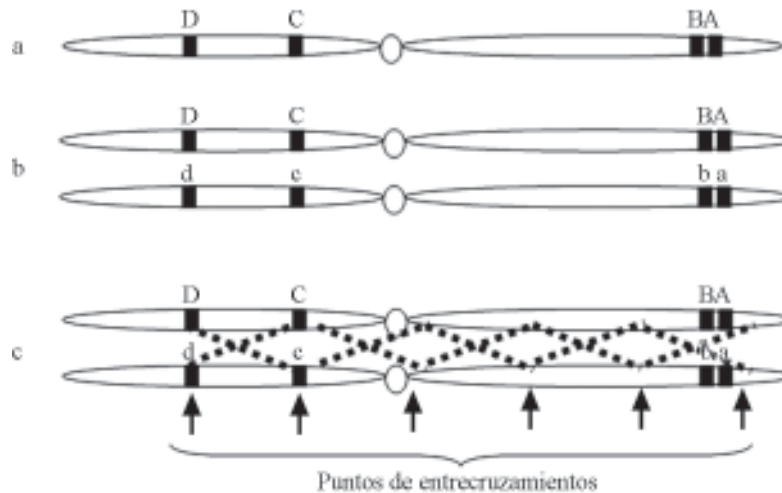
Los *loci* A y B, de la figura 13.1 están muy cercanos, mientras que los *loci* C y D están algo separados, a su vez los *loci* A y B están muy separados de los *loci* C y D, a pesar de encontrarse en el mismo cromosoma.

El genotipo heterocigótico para los cuatro *loci* sería DCBA/dcba (Fig.13.1b).

En la profase de la primera meiosis, en los cromosomas homólogos que forman el complejo sinaptonémico ocurre un fenómeno de entrecruzamiento entre las moléculas de ADN que forman las cromátidas de la estructura de los cromosomas homólogos en esta fase de la división celular. Los *loci* de ambos cromosomas se pueden intercambiar, dando lugar a un recombinante, lo que ocurre con mayor probabilidad, mientras más distantes estén los *loci* que se estudian.

Según se ilustra en la figura 13.1, en un retrocruce entre un dihíbrido de la F1, el genotipo para los caracteres D y A, será doble heterocigótico, y el retrocruce (ver capítulo 5) se efectúa entre parentales con los genotipos: AaDd X aadd.

En este caso, se espera que se cumpla la segunda Ley de Mendel y que ambos caracteres segreguen independientes y al azar con una probabilidad de 25 % para las cuatro combinaciones de fenotipos posibles. Como la distancia entre los *loci* D y A resulta muy grande, a pesar de encontrarse ambos *loci* en el mismo cromosoma, se pueden segregar independientes y al azar. Los resulta-



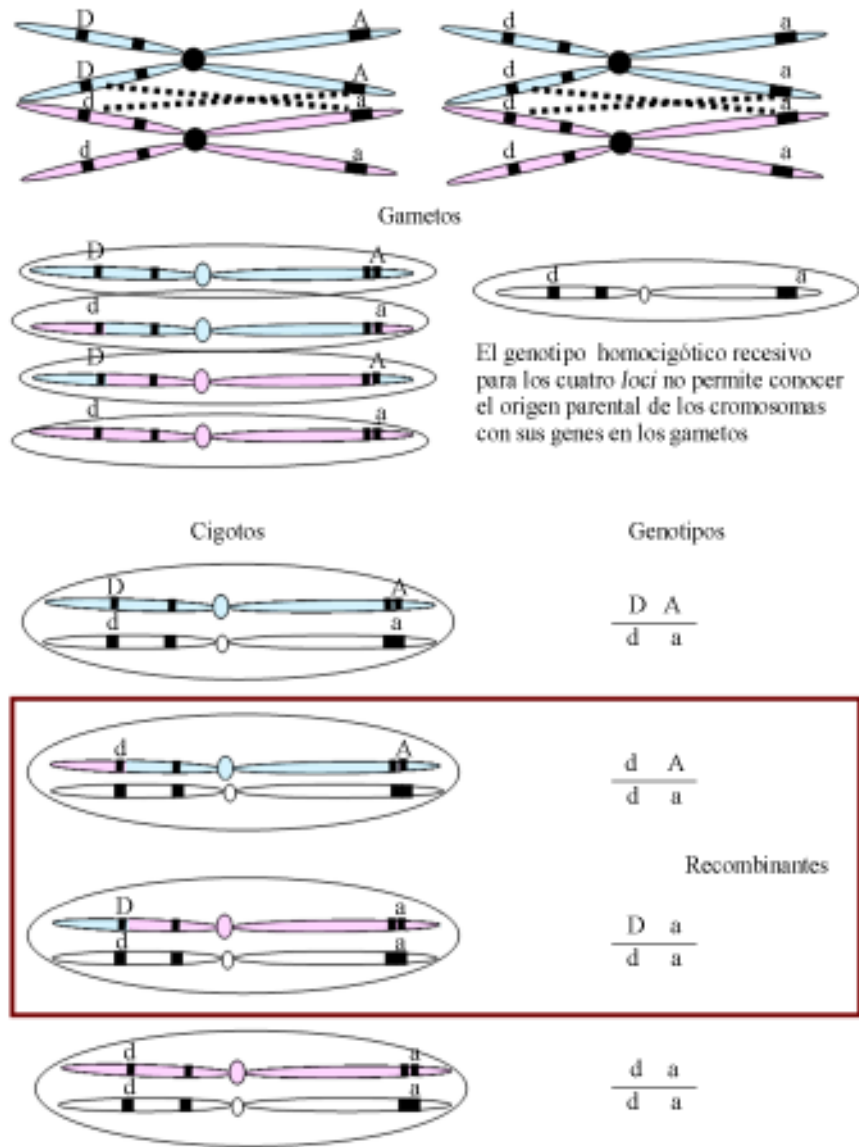
**Fig. 13.1.** a) Descripción de los *loci*, alelos para cada uno y fenotipos de expresión dominante y recesiva. Esquema de un cromosoma con cuatro *loci* denominados D, C, B y A: en el brazo corto del cromosoma; D y C: en el extremo del telómero de brazos largos B y A. b) Esquema de cromosomas homólogos, con alelos para los caracteres dominantes (D, C, B y A) en uno de estos y los alelos de caracteres recesivos (d, c, b y a) en el cromosoma homólogo. c) Puntos de entrecruzamiento entre los cuatro *loci*, marcados con las líneas de punto y las flechas. Observe que entre C y B pueden ocurrir varios entrecruzamientos, mientras que entre D y C hay menos oportunidades y entre B y A no existe posibilidad de entrecruzamiento.

dos de los genotipos que se logran por el entrecruzamiento y recombinación independientes en la descendencia de este tipo de cruzamiento, se ilustran en la figura 13.2.

El análisis fenotípico es el siguiente: un cruce prueba o retrocruce entre plantas de la F1 (obtenidas de un cruce entre líneas puras), de semillas lisas y tallo alto (AaDd) con plantas de semillas rugosas y tallo enano (aadd). Los resultados que se esperan de acuerdo con las leyes de Mendel son una descendencia con 25 % de cada uno de los cuatro fenotipos posibles, que son:

- Semillas lisas y tallo alto.
- Semillas rugosas y tallo enano.
- Semillas lisas y tallo enano.
- Semillas rugosas y tallo alto.

Sin embargo, si los genes que determinan estos caracteres se encuentran en el mismo cromosoma, se deben segregar juntos hacia el mismo gameto y los descendientes solo muestran los fenotipos parentales. Estos resultados se explican, si se supone que estos dos genes se encuentran muy separados en el



**Fig. 13.2.** Los loci D y A con sus alelos, están muy separados en el mismo cromosoma. La distancia entre los genes permite un entrecruzamiento muy frecuente, de manera que origina gametos recombinantes en la misma proporción que los no recombinantes. Los descendientes mostrarán fenotipos parentales y recombinantes en 25 % de cada uno, como ocurre según la segunda Ley de Mendel.

cromosoma y por el entrecruzamiento que se produce durante la meiosis I, han intercambiado material de un cromosoma a su homólogo en diversas ocasiones (intercambio entre sus cromátidas).

## Fenotipos recombinantes

Se denomina fenotipos recombinantes a los fenotipos que aparecen en los descendientes y que no se corresponden con los paternos, pues son el resultado de la recombinación genética entre las cromátidas de los cromosomas homólogos.

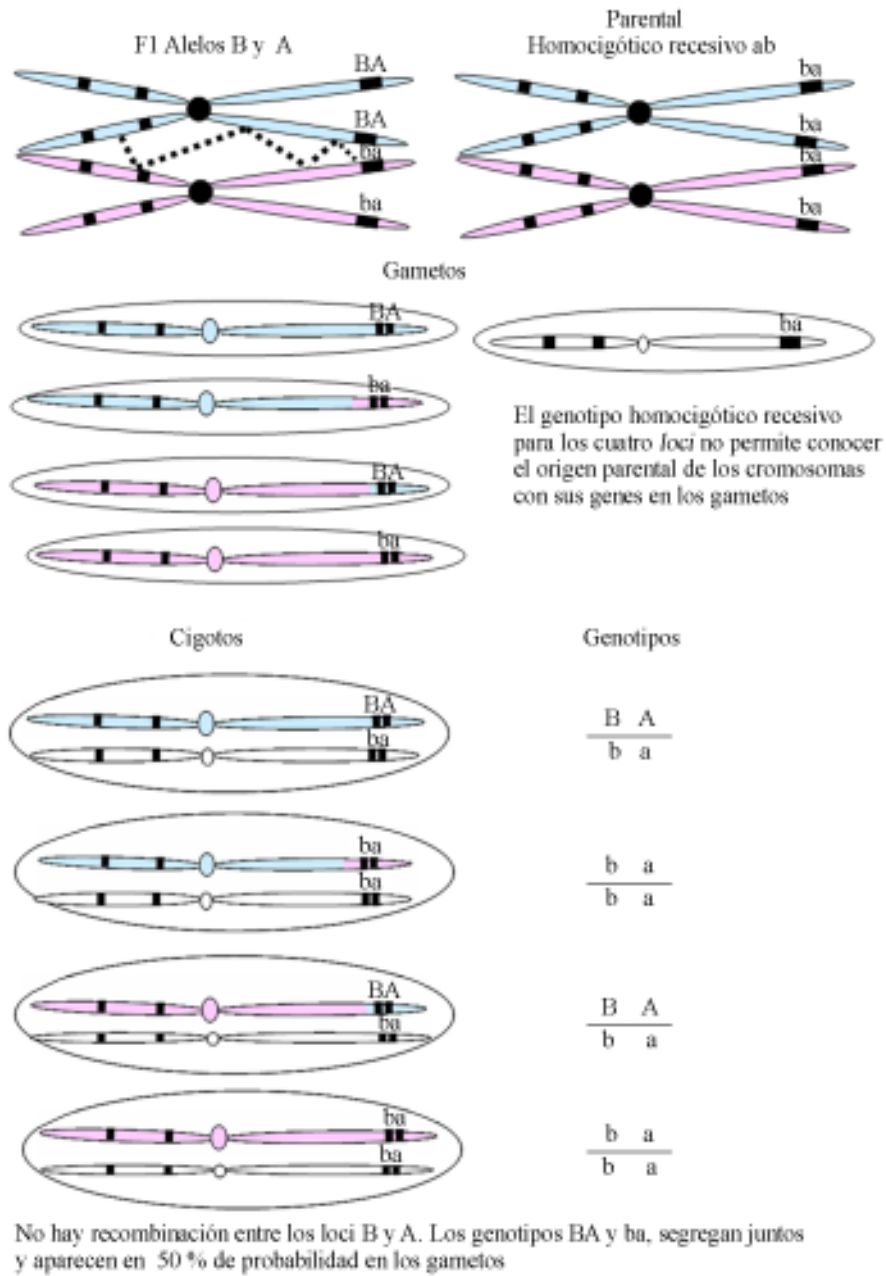
La distancia entre los genes D y A es tan grande que el entrecruzamiento entre estos ocurre al azar y aparecen cuatro tipos de descendientes (Fig. 13.2): dos no recombinantes, pues las cromátidas de ambos cromosomas homólogos se separaron sin que ocurriera recombinación entre los dos *loci* y dos recombinantes, pues los gametos reciben una combinación nueva de genes debido al entrecruzamiento y recombinación entre las cromátidas homólogas.

En este cruce se cumple la ley de segregación independiente, pues aparecen cuatro tipos de descendientes, dos no recombinantes (fenotípicamente iguales a los padres) y dos recombinantes (con combinaciones fenotípicas nuevas, diferentes a los padres) en una frecuencia de 25 % para cada uno de ellos.

Para una F1 producto de un cruce entre líneas puras para los caracteres dominantes y recesivos de los *loci* A y B, en la descendencia del retrocruce, se espera que en ambos *loci* con sus respectivos alelos, ocurra intercambio según la segunda ley de Mendel, ley de segregación independiente y que se obtengan cuatro combinaciones fenotípicas, pero como los *loci* A y B están tan unidos, ambos segregan a los gametos juntos por la baja probabilidad de entrecruzamiento y recombinación entre estos. En este caso los *loci* están en ligamiento completo y segregan como una unidad. Para estudios específicos de ligamiento, se utilizan grupos de marcadores genéticos (ver capítulo 14) con esta condición de ligamiento completo y para referirse a estos se utiliza el término haplotipo (Fig.13.3).

En un cruzamiento F1 entre los *loci* D y C, y el doble homocigótico recesivo (retrocruce) como los *loci* D y C no están, ni tan separados ni tan unidos, se pueden observar combinaciones entre los alelos del heterocigótico F1, pero las proporciones esperadas de 25 % no se cumplen, y aparecen nuevas proporciones que se encuentran en relación con la distancia entre ambos *loci*. Las combinaciones entre los alelos de ambos *loci* serán entonces denominados recombinantes y se encuentran en menor proporción, en tanto que las cromátidas que no denotan el evento de entrecruzamiento se denominan *no* recombinantes. Cuando esto ocurre se denomina ligamiento incompleto al ligamiento que existe entre ambos *loci*.





**Fig. 13.3.** Los loci están ubicados muy cercanos en el mismo cromosoma. La distancia entre los genes es tan corta que no es posible el fenómeno de entrecruzamiento y los genes segregan juntos hacia los gametos. Los descendientes reproducen los fenotipos paternos en 50 % de cada uno. No hay fenotipos recombinantes.

Se puede concluir que:

- Los *loci* B y A están tan unidos que tienen poca probabilidad de entrecruzamiento y recombinación, y segregan juntos a los gametos.
- Los *loci* D y C están unidos, pero es posible que los alelos de ambos *loci* se intercambien en el proceso de entrecruzamiento y recombinación y pueden segregan como recombinantes con baja frecuencia, en los gametos.
- Los *loci* D y A; D y B; C y A; C y B, están tan distantes en el mismo cromosoma que tienen muchas probabilidades de entrecruzamiento y recombinación y segregan independientes en los gametos, por lo que se concluye que aun en el mismo cromosoma estos *loci* no segregan ligados, sino independientes y al azar.

Cuando se trata del estudio entre genes que se encuentran en algún tipo de ligamiento se utiliza la nomenclatura siguiente:

$$\frac{AB}{ab} \quad \frac{DC}{dc}$$

La línea marca a los dos cromosomas homólogos de forma tal que las letras que simbolizan a los alelos de cada *loci* sobre la línea indican localización en un cromosoma homólogo y las que están en igual posición, pero debajo, en el otro cromosoma homólogo.

## Frecuencia de recombinación

Cuando los genes situados en un cromosoma están ligados, se puede calcular la distancia aproximada entre estos genes por medio de la frecuencia de recombinación (FR).

Esta se calcula:

$$FR = \frac{\text{Número de hijos recombinantes}}{\text{Número total de hijos}}$$

En el caso del cruce entre D y A (Fig. 13.2) la frecuencia de recombinación es:

$$FR = \frac{50 \text{ hijos recombinantes}}{100 \text{ hijos totales}} = 0,5 \text{ o } 50 \%$$

En el segundo cruce entre los *loci* B y A (Fig. 13.3):

$$FR = \frac{50 \text{ hijos recombinantes}}{100 \text{ hijos totales}} = 0,5 \text{ o } 50 \%$$

En el tercer cruce en el que solo se tuvo en cuenta los *loci* D y C, se supone que de 100 descendientes, 40 tuvieron el fenotipo correspondiente al parental de la F1 (tallo alto y hoja redonda) otros 40 con fenotipos correspondientes al doble homocigótico recesivo (hoja alargada y tallo enano) 10 con fenotipo: tallo alto y hoja alargada y 10 con fenotipo: tallo enano y hoja redonda .

$$FR = \frac{20 \text{ hijos recombinantes}}{100 \text{ hijos totales}} = 0,2 \text{ o } 20 \%$$

Así, la frecuencia de recombinación es un dato numérico teórico de la distancia física entre los genes, que tiene un valor predictivo cuando entre los genes analizados exista una distancia tal, que no se cumple lo esperado según la segunda ley de Mendel o ley de segregación independiente.

No obstante, la FR no ofrece un valor real de la distancia entre los genes porque en el caso del ligamiento completo como no aparecen hijos recombinantes la FR = 0, pero entre dos *loci* existen secuencias de ADN que lo limitan aun cuando no existan recombinaciones entre estos.

Cuando entre los genes se cumple la ley de segregación independiente, la FR es 50 %, pues la mitad de los hijos son recombinantes pero todos los genes que se ubican en un cromosoma no pueden tener una distancia de 50 unidades de recombinación, ya que existirán genes más alejados.

Esto indica que la distancia que brinda la FR es una medida teórica de aproximación y no un valor real de longitud, pero sí define que exista ligamiento completo o incompleto entre los genes de los *loci* estudiados.

En resumen, la FR permite llegar a las conclusiones siguientes:

- Si la FR es igual a 0, entre estos genes existe ligamiento completo.
- Si la FR es igual a 50, se cumple la ley de segregación independiente y, por lo tanto, no existe ligamiento entre los genes.
- Si la FR es mayor que 0, pero menor que 50, entonces entre los genes existe un ligamiento incompleto.

Las unidades de recombinación se expresan como centi Morgan (cM) en reconocimiento al científico Thomas Hunt Morgan quien dedicó gran parte de su vida científica, al estudio del fenómeno de ligamiento entre los genes.

Al referirse a dos *loci* que están a 1 cM, se indica que el número de gametos recombinantes es de 10 cada 100 gametos y que entre ambos *loci* hay una recombinación de 1 %.

## Alelos de *loci* ligados en acoplamiento y en repulsión

Otro aspecto que hay que tener en cuenta cuando se estudian genes ligados es la ubicación de estos en los cromosomas homólogos lo que se designa con el nombre de fase.

Se retoma el ejemplo del tercer cruce prueba. En este caso uno de los padres es doble heterocigótico.

Pueden existir entonces dos situaciones en relación con la ubicación de los genes:

- Que los dos genes que determinan los caracteres dominantes estén en el mismo cromosoma.
- Que los dos genes que determinan los caracteres dominantes se encuentren en cromosomas homólogos.

En el primer caso ambos genes fueron heredados del mismo progenitor y en el segundo caso fueron heredados de progenitores diferentes, cada uno de estos con uno de los dos caracteres marcadores, los dominantes, en los ejemplos referidos (Figs. 13.4 y 13.5).

En un genotipo doble heterocigótico para alelos de dos *loci* ligados, pueden ocurrir dos fenómenos en relación con la ubicación de los alelos marcadores (generalmente alelos que expresan caracteres dominantes en los fenotipos) en los cromosomas homólogos:

- Se pueden encontrar en acoplamiento o en cis cuando ambos están en el mismo cromosoma homólogo.
- Se pueden encontrar en repulsión o en trans cuando cada uno de los marcadores se encuentra en cada uno de los homólogos.

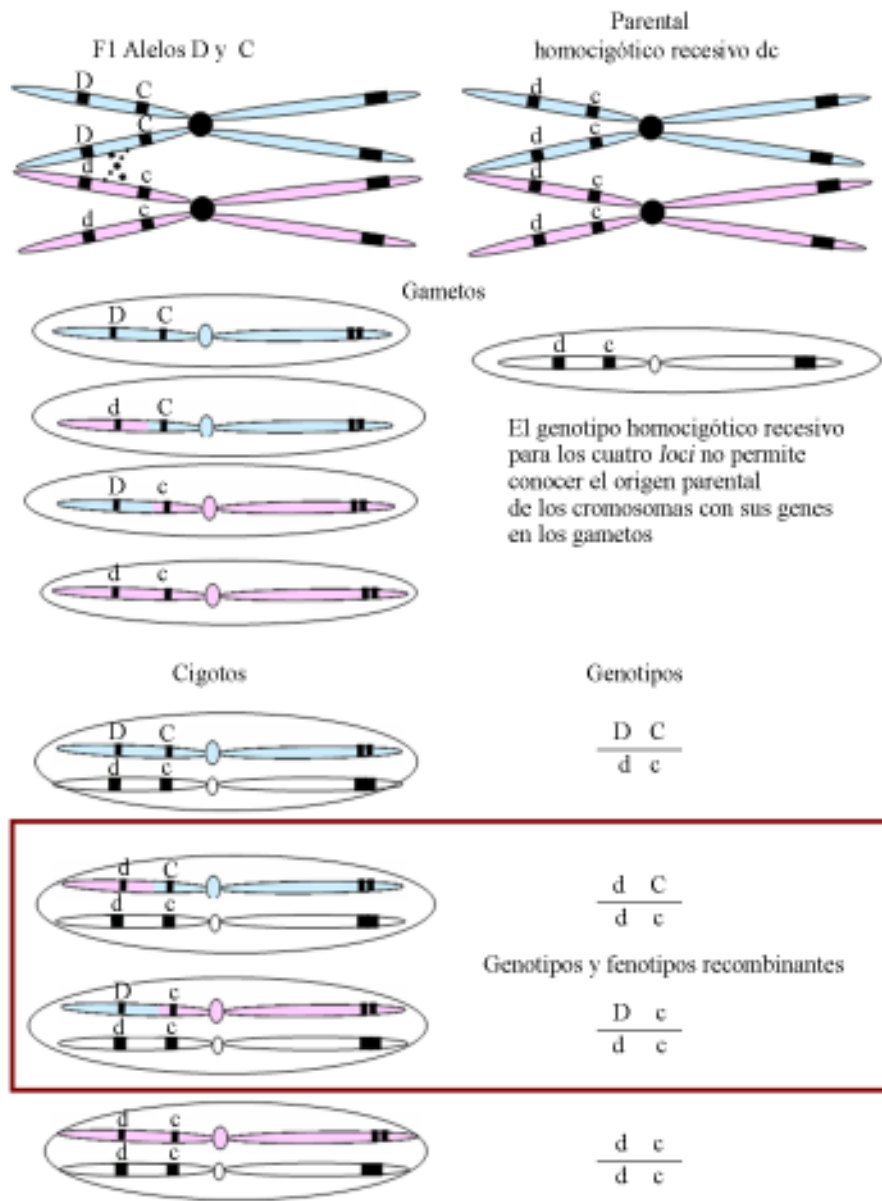
$$\frac{BA}{ba} \quad \text{Alelos A y B de los loci A y B en acoplamiento}$$

$$\frac{DC}{dc} \quad \text{Alelos D y C de los loci D y C en repulsión}$$

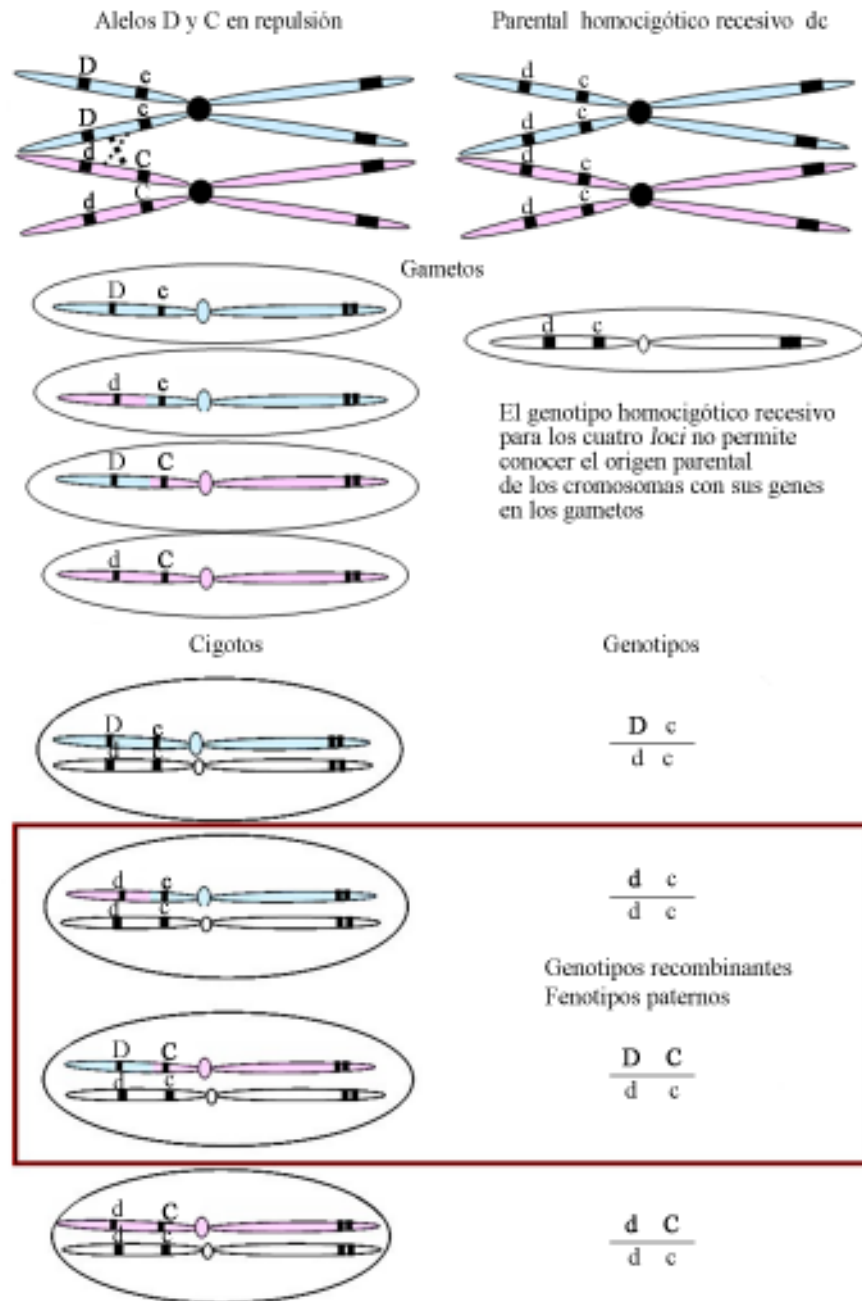
Para diferenciar estas dos situaciones desde los fenotipos, se debe realizar un retrocruce. Si en los resultados de este se observa que los individuos no recombinantes reproducen los fenotipos paternos, entonces los genes bajo estudio se encontraban en acoplamiento. Si, por el contrario, son los descendientes recombinantes los que reproducen los fenotipos paternos, los genes bajo estudio están en repulsión (Fig. 13.5).

Si el ligamiento entre dos *loci* es completo y el parental tiene los marcadores dominantes en repulsión, entonces la descendencia expresa los alelos dominantes separados o ningún descendiente de un cruce entre genes en ligamiento completo y con genotipo en repulsión expresa ambos genes dominantes como el parental.

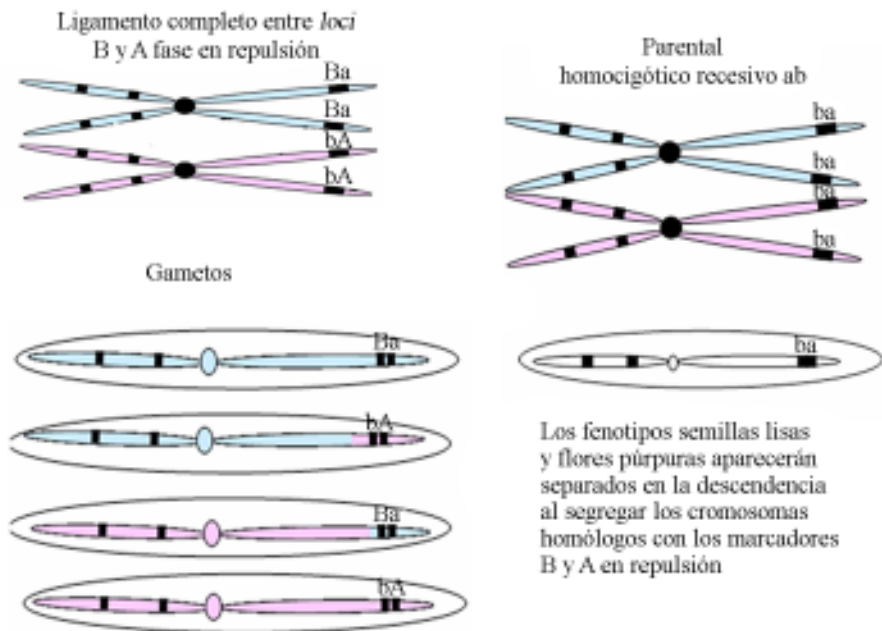
Este fenómeno se ilustra en la figura 13.6.



**Fig. 13.4.** Los loci D y C con sus alelos están medianamente separados en el mismo cromosoma. El evento de entrecruzamiento es menos frecuente y, por tanto, los gametos que portan los genes recombinados están en menor proporción y originan un menor número de descendientes con fenotipos recombinantes. Observe además que los alelos marcadores que, en este caso expresan los caracteres dominantes, se encuentran en acoplamiento (ver descripción del término en el texto) y los descendientes no recombinantes reproducen los fenotipos de los parentales en mayor frecuencia.



**Fig. 13.5.** Genes marcadores, en este caso los alelos que expresan el carácter dominante, se encuentran en repulsión y en ligamiento incompleto. Cuando los genes del parental, con los fenotipos dominantes bajo estudio, están en repulsión, los descendientes recombinantes reproducen los fenotipos paternos en menor proporción.



**Fig. 13.6.** Segregación de ligamiento completo, cuando los genes marcadores se encuentran en repulsión. En los fenotipos de la descendencia del retrocruce 50 % tendrán los fenotipos dominantes separados, de modo tal, que ninguno tendrá fenotipos como los parentales del retrocruce, ya que no se produce entrecruzamiento y recombinación.

### Localización de genes ligados

Existe un tipo de estudio que permite establecer la posición relativa de varios genes en un cromosoma, este método se llama *test* de tres puntos.

En el ejemplo siguiente se demuestra cómo calcular la posición de varios genes diferentes ubicados en el cromosoma X de la mosca *Drosophila melanogaster*.

Existen 3 genes diferentes ubicados en el cromosoma X de esta especie de mosca, la tabla 13.1, describe el carácter observado en el fenotipo para cada locus y las alternativas de las cualidades de cada fenotipo según sus respectivos alelos mutados y no mutados.

**Tabla 13.1.** Caracteres, alelos y fenotipos de la mosca *Drosophila melanogaster*

Loci (carácter)	Alelos	Fenotipos
Forma del cuerpo	sc+	Cuerpo alargado. Cuerpo ovoide normal
Venas en las alas	v+	Alas sin venas. Patrón venoso normal
Pelos (quetas) en el cuerpo	eq+	Falta de pelos en el cuerpo. Pelos normales en el cuerpo

Con el signo + se representa el alelo no mutado o tipo silvestre, los alelos silvestres no mutados expresan el fenotipo dominante.

Si se efectúa un cruce entre una mosca hembra (XX) con fenotipo silvestre pero heterocigótica para los tres alelos mutados de los tres *loci*, con una mosca macho (XY) que presenta el fenotipo mutado por ser hemicigótico para los tres genes mutados, se observa la descendencia solo de los machos de este cruce, que serán los que expresan en su fenotipo la combinación de genes producidos por entrecruzamiento o no entre los cromosomas X de la madre (Tabla 13.2).

$sc\ v\ eq / +++$      $sc\ v\ eq$   
 Hembra heterocigótica X macho hemicigótico  
 Fenotipo silvestre cuerpo alargado, alas sin venas y cuerpo sin pelos

**Tabla 13.2.** Descendencia de machos (genotipos hemicigóticos)

Fenotipos	Genotipos hemicigóticos	Número de moscas machos observadas
1. Cuerpo alargado, alas sin venas y cuerpo sin pelos	$sc\ v\ eq$	8 576
2. Silvestre	$++ +$	8 808
3. Cuerpo alargado	$sc\ ++$	681
4. Alas sin venas y cuerpo sin pelos	$+ v\ eq$	716
5. Cuerpo alargado y alas sin venas	$sc\ v\ +$	1 002
6. Cuerpo sin pelos	$++\ eq$	997
7. Cuerpo alargado y sin pelos	$sc\ +\ eq$	4
8. Alas sin venas	$+ v\ +$	1
Total de descendientes machos	20 785	

Los fenotipos 1 y 2 son no recombinantes, pues cada uno de estos expresan los caracteres que aparecen en cada uno de los cromosomas X de la madre sin entrecruzamiento. En total se obtuvieron  $(8\ 576 + 8\ 808)$  17 384 no recombinantes.

Los fenotipos 3 y 4 son el resultado de recombinaciones entre  $sc$  y  $v$ , lo que mostró 2 combinaciones diferentes a la de los padres en  $1\ 397 = (681 + 716)$  descendientes.

También 5 y 6 son recombinantes entre los genes  $v$  y  $eq$ , y producen 1 999 hijos  $(1\ 002 + 997)$  con combinaciones nuevas, diferentes a las de los padres.

Por su parte, los grupos 7 y 8 se producen por doble entrecruzamiento entre  $sc-v-eq$ ; también son recombinantes pues presentan otras combinaciones génicas nuevas diferentes de las observadas en los padres, en un total de  $(4 + 1) = 5$  descendientes.



Al calcular la frecuencia de recombinación (FR) entre los genes:

$$\text{FR entre } sc - v = \frac{1716}{20785} = 6,72 \%$$

$$\text{FR entre } v - eq = \frac{1999}{20785} = 9,72 \%$$

$$\text{FR dobles recombinantes (DR)} = \frac{5}{20785} = 0,02 \%$$

Con estas cifras se puede dibujar el mapa de ligamiento entre estos 3 genes:

$$sc - v = \text{FR } sc - v + \text{FR dobles recombinantes} \\ 6,72 + 0,02$$

$$\text{Distancia entre } v - eq = \text{FR } v - eq + \text{FR dobles recombinantes} \\ 9,72 + 0,02$$

$$sc = \frac{6,74}{6,74} \quad v \quad \frac{9,74}{9,74} \quad eq$$

$$sc \frac{\text{Unidades de recombinación}}{16,38} eq$$

La distancia entre sc - v da la suma entre la FR entre los genes sc y v (6,72) y la FR de los dobles recombinantes que es 0,02. La distancia entre los genes v - eq da la FR entre los genes v-eq (9,72) más la FR de los dobles recombinantes que es 0,02.

La distancia en sc - eq es la suma de las distancias entre sc - v = 6,74 + distancia entre v - eq = 9,74 que es de 16,38 unidades de recombinación.

El número de hijos dobles recombinantes observados, no es la cantidad exacta de dobles entrecruzamientos que pueden ocurrir teóricamente. Para definir el número de dobles entrecruzamientos esperados sobre la base de las distancias que existen entre los tres genes, se calcula:

$$\text{Entrecruzamientos entre } sc \text{ y } v = 0,0672 \text{ (FR} = 6,72 \%)$$

$$\text{Entrecruzamientos entre } v \text{ y } eq = 0,0972 \text{ (FR} = 9,72 \%)$$

$$\text{Dobles entrecruzamientos esperados} = 0,0672 \cdot 0,0972 = 0,00626$$

$$\text{Coincidencia} = \frac{\text{Número de dobles entrecruzamientos observados} = 0,02}{\text{Número de dobles entrecruzamientos esperados} = 0,00626}$$

Si se conoce el número de dobles entrecruzamientos esperados se puede calcular la coincidencia que existe entre el número de los dobles entrecruzamientos observados y los esperados.

$$\text{Coincidencia} = 3,22 \%$$

Esto significa que se observó 3,22 % de dobles entrecruzamientos esperados, o sea, los esperados y los observados coinciden solo en 3,22 %; por tanto, 96,78 % de los dobles entrecruzamientos fueron interferidos.

Se debe esperar que ocurra 100 % de los dobles entrecruzamientos. Como solo se observó 3,22 % de lo esperado la interferencia fue de 96,78 %.

Existen factores que pueden afectar el entrecruzamiento en animales y plantas como son:

- Edad materna: disminuye el entrecruzamiento.
- Temperatura: por encima o por debajo de 22 °C aumentan el entrecruzamiento.
- Factores citoplasmáticos: regulan el entrecruzamiento.
- Desnutrición: disminuye el entrecruzamiento.
- Iones de calcio: disminuyen el entrecruzamiento.
- Agentes químicos: agentes quelantes aumentan el entrecruzamiento.
- Algunos antibióticos: aumentan entrecruzamiento.
- Rayos X: aumentan el entrecruzamiento.

## Análisis de ligamiento en el hombre

Con los conocimientos básicos sobre ligamiento y recombinación hasta aquí mencionados, se puede comprender lo complejo que resulta el análisis de ligamiento en el humano.

El primer grupo de genes ligados en el humano lo formaron mutaciones cuyos *loci* se encuentran en el cromosoma X.

El primer rasgo distintivo al que se le designó un cromosoma específico, fue el de la ceguera para los colores, estudiado en una extensa familia. Este defecto genético se expresa de forma recesiva por la observación de la transmisión, por medio de mujeres a los hombres afectados que se encuentran relacionados unos con otros. Las mujeres fueron declaradas portadoras, esto definió la lo-

calización de la mutación causante de la enfermedad, en el cromosoma X. Dos condiciones aparecen juntas en la determinación del sexo y la enfermedad expresada por la mutación.

Al observar en el árbol genealógico, la segregación de dos rasgos en estudio en la misma familia, se permite excluir ligamiento entre los *loci* en estudio, por ejemplo cuando se trata de dos *loci* situados, uno en un cromosoma autosómico y el otro en un cromosoma X.

Uno de los primeros métodos empleados para análisis de ligamiento en humanos fue la observación de la segregación simultánea de dos rasgos, en árboles genealógicos de muchas generaciones.

A esta observación se añadió el análisis matemático para el cálculo de la posible distancia entre dos *loci*, con evidencia de ligamiento y se diseñó entonces el instrumento matemático denominado *lod score*, basado en el empleo del logaritmo de probabilidad de ligamiento o “*lod g odds o log probability ratio*” que se trata más adelante en este capítulo.

Con la aplicación de estos métodos fue posible reportar el primer mapa entre dos *loci* en el humano en el año 1937. Se realizó por el análisis de familias inglesas registradas del siglo XIX, que presentaban herencia de hemofilia y ceguera a los colores.

La aplicación del análisis matemático permitió identificar una distancia entre los *loci* con mutaciones para la hemofilia y ceguera a los colores, de 10 cM.

Otros ligamientos entre diferentes *loci* humanos se establecieron entre los grupos sanguíneos Lutheran y ABO; el locus ABO y el síndrome genético uña rótula, de herencia autosómica dominante; entre el locus Rh y un defecto de la forma del glóbulo rojo nombrada eliptiocitosis.

## Marcadores cromosómicos y aberraciones cromosómicas para el mapa de genes humanos

La información sobre la morfología de los cromosomas con regiones polimórficas y su relación con un marcador, rasgo o enfermedad genética específica fue clave para la identificación de estrecho ligamiento y localización en el cromosoma 1 del locus de grupo sanguíneo Duffy al observar en varias familias la coincidencia de segregación entre la presencia en el cariotipo, del cromosoma 1qh+, con uno de los alelos del grupo sanguíneo Duffy y, a su vez la relación de ligamiento del locus Duffy con un tipo de catarata congénita zonular de herencia autosómica dominante.

El gen del retinoblastoma bilateral (RB) de herencia autosómica dominante se localizó en el brazo largo del cromosoma 15. Esta enfermedad apareció en un número de individuos que, además, tenían una delección de esa región

cromosómica. En la actualidad se le denomina a este locus como RB, y se encuentra en 13q14.1- q14.2.

Otras oportunidades para identificar regiones cromosómicas, con un rasgo de herencia monogénica, han sido propiciadas a partir del análisis de puntos de ruptura en rearreglos cromosómicos, principalmente, del tipo de translocaciones.

Un ejemplo que permitió la identificación de la mutación causante de la distrofia muscular Duchenne, fue el estudio de mujeres que expresaban la enfermedad y que en sus cariotipos tenían translocaciones con puntos de ruptura entre brazos cortos del cromosoma X y un cromosoma autosómico.

En la actualidad se conoce que el gen para la proteína distrofina, tiene 79 exones expandidos en una longitud de unas 2 300 Kb (2.3 Mb) y con su locus en Xp21.13

Otro fenómeno que contribuyó al empeño de lograr un mapa físico de los genes contenidos en sus 24 moléculas de ADN, fue la posibilidad de obtener células híbridas a partir de la unión de células humanas y de ratón o hámster y utilizar las propiedades de fusión de ambas células ofrecida por el virus Sendai y que aparece en detalles en el cuadro 13.1.

Los descubrimientos que abrieron nuevos enfoques al empeño de conocer el mapa genético humano fueron:

- En el año 1970 las enzimas de restricción por W. Arber y H. O. Smith y en ese mismo año, el uso de las enzimas de restricción en el mapeo de genes (mapas de restricción).
- En el año 1980, Botstein y colaboradores, mostraron que era posible construir un mapa genético mediante un grupo de marcadores de ADN aleatorios (RFLP).

Los RFLP, son polimorfismos de longitud de fragmentos de ADN obtenidos por enzimas de restricción.

En la actualidad con el desarrollo de técnicas de biología molecular basadas en los descubrimientos citados y que se tratan en detalles en el capítulo 12, se han desarrollado métodos más sensibles y con mayor resolución para construir mapas físicos de los cromosomas en el hombre, entre estos:

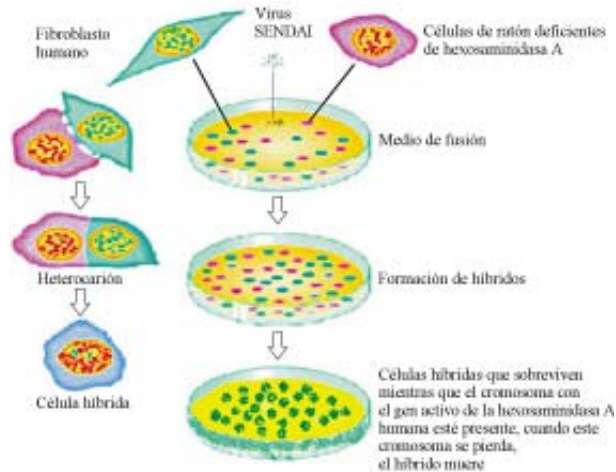
*Mapas de restricción:* ubica la posición relativa de una secuencia de ADN mediante el uso de endonucleasas de restricción.

*Hibridación in situ fluorescente (FISH):* mediante esta técnica se localizan marcadores en un segmento de ADN con una sonda la cual es construida artificialmente en el laboratorio con una secuencia nucleotídica conocida que sirve para hibridar con el segmento de ADN complementario a su secuencia en el cromosoma (capítulo 7).

*Mapas por restricción:* utiliza marcadores genéticos que pueden ser localizados por la posición de sitios polimórficos (muy variables en cuanto a su secuencia nucleotídica), que son cortados por enzimas de restricción específicas.

**Cuadro 13.1.** Obtención de células híbridas

En la década de los años 60 del siglo XX se desarrolló una metodología que permite obtener células somáticas híbridas entre 2 especies diferentes. Los primeros estudios con resultados favorables se realizaron en células somáticas de hombre y ratón. Se observó que con la introducción en el medio de cultivo del virus Sendai se favorece la fusión del núcleo de la célula del ratón y el de la célula humana, formando lo que se denomina un heterocarionte (Fig. 13.7).



**Fig. 13.7.** Se representa la formación de híbridos somáticos usados para el mapeo físico de genes. Se muestra el uso del virus Sendai para producir células con dos dotaciones cromosómicas de diferentes especies o de dos individuos de una especie.

Cuando los núcleos de ambas especies se fusionan en un mismo núcleo, los cromosomas de las 2 especies coexisten. Una característica de este híbrido somático es que los cromosomas del hombre se van perdiendo uno a uno en cada división celular, mientras que los cromosomas del ratón permanecen en el núcleo. Por estudios de los cromosomas del híbrido somático se pueden definir los cromosomas humanos que se han ido perdiendo en el híbrido. Si se toma una célula de ratón incapaz de sintetizar la enzima hexosaminidasa A y se hibrida con una célula humana capaz de sintetizarla, se sigue la presencia de actividad de esta enzima en el híbrido somático y los cromosomas que van quedando en el híbrido, cuando se pierda el cromosoma donde está ubicado el gen que codifica la síntesis de hexosaminidasa A, la célula híbrida morirá por la deficiencia de la enzima, pues la célula de ratón usada para el híbrido no sintetiza esta enzima.

Con este método se localizó el gen de la hexosaminidasa A en el cromosoma 15; el gen de la hipoxantina fosforibosil transferasa en el cromosoma X.

En la actualidad los estudios de híbridos somáticos para la construcción de mapas físicos de genes en el hombre han introducido técnicas más modernas de estudios cromosómicos, como tinción de cromosomas con colorantes fluorescentes que hacen más fácil el reconocimiento de cada cromosoma específico.

Existen otros estudios con híbridos de células somáticas, en los cuales los cromosomas humanos pueden presentar aberraciones en su estructura, que permiten ubicar a genes a partir de su producto de expresión, no solo en un cromosoma específico sino en zonas

Continuación cuadro 13.1

específicas del cromosoma como en el brazo corto, en el brazo largo e incluso en bandas específicas de un cromosoma.  
 También se están estudiando híbridos de células somáticas que son mantenidas en cultivo que pertenecen a personas que presentan hasta tres rasgos genéticos diferentes y así se ubican estos genes en un cromosoma específico y en zonas específicas del cromosoma.  
 La construcción de mapas físicos que usan híbridos de células somáticas son métodos indirectos que requieren la selección de células humanas con diferentes características como aberraciones cromosómicas, pacientes con dos o más enfermedades genéticas y marcadores bioquímicos que puedan ser detectados, por lo cual resultan estudios complejos.

Otros métodos empleados en mapas de células híbridas se ofrecen con los híbridos por radiaciones que se basan en la posibilidad de cartografiar a un gen o grupos de genes al lograr un híbrido entre cromosomas de roedor y fragmentos de cromosomas humanos obtenidos al ser irradiados.

El número de fragmentos obtenidos depende de la intensidad de la radiación, una vez logrado el híbrido se seleccionan para su estudio, las células que captaron el ADN humano.

La complejidad del análisis del método se sale de los objetivos docentes del texto, pero su fundamento básico es análogo a la frecuencia de recombinación ya referida.

En resumen, se describen 2 tipos de mapas obtenidos por diferentes métodos de estudio que son:

- Mapa físico. Se refiere a un mapa que proporciona información sobre la estructura lineal de moléculas de ADN, el mapa físico más detallado es la secuenciación de nucleótidos que muestra el orden de posiciones de los genes a lo largo del cromosoma y su distancia en kilobases (Kb) y en megabases (Mb).
- Mapa genético. Es un mapa que se realiza mediante el rastreo de la herencia de fenotipos, marcadores genéticos polimórficos o por ambos, por generaciones. La unidad de distancia es de 1 centimorgan (cM) que indica una posibilidad de recombinación de 1 %. Los mapas genéticos muestran el orden y la probabilidad de que 2 *loci* cercanos se separen mediante recombinación.

Las características del mapa genético están en correspondencia con el enfoque docente de este capítulo ya que aunque el mapa físico se ha logrado por el desarrollo de técnicas de alta resolución, el mapa genético ofrece la posibilidad de una visión más exacta de la segregación de 2 genes, en las generaciones de una familia o de un grupo de familias con características genéticas específicas y ofrece la posibilidad de localizar de manera más exacta un gen causante de una enfermedad heredable, que sin estos métodos solo pueden ser estudiados por su expresión fenotípica.

La secuenciación del genoma humano ha revelado la utilidad de nuevos tipos de marcadores genéticos, con localizaciones en cromosomas específicos, un ejemplo de estos son los ya citados RFLP. Las características genéticas de estos tipos de marcadores, se ofrecen en el capítulo 15.

El estudio con fines de identificar ligamiento, debe partir de una familia que sea informativa para el marcador genético seleccionado, la cual permita detectar la forma de transmisión del gen de interés médico.

Pero existen limitantes, se debe recordar que en ocasiones resulta difícil identificar la expresión del defecto por diferentes razones como son:

- Penetrancia reducida.
- Expresividad variable.
- Expresión fenotípica tardía.
- Heterogeneidad clínica y genética.

Los marcadores genéticos que son tratados con amplitud en el capítulo 15, han sido extremadamente útiles y permiten un acercamiento a las investigaciones de cruces pruebas, las cuales se realizan en especies con reproducción sexual.

Dentro de los marcadores genéticos están aquellos que se caracterizan por su detección genotípica en el ADN, por ejemplo los ya referidos RFLP, son más eficaces aunque no sean genes expresables.

Una secuencia de ADN con 2 alelos distinguibles y que se encuentren en la población con una frecuencia lo suficientemente alta, como para que se puedan distinguir en las familias que se estudien. Suelen tener alto valor en análisis de ligamiento por el método de recombinación.

Se considera la siguiente familia (Fig.13.8) en la que se representa la segregación de la enfermedad genética neurofibromatosis y segregación de los alelos de 2 *loci* RFLP.

Para su mejor comprensión se definen los alelos de los 3 *loci* en estudio:

Locus 1= Tiene 2 alelos nombrados A y a.

Locus 2 = Tiene 2 alelos B y b.

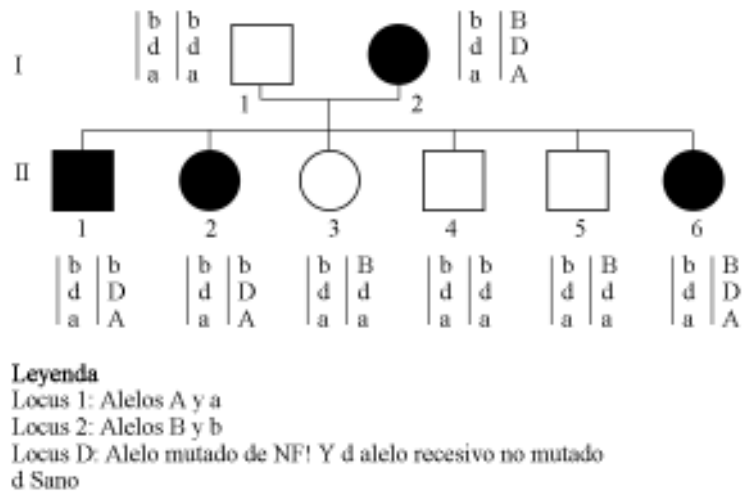
Locus neurofibromatosis = 2 alelos; D (NF1), es el alelo mutado que expresa la neurofibromatosis tipo I y su alternativa d, el alelo no mutado.

La mujer I-2 presenta la enfermedad genética neurofibromatosis 1 (NF1) que se hereda con un patrón de herencia autosómica dominante y la enfermedad tiene expresividad variable. El gen de la NF1 se representa por la letra D y su alelo no mutado por d.

Este gen se encuentra en el cromosoma 17 y se conoce que los marcadores genéticos representados por los *loci* 1 y 2 también se encuentran en este cromosoma.

La mujer I-2 además de la NF1 tiene los alelos A, a y B, b correspondientes a los *loci* 1 y 2, respectivamente.

Se trata de analizar la relación de vecindad entre los *loci* D relacionados con la enfermedad y los *loci* marcadores 1 y 2.



**Fig. 13.8.** Familia que presenta NF1 en las dos generaciones. La madre afectada recibió la mutación D junto a los alelos B y A, y a partir de este conocimiento se puede realizar el análisis de segregación de ese cromosoma en sus hijos. Observe que siempre que está presente la enfermedad, los hijos han heredado el alelo A del locus 1 lo que sugiere ligamiento entre los *loci* D y A, mientras que los hijos no afectados han recibido siempre el alelo a homocigótico y cualquiera de los alelos del locus 2. Sugiere ligamiento estrecho entre los *loci* D y 1 y no ligamiento o ligamiento incompleto entre los *loci* D y 2 al observarse recombinante entre los alelos B del locus 2 y el locus D, como se observa en los hijos 2, 3 y 5. La variación en la expresividad de esta enfermedad genética resulta una limitante para definir ligamiento entre estos dos *loci*. Ver explicación detallada en el texto.

En esta familia se puede observar la tendencia de segregación entre el gen D (NF1) y los otros 2 *loci* y se observa que todos los hijos enfermos de esta mujer los cuales también expresan la enfermedad, siempre que segregan el cromosoma 17 con la mutación de la enfermedad segregan el alelo A del locus marcador 1, mientras que para el locus 2, los hijos enfermos pueden llevar al alelo B o el b indistintamente, esto puede hacer pensar que exista un ligamiento entre el gen de la NF1 y el alelo A del locus 1 y que no existe ligamiento entre el gen de la NF1 y los alelos B o b, del locus 2.

De esta forma en esta familia se puede predecir por la presencia del alelo A del locus 1, que el gen de la NF1 estará presente en el individuo.

Pero como el alelo a del locus 1 no segrega con el locus de la enfermedad NF1, la predicción de si estos genes están ligados podría ser explicada por un evento de entrecruzamiento.

La probabilidad de hacer una predicción errónea a partir del análisis de segregación de la enfermedad con el alelo A, está dada por la probabilidad de



que ocurra entrecruzamiento entre el locus de la NF1 y el locus 1 que es equivalente a la distancia en unidades de recombinación entre ambos *loci*.

Esto se complica más por la expresividad variable de la enfermedad ya que por una simple inspección de la expresión fenotípica, puede que, un miembro de esta familia que exprese la enfermedad de forma tan ligera, escape al diagnóstico clínico y que aunque haya heredado el gen mutado no sea detectada la expresión de la mutación por el estudio fenotípico.

En estos tipos de enfermedades genéticas con variación en la expresión se requiere de la profundización del estudio clínico y además el uso de todas las alternativas posibles que permitan identificar al individuo que presenta la mutación.

## Familias con fases genotípicas informativas

Para el estudio de ligamiento se necesita que la familia sea informativa y esto está dado por la relación entre el locus que produce la enfermedad a estudiar y el locus que se use como marcador genético y además de la fase en que se encuentren ambos *loci*, esto significa conocer si los genes están en acoplamiento o en repulsión.

Para el análisis de ligamiento en humanos por estudio de familias, son más útiles las familias grandes que las pequeñas. Familias que muestran 3 generaciones se consideran más útiles que las que presentan solo 2 generaciones.

Por ejemplo, al examinar cómo se detecta y mide el ligamiento entre 2 *loci* génicos A y B en una serie de familias se debe valorar que si en los hijos de estas familias, por información de la segregación meiótica de estos *loci*, aparece que 80 % de hijos son no recombinantes y 20 % de hijos recombinantes, estos valores indican una frecuencia de recombinación, que la distancia entre ambos *loci* debe ser de unos 20 cM.

El estimado, sin embargo, es válido solo si el número de hijos observados en esta relación 80:20 es realmente diferente a la proporción 50:50 que aparece cuando no existe ligamiento entre 2 *loci*.

Para evaluar esto se debe calcular la probabilidad relativa de obtener los datos observados cuando los 2 *loci* están ligados en alguna fracción de recombinación que se llamará  $q\theta$ (sita), en comparación con la probabilidad de que estos no estén ligados.

Por ejemplo si de 5 hijos, 4 son no recombinantes y 1 es recombinante la relación debe ser considerada, significativamente, diferente de los valores esperados para segregación independiente entre estos *loci*.

Si se observa que la proporción 80:20 se mantiene cuando se estudian docenas de familias para estos *loci* génicos esto avala el ligamiento entre estos *loci*.

La certeza de esta observación debe ser calculada matemáticamente para obtener una mayor confiabilidad a los valores observados.

Es por esto que existe un indicador que se calcula como relación de probabilidad en varios valores. Se puede dar valores de  $\theta = 0$  (ligamiento) y  $\theta = 0,5$  (no ligamiento) y así al considerar estos valores se calcula el valor de Z como:

$$Z = \frac{\text{probabilidad de que los datos coincidan con loci ligados en } \theta}{\text{Probabilidad de los datos si no hay ligamiento}}$$

**Cuadro 13.2.** Fórmula para el cálculo de *lod score*

<p>Lod score = <math>Z = \log_{10} =</math></p> $\frac{P_1(\theta)}{P_2(1/2)}$ <ul style="list-style-type: none"> <li>• P 1 = Probabilidad de ligamiento</li> <li>• P 2 = Probabilidad de segregación para loci no ligados</li> </ul> <p><math>\theta = 0.0</math> e inferior a 0.5 (ligamiento)  <math>\theta = 0.5</math> segregación al azar (1/2)</p>
---

Las probabilidades calculadas se expresan en logaritmo de base 10 llamado *lod score* (Z) como logaritmos de probabilidades. El uso de logaritmos permite la suma simple de los datos obtenidos en las diferentes familias.

Así *lod score* (Z) constituye un método estadístico que se utiliza para determinar en familias si los *loci* estudiados se encuentran en ligamiento.

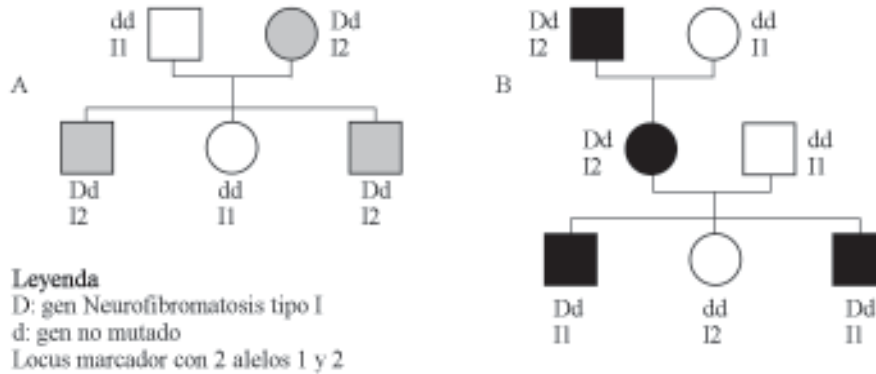
Los valores positivos de Z sugieren que ambos *loci* están ligados, mientras que valores negativos sugieren ausencia de ligamiento. Por convención un *lod score* (Z) combinado de + 3 o mayor (equivale a más de 1 000:1 probabilidades a favor del ligamiento) y se puede considerar una evidencia de que ambos *loci* están ligados.

Los valores en los cuales Z es mayor se aceptan como el mejor estimado de la fracción de recombinación y se le conoce como estimado de probabilidad máxima.

Se ilustra este análisis con un ejemplo que demuestra la importancia de este cálculo y el valor de conocer la fase (acoplamiento o repulsión) en que se encuentran los genes a estudiar.

Partiendo de los árboles genealógicos A y B de la figura 13.9, se analiza el ligamiento entre la NF1 y un locus marcador RFLP con 2 alelos (1 y 2).

En el árbol genealógico A, la madre padece la enfermedad y es heterocigótica para el locus marcador (1/2) así que no se puede saber si el gen de la NF1 segrega junto al alelo 1 o al 2.



**Fig. 13.9.** Familia A con marcadores RFLP 1 y 2 no informativos. Familia B, el estudio molecular del abuelo afectado permite reconocer fase de acoplamiento entre el gen D de la NF1 y el alelo 1 del RFLP estudiado.

El estudio del padre no es informativo tampoco pues el trasmite a sus hijos el gen sano de la NF1 y el alelo 1 del marcador porque es homocigótico para este.

Partiendo de estos datos se puede inferir que cada hijo heredó de la madre el gen de la NF1 y también el alelo 2 marcador, y la hija sana recibe de la madre el gen recesivo y el alelo 1.

En dependencia de la fase en que se encuentra el gen de la NF1 y los alelos del locus marcador, los 3 hijos pueden ser recombinantes o no recombinantes.

¿Qué es lo correcto?

Como no se puede llegar a una conclusión por los datos que se observan, se deben calcular las probabilidades de los 2 resultados posibles.

Se puede asumir que  $\theta = 0$ , para esta familia en ausencia de conocimiento de los genotipos de la generación de los abuelos, si esto es correcto, el genotipo fase es D2 y d1, es decir, solo 2 tipos de gametos se deben esperar. Cada hijo tiene solo una probabilidad de 0,5 ( $1/2$ ) de recibir cada combinación ya que el ligamiento que se propone es completo. Como fueron 3 hijos los descendientes de esta familia, la probabilidad de que todos tengan esta combinación es  $(1/2)^3 = 1/8$ .

Pero de igual forma, podría ser que la fase en que se encuentren ambos *loci*, con respecto a la mutación de la NF1, sea D1 y d2, lo que podría indicar que los hijos son recombinantes y si  $\theta = 0$ , la probabilidad combinada para entrecruzamiento es 0,5 ( $1/2$ ) (probabilidad de recibir cualquiera de las combinaciones y  $1/8$  número de hijos recombinantes);  $1/2 \times 1/8 = 1/16$ .

Por otro lado se puede analizar que no hay ligamiento entre el locus de la NF1 y locus 1/2 de forma tal, que las combinaciones meióticas puedan ser 4 (D1, D2, d1 y d2). La probabilidad de que los 3 hijos observados es  $(1/4)^3 = 1/64$

entonces la probabilidad relativa de este árbol genealógico es  $1/16:1/64 = 4:1$  a favor del ligamiento, la  $Z$  es el logaritmo base 10 de 4 o 0,602, se requieren al menos 5 familias, con resultados equivalentes para llegar a una conclusión definitiva considerando  $\theta = 0$ , pero mediante programas de computación desarrollados se puede establecer el *lod score* para diferentes valores de  $\theta$ .

La familia B (Fig.13.9), es similar a la anterior solo que se conoce el genotipo del abuelo materno y esto permite establecer la fase en que se ubican los *loci* en el cromosoma.

En esta familia queda claro que el gen de la NF1 está en acoplamiento con el alelo 1 del locus marcador (si se asume que en la meiosis del abuelo materno no haya existido entrecruzamiento, aunque esto es una inferencia sin certeza).

Si la fase de la madre es D1 y la del padre d1, los 3 hijos observados son no recombinantes, y al comparar las probabilidades de que exista o no ligamiento, se simplifica pues no se tiene que calcular la fase opuesta. Así, la probabilidad de que los genotipos de los hijos sean D1 o d1 es de  $1/2$  y si son 3 hijos es  $(1/2)^3 = 1/8$  y no  $1/16$  como cuando se tenía en cuenta ambas fases de ubicación de los genes por no saber la fase en que se encontraban los genes.

Al igual que con el árbol genealógico A, si no hay ligamiento la probabilidad de que los hijos tengan cualquier combinación de ambos *loci* es  $(1/4)^3 = 1/64$  y la probabilidad relativa es  $(Z) 1/8:1/64$  que da 8:1 (en lugar de 4:1) por lo que la probabilidad del ligamiento entre ambos *loci* es mayor, pues el logaritmo de 8 es 0,903, este valor es más informativo a favor de que exista ligamiento entre ambos *loci*, lo que demuestra que para el cálculo de la probabilidad de ligamiento entre 2 *loci* génicos, es muy importante conocer la fase (acoplamiento o repulsión) en que se encuentren los 2 genes pues permite que el resultado del cálculo a favor o no de ligamiento, sea más seguro.

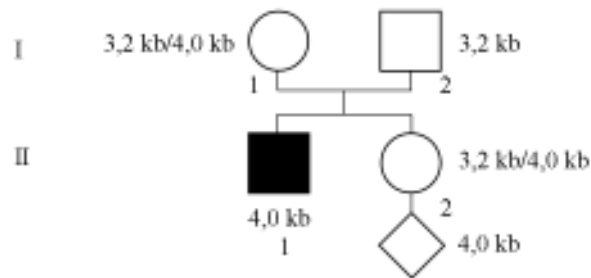
La fase debe ser establecida en cada familia por separado y la sumatoria de todas las  $Z$  encontradas en cada familia, permite establecer el estimado de probabilidad de ligamiento.

## Utilidad médica de las técnicas de biología molecular para detección prenatal de una mutación por análisis de ligamiento

En los estudios de ligamiento con el uso de marcadores de ADN, la frecuencia de recombinación entre el gen que causa la enfermedad y el marcador polimórfico es muy importante, más aun, que la informatividad de la familia a estudiar y la fase en que se encuentren el gen y el marcador, porque si se tiene una frecuencia de recombinación entre ambos de 5 %, significa un 5 % de error en la predicción de si el futuro hijo será o no afectado en un diagnóstico prenatal.

Por ejemplo en el caso de la distrofia muscular ubicada en el cromosoma X, se pueden hacer estudios de ligamiento con un marcador polimórfico que se encuentra a 5 unidades de recombinación del gen que causa la enfermedad. Si el gen que produce la distrofia muscular se encuentra ligado a un marcador polimórfico de 4,0 Kb en acoplamiento, este conocimiento permite realizar el estudio prenatal para una mujer portadora de la enfermedad y así conocer si el feto será o no afectado.

En el árbol genealógico de la figura 13.10, el marcador polimórfico de 4,0 kb esta ligado en acoplamiento al gen de distrofia muscular con una frecuencia de recombinación de 5 %. La abuela materna (I-1) del feto estudiado tiene un genotipo de 3,2 kb/4,0 kb, tiene 2 hijos un varón (II-1) afectado que tiene el marcador polimórfico de 4,0 kb, lo que indica que la abuela materna (I-1) tiene ligado el gen de distrofia muscular al marcador polimórfico de 4 kb, la hija (II-2) de esta mujer (I-1) es portadora como su madre 3,2/4,0 y en el diagnóstico prenatal, el feto tiene el marcador 4,0 kb. Esto indica que tiene un 95 % de probabilidad de ser afectado y un 5 % de no ser pues puede existir probabilidad de entrecruzamiento entre los cromosomas homólogos de la madre.

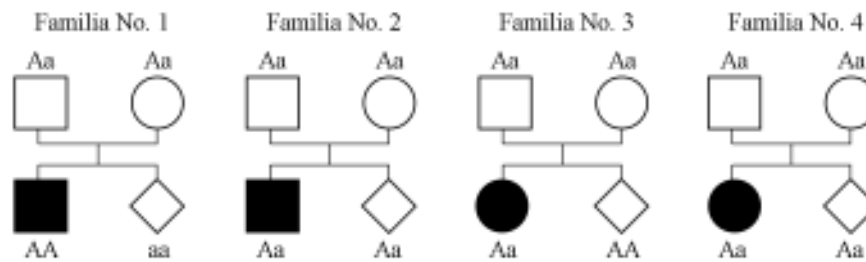


**Fig. 13.10.** Fase de acoplamiento entre el marcador de ADN de 4,0 Kb y el gen de la distrofia muscular Duchenne.

La  $\beta$  talasemia, enfermedad autosómica recesiva muy frecuente en diferentes países del mundo se puede diagnosticar por el estado de ligamiento entre el gen y un locus polimórfico marcador pero para eso se requiere que las familias indicadas sean informativas y se conozca la fase de posición del gen y el marcador polimórfico; en las 4 familias que aparecen en la figura 13.11 se muestra la importancia de estas 2 condiciones para poder realizar un diagnóstico de certeza.

La familia No.1 es informativa pues según el genotipo del hijo afectado el gen de la  $\beta$  talasemia segrega junto a la variante A del marcador genético. En esta familia se conoce la fase de ligamiento entre el gen afectado y la variante del marcador, se puede decir que el feto no será afectado pues presenta las variantes recesivas que son el marcador aa.

La familia No. 2 no es informativa pues el gen de la  $\beta$  talasemia podría estar unido al marcador A o al marcador a, en cualquiera de los padres, por lo que el feto puede ser afectado o portador.



**Fig. 13.11.** Segregación de los alelos A y a y la condición de ð talasemia, representadas por los símbolos en negro.

La familia No. 3, tiene el gen ð talasemia ligado en un padre a la variante polimórfica A y en el otro a la variante a, o viceversa. El caso es que aunque no se conoce la fase en sí, es informativa pues el feto estudiado AA puede ser sano o portador, pero no enfermo.

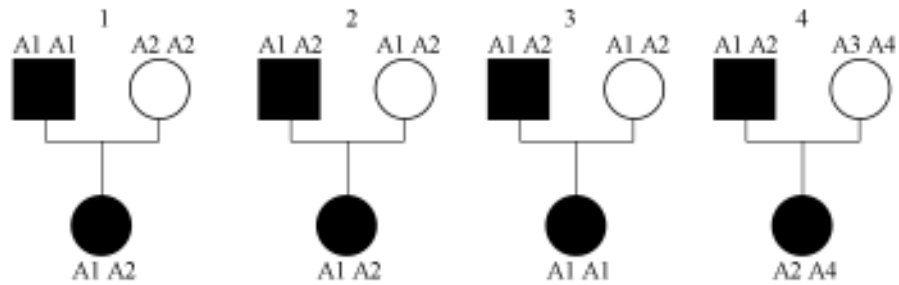
La familia No. 4, no es informativa pues su padre tiene el gen afectado ligado a la variante A del marcador y el otro a la variante a; la hija enferma recibió de los padres la variante A y la variante a, que tenían ligado al gen afectado pero en el feto como es heterocigótico como su hermana, no se puede definir si será afectado o portador.

En la figura 13.12 se presenta otra situación, pero esta vez utilizando un marcador que ofrece más oportunidades de diferenciar genotípicamente a los miembros de la familia.

Considere una enfermedad autosómica dominante de comienzo en la infancia tardía y que es lentamente progresiva en el adulto joven, además se caracteriza por causar discapacidad motora en el individuo adulto. La mutación que expresa la enfermedad se encuentra en ligamiento con un locus polimórfico denominado A que tiene 4 alelos.

En las familias de la figura 13.12 se señalan a los afectados con los símbolos en negro y los genotipos con los números de los alelos. Solo las familias 3 y 4 resultan informativas (ver leyenda de la figura 13.12 lo que sugiere que se puede utilizar la información para un posible diagnóstico fetal en caso de que esas 2 parejas decidan un nuevo descendiente).

Estos tipos de estudios de ligamiento con un marcador molecular son un método indirecto que se utiliza en el humano, en general, con propósitos de estudios prenatales sobre todo cuando no existe posibilidad de aplicar un método molecular directo ( se dan detalles en el capítulo 12). También se utiliza cuando se quiere conocer si un individuo, con 50 % de probabilidad de haber recibido la mutación de uno de sus padres afectado por una enfermedad mendeliana de inicio tardío, ha heredado la mutación aun en ausencia de síntomas de la enfermedad en el momento del estudio, o cuando se quiere identificar la condición de heterocigótico para una mutación recesiva.



**Fig. 13.12.** 1) Meiosis no informativa no pueden distinguirse los cromosomas marcadores del padre que tiene la mutación. 2) Meiosis no informativa el niño pudo heredar cualquiera de los cromosomas de ambos padres. 3) Meiosis informativa y no recombinante, el niño heredó el A1 con el gen mutante del padre. 4) Esta meiosis es informativa y recombinante ya que el niño heredó el alelo A2 por recombinación en la meiosis paterna y se distingue porque los alelos maternos son A3 y A4.

## Resumen

A medida que se avanzó en la investigación sobre el análisis de la segregación independiente de la segunda Ley de Mendel, se fue descubriendo que no siempre esto se cumplía, ya que la vecindad entre los *loci* localizados en un mismo cromosoma, constituye un fenómeno a tener en cuenta.

El concepto de ligamiento define la relación que existe entre *loci* ubicados en el mismo cromosoma, esta relación está basada en la distancia física entre los genes que se ubican en un mismo cromosoma y por el análisis genético del fenómeno de recombinación que ocurre en la profase de la meiosis I.

Partiendo de estos conceptos generales en esta sección se analizan diferentes conceptos como:

*Ligamiento completo:* cuando 2 *loci* se encuentran ubicados en un mismo cromosoma a una distancia tan pequeña que se anula el entrecruzamiento entre estos, segregando por regla general, en bloque hacia el mismo gameto

*Ligamiento incompleto:* cuando 2 *loci* se encuentran ubicados en el mismo cromosoma a una distancia intermedia que permite entrecruzamiento, pero limitado, entre estos por lo que no se cumplirán las proporciones mendelianas de los cruces prueba.

*Loci o genes no ligados:* aquellos que pueden o no ubicarse en el mismo cromosoma pero la distancia entre ambos es tan grande que el entrecruzamiento ocurre de forma libre y cumplen las proporciones mendelianas en los cruces prueba.

*Cruce prueba:* cruzamiento que se realiza entre un padre heterocigótico para todos los genes involucrados en el cruce y otro padre homocigótico para los genes estudiados.

*Frecuencia de recombinación:* cálculo de la proporción de hijos con combinación recombinantes respecto al total de hijos del cruce, se expresa en proporción o porcentaje y define la distancia aproximada entre los genes ligados. Su valor va desde 0 (cuando entre los genes existe ligamiento completo) hasta 0,5 (cuando entre los genes no existe ligamiento y segregan cumpliendo la segunda Ley de Mendel); cuando los valores de la frecuencia de recombinación son mayores de 0 y menores de 50 % entre los genes, existe ligamiento incompleto.

*Lod score:* medida aproximada de ligamiento entre 2 genes ubicados en cromosomas del hombre, este parámetro indica la probabilidad máxima de que exista ligamiento entre 2 genes en el hombre.

*Marcadores de ADN:* secuencias de nucleótidos con diferentes características que por su variabilidad en el genoma humano y entre las diferentes personas permite que se usen como marcadores para establecer relaciones de ligamiento entre estas secuencias y genes humanos de interés médico, sobre todo para potenciar y limitar los riesgos en la aplicación del asesoramiento genético y diagnóstico prenatal que se tratan en detalles en el capítulo 18.

## Bibliografía

- Adrian, M., Owen, R.D., R.S. Edgar (1974): *Genética General*. 3ra. Ed. Barcelona: Ediciones Omega S.A., 1974.
- Motulsky, V. (1979): *Human Genetics. Problems and Approaches*. New York: Springer -Verlag.
- Nussbaum, R. L., Mc Irnesn, R.R., H.F. Willard (2008): *Thompson & Thompson: genética en medicina* 7ma. ed. Elsevier Masson. Mexico.
- Strachan, T., A.P. Read (2006): *Genética Humana* 3ra. ed. Mc Graw Hill. Mexico.
- Strikberger, M.W. (1968): *Genetics*. La Habana Instituto del Libro., Edición Revolucionaria.
- Weaver, R.F., P.W. Hedrick (1991): *Basic G.E.N.E.T.I.C.S* Brown Publishers.



## Capítulo 14 **MARCADORES GENÉTICOS**

*Araceli Lantigua Cruz*

Los marcadores genéticos se utilizan como instrumentos de investigación, tanto para análisis de ligamiento, como para el estudio de los genes en las poblaciones humanas y al propio tiempo sus características genéticas se amplían con los conocimientos que aportan estas investigaciones.

Conocer la frecuencia de marcadores genéticos específicos en las poblaciones permite por una parte, el incremento de su uso con fines investigativos de diferentes tipos entre los que se encuentran intereses antropológicos, forenses y médicos y, por otra parte, conocer su ubicación cromosómica específica potencia su uso con objetivos de cartografía o “mapeo” de otros genes que pudieran ser vecinos, muy cercanos o muy lejanos.

Por esta razón, determinar el orden en secuencia de este capítulo ha sido difícil y se pide al lector que se remita a los capítulos anteriores y posteriores para comprender mejor el significado de conceptos de uso obligatorio en el abordaje del tema, como haplotipos y polimorfismos genéticos o sobre algunas técnicas moleculares que se explican en el capítulo 12.

La genética y la herencia de los principales marcadores genéticos será el objeto de este capítulo.

### **Definición**

En la actualidad existen métodos de estudios citogenéticos, moleculares, bioquímicos e inmunológicos, que ofrecen la oportunidad de reconocer la diversidad genética, tanto en el patrón de tinción de los cromosomas, como ya se describió en el capítulo 6, en las proteínas, como en la propia estructura del

ADN. A esto hay que añadir que cada nuevo cigoto puede contener más de 100 cambios en pares de bases que no estaban en los genomas haploides recibidos por el óvulo ni por el espermatozoide de sus progenitores y que no se produce en secuencias codificantes sino en secuencias extragénicas o en regiones no codificantes del ADN de sus cromosomas. Los marcadores genéticos a nivel de proteínas o del ADN, son variaciones, rasgos que diferencian a las personas y son el resultado de mutaciones que se expresan como fenotipos de fácil identificación los cuales no cambian ni con la edad ni con el sexo. Presentan un patrón simple de herencia y son de relativa frecuencia en las poblaciones.

### Sistemas de grupos sanguíneos como marcadores genéticos

Los sistemas de grupos sanguíneos se han considerado marcadores genéticos por excelencia. Existe una gran variabilidad y heterogeneidad en los más de 30 sistemas de grupos sanguíneos que se han ido incorporando a lo largo de la historia de la genética humana, con la finalidad de conocer la relación de vecindad entre el marcador en cuestión y una enfermedad genética u otro marcador conocido.

Entre estos se encuentra el sistema de grupos sanguíneos ABO, descubierto por Landsteiner en 1900 y que abrió nuevos conocimientos en el uso de las transfusiones de sangre. En el año 1924 se descubrió la herencia mendeliana del sistema ABO, y desde entonces la fácil identificación de sus fenotipos por técnicas inmunológicas y la fácil interpretación de sus genotipos a partir de sus fenotipos y progenitores, le han conferido la preferencia histórica como marcadores genéticos.









Por medio del estudio genético de este sistema se desarrollaron los conceptos de alelos múltiples y de codominancia entre dos alelos.

En la actualidad el concepto de alelos múltiples se extiende a la heterogeneidad genética alélica y el concepto de codominancia se refiere a la relación que existe entre dos alelos en cuanto a su expresión cuando ambos forman parte del genotipo, ya que se expresan simultáneamente en el fenotipo, como lo hacen, cuando están separados. Depende en gran medida de la profundidad del estudio del fenotipo.

El fenotipo del sistema de grupos sanguíneos ABO se determina por una simple reacción antígeno-anticuerpo.

Los antígenos ABO se encuentran en la membrana de los hematíes y los anticuerpos en el plasma sanguíneo, de modo que los anticuerpos del tipo de las inmunoglobulinas M (IgM) que se generan por el sistema inmunológico y, que en este caso ocurre de forma natural, no atacan (reacción antígeno-anticuerpo) a sus propios antígenos sino a los que el organismo no posee como respuesta de defensa que caracteriza al sistema inmunológico del organismo.

Por esto, al clasificar en una gota de sangre los fenotipos ABO con los anticuerpos anti A y anti B se identifican según se puede observar en la figura 14.1.

Anti A	Anti B	Fenotipos o antígenos	Genotipos	Alelos	Locus
		A	AA AO	A, dominante sobre O	9q34
		B	BB BO	B, dominante sobre O	
		AB	AB	AB codominantes	
		O	OO	O recesivo	

**Fig. 14.1.** Detección de los fenotipos del sistema de grupos sanguíneos ABO, genotipos posibles, alelos y locus.

Se reconocen cuatro fenotipos y tres alelos A, B y O. Los alelos A y B tienen relación de dominancia completa sobre el alelo O, pero cuando los alelos A y B están juntos en el genotipo su relación de expresión es de codominancia. Además, el grupo sanguíneo O solo se expresa en los individuos homocigóticos para este alelo como un carácter recesivo.

Es importante señalar que el fenotipo A por sus características inmunológicas se clasifica en dos subgrupos denominados A1 y A2, los cuales a su vez tienen dos alelos denominados A1 y A2 y que incrementan el número de alelos para el locus ABO a cuatro, el fenotipo a 5 y los genotipos a 8, como se observa en la tabla 14.1.

**Tabla 14.1.** Fenotipos, genotipos y relaciones de dominancia entre los alelos A1, A2, B y O

Fenotipos	Genotipos	Relación de dominancia
A1	A1A1, A1A2, A1O	El alelo A1 es dominante sobre los alelos A2 y O
A2	A2A2, A2O	El alelo A2 es dominante sobre el alelo O
B	BB, BO	El alelo B es dominante sobre el alelo O
A1B	A1B	Ambos alelos se expresan en el fenotipo
A2B	A2B	Ambos alelos se expresan en el fenotipo
O	OO	Solo se expresa como homocigótico recesivo

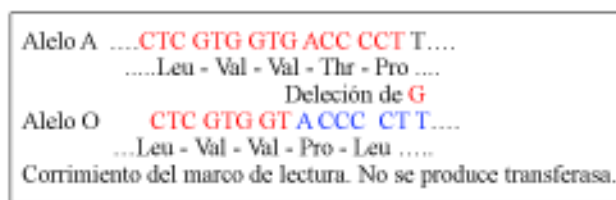
La presencia de cuatro alelos amplía las posibilidades del sistema ABO como marcador genético, sin embargo, generalmente se utiliza la información relativa a los alelos A, B y O, para análisis poblacionales (ver capítulo 15) y para la explicación de la vía de síntesis de estos antígenos, aspecto este de gran importancia en la comprensión de la interrelación entre genes y que se expone a continuación.

### Vía de síntesis del sistema ABO

El descubrimiento de las bases bioquímicas de los antígenos del sistema ABO se produjo en el año 1968 y a partir de entonces se emplea la denominación ABH para referirse a ellos, ver más adelante detalles. Estos antígenos son complejos de glicoesfingolípidos que se encuentran formando parte de la membrana del glóbulo rojo. Esta estructura molecular tiene un núcleo inicial, al cual se añaden moléculas de distintos azúcares y, finalmente, los antígenos que caracterizan a este sistema la confiere el azúcar terminal. Las enzimas que enlazan estos azúcares terminales son glicosiltransferasas. Para la formación de los antígenos del sistema ABO existe otro *locus* al que se le denomina H.

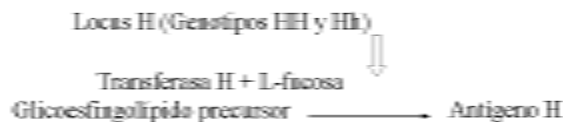
Este *locus* H tiene dos alelos conocidos como H y h por su relación de dominancia completa de uno respecto al otro.

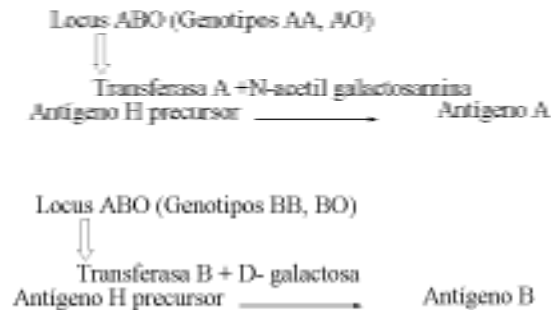
El alelo H produce la transferasa H que añade al glicoesfingolípidio, precursor de la membrana del hematíe, una molécula de L-fucosa, y le confiere al glóbulo rojo especificidad antigénica H. La figura 14.2 muestra esquemas moleculares de la vía de síntesis que se resume a continuación.



**Fig. 14. 2.** La delección de la guanina en el tercer triplete, provoca un corrimiento del marco de lectura y la proteína codificada no tiene funciones como transferasa.

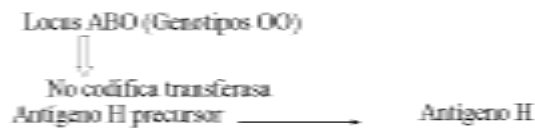
Este antígeno H resulta ser un precursor para las glicosiltransferasas A y B que son codificadas por los alelos A y B y que producen los antígenos A y B, respectivamente.





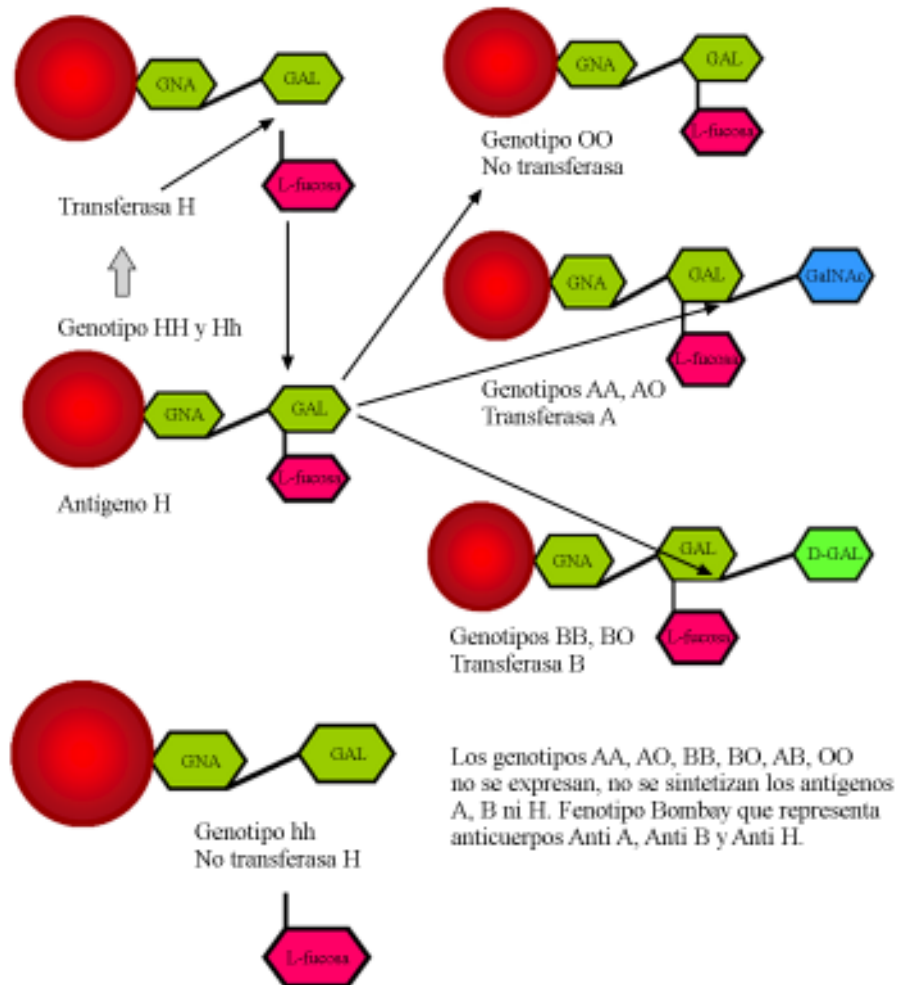
El *locus* ABO tiene 7 exones codificantes, los alelos que codifican las transferasas A y B difieren mínimamente en su secuencia de aminoácidos. El alelo A codifica la proteína alfa 1-3-N-acetilgalactosamina transferasa y el alelo B la proteína alfa 1-3-galactosil transferasa. Sin embargo el alelo O, aunque también es idéntico en su secuencia a los alelos A y B, presenta una delección de guanina cerca del extremo terminal del último exón que corresponde con la región aminoterminal. Esta delección se expresa por un corrimiento del marco de lectura determinando una proteína completamente diferente y no funcional como transferasa, por lo que una simple delección de una base nitrogenada provoca la presencia del alelo O en el locus ABO, como se ilustra en la figura 14.3.

La ausencia de transferasa funcional por el homocigótico OO se muestra en la vía de síntesis por la no modificación del antígeno H que queda en la membrana de los hematíes de las personas con este genotipo. Por este motivo, el sistema también es nombrado ABH. Las personas con fenotipo O presentan en el plasma de su sangre anticuerpos anti A y anti B pero no anti H. Se puede ver más adelante la importancia del uso de anti H en la hemoaglutinación con el propósito de conocer los fenotipos del sistema ABO.

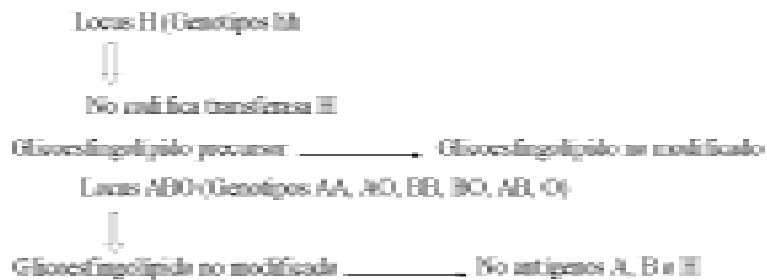


## Fenotipo Bombay

Las personas que tengan el genotipo *hh* no producen antígeno H, ya que no codifican transferasa H (fucosil transferasa 1) que une una molécula de L-fucosa al azúcar terminal del glicoesfingolípido precursor (Ver Fig. 14. 3) y, por tanto, aunque tengan en su fenotipo cualquiera de las combinaciones genotípicas que contengan a los alelos A y B, estos no se logran expresar aunque tienen la peculiaridad de que si la pareja de una persona con genotipo *hh* tuviera genotipo HH, sus hijos serían todos heterocigóticos *Hh* y entonces podrían expresar los alelos A o B según fuera su genotipo para el sistema de ABO.



**Fig. 14.3.** Esquema de la vía de síntesis de los antígenos ABH que expresan los grupos A, B y O. Siempre que se expresen los genotipos HH y Hh que codifican la enzima transferasa H, que une una molécula de L-fucosa al glicoesfingolípidos precursor transformándolo en antígeno H. El genotipo hh no permite la formación del antígeno H y los genotipos del locus ABO no se expresan al no poder formarse los antígenos A, B en el caso de los genotipos AA, AO, BB, BO y AB y no estar presente el antígeno H para el genotipo OO.



El fenotipo resultante de individuos con genotipo *hh* se conoce como fenotipo Bombay ya que fue en ese puerto del estado de Maharashtra, donde se describió por primera vez por Bhende y cols, en el año 1952, en una familia que se caracterizaba por no aglutinar sus eritrocitos. En la actualidad se conoce que en esa región de la India, la frecuencia del fenotipo Bombay y, por tanto, de individuos con genotipo *hh* es de 1 en 13 000 habitantes.

El genotipo *hh* impide la expresión de los alelos A y B del sistema de grupo sanguíneo ABO. Además, las personas con el genotipo *hh* no presentan los antígenos A, B o H por lo que si para la tipificación fenotípica, no se usa el anticuerpo anti H, los individuos con este raro fenotipo pueden quedar mal clasificados como falsos fenotipos “O”.

## Sistema Rh

Desde el punto de vista genético el locus Rh, es bastante complejo y su análisis no se incluye en los objetivos de este capítulo, sin embargo, hay un anticuerpo anti Rh que es capaz de detectar solo la presencia o ausencia del antígeno de la membrana del hematíe, y no las variaciones bioquímicas del antígeno. Por lo tanto, a los efectos de este ejemplo, para el locus Rh solo se tienen dos alelos definidos por las letras D y d. El alelo D, dominante sobre el alelo d. En la figura 14.4 se resume la herencia de este sistema.

La reacción antígeno-anticuerpo del sistema Rh ha permitido identificar dos subgrupos poblacionales: los individuos que presentan el antígeno Rh y que se clasifican como Rh +, y aquellos que no presentan el antígeno y que se clasifican como Rh-.

A diferencia del sistema ABO, los anticuerpos Rh, que son inmunoglobulinas del tipo G (IgG) solamente se producen cuando el individuo con genotipo dd y Rh- se pone en contacto con sangre que presenta el antígeno Rh o sea fenotipo Rh positivo.

En el cuadro 14.1 se ofrece explicación adicional sobre el fenómeno de incompatibilidad materno-fetal y el sistema Rh.

## Sistema MN

Este es un sistema de grupos sanguíneos de herencia muy sencilla con dos alelos y tres fenotipos.

El fenotipo MN se presenta porque los alelos M y N son codominantes, o sea para su detección se utilizan los anticuerpos M y N.

Una generalización de las características genéticas del sistema de grupos sanguíneos MN se aprecia en la figura 14.5.



La tabla 14.2 resume las características genéticas de 16 sistemas de grupos sanguíneos de herencia mendeliana que tienen una localización física en cromosomas específicos.

**Cuadro 14.1** Enfermedad hemolítica del recién nacido (EHRN)

La enfermedad hemolítica del recién nacido (EHRN), es un fenómeno que se produce en recién nacidos hijos de mujeres que presentan Rh -. Las mujeres con fenotipo Rh - tienen un genotipo homocigótico para el alelo *d*, y no presentan el antígeno Rh en la membrana de sus hematíes. Si su organismo no se ha puesto en contacto con sangre Rh + por vías como: transfusiones de donantes Rh+, interrupciones de embarazos, su sistema inmune produce anticuerpos anti Rh. En ese caso la mujer llega al primer embarazo sin anticuerpos anti Rh. Si su pareja presenta fenotipo Rh+, con genotipo homocigótico para el alelo D (D/D), el feto habrá heredado el alelo *d* de la madre y siempre uno de los alelos *D* del padre y por tanto el fenotipo fetal será Rh+. Al torrente sanguíneo de la madre pasarán eritrocitos fetales y entonces el sistema inmunológico materno, el cual hasta ese momento no se había puesto en contacto con antígenos Rh, comienza a formar rápidamente anticuerpos anti Rh. Estos anticuerpos son inmunoglobulinas del tipo IgG y pueden, a su vez, pasar por la vía de la placenta a la circulación fetal y hemolizar a los eritrocitos fetales que se encuentran en formación y causar la enfermedad hemolítica del recién nacido, de graves consecuencias, si no se trata.

Si la pareja Rh+, tiene genotipo heterocigótico D/d, entonces, para cada gestación el feto podría tener 50 % de probabilidad de heredar ambos alelos *d* de madre y padre y expresar fenotipo Rh - como el de la madre, y en ese caso la madre no queda inmunizada para producir anti Rh y para cada embarazo tiene igual probabilidad de tener hijos Rh -, por lo que podría tener varios hijos sin desarrollar la EHRN, todo depende del azar.

Este grave conflicto inmunológico se puede minimizar administrando a la mujer Rh -, no expuesta previamente al antígeno Rh, una dosis de inmunoglobulina anti Rh entre las semanas 28 y 32 de la gestación y otra después del parto, de modo que al pasar al torrente de la circulación materna, células fetales Rh+, estas serán atrapadas y eliminadas, por los anticuerpos anti Rh, previamente suministrados a la madre y sin sensibilizar al sistema inmunológico materno, lo que constituye una medida preventiva que puede eliminar las consecuencias de la EHRN.

Anti-Rh	Fenotipos	Genotipos	Alelos	Locus
	Rh +	DD Dd	D y d	1p34-36
	Rh -	dd		

**Fig. 14.4.** Detección de los fenotipos Rh, genotipos posibles, alelos y locus.



**Tabla 14.2.** Loci y localización cromosómica de 16 sistemas de grupos sanguíneos

Nombre	Locus	Localización cromosómica
ABO	ABO	9q34.2
MN	MN	4q28.2-q31.1
Ss	Ss	4q28-q31
P	P1	22q11.2-qter
Rh	RH	1p36.11
Lutheran	LU	19q13.2
Kell	KEL	7q34
Lewis	LE	19p13.3
Duffy	FY	1q23.2
Kidd	JK	18q12.3
Diego	DI	17q21.31
Yt	YT	7q22
Xg	XG	Xp22.33
Scianna	SC	1p34.2
Dombrock	DO	12p12.3
Colton	CO	7p14

### Cuadro 14.1 Enfermedad hemolítica del recién nacido (EHRN) Genética del sistema de histocompatibilidad mayor

El complejo de histocompatibilidad mayor MHC (del inglés, *major histocompatibility complex*) está compuesto por un gran grupo de *loci* o genes muy ligados, localizados en el brazo largo del cromosoma 6p. Este sistema está muy relacionado con el rechazo que el organismo hace a injertos de tejidos.

El sistema HLA está formado por antígenos genéticamente determinados, presentes en las membranas de los leucocitos de la sangre y en la mayoría de las células nucleadas del cuerpo.

Fue descubierto en investigaciones relacionadas con la aceptación del organismo al trasplante de órganos, particularmente, trasplantes renales. Tiene en cuenta como antecedentes la historia de las transfusiones y el sistema de grupos sanguíneos ABO.

En estas investigaciones se encontró una gran variedad de tipos de antígenos al usar los anticuerpos que producen mujeres multíparas contra sus fetos durante la gestación. La identificación de su diversidad alélica se basa en el estudio sérico inmunológico, pero actualmente, el sistema HLA está casi completamente caracterizado a nivel molecular, lo que facilita la caracterización del genotipo y de sus haplotipos.

Sobre las bases de sus características estructurales y funcionales, estos genes se agrupan en tres clases denominadas: clase I; clase II; clase III.

Las clases I y II corresponden al sistema HLA. Los alelos se designan por sistema numérico (HLA-A1; HLA-A2; HLA-B5; HLA-DR3; HLA-DR4; etc).

La clase II se encuentra más cerca del centrómero y en la clase I, sus *loci* están hacia el telómero y en el centro de ambas clases I y II se encuentran los *loci* de la clase III. Tanto los antígenos de la clase I como de la clase II son constitutivos de la membrana celular de linfocitos B, macrófagos y linfocitos T y tienen un papel muy importante en el desencadenamiento de la respuesta inmunológica.

Entre los *loci* DP y DQ de la clase II se han ubicado otros tres *loci*: LMP que codifica componentes de una proteasa multifuncional (DMA y DMB) los cuales codifican la molécula procesadora de antígenos y otra que codifica para una proteína transportadora asociada (TAP) al procesamiento de antígenos.

De forma continua se descubren nuevos antígenos MHC que aumentan

**Tabla 14. 3.** Incremento de alelos de las clases I y II del sistema HLA de 1996 a 1997

<i>Loci</i>	1996	1997
HLA-A	60	83
HLA-B	125	186
HLA-C	36	42
HLA-DRB1	132	184
HLA-DRB3	5	11
HLA-DRB5	6	12
HLA-DQA1	16	18
HLA-DQB1	25	31

el número de *loci* y de los alelos de cada uno de estos, como se aprecia en la tabla 14.3.

Los *loci* ubicados en el complejo MHC de la clase III se encuentran entre las clases I y II y tienen una expansión de ADN de 1 Mb. En ese segmento de ADN hay una colección de *loci* heterogéneos que codifican componentes del sistema de complemento como las proteínas C2 y C4, el locus del gen que codifica la proteína 21 hidroxilasa, *locus* de gen que codifica para la proteína HSP70 (HSP, del inglés, *heat shock protein*) que tiene funciones en el tráfico intracelular de proteínas, *locus* del gen para proteínas TNF (del inglés, *tumor necrosis factor*) que se encuentran involucradas en el control de diversas reacciones inmunológicas, y otros *loci* que forman un grupo unido (clúster) que codifican para proteínas cuyas funciones no se encuentran aun bien determinadas.

El sistema HLA tiene la peculiaridad de formar un haplotipo, en la figura 14.5 se esquematizan las características de este.

En la clase I se encuentran los *loci* HLA-A; HLA-B; HLA-C; HLA-E y

Anti M	Anti N	Fenotipos y No.	Genotipos y No.	Alelos y locus
		M	MM	M y N Locus 4q28-31
		MN	MN	
		N	NN	
		1419	1419	

Fig. 14.5. Detección de los fenotipos MN, genotipos, alelos y locus.

HLA-G. Los dos últimos (HLA-E y HLA-G) son menos conocidos y en la clase II los *loci* HLA-DR, HLA- DQ y HLA-DP.

Cada uno de estos *loci* presentan una gran heterogeneidad alélica, por ejemplo, en el locus A se describen más de 83 alelos y se les nombra A1; A2; A23; Aw19; Aw74; etc. En el locus B hay 186 alelos descritos y en el locus C, hay por lo menos, 42 alelos conocidos, lo mismo ocurre en la clase II, en cada uno de

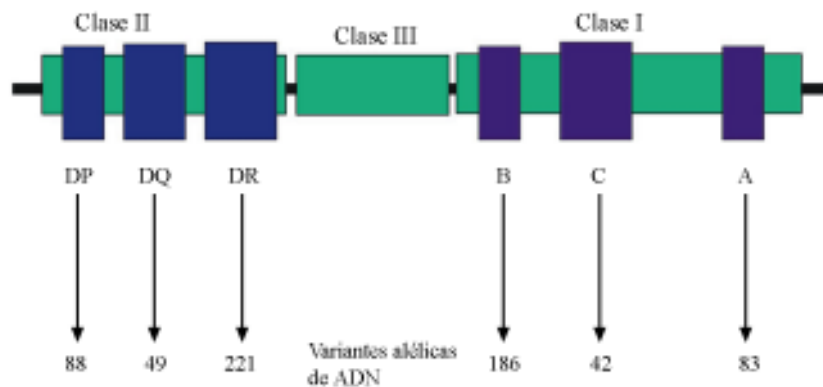


Fig. 14.6. Esquema de ubicación de las clases I, II y III del sistema MHC. Los números indicados con las flechas se refieren al número de alelos de estos *loci*, al ser detectados por estudios moleculares del ADN.

sus *loci* se describe un gran número de alelos, como se aprecia en la tabla 14.3 y se esquematiza en la figura 14.6.

Una persona puede tener para el sistema MHC, un genotipo A1 Bw57 Cw1 DR1 DQw1 DPw6 en un cromosoma y en el cromosoma homólogo A2 B7

**Tabla 14.4.** Diferentes alelos en uno de los *loci* del locus B

Genotipo	Gametos
A1 Bw57 Cw1 DR1 DQw1 DPw6	A1 Bw57 Cw1 DR1 DQw1 DPw6 50 %
A2 B7 Cw2 DR7 DQw9 DPw5	A2 B7 Cw2 DR7 DQw9 DPw5 50 %

Cw2 DR7 DQw9 DPw5, pero sus hijos heredarán uno u otro haplotipo, íntegros (Tabla 14.4).

La posibilidad de que dos personas compartan un genotipo igual es extremadamente baja, solo dos hermanos tienen la posibilidad del 25 %, de haber heredado el mismo genotipo o los mismos cromosomas de ambos padres, y también los gemelos monocigóticos.

### Marcadores moleculares del ADN humano

Además de los grupos sanguíneos y el sistema de histocompatibilidad mayor HLA como marcadores genéticos, existen los denominados polimorfismos de ADN; el término polimorfismo se trata con más detalles en el capítulo 15 de este texto y se refiere a que la frecuencia de los alelos de un *locus* se encuentra distribuida en las poblaciones, de forma tal, que resulta muy probable que dos personas seleccionadas al azar tengan alta posibilidad de ser heterocigóticos.

Los avances proporcionados por resultados del Proyecto Genoma Humano han contribuido con nuevas consideraciones sobre los marcadores genéticos identificados por cambios en la estructura secuencial del ADN humano. Este tipo de marcador genético ha sido muy efectivo para el estudio de la cartografía de genes, ya que se presentan en cada una de las 24 moléculas del ADN humano.

En la práctica de la genética médica los marcadores moleculares de ADN son de gran valor para el análisis por métodos moleculares indirectos de mutaciones que producen enfermedades específicas, con la finalidad de identificar genotipos fatales con riesgos certeros de haber heredado la mutación en estudio y poder realizar el diagnóstico prenatal de estas. Los marcadores moleculares tienen, además, la ventaja de que estudian directamente el genotipo.

- Dos tipos de polimorfismos de ADN se destacan:
- RFLP (RFL, del inglés, *restriction fragment length*): son los proporcionados por mutaciones que cambian la secuencia de reconocimiento de un sitio

de restricción (polimorfismos de sitio de restricción). Los polimorfismos de sitios de restricción producen los RFLP.

- VNTR (del inglés, *variable number of tandem repeats*): son polimorfismos de repeticiones de secuencias cortas de ADN, en tandem, que se identifican utilizando cebadores, los cuales flanquean el locus en estudio y permiten la amplificación y obtención de segmentos de ADN cuyos tamaños varían en unidades integrales específicas repetidas, y que después se identifican por procedimientos técnicos de electroforesis en gel de poliacrilamida.

### Marcadores de sitios de restricción del ADN (RFLP)

Después de la aplicación del *southern blot* se descubrió que todas las personas no tenían los sitios de corte localizados siempre en el mismo lugar en una secuencia de ADN al utilizar la misma enzima de restricción y que las secuencias de cambio se debían a la herencia de mutaciones por creación de un nuevo sitio reconocido por la enzima, o por la desaparición del que ya existía. Teniendo en cuenta los cientos de enzimas de restricción que se pueden utilizar, es sencillo comprender la gran cantidad de secuencias de ADN que se pueden obtener. Basado en la posibilidad que brinda este análisis, se le nombró RFL y como se generan alelos para cada segmento de ADN que se analiza, lo suficientemente frecuentes o polimórficos, se ha añadido la P, y se nombran RFLP. En la actualidad esta condición y el hecho de conocer su posición genómica los declara como los mejores marcadores genéticos. Tienen un patrón simple de herencia codominante.

Los RFLP se nombran de la forma siguiente: por ejemplo, en la figura 14.7, el RFLP estudiado, D14S1 significa: la D del DNA (siglas en inglés del ADN), el número que sigue indica el cromosoma, en este caso el cromosoma 14, la letra S se refiere al estudio de una simple cadena de ADN y el último número identifica el *locus*, en este ejemplo el 1.

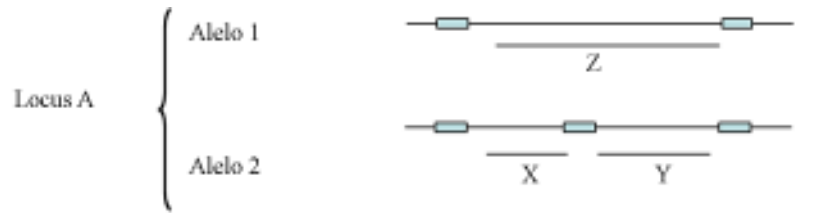
Los RFLP tienen baja informatividad, pues solo tienen dos alelos y las meiosis en los individuos del árbol genealógico que se estudie, a menudo, no son informativas.

### Marcadores de repeticiones en tándem de ADN

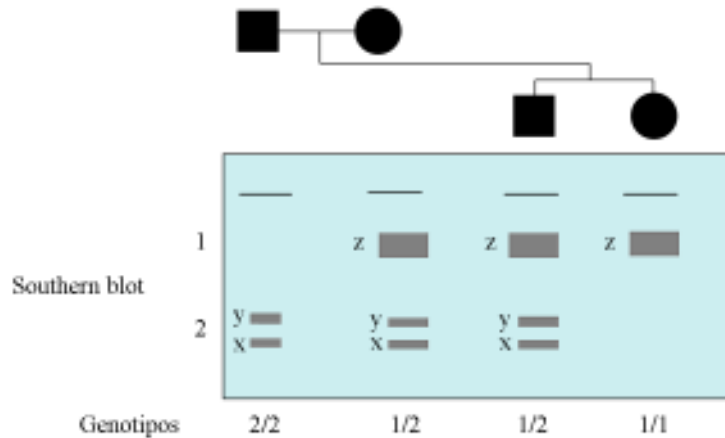
Estos marcadores de repeticiones en tándem son el resultado de inserciones o deleciones (indels) que originan un elevado número de alelos (multialélicos) a diferencia de las deleciones o inserciones que solo originan dos alelos a los cuales se les denomina simples porque la diversidad de genotipos resulta reducida.

Los indels multialélicos de repeticiones en tándem se encuentran en el ADN no codificante. Hay tres subclases de estas repeticiones en tandem:

- ADN satélite de las regiones pericentroméricas y centroméricas (ver capítulo 3).



Las muestras de ADN tratadas con enzima de restricción Eco R1 definen diferentes sitios de cortes y dos alelos:  
 Alelo 1= corresponde con el segmento Z  
 Alelo 2= corresponde con los segmentos X y Y

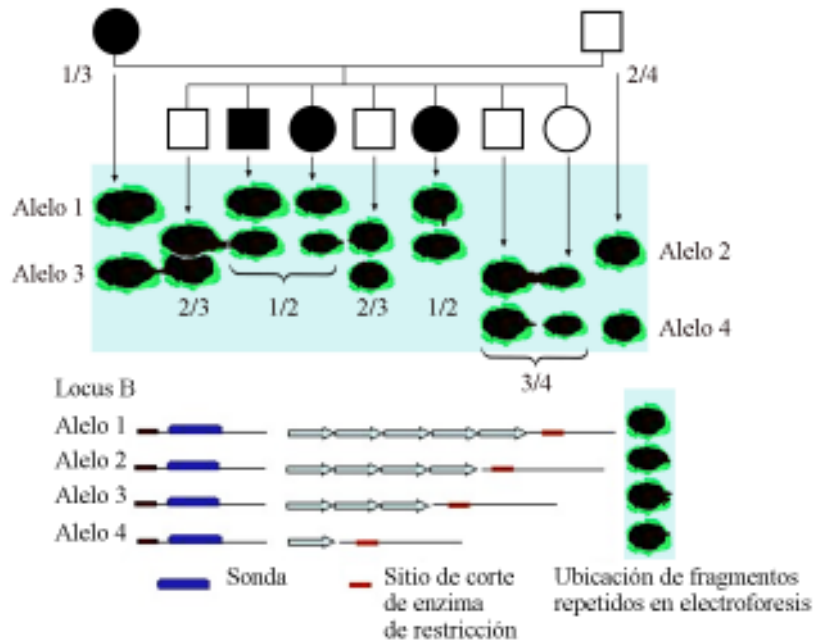


**Fig. 14.7.** Corrida electroforética de RFLP del locus D14S1. Observe que resulta fácil identificar los genotipos de los padres y hacer el análisis de segregación de los alelos paternos en los hijos.

- ADN minisatélite.
- ADN microsatélite.

Los minisatélites son segmentos de ADN denominados VNRT (del inglés, *variable number of tandem repeats*) que se agrupan en las regiones teloméricas de los cromosomas, son muy informativos por la cantidad de alelos que presentan, tienen fácil localización física, requieren de técnica de *southern blot*, ya superada por técnicas de PCR y electroforesis en gel de poliacrilamida para la identificación de las repeticiones en tándem. Su gran polimorfismo proporciona alta probabilidad de diversidad de heterocigóticos con fines de estudios indirectos de enfermedades monogénicas, como se puede apreciar en la figura 14.8.

Los ADN microsatélites también llamados polimorfismos de repeticiones en tándem cortas, o polimorfismo de repetición de secuencias simples, o sea un tipo de VNTR en el que tanto el arreglo (por lo general 100 pb) como la unidad repetida (dinucleótidos y trinucleótidos) son pequeños. Los microsatélites están



**Fig. 14. 8.** ADN minisatélite del locus B. Observe que el uso de una sonda única que identifica la región de ADN del *locus*, permite detectar 4 alelos que se diferencian por el número de repeticiones en tandem que median entre la hibridación de la sonda y el sitio de restricción identificado por la enzima de restricción específica. En el árbol genealógico se ofrecen los resultados de un estudio molecular indirecto utilizando el *locus* B que se conoce que se encuentra estrechamente ligado al *locus* con una mutación para una enfermedad monogénica autosómica dominante. Ambos padres son heterocigóticos para los alelos; 1/3 la madre, que se encuentra afectada y 2/4 el padre. El cromosoma materno con el alelo 1 es en el que se encuentra el *locus* con la mutación para la enfermedad. Los hijos que reciban el cromosoma con el alelo 1 tienen alta probabilidad de heredar la enfermedad.

dispersos o diseminados en la totalidad del genoma, son muy informativos y se identifican por PCR *multiplex* automatizado.

Además de las ventajas que ofrecen los microsatélites, están los SNP (del inglés, *single nucleotide polymorphism*) o polimorfismo de simple nucleótido. Los SNP se encuentran distribuidos a lo largo de las 24 moléculas de ADN.

Este tipo de marcador es muy utilizado en las actuales investigaciones genómicas, ocurre con gran frecuencia en el ADN y se puede tipificar con facilidad por secuenciación mediante métodos automatizados sin electroforesis, lo que hace posible analizar al mismo tiempo, enormes cantidades de muestras. El polimorfismo se origina por el cambio de un simple nucleótido aislado.

La tabla 14.5 ofrece un resumen de lo expuesto hasta aquí sobre las características de los marcadores de ADN.

Al comparar los marcadores moleculares con otros marcadores como los de grupos sanguíneos se observan diferencias notables en su utilidad, por ejemplo, para estudios de ligamiento utilizando el sistema de grupos sanguíneos se necesita sangre fresca, y antisueros, para el análisis de identificación del fenotipo, no siempre es posible deducir el genotipo por el fenotipo y se requiere de información de varias generaciones con la finalidad de identificar los genotipos para los casos de relación de dominancia completa entre los alelos. No siempre resultan suficientemente informativos y sus loci se encuentran ubicados en regiones cromosómicas específicas como se aprecia en la tabla 14.6.

**Tabla 14.5.** Tipos de marcadores moleculares y sus características genéticas y técnicas

Tipo de marcador	Características
RFLP de ADN	Ofrece dos tipos de alelos y se estudia tanto por <i>southern blot</i> como por PCR
ADN minisatélite VNTR ( <i>variable number of tandem repeats</i> ) repeticiones de 10 a 100 pb	Ofrece muchos alelos, es muy informativo. De fácil localización física. Tiende a agruparse en los extremos de los cromosomas. Se estudia por <i>Southern blot</i> y PCR
ADN microsátélites STRP ( <i>short tandem repeat polymorphisms</i> ) repeticiones di- tri-y tetranucleótidos	Ofrece muchos alelos, es muy informativo. De fácil localización física. Distribuido en la totalidad del genoma. Se estudia por PCR y <i>multiplex</i> automatizado
SNP (polimorfismo de simple nucleótido) de ADN	Es menos informativo que los microsátélites. Solo tiene dos alelos. Puede identificarse a gran escala mediante equipo automatizado y no requiere electroforesis en gel

**Tabla 14. 6.** Loci de sistemas de grupos sanguíneos y regiones cromosómicas involucradas (ver también la tabla 14. 2)

Cromosomas	p	q
1	p34.2 <i>locus</i> SC p36.11 <i>locus</i> RH	q23.2 FY
4		q28.2-q31.1 <i>locus</i> MN q28-q31 <i>locus</i> Ss
7	P14 <i>locus</i> CO	q22 <i>locus</i> YTq34 <i>locus</i> KEL
9		q34.2 <i>locus</i> ABO
12	P12.3 <i>locus</i> DO	
17		q21.31 <i>locus</i> DI
18		q12.3 <i>locus</i> JK
19	P13.3 <i>locus</i> LE	q13.2 <i>locus</i> LU
22		q11.2-ter <i>locus</i> PI
X	P22.33 <i>locus</i> XG	



En el caso del sistema HLA, aunque constituyen haplotipos de alta informatividad, solo son útiles para ubicar *loci* ligados en 6p21.3.

Sin embargo, cada uno de los marcadores estudiados en este capítulo tiene utilidades médicas, forenses y genéticas.

## Resumen

Los marcadores genéticos tienen que cumplir requisitos que permiten denominarlos entre ellos, encontrar su distribución en las poblaciones de herencia mendeliana simple y tener fácil determinación. Los sistemas de grupos sanguíneos y el sistema de histocompatibilidad mayor (MHC) tienen estas características, aunque tienen limitantes ya que para su estudio se requiere de sangre fresca y antiseros y los genotipos no siempre se pueden deducir por el fenotipo.

La vía de síntesis de los antígenos ABH es una verdadera demostración que ilustra la acción de los genes en la expresión de un carácter. Mediante las transferasas, que son proteínas determinadas por genes, se producen los antígenos que son glicoesfingolípidos. Esta vía es también una demostración de interacción entre los genes y permite comprender de mejor manera fenómenos como la penetrancia reducida de un gen.

Los marcadores de excelencia en el momento actual con fines forenses y de estudios indirectos de ligamiento son los obtenidos del ADN, en especial los minisatélites y microsatélites por su carácter polimórfico, su amplia localización cromosómica y fácil determinación genotípica directa.

## Bibliografía

- Bencomo Hernández, A., Alfonso Valdés, M.E., González Sampedro, R., Fernández Estrada, J. y A. Ballester Santovenia (1997): Frecuencia de los grupos sanguíneos A1, A2, Aint, Ael, B y O en donantes de sangre. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.*, 13:122-31.
- Nussbourn, R. L., Mc Irmesn R.R., H.F. Willard (2008): Thompson & Thompson: genética en medicina 7ma. ed. Elsevier Masson. Mexico.
- Rimon, D.L., Connor, J.M., Pyeritz, R.E., B.R. Korf (2007): Emory and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics 6 ed. New York: Churchill Livingstone Vol 1.
- Strachan, T., A.P. Read (2006): *Genética Humana* 3ra. ed Mc Graw Hill. Mexico.
- Vogel, F., V. Motulsky (1979): *Human Genetics. Problems and Approaches*. New York: Springer-Verlag.

## Capítulo 15

# LOS GENES EN LAS POBLACIONES HUMANAS

*Araceli Lantigua Cruz*

Aunque la divulgación de la secuenciación de las bases que componen al genoma humano no permite identificar diferencias biológicas entre individuos de la especie humana que justifiquen diferencias y marginaciones sociales, sí existen diferencias relacionadas con las frecuencias de alelos, que explican variaciones genéticas del desarrollo entre los individuos, de modo que *loci* que expresan el mismo carácter, pueden tener un amplio rango de diversidad en sus cualidades fenotípicas.

Así se definen las razas o grupos raciales mayores en caucásicos, negros y asiáticos, cada uno de los cuales tienen a su vez subgrupos.

Como ya se ha explicado en capítulos anteriores, las bases de las diferencias entre los alelos de un locus surgen de las mutaciones.

La selección de mutaciones favorables, en respuesta a condiciones ambientales o a la probabilidad de sobrevivir de mutaciones neutrales o beneficiosas junto con un grado de aislamiento reproductivo entre los grupos, marcan las diferencias genéticas entre las poblaciones.

A esto se añade el paso de los periodos vividos como el glacial de hace 100 000 años, que impuso grandes barreras naturales entre los grupos humanos existentes sobre la Tierra.

Con el tiempo cada grupo se subdividió en numerosas subpoblaciones a las que se les denomina grupos étnicos, con sus propias peculiaridades genéticas y ambientales.

De ahí que existan tantas diferencias entre las frecuencias de los alelos de un locus, *al comparar, desde este punto de vista las características genéticas de las poblaciones.*

Por ejemplo, el alelo que expresa el grupo sanguíneo B es común en asiáticos, pero está ausente en la población aborigen americana; la enzima alcohol deshidrogenasa que tiene tres *loci*: ADH1; ADH2; ADH3. La variante de la ADH2 es mucho más frecuente entre los japoneses (90 %) que entre los europeos (15 %).

Este capítulo está dirigido al análisis de cómo estudiar los genes en las poblaciones humanas.

## Genética poblacional

La genética poblacional se dedica al estudio matemático de la distribución de los genes y de los factores que comprometen las variaciones y fluctuaciones de sus frecuencias en las poblaciones humanas.

En genética médica tiene mucho en común con la epidemiología del estudio de factores genéticos y ambientales que determinan la frecuencia y distribución de enfermedades en las comunidades humanas.

Estas dos especialidades, la genética poblacional y la epidemiología, se fusionan en la genética epidemiológica que aunque estudia, principalmente, aquellas enfermedades en las que predomina la combinación de factores genéticos y ambientales y que generalmente presentan patrones complejos de herencia, entre los que se incluyen las enfermedades comunes del adulto. También enfoca la distribución poblacional de mutaciones simples que se expresan como enfermedades severas y raras en el hombre, contribuyendo a una mejor definición de los riesgos utilizados en el asesoramiento genético como se explica en el capítulo 18.

La genética poblacional, como la segregación en los gametos de simples mutaciones que siguen las leyes de la herencia mendeliana, se rige por una ley (Ley de Hardy-Weinberg) que se basa en la distribución de los gametos con su dotación genética en las poblaciones.

## Ley de Hardy- Weinberg

En 1908 un matemático inglés, nombrado George Hardy y el médico alemán Wilhm Weinberg formulan de forma independiente la teoría que en la actualidad se conoce como Ley de Hardy-Weinberg. Esta ley enuncia que los genotipos generados por dos o más alelos de un *locus* se distribuyen en las poblaciones en correspondencia con sus frecuencias y que, tanto las frecuencias de los alelos como las frecuencias de los genotipos generados por estos, se mantienen constantes de generación en generación. Esta constancia en dichas frecuencias, de generación en generación, se conoce como Ley de Hardy-Weinberg.

El equilibrio enunciado en la Ley de Hardy-Weinberg se mantiene siempre que las poblaciones sean lo suficientemente grandes, en las cuales los matrimo-

nios sean al azar, la tasa de mutaciones sea constante y no existan factores de selección ni de migración.

Esta ley tiene dos componentes:

El primero postula que la frecuencia de los tres genotipos generados por las combinaciones gaméticas de dos alelos A y a de un locus, se comportará en términos del binomio:  $(p + q)^2 = p^2 + 2pq + q^2$

Asumiendo que  $p = A$  y que  $q = a$  y  $p + q = 1$

Entonces  $(A + a)^2 = AA + 2Aa + aa$

El segundo componente plantea que si las frecuencias de los alelos no cambian de generación en generación tampoco cambiarán las frecuencias de sus genotipos en la población.

El primero de estos dos componentes se expresa de forma matemática en la tabla 15.1.

**Tabla 15.1.** Fundamento matemático del equilibrio postulado en la Ley de Hardy-Weinberg

Genotipos de parejas	Genotipos de la descendencia en términos de p y q	Genotipos posibles de la descendencia		
		AA	Aa	aa
AA x AA	$p^2 \times p^2 = p^4$	( $p^4$ )		
AA x Aa	$p^2 \times 2pq = 2 p^3q$	$\frac{1}{2} (2 p^3q)$	$\frac{1}{2} (2 p^3q)$	
Aa x AA	$2pq \times p^2 = 2 p^3q$	$\frac{1}{2} (2 p^3q)$	$\frac{1}{2} (2 p^3q)$	
AA x aa	$p^2 \times q^2 = p^2q^2$		( $p^2q^2$ )	
aa x AA	$q^2 \times p^2 = p^2q^2$		( $p^2q^2$ )	
Aa x Aa	$2pq \times 2pq = 4p^2p^2$	$\frac{1}{4} (4p^2q^2)$	$\frac{1}{2} (4p^2q^2)$	$\frac{1}{4} (4p^2p^2)$
Aa x aa	$2pq \times q^2 = 2pq^3$		$\frac{1}{2} (2pq^3)$	$\frac{1}{2} (2pq^3)$
Aa x Aa	$q^2 \times 2pq = 2pq^3$		$\frac{1}{2} (2pq^3)$	$\frac{1}{2} (2pq^3)$
Aa x aa	$q^2 \times p^2 = q^4$			( $q^4$ )

La suma de los posibles genotipos, en términos algebraicos por columnas de las descendencias, correspondientes a los genotipos AA, Aa y aa de la tabla 15.1 será la siguiente:

$AA = p^4 + p^3q + p^3q + p^2q^2 = p^2(p^2 + 2pq + q^2) = p^2(p + q)^2$ , pero como  $p + q = 1$  la columna de genotipos  $AA = p^2$

$Aa = p^3q + p^3q + p^2q^2 + p^2q^2 + 2p^2q^2 + pq^3 + pq^3 = 2pq(p^2 + 2pq + q^2) = 2pq(p + q)^2$  pero como  $p + q = 1$  la columna de genotipos  $Aa = 2pq$

$aa = p^2q^2 + pq^3 + pq^3 + q^4 = q^2(p^2 + 2pq + q^2) = q^2(p + q)^2$  pero como  $p + q = 1$  la columna de genotipos  $aa = q^2$

Esto demuestra que cualquiera que sea la combinación genotípica de la pareja, la segregación de dos alelos de un *locus*, en los gametos será igual a:

$$(p + q)^2 = p^2 + 2pq + q^2, \text{ siempre que se cumplan los requisitos ya mencionados.}$$

Para conocer las frecuencias de los alelos de un locus específico, así como las frecuencias de los genotipos que estos generan, es necesario realizar estudios que permitan llegar a este análisis y que se fundamentan en la interpretación matemática de la Ley de Hardy-Weinberg. El primer paso es conocer la frecuencia con la que estos alelos se expresan, por medio de la identificación del fenotipo en cuestión, el tipo de herencia y la relación de expresión que existe entre estos alelos.

### Frecuencia fenotípica

Determina el número de individuos que expresan una cualidad del fenotipo en estudio, en relación con el total de individuos de la población problema recibe el nombre de frecuencia fenotípica. Este dato se expresa, generalmente, en porcentaje.

### Frecuencia genotípica

A su vez, las veces en que aparecen cada uno de los genotipos generados por las combinaciones, dos a dos de los alelos involucrados en el *locus* que se estudia relacionado con el total de genotipos (que será igual al total de individuos contemplados en el estudio) recibe la denominación de frecuencia genotípica. Los resultados de este análisis se dan tanto en porcentaje como en proporción.

### Frecuencia génica

El término frecuencia génica se refiere al número de veces que un alelo se encuentra presente en relación con el número total de alelos de la población en estudio, para ese *locus*. Los resultados del análisis de la frecuencia génica, a diferencia de las anteriores, siempre se expresa en proporciones y la suma de la frecuencia de cada alelo estudiado para ese locus será igual a uno.

La genética poblacional tiene varios enfoques para su estudio, uno de estos es de interés médico cuando, al menos, uno de los alelos corresponde con una mutación que produce una enfermedad genética y el conocimiento, tanto de la incidencia fenotípica del defecto, como de la frecuencia génica del alelo mutado, así como de la frecuencia genotípica  $2pq$ , proporciona datos de gran importancia que tanto las autoridades del sistema de Salud, como los médicos de asistencia y en especial los genetistas clínicos, deben tener presentes para la atención preventiva del defecto.

Otro de los enfoques es de interés genético, antropológico, biológico y también médico legal. Este tipo de enfoque está relacionado con los datos que

proporcionan las frecuencias de alelos producidos por mutaciones, los cuales no generan en su expresión consecuencias médicas, sino, más bien, variaciones genéticas representadas por las cualidades alternativas de los caracteres en estudio y que contribuyen a la diferenciación fenotípica de los individuos. Los marcadores genéticos estudiados en el capítulo 14 son ejemplos de estos.

### **Frecuencias fenotípicas, genotípicas y génicas entre dos alelos con dominancia completa**

Para los cálculos de las frecuencias fenotípicas, genotípicas y génicas entre alelos con relación de dominancia completa se ha seleccionado como marcador genético, al sistema de grupo sanguíneo Rh. Para su mejor comprensión se analiza el protocolo de estudio siguiente

Población hipotética: Ciego de Ávila.

Muestra: 600 individuos de la población de la ciudad.

Marcador genético: Sistema de grupos sanguíneos Rh.

Objetivos: Calcular las frecuencias fenotípicas, genotípicas y génicas del sistema de grupos sanguíneos Rh.

Método de estudio: Pesquisa de los fenotipos Rh positivo o negativo, utilizando anti Rh en sangre fresca obtenida de los 600 individuos.

La hemoclasificación del sistema Rh permite identificar dos subgrupos poblacionales bien definidos: los individuos que presentan el antígeno Rh y que se clasifican como Rh +, y aquellos que no presentan el antígeno y que se clasifican como Rh-.

#### **Cálculo de la frecuencia fenotípica**

Frecuencia fenotípica para los individuos Rh + de este estudio:

$$450 / 600 \times 100 = 75,0 \%$$

Frecuencia fenotípica para los individuos Rh - de este estudio:

$$150 / 600 \times 100 = 25,0 \%$$

#### **Cálculo de la frecuencia genotípica**

Los fenotipos homocigóticos dominantes DD y los genotipos heterocigóticos Dd están todos contemplados entre los 450 individuos Rh+. Sin embargo, la frecuencia genotípica de los homocigóticos recesivos dd coincide con la frecuencia fenotípica de Rh negativos (Rh-). Para conocer la frecuencia de los genotipos DD y Dd, como hay relación de dominancia completa entre estos alelos, se necesita conocer las frecuencias génicas de los alelos D y d.

### Cálculo de las frecuencias génicas

Los alelos D y d, en la población que se estudia deben combinarse según el binomio cuadrado perfecto  $(p + q)^2 = p^2 + 2pq + q^2$ .

En este estudio  $p = D$  y  $q = d$  y a su vez las frecuencias de los genotipos DD y Dd, serán equivalentes a:  $p^2 + 2pq$ , según la distribución de los gametos D y d en la población.

Entonces  $q^2$  será igual a la frecuencia fenotípica y genotípica de los individuos Rh-, que representan 25 %, por lo tanto la frecuencia del alelo d puede ser determinada hallando la raíz cuadrada de la frecuencia fenotípica pero utilizando su valor en proporción (0.25).

$$q^2 = \sqrt{0,25} = q = 0,5$$

esta será la frecuencia génica del alelo d, entonces si las frecuencias de  $p + q = 1$ , la frecuencia de  $p = 1 - q$ ; y finalmente la frecuencia génica del alelo D será igual a 0,5.

Las frecuencias de los genotipos DD y Dd se pueden calcular sustituyendo los valores de  $p=D=0,5$  y los de  $q=d=0,5$  en:  $p^2 + 2pq$  siendo el valor de los homocigóticos dominantes (DD) igual a  $(0,5)^2 = 0,25$  o 25 % y los heterocigóticos (Dd) igual a  $2(pq) = 2(0,5 \times 0,5) = 0,5$  o 50 %.

### Frecuencias fenotípicas, genotípicas y génicas entre dos alelos codominantes

Para este caso se utiliza otro grupo sanguíneo. Se trata del grupo MN, del locus con igual denominación. Los antígenos presentes son también denominados M y N, y sus correspondientes anticuerpos, anti M y anti N.

Los fenotipos que se identifican por simple hemoclasificación, en este caso son tres:

M, MN y N.

Un ejemplo de esto aparece cuando se estudian en una población de 1 419 personas:

El fenotipo MN coincide con el genotipo MN ya que ambos alelos son codominantes, concepto que se trata en detalles en el capítulo 14.

La frecuencia fenotípica y genotípica coincide cuando los alelos que se estudian son codominantes (Tabla 15.2).

**Tabla 15.2.** Fenotipos M, MN y N en la población de 1 419 individuos

Fenotipos	Genotipos	No. de individuos	Frecuencias fenotípicas y genotípicas
M	MM	392	$392 / 1419 \times 100 = 27,6 \%$
MN	MN	707	$707 / 1419 \times 100 = 49,8 \%$
N	NN	320	$320 / 1419 \times 100 = 22,6 \%$
Total	1 419		100 %

Las frecuencias génicas se muestran como sigue:

Todos los genes M =  $(392 \times 2 + 707) / 1419 \times 2 = 0,53$

Todos los genes N =  $(320 \times 2 + 707) / 1419 \times 2 = 0,47$

(Se tiene en cuenta que cada individuo posee dos alelos)

Se cumple que la frecuencia génica de dos alelos en la población es igual a 1.

### Frecuencias fenotípicas, genotípicas y génicas entre alelos múltiples

El mejor ejemplo para la determinación de las frecuencias fenotípicas, genotípicas y génicas de alelos múltiples es el sistema de grupos sanguíneos ABO.

Al existir tres alelos para el locus ABO, las posibilidades de combinaciones para estos alelos en la población se extienden al trinomio:

$$(p + q + r)^2 = p^2 + 2pq + q^2 + r^2 + 2pr + 2qr$$

Si se determinan las frecuencias fenotípicas, genotípicas y génicas en una población de 180 personas y se aplica la hemoclasificación puede encontrarse una distribución como aparece en la tabla 15.3.

**Tabla 15.3.** Fenotipos y frecuencias fenotípicas para el sistema ABO

	A	B	AB	O	Total
Fenotipos	74	17	7	82	180
Frecuencias fenotípicas	41,11 %	9,44 %	3,89 %	44,89 %	
Genotipos	AA+AO	BB+BO	AB	OO	
Frecuencias genotípicas	$p^2 + 2pr$	$q^2 + 2qr$	$2pq$	$r^2$	

En este caso para obtener las frecuencias genotípicas se requiere calcular las frecuencias génicas de los alelos p, q y r.

El análisis se inicia por el cálculo de la frecuencia génica de O:



$$O = r^2 = 82 / 180 \quad r = \sqrt{82 / 180} \quad r = 0,67$$

Los individuos que tienen los grupos A y O en la población están representados por las combinaciones de los alelos p y r en el binomio.

$$\begin{array}{l}
 (p + r)^2 = \underbrace{p^2}_{\text{A}} + 2pr + \underbrace{r^2}_{\text{O}} \\
 \text{Fenotipos} \quad \quad \quad (74) \quad (82)
 \end{array}
 \qquad
 \begin{array}{l}
 p + r = \sqrt{74 / 180 + 82 / 180} \\
 p + r = 0,92 \\
 p = 1 - r \\
 p = 0,92 - 0,67 \quad p = 0,25
 \end{array}$$

Entonces si  $p + q + r = 1$

$$q = 1 - p - r \quad q = 1 - 0,25 - 0,675 \quad q = 0,080$$

Las frecuencias génicas de los alelos A, B y O en la población estudiada de 180 individuos serán:

$$O = r = 0,67 \quad A = p = 0,25 \quad B = q = 0,08$$

Las frecuencias genotípicas se exponen en la tabla 15.4.

**Tabla 15. 4.** Una vez conocida la frecuencia génica de los alelos A, B y O es posible calcular las frecuencias genotípicas

Genotipos	AA	AO	BB	BO	AB	OO
Frecuencias genotípicas	$p^2$ 6,25 %	$2pr$ 33,50 %	$q^2$ 0,64 %	$2qr$ 10,72 %	$2pq$ 4,00 %	$r^2$ 44,89 %

¿Cómo se sabe si una población mantiene sus genes para un locus específico en equilibrio Hardy- Weinberg?

Si se supone que mediante una investigación previa de 20 años, se ha conocido que la frecuencia de los alelos para el sistema de grupos sanguíneos M, N fue de 0,53 para el alelo M y de 0,47 para el alelo N, y se desea conocer si en esa población se mantienen las frecuencias génicas y genotípicas en equilibrio Hardy-Weinberg (Tabla 15.5).

Si se determinan los grupos sanguíneos M y N en una población de 2 000 sujetos, utilizando la prueba estadística chi-cuadrado ( $X^2$ ) que permita establecer si existen o no diferencias significativas entre lo esperado y lo observado, se puede conocer si realmente se mantiene el equilibrio.

**Tabla 15.5.** Número de individuos con los tres fenotipos M, MN y N esperados, calculado a partir de las frecuencias génicas de los alelos M y N y el número de fenotipos observados al aplicar la hemoclasificación para los antígenos M y N

Fenotipos	Número de individuos siendo M = p = 0,53 y N = q = 0,47	Número observado según nueva hemoclasificación
M	$P^2 \times 2\,000 = 562$	567
MN	$2pq \times 2\,000 = 996$	998
N	$q^2 \times 2\,000 = 442$	435
Total	2 000	2 000

$X^2 = S [ (O - E)^2 / E ] = 0,158$  (no significativo para un grado de libertad).

Entonces la población se mantiene en equilibrio Hardy-Weinberg para este marcador genético.

### Frecuencias y genotipos de genes ligados al cromosoma X

El cálculo en estos casos es relativamente sencillo, debido al carácter hemicigótico del sexo masculino para mutaciones no afectadas por fenómenos de selección.

Basta entonces conocer la incidencia del fenotipo en varones en los que hay solamente dos alternativas que corresponden a las frecuencias génicas de p y q. En las mujeres, como pueden ser homocigóticas dominantes o recesivas y heterocigóticas, la estimación de las frecuencias genotípicas se hará como corresponde a la distribución de estos dos alelos según  $(p + q)^2 = p^2 + 2pq + q^2$ , sustituyendo en p y q los valores de frecuencias génicas estimadas a partir de los fenotipos de los varones.

Un buen ejemplo es la frecuencia de la ceguera para el color (mutación que se expresa como daltonismo y que individualiza muy bien el carácter en hombres) en una población. Si se supone que cada 1 000 hombres, 80 sean daltónicos, la frecuencia génica de q será igual a 80 entre mil, o sea 0,08 y la de p de 0,92. Ya con las frecuencias génicas se pueden estimar las frecuencias genotípicas en las mujeres haciendo la sustitución pertinente según  $p^2 + 2pq + q^2$ .

### Factores que alteran el equilibrio de Hardy-Weinberg en una población

#### Matrimonios no al azar

Cuando en una población grande los matrimonios son al azar los alelos pueden combinarse por la segregación de estos en los gametos con igual probabilidad.

De esta forma se permite una contribución de sus frecuencias en la población de forma aleatoria. Sin embargo, aun cuando las poblaciones sean suficientemente grandes, en ocasiones existen fenómenos sociales de estratificación, según grupos raciales, que interfieren con la selección azarosa de las parejas, por ejemplo, la división entre negros y blancos.

Por otra parte, en ocasiones la selección clasificada de las parejas por su inteligencia, forma y color del cabello, la estatura, algunas características conductuales, habilidades para la música o para el deporte o buscar pareja con características de defectos similares como ceguera, sordera o bajas tallas, también interfieren en que los matrimonios no sean totalmente al azar y la distribución de los alelos en la población tampoco sea aleatoria, lo cual no contribuye a mantener el equilibrio de Hardy-Weinberg en una población.

La consanguinidad es otro fenómeno que interfiere con la formación de parejas al azar, aun cuando se pueda suponer que toda pareja tiene al menos un ancestro común. La probabilidad de que un niño sea homocigótico para una enfermedad genética autosómica recesiva rara, es menor cuanto más alejada sea la relación de parentesco entre sus padres.

## Consanguinidad

Es un fenómeno presente en todas las poblaciones humanas. Las leyes de cada país prohíben los matrimonios entre familiares de primer y segundo grados y algunas religiones incluyen la prohibición de matrimonios entre familiares de tercer grado.

Existen poblaciones que mantienen esta costumbre por razones socioculturales y religiosas, aun en pleno siglo XXI. Un ejemplo se describe más adelante.

Hay una tendencia a la disminución de estos tipos de matrimonios, sobre todo en países desarrollados y en vías de desarrollo. Los matrimonios consanguíneos más frecuentes se producen entre primos hermanos, dobles primos hermanos, medios primos hermanos.

La probabilidad de compartir genes similares, de expresión deletérea, es mayor en la medida en que la relación entre consanguíneos sea más cercana o sean los matrimonios consanguíneos favorecen la homocigocidad de alelos de un *locus*, aun de aquellos poco comunes. Cuando la frecuencia de matrimonios consanguíneos caracteriza a una población, desde el enfoque poblacional se reconoce a la población como aislamiento genético. El término endogamia se utiliza para referirse al apareamiento de individuos que presentan entre sí una estrecha relación genética. También se utiliza el término personas endogámicas para referirse a la progenie de matrimonios consanguíneos.

Los judíos asquenazies que viven en los EE.UU. forman una población con características de aislamiento genético y padecen con frecuencia de una rara enfermedad autosómica recesiva que es la enfermedad Tay-Sachs. La mayoría

de las poblaciones no asquenazies reportan la prevalencia de esta enfermedad en el orden de 1 en 360 000 personas y la frecuencia genotípica de portadores de 1 en 300 ( $2pq = 0,3\%$ ), mientras que entre los pobladores de los judíos asquenazies la frecuencia de la enfermedad es de 1 en 3 600 y según la distribución de genotipos  $p^2 + 2pq + q^2$  la frecuencia génica de  $q = 0,02$  y si  $p+q=1$  entonces  $p = 0,98$ , por lo que la frecuencia de portadores  $2pq$  será de  $3,9\%$  en la población de los judíos asquenazies.

Otro enfoque de análisis de esta situación poblacional: la probabilidad de que cada miembro de una pareja de judíos asquenazies sean portadores de esta terrible enfermedad genética, será de  $3,9\%$ .

La probabilidad de que siendo ambos miembros de la pareja portadores tengan hijos afectados, será tratado con mayor profundidad en el capítulo 18.

El ejemplo expuesto explica por qué la frecuencia con la que se detecta consanguinidad en un paciente con síndrome genético raro, indica que la mutación en una población entre individuos no emparentados sea realmente rara.

Muchas personas homocigóticas para mutaciones recesivas raras han heredado estas mutaciones de sus padres quienes tienen un ancestro común, sin embargo, solo cuando es muy alta la consanguinidad en una población, se afecta el equilibrio genético.

En la investigación clínico-genética finalizada en Cuba en 2003, se observó que la frecuencia de consanguinidad entre los padres de personas con retraso mental fue más alta en las regiones geográficas extremas de la nación, donde todavía existen grupos poblacionales más aislados, en los que hay muy pocas variaciones de apellidos.

## Mutaciones

La presencia de nuevas mutaciones puede afectar el equilibrio de Hardy-Weinberg cuando la tasa de estas aumenta por razones específicas.

La tasa de mutaciones de un *locus* se expresa como el número de nuevas mutaciones por *locus* por generación. Una vía directa de estimar la tasa de mutaciones en una población es por medio de la detección de la prevalencia al nacimiento de enfermedades genéticas autosómicas dominantes o ligadas al cromosoma X, ya que en estos casos el efecto de la mutación se detecta directamente por el fenotipo. Un ejemplo de estimación de la tasa de mutación con efecto dominante será la de observar defectos como la acondroplasia en parejas que no presentan el fenotipo de esta forma de osteocondrodisplasia.

En el equilibrio genético de las poblaciones, estas mutaciones tienen diferentes posibilidades de repercusión, estas son:

- Que se pierdan inmediatamente por ser letales para las personas que las reciben, bien porque sean incompatibles con la vida o porque nunca puedan transmitirse a la siguiente generación.

- Que sobrevivan con pocas probabilidades de mantenerse de generación en generación.
- Que no solo sobrevivan, sino que se transmitan de generación en generación, pudiendo incluso convertirse en un alelo predominante.

Todo depende de la eficacia biológica (*fitness*) término utilizado para describir la probabilidad de un individuo para transmitir los propios genes a la siguiente generación, referido también como la aptitud o competencia biológica de reproducirse de la persona afectada en términos de sobrevivir, de posibilidades de encontrar pareja y tener relaciones y de las posibilidades de fertilidad.

Factores como morir antes de la pubertad disminuyen la eficacia biológica o aptitud reproductiva para un genotipo específico; a la inversa un tratamiento médico puede incrementar la aptitud reproductiva de un genotipo particular. De igual forma el diagnóstico prenatal y la terminación selectiva de un embarazo disminuye la aptitud reproductiva de un genotipo particular.

### Selección contra mutaciones dominantes

La selección de un genotipo específico distorsiona el equilibrio de Hardy-Weinberg.

En el caso de mutaciones autosómicas dominantes, la selección actúa contra los genotipos en los cuales la mutación es severa eliminándolas en una simple generación. En estos casos la presencia de la enfermedad es siempre el resultado de una nueva mutación.

Hay muchos ejemplos de enfermedades genéticas dominantes con estas características en las que la severidad del defecto produce la muerte antes de la etapa reproductiva o incluso si llegan a esta etapa de la vida estos individuos no son aptos para la reproducción.

Por el contrario, si una nueva mutación no invalida la posibilidad de reproducción, puede ser que la aptitud reproductiva sea reducida o igual que la del alelo no mutado.

El equilibrio de la frecuencia de genes específicos es el resultado del balance entre dos fuerzas, la selección que elimina las mutaciones de la bolsa de genes o *pool* de genes de la población y la producción de nuevas mutaciones que las añade de nuevo a la bolsa.

La aptitud reproductiva mejorada de forma sorprendente por tratamientos a personas afectadas, puede dar lugar a un incremento de la contribución de ese genotipo y producirse un cambio en el equilibrio genético de la población. De igual forma, si las personas afectadas disminuyeran su aptitud reproductiva al renunciar a su descendencia, la frecuencia del alelo mutado podría caer a casi cero y mantenerse solo en la bolsa de genes de cada generación, a expensas de la producción de nuevas mutaciones.

### Selección contra mutaciones recesivas

Para estos tipos de mutaciones, las fuerzas selectivas son menos efectivas ya que solo una pequeña proporción de genes están presentes en el homocigótico recesivo que son los que se exponen a fuerzas selectivas; pero, además, su repercusión sobre el equilibrio, aun mejorando sus posibilidades de aptitud reproductiva, puede ser muy lenta y se necesitarían muchas generaciones para incrementar su frecuencia génica.

### Selección contra mutaciones recesivas ligadas al cromosoma X

En estos casos el masculino hemicingótico resulta ser el afectado, mientras que la mujer suele tener un genotipo heterocigótico sin repercusión fenotípica o clínicamente asintomática, como regla.

La aptitud reproductiva depende de la gravedad de la afección. Si la mutación es muy severa, la baja eficacia biológica en el varón no le permite reproducirse. Tales enfermedades se conocen como letales genéticas ligadas al X, y la contribución de la mutación se produce por la segregación de la mutación en los gametos de la mujer portadora y por la tasa de nuevas mutaciones. Sin embargo cuando la mutación no afecta la eficacia biológica y la aptitud reproductiva del varón, la distribución de genotipos se comporta con una relación de varones afectados a mujeres portadoras de 1:2.

La posibilidad de mujeres homocigóticas recesivas de mutaciones severas, o de heterocigóticas que padecen la enfermedad por defectos de lionización (la inactivación no azarosa de un cromosoma X en la mujer) contribuye poco con su baja eficacia biológica a la inestabilidad del equilibrio genético. Sin embargo, enfermedades como la hemofilia A, cuyo tratamiento mejora considerablemente la aptitud reproductiva del varón afectado, se puede esperar que eleve la frecuencia del gen mutado y se establezca un nuevo equilibrio genético para esta mutación.

### Ventajas selectivas de heterocigóticos

Ya se ha analizado la frecuencia de raros mutantes como un balance entre la pérdida por selección y la ganancia por nuevas mutaciones. Se analizará ahora el caso de heterocigóticos para algunas enfermedades que tienen una ventaja selectiva en comparación con ambos genotipos homocigóticos, el dominante y el recesivo.

Estos tipos de ventajas selectivas para un genotipo heterocigótico cuyo homocigótico recesivo produce enfermedades genéticas muy severas, pueden incrementar la frecuencia de la mutación específica en una población. Un ejemplo de esto es la ventaja selectiva del heterocigótico para la anemia falciforme o sickle cell anemia para la malaria.

En regiones del oeste de África existe una alta frecuencia de esta anomalía de la  $\beta$  hemoglobina, donde los heterocigóticos tienen mayor eficacia biológica que los homocigóticos. Los heterocigóticos son resistentes a la malaria producida por el protozoo *Plasmodium vivax*, que a su vez es transmitido por el mosquito *Anopheles*. Este protozoo pasa parte de su ciclo de vida alojado en el eritrocito de los vertebrados, sin embargo, los eritrocitos de los heterocigóticos para la hemoglobina S resultan inhóspitos para este protozoo e impiden que culmine su ciclo de vida exitoso. Las personas parasitadas que tienen esta condición genética resisten mejor la malaria que los homocigóticos para el alelo A (AA) o que los homocigóticos para el alelo S (SS). Por este motivo a lo largo de generaciones los individuos heterocigóticos AS han incrementado su frecuencia en estas regiones. Este es el resultado de una desviación explicable por fuerzas de selección sobre un genotipo en particular.

Cuando las fuerzas selectivas operan en ambas direcciones manteniendo o eliminando a un alelo mutado, la situación se describe como un polimorfismo balanceado.

Otro fenómeno que puede repercutir en afectaciones del equilibrio genético en las poblaciones es el de las migraciones. En la historia de las migraciones se produce un fenómeno denominado *deriva genética*. Como ya se ha analizado cuando ocurre una mutación, su presencia inicial se debe a una simple copia entre todos los alelos de ese *locus* en la población en estudio. La probabilidad de que esta mutación eleve su frecuencia por generaciones depende de su eficacia biológica y aptitud reproductiva y de las fuerzas de selección natural que operan sobre esta. Si un individuo que presenta esta mutación migra hacia una región de una pequeña población, la frecuencia de esa mutación en esa región, al paso de varias generaciones, puede ser mayor que la existente en el país de origen, fenómeno al que se le denomina *deriva genética*, ya que, mientras la población se mantenga pequeña, puede haber una considerable fluctuación en la frecuencia génica. La deriva genética también puede ser originada por nuevas mutaciones dentro de la misma población.

Si ocurre que uno de los fundadores originales de un nuevo grupo fuera portador de un alelo relativamente raro en la región poblacional de origen, como producto de una nueva mutación con buena eficacia biológica y este queda fijo en el nuevo grupo y a partir de su aporte de gametos con la mutación a las siguientes generaciones se detecta una alta frecuencia génica relativa de esa mutación, se está en presencia de lo que se conoce como *efecto fundador*. En la literatura genética hay múltiples ejemplos de este fenómeno. En Cuba la ataxia espinocerebelosa tipo 2 (SCA 2) autosómica dominante, la cual tiene una alta frecuencia en la provincia de Holguín, es el resultado de un efecto fundador debido al asentamiento de un español que portaba esta enfermedad en esa región de Cuba.

Otro fenómeno dentro de las migraciones es el denominado *flujo genético*, que a diferencia de la deriva genética involucra a un grupo poblacional que

migra hacia otra población con su propia frecuencia génica incorporándola gradualmente a la bolsa de genes de la población donde estos se instalan. Las frecuencias de los alelos del sistema de grupos sanguíneos ABO estudiados en numerosas poblaciones presentan evidencias de este fenómeno.

**Tabla 15.6.** Efecto del flujo genético para los alelos A, B y O en la población cubana. La clasificación fenotípica de negro y blanco se realizó por características del pelo, nariz, labios y el color de la piel. Los cambios de las frecuencias génicas de los alelos A, B y O en los mestizos son evidencia del flujo genético

Frecuencias fenotípicas %								
Grupos	Blancos		Negros		Mestizos		Todos	
	N	%	N	%	N	%	N	%
A	520	41,3	78	28,2	175	41,1	773	36,68
B	126	10,0	48	17,3	62	10,9	236	11,20
O	578	45,8	141	50,9	314	55,2	1 033	49,03
AB	37	2,9	10	3,6	18	3,2	65	3,09
	1 261	100	277	100	569	100	2 107	100

Frecuencias génicas p + q + r = 1				
Genes	Blancos	Negros	Mestizos	Población
A	0,254	0,175	0,184	0,224
B	0,070	0,113	0,070	0,074
O	0,676	0,712	0,746	0,700
	1,000	1,000	1,000	1,000

Datos tomados de Bencomo Hernández, A. y colaboradores en *Rev Cubana Hematol. Inmunol. Hemoter.* 1997;13 (2):122-31. Las frecuencias fenotípicas y genotípicas fueron adaptadas para el alelo A según los propósitos del texto.

La tabla 15. 6 expone las frecuencias fenotípicas del sistema ABO en donantes cubanos clasificados atendiendo al color de la piel en blancos, negros y mestizos y en la población general como ejemplo de la contribución del flujo genético en la población para este marcador y es un ejemplo de transferencia de genes entre grupos raciales.

Otro ejemplo de transferencia de genes lo constituye en la historia de Cuba la trata de esclavos por los españoles desde la regiones africanas endémicas de malaria y los propios asentamientos de los españoles en el país, que han originado la propia bolsa genética en la que por ejemplo la frecuencia genotípica de heterocigóticos AS para la enfermedad por células falciformes o *sicklemlia*, alcanza en la población general valores de 3,5 % y de 6, 4 y 5,3 % en la



población de las provincias de Santiago de Cuba y Guantánamo en las cuales la población es, en su mayoría, negra y mestiza mientras que en las provincias centrales con una población en la que predominan personas de piel blanca, la frecuencia de portadores se encuentra en valores de 1,3 y 2,0 por 100 habitantes.

## Resumen

El propósito de este capítulo ha sido identificar la importancia para la genética médica, del estudio de los genes en las poblaciones humanas, no solo para el conocimiento del origen de la mezcla racial sino para tomar medidas preventivas específicas y comprender el origen y las frecuencias genotípicas y génicas de mutaciones raras una vez que se hayan realizado estudios epidemiológicos de sus frecuencias fenotípicas.

Conocer las características del equilibrio genético de una población, además, ofrece la posibilidad de analizar las causas de sus desviaciones y de elaborar pronósticos de sus cambios en la medida en que se introduzcan nuevos tratamientos que mejoren la aptitud reproductiva de las personas afectadas o que por medio del diagnóstico prenatal y el aborto selectivo se disminuya la eficacia biológica y aptitud reproductiva de un genotipo específico. La genética poblacional humana, además, pone en manos de genetistas dedicados a la epidemiología instrumentos que permitan caracterizar las frecuencias génicas y de esta forma identificar polimorfismos de marcadores genéticos y analizar sus relaciones como posibles genes susceptibles o incluso candidatos para enfermedades comunes o características conductuales o funcionales complejas como se expresan en el capítulo 16.

## Bibliografía

- Falconer, D.S. (1972): *Introducción a la Genética Cuantitativa* 3ra impresión. México DF. Editorial Continental.
- Luke, J., A. Herráez (2008): *Texto ilustrado de Biología Molecular e Ingeniería Genética*. Elsevier.
- Nussbaum, R.L, Mc Irmesn, R.R., H.F. Willard (2008): *Thompson & Thompson: genética en medicina* 7ma. ed. Elsevier Masson. Mexico.
- Rimon, D.L., Connor, J.M., Pyeritz R.E., B.R. Korf (2007): *Emory and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics* 6 ed. New York: Churchill Livingstone Vol 1.
- Strachan, T., A.P. Read (2006): *Genética Humana* 3ra. ed Mc Graw Hill. Mexico.
- Vogel, F., V. Motulsky (1979): *Human Genetics. Problems and Approaches*. New York: Springer-Verlag.

## Capítulo 16

# HERENCIA MULTIFACTORIAL

*Araceli Lantigua Cruz*

Existen en el genoma humano grupos de genes que participan simultáneamente en la expresión de caracteres cuantitativos y que, por lo tanto, son más susceptibles a modificaciones determinadas por factores ambientales. Expresan rasgos continuos o cuantitativos, pero sus anormalidades se presentan de forma abrupta en defectos congénitos aislados o como enfermedades complejas sin aparentes defectos clínicos neonatales.

La herencia multifactorial se considera aún poco comprendida. Como su nombre indica, se encuentran incluidos tanto factores genéticos como ambientales; es un reto inmediato de las investigaciones que enfoca el Proyecto Genoma Humano, ya que considera un número de enfermedades del adulto que causan baja calidad de vida o mortalidad precoz.

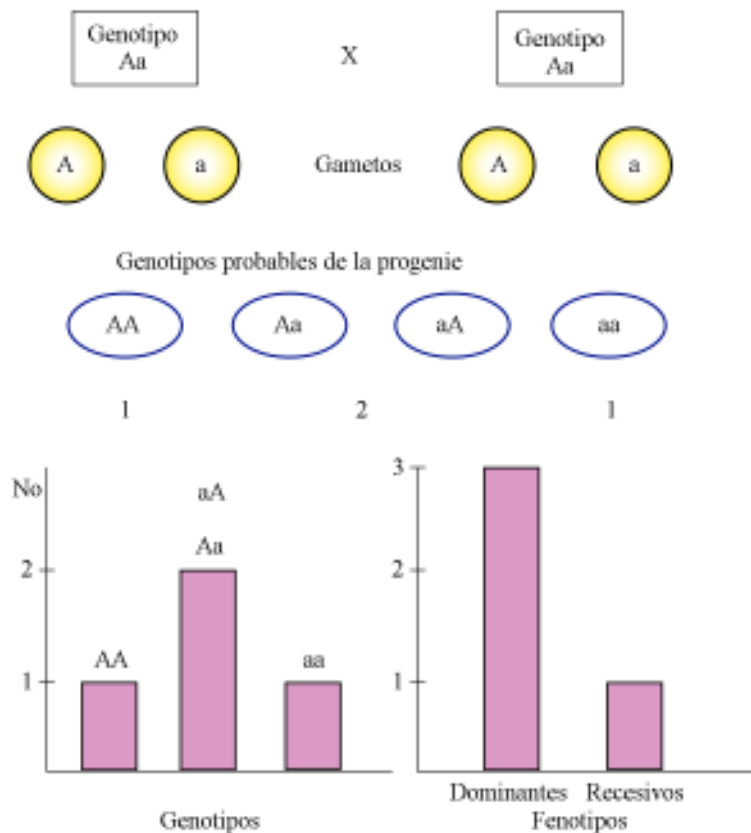
Con el conocimiento de la función de los genes que tienen participación en estas enfermedades genéticas, o al menos la posibilidad de encontrar genes candidatos de susceptibilidad genética por encontrarse asociados a estas, se investiga la posibilidad de su prevención, tanto preconcepcional como posnatal y hacia la comprensión e indagación de su patogénesis y alternativas en farmacoterapias más individuales y efectivas.

En este capítulo se aborda el análisis de la interacción de poligenes, cuyo efecto aditivo en la expresión de un carácter, explica la aparición de rasgos cuantitativos y al propio tiempo, la participación que el ambiente tiene en la modificación fenotípica de la expresión de estos tipos de rasgos.

## Frecuencias de genotipos y fenotipos para rasgos discontinuos

Para comprender la herencia multifactorial es necesario analizar la distribución de genotipos de acuerdo con el número de *loci* involucrados y la expresión de sus correspondientes fenotipos.

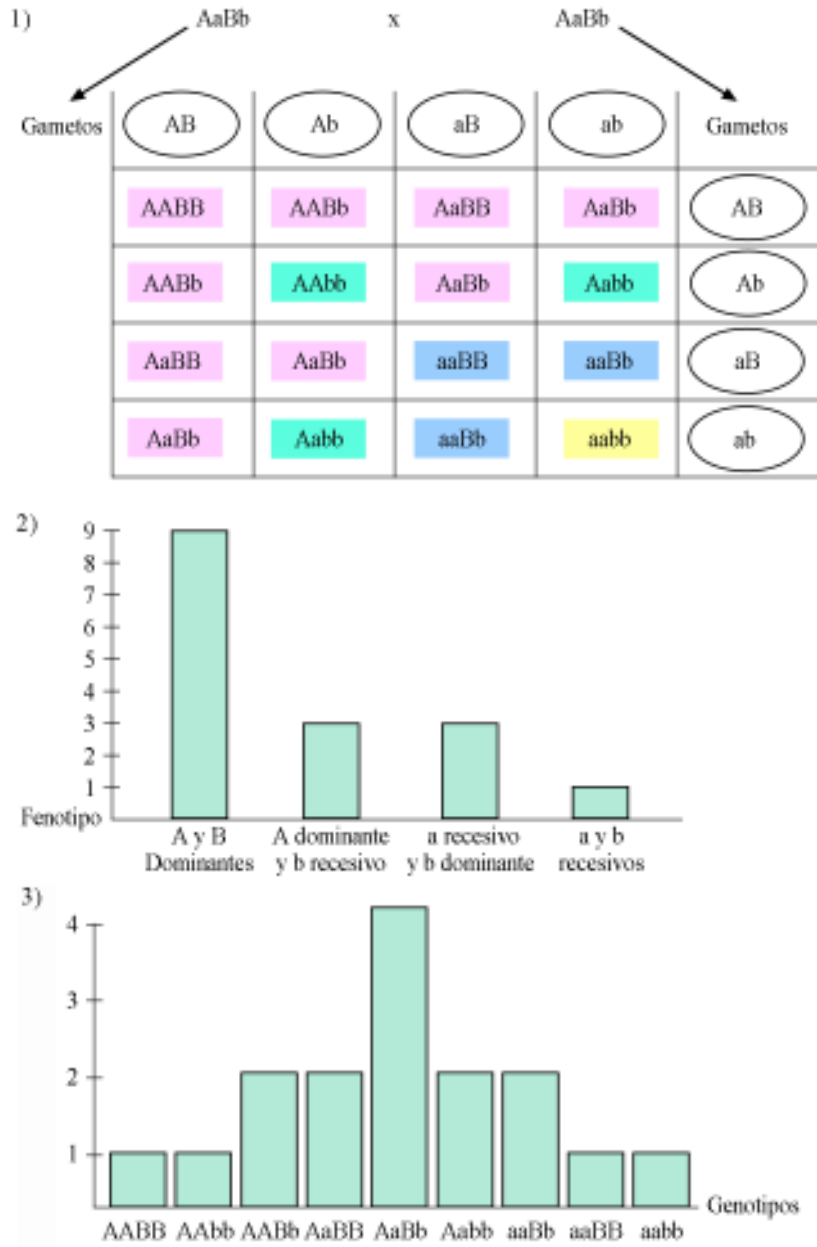
Cuando se analiza un carácter monogénico determinado por un solo *locus* con sus respectivos alelos A y a, de los tres genotipos que se presentan los más frecuentes son los heterocigóticos. Sin embargo, el fenotipo determinado por rasgos discontinuos solo distingue dos posibilidades de expresión fenotípica: *dominante o recesivo* como se observa en la figura 16.1.



**Fig. 16.1.** Distribución en la población de genotipos y fenotipos para dos alelos A y a, con relación de dominancia completa.

Por otra parte, al analizar cómo se comportan en la población las 16 combinaciones entre gametos que segregan dos caracteres independientes, estos se agrupan, de modo que las combinaciones de doble heterocigoto son los genotipos más frecuentes y el resto se organizan a ambos lados de la frecuencia mayor y

se logra una distribución estadística normal; no sucede así con la distribución de fenotipos que, como se observa en el gráfico de la figura 16.2, las barras son mayores para los fenotipos dominantes.

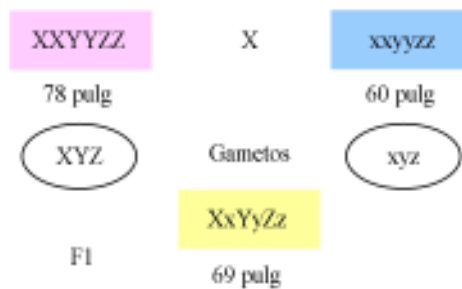


**Fig. 16.2.** 1) Cruzamiento entre dos heterocigóticos. 2) Distribución en la población de los fenotipos de dos *loci* independientes y con relación de dominancia completa entre sus alelos. 3) Distribución de los 16 genotipos.

## Frecuencias de genotipos y fenotipos para rasgos continuos

Pero si para una planta el carácter talla está determinado por tres *loci*, cada uno con dos alelos que presentan interacción aditiva entre estos; por ejemplo, el *locus* “X” (alelos X, x), *locus* “Y” (alelos Y, y), *locus* “Z” (alelos Z, z) de modo tal que el genotipo xx yy zz tiene una talla base de 60 pulgadas; mientras que cada alelo en mayúscula adiciona a esta talla base, 3 pulgadas y proporciona al genotipo XX YY ZZ una talla de 78 pulgadas.

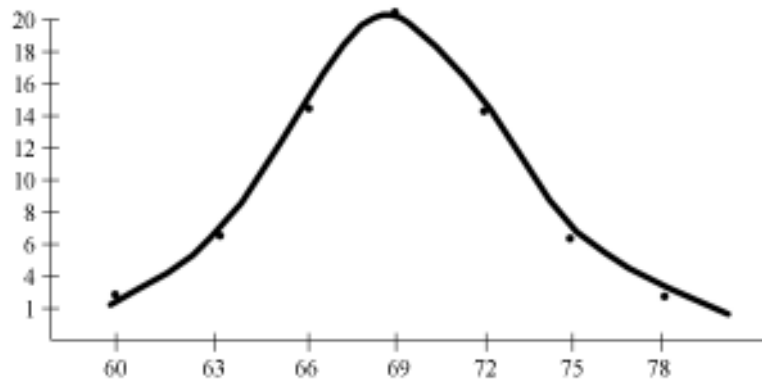
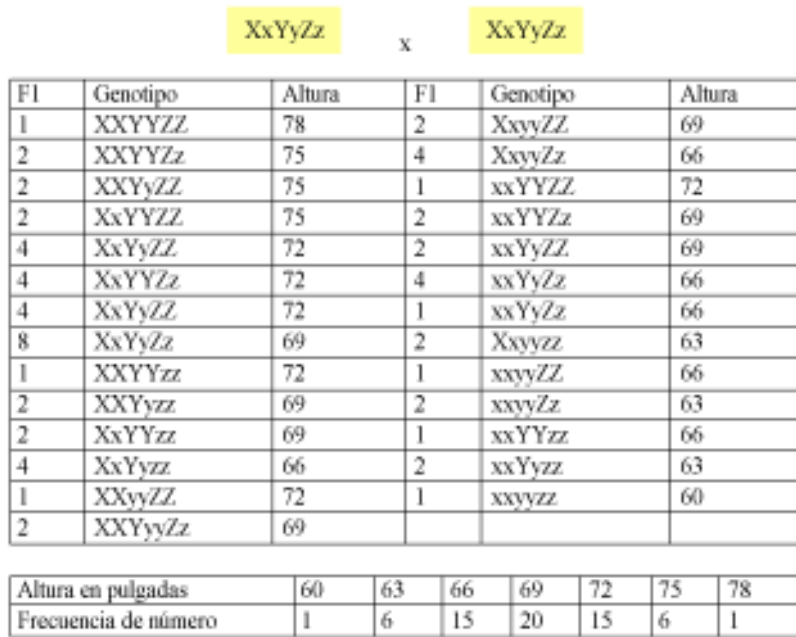
Si como aparece en la figura 16.3, se produce un cruce entre dos líneas puras para estos genotipos, se tiene que la F1 está formada genotípicamente por un trihíbrido, pero fenotípicamente por un fenotipo que resulta de la interacción entre los tres *loci*, para expresar una talla intermedia de 69 pulgadas, entre sus dos parentales que expresan tallas de 78 y 60 pulgadas respectivamente.



**Fig. 16.3.** Cruzamiento entre líneas puras para tres *loci* con efecto aditivo en la talla de la planta.

Si se analiza entonces la descendencia de un cruce entre dos F1, y como se observa en la tabla de la figura 16.4, la cantidad de genotipos proporciona una distribución estadística normal en la descendencia obtenida, donde la talla más frecuente se corresponde con 69 pulgadas. Cualquiera de estos genotipos tiene gran predisposición para cambiar su fenotipo con la acción de factores ambientales como el acceso al agua y nutrientes orgánicos y minerales de diferentes tipos y que pueden incrementar o disminuir la talla de cualquiera de los genotipos, sin embargo algunos de estos podrían ser más vulnerables a estos factores.

En este ejemplo, el carácter talla determinado por la acción aditiva de los *loci* X, Y y Z es el resultado de la acción de los alelos correspondientes a estos *loci* y que forman poligenes cuya segregación determina una herencia poligénica. A este tipo de herencia también se le conoce como *herencia cuantitativa* porque estudia la expresión de rasgos que se miden y que tienen una expresión continua.



**Fig. 16.4.** Distribución de fenotipos y genotipos para tres *loci* con dos alelos cada uno, con efecto aditivo en su expresión.

### Herencia multifactorial

Las mutaciones que ocurren en alguno de los genes involucrados en un rasgo específico, dan lugar a genotipos más predispuestos a modificaciones condicionadas por situaciones ambientales. De ahí que también se conoce este fenómeno como herencia multifactorial.

Entre los caracteres genéticos con herencia multifactorial se encuentran:

- Rasgos cuantitativos como el coeficiente de inteligencia, la talla, la circunferencia cefálica, el conteo de crestas digitales de los dermatoglifos, el índice de refracción de los medios transparentes del ojo, los valores de tensión arterial, el peso, entre los más conocidos. En el histograma de la figura 16.5 las barras representan el número de individuos con un coeficiente de inteligencia determinado y en su interior aparecen los genotipos que expresan coeficiente de inteligencia específico.
- Defectos congénitos con un umbral relacionado con un genotipo subyacente. A la jerarquía de los fenómenos genéticos que tienen lugar en el desarrollo embrionario (tema que se trata con más detalles en el capítulo 17) se añade como efecto aditivo que repercute en la predisposición genética, el efecto ambiental desfavorable en un momento diana del desarrollo que precipita el nacimiento de un niño con alguna de las malformaciones genéticas de este tipo de herencia como: defectos de cierre del tubo neural, labio leporino y paladar hendido, defectos congénitos del corazón, por citar algunos, etc.

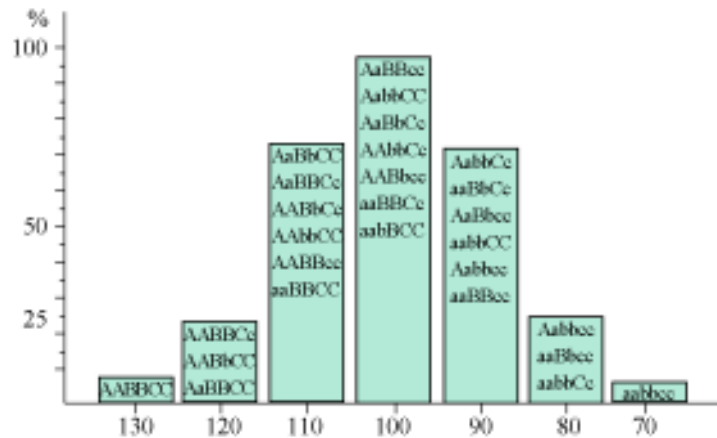
Estos tipos de defectos, a diferencia de los caracteres cuantitativos que ofrecen continuidad, son discontinuos ya que están presentes o ausentes, sin embargo hay en estos una gradación cualitativa de severidad del defecto con este tipo de herencia, que se corresponde con la predisposición genética del genotipo para los genes del desarrollo involucrados en el proceso de cierre de la línea media facial por ejemplo el labio leporino que aparece de forma unilateral o bilateral, con o sin paladar hendido también unilateral o bilateral. Se ha mostrado que el labio leporino unilateral es mucho menos severo que cuando se presenta bilateral con paladar hendido o solo bilateral.

- Un tercer grupo de defectos con este tipo de herencia se encuentra formado por las denominadas enfermedades comunes del adulto como son: hipertensión arterial, enfermedades coronarias, diabetes mellitus, asma bronquial, depresiones o enfermedades bipolares, esquizofrenia, cáncer.

El fenotipo expresado por la acción aditiva de los genes involucrados en la herencia multifactorial, presenta una distribución normal. Los extremos de esta curva representan a la población cuyos genotipos son más resistentes o más predisuestos a la acción desfavorable del ambiente.

## Heredabilidad

Con el objetivo de separar los roles relativos a los genes y al ambiente, se ha desarrollado el concepto de *heredabilidad* y al propio tiempo se han diseñado métodos matemáticos para su estimación.



**Fig. 16.5.** Distribución del coeficiente de inteligencia y de los genotipos posibles. Observe que en los extremos de la curva están los muy inteligentes con coeficientes de 120 y 130 y los menos inteligentes con coeficientes entre 80 y 70.

El término heredabilidad se refiere en sentido general, a conocer si el papel genético en determinado fenotipo es mayor o menor y se expresa como  $h^2$ . A diferencia del análisis de segregación de uno de sus alelos, el cual se puede realizar a partir del fenotipo expresado por una simple mutación en una familia, en el caso de la herencia multifactorial el componente genético se investiga por la expresión del defecto en poblaciones específicas y cada población tendrá su propia heredabilidad. Por esta razón se trabaja con desviación estándar y varianzas.

El fenotipo (F) de un rasgo multifactorial está dado por la suma de tres valores:

1. Contribución de un factor genético aditivo representado por la letra g. Este valor se caracteriza por una varianza G.
2. Contribución del ambiente dentro de la familia en estudio representado por la letra b. Su varianza es B.
3. Contribución azarosa de los factores ambientales representado por la letra e. Su varianza es E.

Entonces:

$$F = G + B + E$$

Y la heredabilidad:

$$h^2 = \frac{G}{G + B + E} = \frac{G}{V}$$

O sea, la relación entre la varianza genética (G) y la varianza (V) representada por la varianza fenotípica (F) que incluye ( $F = G + B + E$ ) la varianza de factores genéticos aditivos (G), fenotípica (F) que se encuentra sometida a la



acción genética y ambiental familiar (B) y contribución azarosa de factores ambientales (E).

Otro método para el cálculo de la heredabilidad es el que se realiza al utilizar parejas gemelares, comparando los datos relacionados con la concordancia que existe entre los gemelos en relación con un rasgo o defecto específico y que se estima que se deba a variaciones en poligenes.

Los gemelos monocigóticos (Mz) comparten 100 % de sus genes por tanto se espera que ambos gemelos presenten el rasgo o enfermedad, mientras en el caso de los dicigóticos (Dz) desde el punto de vista genético se comportan como dos hermanos que comparten la mitad de sus genes.

El cálculo de la heredabilidad en gemelos permite conocer los efectos genéticos, ambientales intrauterinos y ambientales externos que ocurren por los fenómenos nutricionales o conductuales de una familia o comunidad donde vivan.

También se tiene en cuenta la posibilidad de determinar el efecto cuantitativo o cualitativo del rasgo que se estudia.

El cálculo, entonces, se realiza teniendo en cuenta la tasa de concordancia entre gemelos Mz y gemelos Dz de la condición que se estudia (porcentaje de gemelos concondantes para el defecto entre el total de parejas de gemelares incluidas en el estudio, por presentar uno de los dos afectado). Así,  $h^2$  será igual a  $2 \times (C_{Mz} - C_{Dz})$ .

Si el rasgo está determinado por el ambiente, esta razón se aproxima a cero, por otro lado, si la determinación tiene como causa principal la genética, la varianza de concordancia debe ser muy alta en Mz y la razón se aproxima a 1 o pudiera ser superior a 1.

Por ejemplo, si la concordancia para la enfermedad bipolar en gemelos Mz fuera de 0,79 y la concordancia en gemelos Dz fue de 0,24, la heredabilidad según  $2(C_{Mz} - C_{Dz})$  sería igual a 1.1, valor elevado que indica una causa genética mayor.

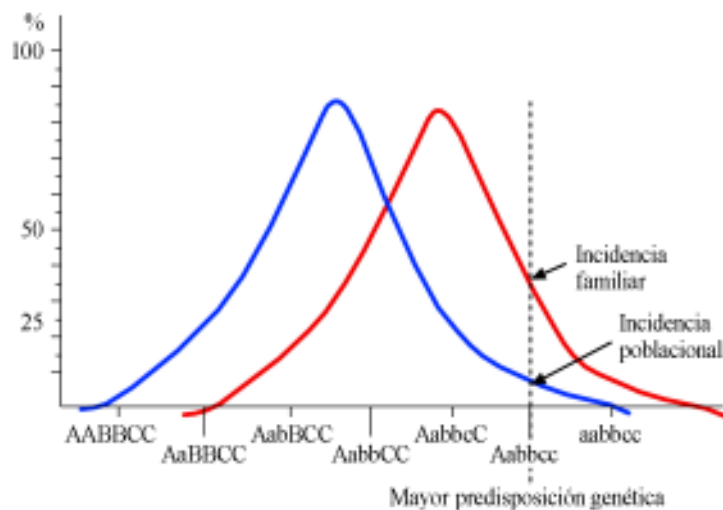
Otro ejemplo sería el sarampión. Se supone que la tasa en gemelos Mz ( $C_{Mz}$ ) fuera de 0,95 y  $C_{Dz}$  de 0,87, entonces, la heredabilidad será solo de 0,16. Esto indica que hay un componente ambiental mayor que el genético para esta enfermedad infectocontagiosa.

En la diabetes mellitus tipo II, si la tasa de concondancia fuera para  $C_{Mz} = 0,40$  y para  $C_{Dz}$  de 0,04 entonces la heredabilidad será de 0,72 lo que indica un mayor componente genético para esta enfermedad.

Los estudios entre gemelos tienen una gran importancia para determinar heredabilidad, porque los gemelos monocigóticos tienen igual genoma y comparten igual ambiente intrauterino y los dicigóticos con genomas diferentes, también comparten el mismo ambiente intrauterino.

## Modelo de predisposición genética

La incidencia poblacional de un defecto indica un umbral determinado por la carga genética de la población en el extremo de la curva donde se encuentran los individuos con mayor predisposición genotípica para el rasgo o defecto en estudio y que se expresa con el color azul en la figura 16.6.



**Fig. 16.6.** Modelo de carga genética y de umbral. Observe que los individuos emparentados con los individuos afectados comparten genotipos similares.

Al realizar la investigación de la incidencia del defecto entre los familiares de primer grado de los individuos afectados en la población, la predisposición genética aumenta cuando hay mayor agregación familiar y, por tanto, la incidencia será mucho mayor en este grupo de familiares que la observada en la población general. O sea, la carga genética es mayor y el umbral de incidencia también como se aprecia en la curva en rojo de la figura 16.6.

Si la incidencia poblacional y familiar es parecida, la agregación familiar es de baja frecuencia y entonces la heredabilidad es baja y el papel preponderante lo tiene el ambiente.

Si ocurre lo contrario significa que debe haber un componente genético importante y se puede suponer que el genotipo determinado por poligenes tiene mayor similitud con el genotipo del afectado en sus familiares de primer grado. Es decir, hay una elevada predisposición genética a factores ambientales específicos.

El estudio de la heredabilidad en gemelos es el mejor método para conocer con mayor precisión la participación genética del carácter en estudio.

Se basa, como ya se ha referido, en determinar el grado de concordancia entre gemelos monocigóticos y dicigóticos. La concordancia entre gemelos monocigóticos debe ser alta si la participación genética es alta y baja si la participación en la ocurrencia del defecto es de manera predominante, ambiental.

## Defectos congénitos de herencia multifactorial

Existen poligenes que actúan en la morfogénesis por efecto de los fenómenos epigenéticos, tanto de forma monoalélica como dialélica y en casos de mutaciones de algunos de estos genes, el genotipo puede tener determinada predisposición genética lo cual lo hace más susceptible a efectos ambientales maternos prenatales que pueden ser de tipo nutricional, como se conoce en los defectos de cierre del tubo neural y las deficiencias de ácido fólico antes y durante la gestación.

En estos casos la expresión consiste en defectos congénitos aislados con gradaciones variables en cuanto a gravedades estéticas, funcionales o ambas para el individuo, como se refiere en el capítulo 17 y, en otros defectos como el ya referido ejemplo de las malformaciones de las hendiduras labiales y del paladar.

Otro de estos ejemplos de defectos con estas características son las malformaciones que ocurren por anomalías o interferencias de los procesos embrionarios involucrados en el cierre del tubo neural que pueden presentar una amplia gradación en su expresión (desde encefalocelos y meningoceles hasta acráneos).

La probabilidad de recurrencia se basa en análisis empírico y específico para cada defecto y para cada población, a diferencia del análisis que se puede hacer cuando se trata de la segregación de mutaciones simples como ocurre en las herencias mendelianas.

En ocasiones aparecen en una familia varios individuos con similares defectos sin que se puedan determinar criterios para definir una herencia mendeliana.

Esto se debe a que en familias específicas cuando la heredabilidad es elevada, hay mayor probabilidad de que varios miembros tengan genotipos parecidos y sean más susceptibles a las variaciones del ambiente.

La generalidad de los defectos congénitos con este tipo de herencia multifactorial, presenta gradaciones de severidad en cada uno de estos que se supone están en correspondencia con el genotipo, de modo que los más severos, por ejemplo labio leporino doble con paladar hendido, tienen un genotipo más comprometido que los que presentan labio leporino unilateral.

Los padres de personas con estos defectos, en consecuencia, tienen mayor probabilidad de tener otros hijos afectados, mientras más severo es el defecto en estudio, como se expone en el capítulo 18.

## Herencia multifactorial de enfermedades comunes

Las enfermedades comunes resultan difíciles de estudiar, desde el punto de vista de comprender cómo participan genes específicos en estas, la posible heterogeneidad genética que desarrollan, así como, las dificultades para precisar el punto de partida desde el cual un fenotipo correspondiente a un genotipo determinado puede ser reconocido como una enfermedad.

Se les denomina, dentro de esta etiología genética, *enfermedades complejas* a aquellas como la epilepsia, la esquizofrenia, el asma bronquial, el cáncer, los defectos de atención, por nombrar solo algunas, cuya alteración genética no obedece a un defecto básico simple y en las que están implicados diversos mecanismos determinados por varios genes.

Los avances en la fisiopatología compleja de estas enfermedades y los mecanismos involucrados son elementos que justifican esta denominación. Los avances en la genética del cáncer son un ejemplo de esto.

La esperanza de vida ha ido variando en el humano a partir de los cuidados médicos y cambios en el panorama de las enfermedades infectocontagiosas así como en los factores nutricionales con apoyo, además, de las medidas educativas y el incremento del nivel de instrucción, los medios de divulgación masiva y el acceso a estos.

El crecimiento de la esperanza de vida es mayor en los países desarrollados y más lentamente, pero en ascenso, en países en vías de desarrollo.

Nuevas enfermedades con compromiso genético se pueden delinear a partir del adulto mayor de más de 65 años. Se espera que en el año 2030, una de cada cinco personas tenga más de 65 años. También aumenta el número de personas mayores de 85 años.

En este tipo de población hay un incremento de enfermedades comunes que se caracterizan por su cronicidad. Alrededor de dos tercios de la mortalidad de la población adulta es causada por enfermedades cardiovasculares, cáncer o padecen algún tipo de demencia o enfermedad bipolar.

Ahora bien, el comienzo de la mayoría de las enfermedades crónicas tiene sus procesos patológicos subyacentes en el niño, adolescente y el adulto joven.

Casi todos tienen un significativo componente familiar, el cual sugiere que la distribución de estas enfermedades no es al azar y que hay individuos con diferentes niveles de riesgo de padecerlas.

No hay una definición apropiada ni aceptada para esta denominación. El término común se refiere a frecuencia y de forma arbitraria se tienen en cuenta valores de un afectado por 1 000 individuos de la población.

En algunos países enfermedades determinadas por defectos genéticos de la hemoglobina podrían ser catalogadas como tal.

Ejemplos de enfermedades comunes son:

- Cardiovasculares.

- Cáncer.
- Embolismo.
- Enfermedades obstructivas crónicas.
- Asma bronquial.
- Enfisema pulmonar.
- Diabetes.
- Epilepsia.
- Enfermedades bipolares.
- Demencias.

### Susceptibilidad genética

La base genética subyacente y poner a prueba constante el genoma frente a las condiciones ambientales adversas desencadena la expresión del defecto genético ya sea monogénico o poligénico, cuando exista un genotipo con predisposición.

El término empleado para referirse a este fenómeno es el de susceptibilidad genética.

Así existe susceptibilidad genética incrementada para enfermedades monogénicas específicas, mutaciones del ADN mitocondrial y para defectos que involucran a poligenes.

El componente genético de una enfermedad común del adulto está determinado por la predisposición genotípica y la susceptibilidad genética individual. El desarrollo o no de la enfermedad depende de la interacción del genoma en cuestión, con factores ambientales como:

- Dieta.
- Actividad que se realiza.
- Exposición ambiental posnatal.
- Exposición a variaciones biológicas azarosas, en algún grado, como ocurre en el sistema inmunológico.
- Factores ambientales que pueden operar durante el desarrollo.

Entre enfermedad común y enfermedad monogénica no existe distinción absoluta para estos fenómenos, pues estas últimas también se pueden manifestar solo al exponerse a un agente ambiental específico, como se menciona en el capítulo 11 en relación con la farmacogenética.

Los estudios genético y molecular de estas enfermedades complejas muestran, en muchas ocasiones, hallazgos de genotipos que a su vez definen el comportamiento de estos a las farmacoterapias específicas, que explican por qué unos individuos con el mismo defecto fenotípico para algunas de estas enfermedades responden con diferentes grados de tolerancia a los efectos secundarios de las drogas empleadas. A este campo actual de investigaciones en el Proyecto Genoma Humano se le conoce como *farmacogenómica*.

## Riesgos de susceptibilidad genética

Existen indicadores que se pueden considerar de riesgo de susceptibilidad genética para ciertas exposiciones ambientales como:

- Personas heterocigóticas. Por ejemplo, para alelos deficientes de la alfa 1 antitripsina y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica que pueden desarrollar heterocigóticos para el alelo deficiente en condiciones de contaminación ambiental por polvo, como ocurre en trabajos de extracción de minerales en minas.
- Síntomas predictivos de susceptibilidad genética basados en el análisis de la historia natural de la enfermedad. Por ejemplo, un síntoma aislado puede ser indicador de susceptibilidad a una determinada situación ambiental para un individuo aún sano y que forma parte de una familia específica, en la que se encuentran otras personas afectadas por la enfermedad en cuestión.
- Susceptibilidad genética en respuesta a determinada farmacoterapia.
- Susceptibilidad genética por presentar un marcador polimórfico fuertemente asociado con la enfermedad.
- Existen mecanismos de reducción a la susceptibilidad, por ejemplo el heterocigótico para la hemoglobina S. Los heterocigóticos presentan manifestaciones clínicas más ligeras a la malaria, fenómeno descrito en el capítulo 15.
- Polimorfismos para una mutación simple (frecuencia mayor que 1 a 2 % de heterocigóticos). Por ejemplo, la deficiencia de alcohol deshidrogenasa y su relación con la resistencia al alcoholismo en los asiáticos.

Hay grupos de enfermedades comunes cuyas manifestaciones clínicas se encuentran en enfermedades ocasionadas por simples mutaciones (monogénicas). Por ejemplo, la arterioesclerosis asociada a hipercolesterolemia en individuos con defectos del receptor a lipoproteínas de baja densidad (LDL) o el enfisema pulmonar en individuos deficientes para alelos de la alfa 1 antitripsina.

La susceptibilidad para la mayoría de las enfermedades comunes es mucho más compleja porque involucra a un número mayor de genes.

Aunque los genotipos poligénicos involucrados para un carácter determinado sean deficientes en alguno de sus genes, crean respuestas en correspondencia con su susceptibilidad diferencial y las enfermedades comunes suelen ser muy heterogéneas.

Se puede concluir que varios mecanismos diferentes llevan al mismo final clínico.

Además, no todo individuo susceptible desarrolla la enfermedad, lo que hasta cierto punto demuestra y alienta sobre la eficiencia esperada de medidas preventivas específicas.

Al propio tiempo existen fenocopias causadas por agentes ambientales específicos, sin que se encuentren involucrados defectos genéticos subyacentes.

Por lo expresado, se puede esperar que en una población existan individuos: con una susceptibilidad genética aumentada o con una reducción de la susceptibilidad genética.

También se puede esperar resistencia genética, pero esta es más difícil de identificar, ya que no es posible por simple observación, encontrar diferencias genotípicas entre los individuos resistentes a una enfermedad específica y un individuo susceptible no enfermo.

Los ejemplos más conocidos de resistencia son los heterocigóticos para la anemia a hematíes falciformes, las talasemias alfa y beta y para la deficiencia de G6PD (glucosa 6 fosfato deshidrogenasa) en relación con la malaria.

## Existencia de componente genético en la expresión de enfermedad común

- El componente genético de una enfermedad común se puede sospechar por:
- Agregación familiar.
  - Variación de la frecuencia de la enfermedad en varios grupos étnicos.

La frecuencia de úlcera duodenal en familiares de individuos afectados es el doble que en controles no afectados, mucho más alta en Escocia que en América del Sur.

Lo mismo ocurre para enfermedades como la diabetes, la arterioesclerosis, artritis reumatoide y cáncer del colon.

Pero esto aún no prueba el componente genético de una enfermedad común.

La agregación familiar puede resultar frecuente en miembros de una familia por probabilidad, cuando la frecuencia de la enfermedad es alta en una población con sus características socioculturales específicas.

La frecuencia de una historia familiar positiva es una pregunta insegura.

Una historia familiar positiva muchas veces es ambigua ¿cuántos afectados?, ¿qué por ciento representa?, además, ¿por qué el grado de parentesco no se incluye?

A esto se agrega el sesgo que constituye el hecho de que el afectado conoce su enfermedad pero no identifica síntomas en los familiares que reporta como supuestamente sanos.

La agregación familiar en parientes de primer grado del individuo afectado se puede comparar con un grupo control o con la incidencia poblacional.

Por ejemplo, los familiares de primer grado de individuos diabéticos insulín dependientes tienen una frecuencia de 5 a 10 %, muy elevada al compararla con la frecuencia poblacional de 1 en 500.

Los patrones de migración de grupos étnicos pueden sugerir que existe un factor genético involucrado.

Por ejemplo, la frecuencia de diabetes no insulino dependiente en judíos yemenitas es de 5 a 10 % en una generación y disminuye en las generaciones que migran a Israel. ¿Por qué solo una fracción de la población manifiesta la enfermedad?

Las diferencias clínicas de la enfermedad entre grupos étnicos son importantes también, porque sugieren heterogeneidad genética, mientras que las diferencias en frecuencias y la semejanza en las manifestaciones clínicas, sugieren participación genética, ambiental o ambas.

El conocimiento del componente genético de una enfermedad común se apoya en:

- El estudio de modelos en animales. Si existe una enfermedad análoga a la del humano en animales se puede experimentar haciendo cruzamientos. Si el componente genético es inequívoco, se hará la pregunta de si será equivalente en el humano y se plantean nuevas exploraciones.
- La ocurrencia de síndromes genéticos con implicaciones de la enfermedad en estudio, pueden reflejar la existencia de factores genéticos para la enfermedad, por ejemplo, la poliposis del colon, el síndrome caracterizado por diabetes insípida, diabetes insulino dependiente y atrofia óptica. El gen de la poliposis del colon se ha localizado en el cromosoma 5 y esta información se puede utilizar para investigar el papel genético del cáncer común del colon.
- Estudios en gemelos permiten conocer la tasa de concordancia de enfermedades en uno o en ambos miembros de gemelos mono o dicigóticos. Una alta concordancia entre gemelos Mz en relación con gemelos Dz indica factor genético; igual tasa de concordancia indica mayor efecto ambiental. Algunas veces es difícil distinguir herencia o ambiente entre Mz, ya que su genotipo idéntico hace que seleccionen idénticos ambientes, un ejemplo de esto se relaciona con enfermedades como la cardiopatía isquémica, la úlcera péptica, enfermedad celiaca, diabetes y esquizofrenia. En estas enfermedades, la tasa de concordancia es más alta en gemelos Mz que en Dz. Raramente la tasa de concordancia entre Mz es de 100 % y esto evidencia que existe componente ambiental de la enfermedad. En estos casos el análisis de incidencia entre diversos grupos étnicos sirve para inferir el componente genético y ambiental.
- El control entre esposos permite investigar el componente ambiental en el adulto pero no en la infancia. Es importante la comparación entre los esposos y los familiares de primer grado de estos.
- Estudios de adopción. En este caso el adoptado no comparte el genoma de la familia pero sí el ambiente. Hay que tener en cuenta que las adopciones muchas veces se realizan por similitud fenotípica no solo entre niños de la familia, sino también entre sus padres adoptivos.
- Genes marcadores. Un estudio de la enfermedad en relación con genes marcadores conocidos como ocurre con los haplotipos de HLA, grupos sanguí-



neos, polimorfismos de ADN, pueden demostrar: asociación en estudios poblacionales o ligamiento en estudios familiares. En el primer caso la comparación entre población afectada y población sana, en el segundo caso, se requiere la presencia de dos o más individuos afectados en la familia. Ejemplos de asociaciones son el grupo sanguíneo A y la úlcera gástrica, el grupo sanguíneo O y la úlcera péptica; la asociación de HLA-B27 con la espondilitis anquilosante, con un riesgo relativo de 100 %, la asociación entre bases genéticas y mecanismos inmunológicos.

### **Métodos para demostrar heterogeneidad genética en la herencia multifactorial**

Las observaciones en estudios epidemiológicos en relación con las diferencias en los síntomas de la misma enfermedad común en diferentes grupos étnicos, diferencias fisiológicas, marcadores subclínicos familiares indican gran heterogeneidad genética que se puede explicar por tratarse de varios genes con similar efecto aditivo o por el efecto de diversos tipos de mutaciones que involucran a uno o varios genes mayores en un grupo de poligenes específicos.

Lo hasta aquí expuesto justifica que para el análisis de una herencia multifactorial de un defecto específico de los relacionados en este capítulo, es necesario tener en cuenta en el diseño experimental los aspectos comunes a todo rasgo multifactorial que aparecen en el cuadro 16.1, definiciones acerca de las características clínicas que deben tener los individuos afectados. Por ejemplo si se quiere estudiar la heredabilidad de la hipertensión arterial hay que hacer un examen clínico familiar e individual que permita identificar solo a los casos que presenten hipertensión arterial esencial y excluir del estudio a los individuos y familias que presenten hipertensión arterial, por una hipercolesterolemia familiar, la cual es propia de deficiencia genética de receptores LDL (LDLR) (ver capítulo 11).

Se debe conocer el espectro de síntomas que se observan en la enfermedad y cuáles de estos se tendrán en cuenta para definir si un familiar de primer grado está afectado o no.

### **Características comunes en los que se sospecha herencia multifactorial**

Es preciso resumir los aspectos que se deben tener en cuenta en el análisis de la herencia multifactorial y que se relacionan a continuación:

- Aunque la enfermedad o el defecto congénito tienen evidencia de herencia familiar no es posible distinguir un patrón mendeliano de esta.

- La presencia de familiares de primer grado afectados se debe a la predisposición genética, o sea, a la probabilidad de que sus genotipos sean más parecidos.
- La probabilidad de afectados entre familiares de segundo y tercer grados es menor porque ya sus genotipos no son tan parecidos.
- La probabilidad de nuevos individuos afectados en la familia es mayor mientras más personas afectadas hay en esta, lo cual se explica por el parecido de sus genotipos o predisposición genética.
- La consanguinidad es un fenómeno que conduce a una mayor probabilidad de hermanos con genotipos poligénicos similares y, por tanto, con mayor predisposición a presentar el mismo defecto congénito o enfermedad compleja del adulto. Por ejemplo, retraso mental, esquizofrenia, enfermedad coronaria, labio leporino, cardiopatías congénitas.
- Entre gemelos monocigóticos y dicigóticos no hay la misma concordancia para los defectos congénitos, siendo esta mayor en los Mz, ya que tienen igual genotipo y comparten iguales factores ambientales en el claustro materno.

De igual forma ocurre cuando ambos comparten el mismo ambiente posnatal.

Para proponer un modelo multifactorial a una enfermedad que sugiere un componente genético subyacente se debe tener en cuenta:

- Que hay un número variable pero no ilimitado de *loci* involucrados en la expresión del rasgo.
- Los alelos de los *loci* involucrados actúan de forma aditiva por lo que cada uno adiciona o sustrae una pequeña cantidad al fenotipo.
- La interacción ambiental con el genotipo es responsable del fenotipo final.

Se debe recordar que la determinación del componente genético de un rasgo multifactorial se basa en:

- Agregación familiar.
- Análisis de segregación.
- Análisis de ligamiento.
- Análisis de asociación.

**Cuadro 16.1.** Aspectos que se deben tener en cuenta para investigaciones sobre el componente genético de una enfermedad que por su frecuencia se considere enfermedad común

Para proponer un modelo multifactorial a una enfermedad que sugiere un componente genético subyacente se debe tener en cuenta:

- Que hay un número variable pero no ilimitado de *loci* involucrados en la expresión del rasgo.
- Los alelos de los *loci* involucrados actúan de forma aditiva por lo que cada uno adiciona o sustrae una pequeña cantidad al fenotipo.
- La interacción ambiental con el genotipo es responsable del fenotipo final.

Recordar que la determinación del componente genético de un rasgo multifactorial se basa en:

- Agregación familiar.
- Análisis de segregación.
- Análisis de ligamiento.
- Análisis de asociación.

## Resumen

Los rasgos cuantitativos corresponden en general con la acción aditiva de varios *loci* pero no de un número ilimitado de estos en el efecto final del fenotipo. Cuando se pueden medir es posible crear una hipótesis acerca de sus posibles genotipos.

Para su estudio es imprescindible la realización de investigaciones poblacionales donde se midan uno a uno estos caracteres de los individuos como: la talla, la circunferencia cefálica o el coeficiente de inteligencia por solo mencionar algunos de estos.

Los defectos congénitos de etiología genética son el resultado de un efecto umbral y se presentan abruptamente como los rasgos discontinuos. Sin embargo, cada día hay más evidencias de la relación aditiva que existe entre los genes que actúan durante el desarrollo y el efecto que factores ambientales, preferentemente, de tipo nutricional ejercen sobre la expresión de estos genes. Un individuo por su genotipo puede tener una mayor o menor predisposición genética para una malformación específica, pero si el efecto ambiental no incide en el proceso de desarrollo en el cual están involucrados esos genes, no aparecerá el defecto.

Una evidencia de que las malformaciones son rasgos continuos lo constituyen las gradaciones de severidad que se observan en estos y que de forma empírica se utilizan para determinar el rango de probabilidad de repetición en la familia.

Una pareja que ha tenido un hijo con labio leporino unilateral aislado solo en las estructuras labiales tiene menor probabilidad de tener otro hijo afectado en comparación con una pareja con un hijo que presenta como defecto malformativo único labio leporino doble y que además tiene paladar hendido.

Otras enfermedades genéticas estudiadas en este capítulo se relacionan con las enfermedades comunes por su frecuencia: unas son características del adulto y cuyas frecuencias se han incrementado con la prolongación de la vida y otras son enfermedades también comunes en niños y adolescentes como: autismo, epilepsia y otros trastornos cognitivos del sistema nervioso central.

El cálculo de la heredabilidad es un instrumento de utilidad para los genetistas e investigadores del tema, ya que permite identificar la magnitud del papel genético o ambiental en la expresión del carácter que se estudia y puede ser una guía valiosa para identificar no solo la acción de genes específicos sino también para lograr la prevención y cambiar los factores ambientales como fenómenos de riesgo de aparición de la enfermedad en cuestión.

Si la tasa en gemelos Mz ( $C_{Mz}$ ) fuera de 0,95 y  $C_{Dz}$  de 0,87 entonces la heredabilidad sería solo de 0,16.

Poder esclarecer la genética de la herencia multifactorial por medio del estudio poblacional de enfermedades de este tipo es uno de los objetivos actuales del Proyecto Genoma Humano.

## Bibliografía

- Adrian, M., R.D. Owen (1974): *Genética General*. Edgar R.S., 3ra. ed. Barcelona: Ediciones Omega S.A.
- Badano, J.L., and N. Katsant (2002): Beyond Menedel: An evolving view of human genetic disease transmission. *Nature Review Genetics.*, 3: 779-789.
- King, R.A., Rotter, J.I., A.G. Motulski (1992): *The Genetics Basis of Common Diseases*. Oxford: University. Press, Oxford.
- Nussboun, R.L., Mc Irmesn, R.R., H.F. Willard (2008): *Thompson & Thompson: genética en medicina* 7ma. ed. Elseivier Masson. Mexico.
- Rimon, D.L., Connor, J.M., Pyeritz, R.E., B.R. Korf (2007): *Emory and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics* 6 ed. New York: Churchill Livingstone Vol 1.
- Strachan, T., A.P. Read (2006): *Genética Humana* 3ra. ed Mc Graw Hill. Mexico.

## Capítulo 17

# DEFECTOS CONGÉNITOS DE ORIGEN GENÉTICO Y AMBIENTAL

*Araceli Lantigua Cruz*

Se describe como un defecto congénito toda aquella anomalía de estructura anatómica visible al examen clínico del recién nacido o posterior al nacimiento, cuando se hace patente el defecto funcional de un órgano interno afectado anatómicamente, por ejemplo, cardiopatías, defectos renales o del sistema excretor, defectos de las vías biliares, de las vías digestivas, etc.

Estos defectos pueden ocurrir de forma aislada o como defectos congénitos múltiples y la mayoría de las veces sus factores causales son interpretados como enfermedades genéticas o “taras familiares”.

Los padres de un bebé que nace con algún defecto congénito, generalmente, se preguntan: “¿por qué a mí, si en la familia no hay estos antecedentes?”

O cuando el defecto realmente es de origen hereditario y el neonatólogo los envía a la consulta de genética, afirman casi con alegría ...“es la marca de la familia”, sobre todo si el defecto procede de la vía paterna y en estos casos le restan importancia al asunto, ya que se conoce en la familia la historia natural del defecto y tienen experiencia de cómo asumir por su cuenta el defecto, o si tienen mayor severidad exigen la atención temprana, que ya conocen, resulta más efectiva para tratar el problema de su hijo lo más adecuadamente posible.

Por otra parte, como se analizó en el capítulo 1, los defectos congénitos también aparecen por la acción de agentes ambientales a los que se expone la embarazada y que interfieren en el desarrollo normal del embrión.

En esta introducción se pueden mencionar dos conclusiones que son:

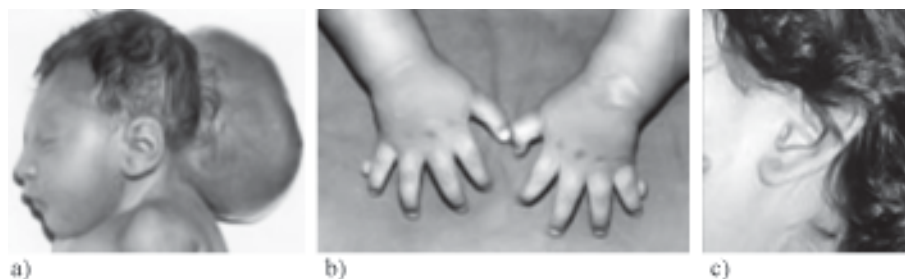
- No todos los defectos congénitos tienen una causa genética.
- No todas las enfermedades genéticas presentan defectos congénitos.

En este capítulo se abordan los factores etiológicos que determinan la presencia de los defectos congénitos y se espera que el lector aclare sus dudas en relación con este tema.

## Tipos de defectos congénitos

Teniendo en cuenta que las anomalías congénitas pueden ocurrir por un factor causal que puede ser genético o ambiental, es preciso utilizar el término *defecto* al referirse a estas mientras no se tenga conocimiento de la causa que las pudo originar.

Los defectos congénitos por su magnitud se distinguen como mayores y menores. Los primeros, relativos a los defectos que tienen un compromiso funcional importante para la vida del individuo tienen consecuencias médicas, estéticas, requieren de atención temprana, algunas veces de urgencia y por tanto tienen también repercusión social. Tienen una frecuencia de 2 a 3 % de los recién nacidos (Fig. 17.1).



**Fig. 17. 1.** a) Defecto congénito mayor, malformación del tubo neural. b) Defecto congénito menor, polidactilia posaxial tipo B. c) Signo dismórfico, orejas de implantación baja y con rotación posterior.

Los denominados defectos menores son defectos estructurales de relativa frecuencia que denotan un crecimiento desproporcionado de una parte anatómica que, generalmente, no tienen un significado relevante en la atención médica y que tampoco tienen un significado social especial, aunque en ocasiones sugieren un defecto mayor subyacente que debe alertar al especialista. Son defectos que tienen un significado predictivo sobre el origen prenatal de un estado patológico específico, como por ejemplo el retraso mental.

Estas anomalías menores se superponen con pequeñas anormalidades descritas como signos dismórficos y se presentan con una frecuencia aproximada de 15 %.

También se ha observado que en recién nacidos con ausencia de signos dismórficos, la frecuencia de defectos congénitos mayores es menor que 1 %,

mientras que cuando hay un solo signo dismórfico, la probabilidad de un defecto mayor es de 3 %.

Cuando hay dos defectos menores el riesgo de que se presente un defecto mayor es 10 % y cuando hay tres defectos menores o más la frecuencia de un defecto mayor se eleva a 20 %, por lo cual el examen y la detección de defectos menores o signos dismórficos es importante para el diagnóstico o detección de defectos mayores estructurales o funcionales, sobre todo, de órganos internos que no pueden ser detectados fácilmente por la simple observación.

## Defectos congénitos y morfogénesis

Los defectos congénitos, en sentido general, ocurren durante la morfogénesis en el periodo embrionario, desde la tercera hasta la octava semana, con prolongación hasta la semana doce del desarrollo, ya que hay estructuras como el cerebro, los dientes, los genitales, los órganos de la audición, de la visión y los pliegues de flexión de las manos y pies, que se extienden más allá de las ocho semanas.

Existen, al menos, cuatro tipos de problemas o patogénesis que afectan la morfogénesis y genera los defectos congénitos (Fig. 17.2). Estos son:

- La pobre formación de un tejido debido a defectos genéticos propiamente dichos y que ya han sido estudiados pero en los cuales la anomalía genética afecta a genes involucrados en el desarrollo. A estos defectos congénitos se les denomina *malformación*.
- Efecto de fuerzas inusuales sobre los tejidos genéticamente bien formados; a estos defectos congénitos se les denomina *deformidad*.
- Ruptura de tejidos y red de vasos sanguíneos genéticamente bien formados y que se conocen como *disrupción*.
- Organización anormal de las células de un tejido; a este tipo de alteración en la morfogénesis se le conoce como *displasia*. Las displasias generalizadas tienen un origen genético.

La figura 17.2 ilustra defectos congénitos originados por estos fenómenos patogénicos.

El cuadro 17.1 ofrece más detalles acerca de la expresión de las displasias, las deformidades y de las disrupciones.

Las displasias se pueden presentar:

- De forma generalizada, afectando a las células de todo un sistema como ocurre en el sistema esquelético en la gran variedad de displasias óseas dentro de las cuales se encuentra la acondroplasia, enfermedad genética originada por mutación del gen del receptor de crecimiento fibroblástico 3 o FGFR3, detalles sobre genes de este tipo se ofrecen más adelante en este capítulo.



**Fig. 17. 2.** a) Disrupción por bridas amnióticas. b) Deformidad por feto en posición pelviana por defecto uterino. c) Malformación por defecto en los genes HOX. d) Displasia ósea tipo tanatofórica.

- De forma localizada, cuyo origen es desconocido. Un ejemplo de displasia localizada lo constituyen los hemangiomas capilares.

Las deformidades en su mayoría involucran al sistema musculoesquelético y son originadas por la acción de fuerzas inusuales sobre el moldeado intrauterino y por su patogenia pueden ser defectos de origen:

- Extrínsecos: debido a apiñamiento fetal causado por anomalías uterinas, producción de poco líquido amniótico o pérdida de este.
- Intrínsecos: los que ocurren cuando existe un defecto primario neuromuscular que limita los movimientos fetales.

Las disrupciones se deben a dos mecanismos diferentes:

- Por amputación: que afecta usualmente a dedos, manos o piernas, pero a veces provoca defectos sobre el cráneo o la cara debido a la producción de bridas amnióticas en la membrana amniótica en respuesta a daños o rupturas de esta.



- Por interrupción del suplemento sanguíneo de la vascularización de una parte embrionaria en desarrollo, debido a infartos, necrosis, y se produce reabsorción de estructuras distales al fenómeno, usualmente atresias o ausencias de partes particulares y son eventos esporádicos.

El pronóstico depende del órgano involucrado. Un niño con un defecto de reducción de extremidades por evento disruptivo tendrá un pronóstico bueno de su desarrollo mental. Sin embargo, el desarrollo mental puede estar severamente afectado en un defecto disruptivo que cause poroencefalia.

**Cuadro 17.1.** Mecanismos y tipos de defectos originados por las displasias, deformidades y disrupciones

<p>Las displasias se pueden presentar:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- De forma generalizada, afectando a las células de todo un sistema como ocurre en el sistema esquelético en la gran variedad de displasias óseas dentro de las cuales se encuentra la acondroplasia, enfermedad genética originada por mutación del gen del receptor de crecimiento fibroblástico 3 o FGFR3, detalles sobre genes de este tipo se ofrecen más adelante en este capítulo.</li> <li>- De forma localizada, cuyo origen es desconocido. Un ejemplo de displasia localizada lo constituyen los hemangiomas capilares.</li> </ul> <p>Las deformidades en su mayoría involucran al sistema musculoesquelético y son originadas por la acción de fuerzas inusuales sobre el moldeado intrauterino y por su patogenia pueden ser defectos de origen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Extrínsecos: debido a apiñamiento fetal causado por anomalías uterinas, producción de poco líquido amniótico o pérdida de este.</li> <li>- Intrínsecos: los que ocurren cuando existe un defecto primario neuromuscular limita los movimientos fetales.</li> </ul> <p>Las disrupciones se deben a dos mecanismos diferentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Por amputación: que afecta usualmente a dedos, manos o piernas, pero a veces provoca defectos sobre el cráneo o la cara debido a la producción de bridas amnióticas en la membrana amniótica en respuesta a daños o rupturas de esta.</li> <li>- Por interrupción del suplemento sanguíneo de la vascularización de una parte embrionaria en desarrollo, debido a infartos, necrosis, y se produce reabsorción de estructuras distales al fenómeno, usualmente atresias o ausencias de partes particulares y son eventos esporádicos.</li> </ul> <p>El pronóstico depende del órgano involucrado. Un niño con un defecto de reducción de extremidades por evento disruptivo tendrá un pronóstico bueno de su desarrollo mental.</p>
--

En ocasiones, cuando aparecen estos defectos existe una superposición entre estos en correspondencia con el momento del desarrollo embrionario.

Cuando esto ocurre en estadios muy tempranos del desarrollo la determinación del origen de la anomalía es difícil de identificar y entonces los defectos congénitos quedan caracterizados, en la mayoría de los casos, como malforma-

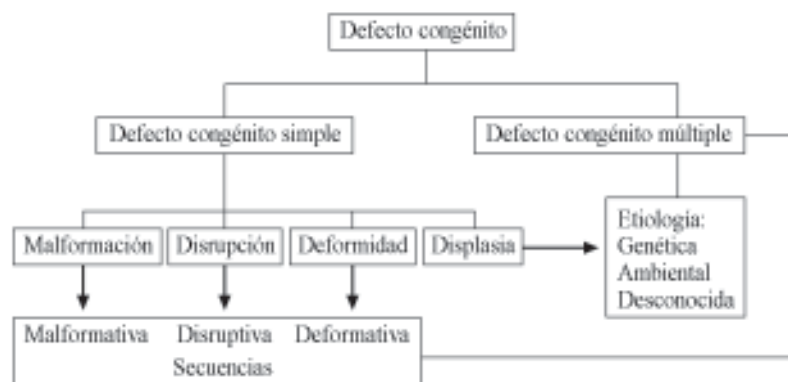
ciones ya que la interacción de genes del desarrollo entre los diferentes tipos y variedades de procesos celulares y estructuras embrionarias involucradas se encuentran afectadas y esto repercute en la anatomía fetal originando no pocas veces, varias malformaciones por anomalías de las secuencias del desarrollo embrionario (malformados múltiples) las cuales se identifican como malformativas cuando no hay evidencia alguna de deformidades o disrupciones iniciales, aspecto que se trata de inmediato.

### Defectos congénitos a partir de un defecto congénito primario

La presencia de varios defectos congénitos puede ser explicada por la secuencia de defectos del desarrollo que ocurren a partir de un defecto congénito inicial ya que la anomalía de la estructura dañada induce una cascada de eventos que resultan en varios defectos congénitos, a veces múltiples, derivados de un defecto primario que a su vez se puede identificar como secuencias malformativas, disruptivas o deformativas.

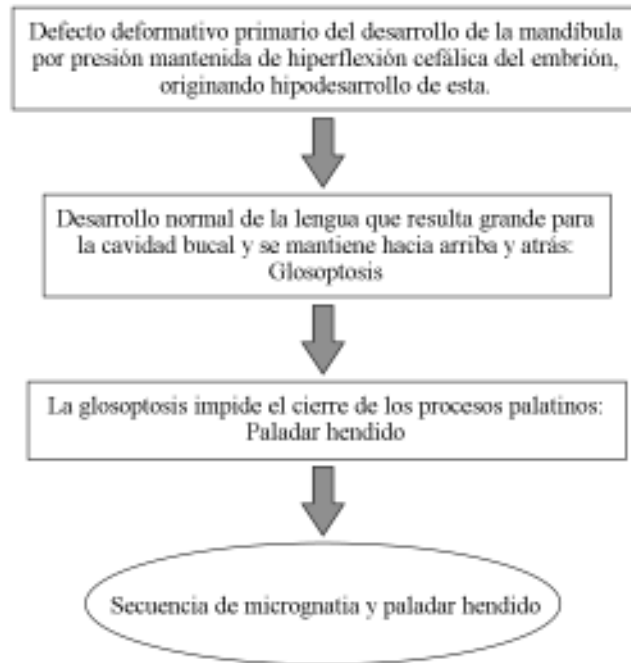
La severidad de las secuencias dependerá en gran medida de la etapa de desarrollo fetal en la que ocurra el defecto congénito inicial así como del impacto de la secuencia de eventos en el sistema afectado.

La figura 17.3 presenta un esquema que permite orientar la comprensión de este complejo fenómeno de la dismorfogénesis.



**Fig. 17.3.** Los defectos congénitos se pueden presentar como eventos simples o múltiples y, a su vez, los defectos simples pueden originar secuencias que derivan de un defecto primario simple de patogenia conocida, que se muestra clínicamente como malformaciones múltiples. Tienen alta heterogeneidad en su etiología genética y ambiental, pero muchas veces esta se desconoce.

Por ejemplo, puede ocurrir un defecto deformativo primario del desarrollo de la mandíbula, que finalmente termina con un paladar hendido, aun cuando los genes destinados al desarrollo de la mandíbula y del paladar no presenten ninguna mutación como se ilustra en la figura 17.4.



**Fig. 17.4.** Defecto deformativo secundario a un defecto primario por desarrollo insuficiente de la mandíbula, lo que origina una secuencia deformativa.

Estos fenómenos involucrados en la gran heterogeneidad clínica y de combinaciones de la patogénesis de los defectos congénitos será comprendida con mayor facilidad si se explican los mecanismos moleculares y celulares que ocurren durante el desarrollo y a partir de la fecundación.

### Mecanismos moleculares y celulares del desarrollo embrionario

Cuando se produce la fecundación, comienza un nuevo ciclo celular en el cual se enfrentan los cromosomas y genes homólogos de los 23 cromosomas que contienen los pronúcleos masculinos y femeninos. Durante la primera división mitótica del cigoto el ciclo celular se distingue por solo presentar las fases de síntesis y división celular.

Cuando las células se comienzan a diferenciar de nuevo en el ciclo celular se evidencian sus cuatro fases, lo cual está en correspondencia con la producción de ARNm y la síntesis de proteínas como parte de la expresión de los genes del nuevo genoma.

Esto permite reflexionar sobre el origen materno de las proteínas utilizadas en G1, S, y G2 (fases del ciclo celular) y probablemente en la totalidad de las primeras divisiones mitóticas del periodo de segmentación. Los ARNm (ácidos ribonucleicos mensajeros) para la síntesis de estas proteínas provienen exclusivamente de genes maternos, como ocurre en la *Drosophyla melanogaster*, o sea, de las células maternas de origen folicular que rodean al óvulo o corona radiante que permanecen hasta la formación del blastocisto y rodea a esta estructura.

Se debe recordar además que el genoma mitocondrial es transmitido, casi solo, por la vía materna.

Existen genes de la polaridad que pertenecen al genoma de la madre, los cuales tienen la información que establece la polaridad cefalocaudal, dorsoventral, mediolateral y que definen lateralidad derecha e izquierda del cuerpo. Esto se ha observado en el modelo corporal de la *Drosophyla melanogaster* y se supone que puede ser similar en el humano.

A partir del cigoto ocurren eventos todos regulados y programados genéticamente, que se describen tanto en la embriología descriptiva como en la embriología experimental. Esta última ya cuenta con muchos avances que explican desde el punto de vista celular y molecular, los cambios que se describen en la primera.

## Eventos moleculares

Los genes involucrados en todos los mecanismos celulares son en su mayoría factores de transcripción que tienen una función específica en el desarrollo embrionario.

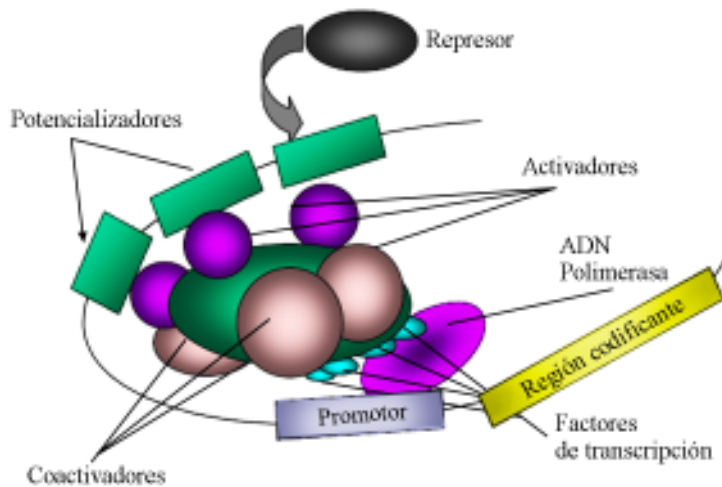
Estos factores de transcripción se clasifican, atendiendo a su especificidad sobre genes o tejidos, como:

- Inespecíficos: porque actúan sobre gran variedad de genes.
- Específicos de tejidos: por su acción sobre genes específicos que van a determinar el destino de un tejido determinado.

Los factores de transcripción codificados por genes involucrados en el desarrollo funcionan al unirse al promotor de otros genes, activan o modifican la estructura de la cromatina, que contiene la secuencia de ADN del gen, de modo que se inicia la transcripción con la formación del ARNm y posteriormente la proteína, que será la estructura molecular que regula la realización de un proceso celular específico.

Las secuencias de ADN con funciones de promotores se encuentran adyacentes al ADN con funciones codificantes o muy cerca de estas regiones, pero las secuencias de ADN con funciones de potencializadores o amplificadores de los promotores son segmentos de ADN que pueden estar físicamente muy lejos del gen y que como su nombre lo indica modifican la acción del promotor como se esquematiza en la figura 17.5.

Los factores de transcripción en su papel regulador también pueden inhibir la expresión del gen. Estos factores de transcripción son proteínas que generalmente requieren de la acción de otras proteínas con funciones de activadores y de coactivadores, y que son reguladas por la acción de proteínas represoras (Fig. 17.5). Todas estas proteínas están codificadas por genes que funcionan durante el desarrollo embrionario.



**Fig. 17.5.** Grupos de proteínas que se unen a regiones del ADN y que funcionan activando, inhibiendo o potenciando la acción de genes del desarrollo. El enrollamiento del ADN proporciona el acercamiento de esas regiones funcionales del ADN.

Como el proceso del desarrollo embrionario requiere de la acción simultánea de muchos genes, se estima que existen genes rectores regulados por factores de transcripción maestros similares a los directores de una gran orquesta sinfónica, que dirigen a uno o a grupos de genes de forma simultánea, pero siguiendo un afinado cronograma de activación y de inactivación y, al propio tiempo de retroalimentación, ya que los factores de transcripción también se encuentran regulados genéticamente.

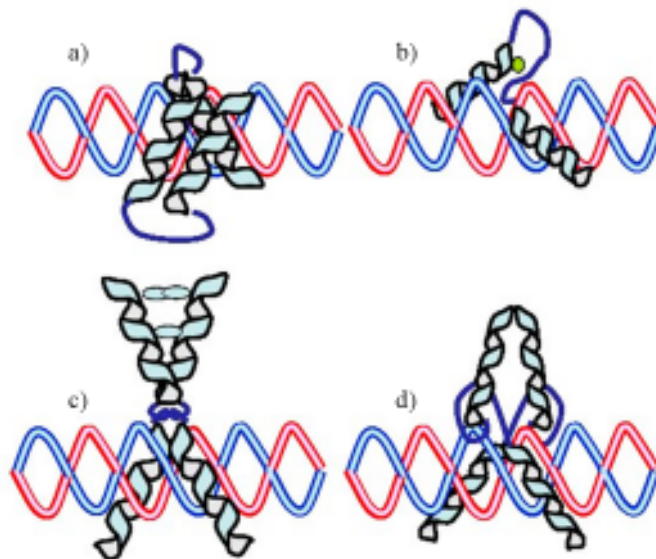
El esquema que representa la figura 17.5 muestra lo complicado de este proceso molecular y de cómo el plegamiento de la molécula de ADN permite

que estructuras de ADN, con funciones de potencializadores y que se encuentran muy alejadas de una región codificante de un gen y de su promotor se acercan con la acción conjunta de proteínas específicas para cada estructura génica que requiera ser expresada o inhibida en un momento determinado.

Se describen diferentes estructuras de las proteínas que actúan como factores de transcripción, cuatro de estas se mencionan a continuación.

- Hélice-giro-hélice. Formada por dos pequeñas cadenas de aminoácidos en forma de hélice unidas por un giro. Esto produce la inmovilización de una de las hélices que se introduce en el surco mayor del ADN en la región del promotor y a la otra que mantiene a la hélice lectora en la posición correcta.
- Cremallera de leucina. Se trata de una estructura helicoidal en la cual las leucinas repetidas se proyectan en una de sus caras. Esta zona interactúa con otra similar dando el aspecto de una cremallera. Esto permite fijar una hélice que se introduce en el surco mayor del ADN.
- Estructuras digitiformes de zinc. Se estructuran alrededor del ión de zinc, de modo que se producen prolongaciones que semejan dedos y de esta forma se mantiene fija una hélice que reconoce por el surco mayor, una secuencia de ADN que corresponde a promotores de genes específicos.
- Hélice-asa-hélice. Formada igual al tipo hélice-giro-hélice, por dos cadenas de aminoácidos.

La figura 17.6 muestra las características bioquímicas de estas estructuras.



**Fig. 17. 6.** Factores de transcripción: a) Hélice giro hélice. b) Estructura digitiforme de zinc. c) Cremallera de leucina. d) Hélice lazo hélice.

Además de los factores de transcripción existen otros mecanismos de control de la expresión genética que corresponden con patrones de metilación del ADN y de las histonas, las cuales están en relación con la activación e inactivación de promotores de genes y con el fenómeno explicado en el capítulo 10 de impronta genómica que garantiza la necesaria expresión monoalélica de genes en el desarrollo.

La tasa de metilación de bases de citosina varía (aumenta o disminuye) a lo largo del desarrollo embrionario, regulando la expresión de los genes en estado diploide o haploide.

Otro mecanismo de regulación de la expresión génica está relacionado con la condensación que experimenta la molécula de ADN al formar la cromatina y enrollarse de forma más compacta con las proteínas histonas, propias del empaquetamiento del ADN.

Es en la heterocromatina (condensación del ADN) en la cual la compactación de los genes no permite la función de grupos de genes adyacentes, y en la eucromatina la molécula de ADN está más desenrollada y permite la función de genes específicos con sus potencializadores y promotores.

Estos mecanismos moleculares mantienen un lenguaje genético que se traduce en los cambios de diferenciación, movimientos celulares y comunicaciones celulares. Una vez que una célula se diferencia mantiene en los clones que derivan de esta el mismo esquema de expresión de los genes que tuvo lugar en la primera célula, es decir, hay un registro de pasos que queda como una “memoria celular”.

## Eventos celulares

- Existen eventos celulares importantes en el desarrollo embrionario que son:
- Crecimiento (basado fundamentalmente en la mitosis).
  - Diferenciación celular (basado en mecanismos bioquímicos, moleculares y celulares).
  - Movimiento celular (fenómeno de migración celular).
  - Muerte celular programada o apoptosis (fenómeno que permite el modelado de órganos, eliminando estructuras embrionarias transitorias).
  - Fenómeno de inducción embrionaria que permite el destino de determinados grupos celulares y se encuentra subordinado a los fenómenos celulares anteriores.

### Crecimiento y diferenciación celular

El crecimiento del embrión comienza con las primeras divisiones celulares aún no diferenciadas.

Se supone que el cuerpo humano adulto está compuesto por varios billones de células.

El incremento numérico se relaciona con el índice de divisiones mitóticas y el control de la velocidad con que este fenómeno se produce está también regulado, de forma similar, a como lo hacen los factores de transcripción de genes; pero en este caso son proteínas específicas que regulan el ciclo celular incluyendo la mitosis. Dentro de este grupo proteínico se encuentran dos tipos fundamentales de proteínas que son:

- Ciclinas.
- Proteínas kinasas dependientes de ciclinas (proteínas del ciclo de división celular Cdk).

Los mecanismos moleculares que regulan el ciclo celular fueron estudiados en el capítulo 2.

Se han aislado proteínas denominadas factores de crecimiento que tienen funciones en el crecimiento y la diferenciación celular entre estas:

- Factor de crecimiento neuronal (NGF) (crecimiento de axones).
- Factor de crecimiento epidérmico (EGF).
- Factor de crecimiento insulinoide I (IGF-I).
- Factores de crecimiento de fibroblastos (FGF).
- Eritropoyetina (EPO).

Las hormonas también actúan sobre el crecimiento y son:

- Hormona del crecimiento.
- Hormona lactógeno placentaria.

La especialización de cada célula, finalmente, regula los mecanismos de diferenciación, división, destino, crecimiento e inducción embrionaria.

### Migración celular

La motilidad celular es un mecanismo por el cual muchas de las estructuras corporales se distribuyen y ordenan.

Hay estructuras orgánicas cuyas células se originan en distintos puntos del embrión y tienen un destino específico, por lo que están obligadas a migrar. Se reconocen dos mecanismos biológicos para que ocurra este fenómeno: el reconocimiento y la adhesividad celular.

Generalmente en la embriogénesis las células migran en grupos. Las células que tienen estas características se desplazan siguiendo itinerarios predeterminados para cada variedad de células. No se detienen antes ni después de los lugares de su destino y si esto no ocurriera así, se originan defectos que se conocen con el nombre de heterotopias de tejidos, los cuales cuando ocurren en células del sistema nervioso pueden tener severas consecuencias.



La migración celular entonces no ocurre sin rumbo, sino, regulada genéticamente.

La fibronectina es una proteína extracelular que se conoce que marca su camino y, el colágeno es una proteína extracelular que marca hasta dónde debe migrar la célula.

Las células que migran cambian su estructura citoplásmica en su lado frontal, donde aparecen invaginaciones anchas y aplanadas como láminas, que reciben el nombre de *lamelipodios*. En la formación de estas curiosas estructuras están involucradas proteínas del citoesqueleto. De cada una de estas estructuras aparecen otras en forma de púas como finos pseudópodos denominados *micropúas*, que en su interior poseen filamentos de actina agrupados en manojos; estas micropúas se adhieren a las zonas marcadas por la fibronectina, se contraen y avanzan de este modo hasta sitios específicos, por reconocimiento de las moléculas de proteínas, hasta su destino. Le siguen en propiedad, la adhesividad, determinada por glicoproteínas denominadas moléculas de adhesión celular o CAM (del inglés, *cell adhesion molecules*). Estas proteínas desaparecen en cuanto las células comienzan a migrar y reaparecen al llegar a su punto de destino, donde se ensamblan con otras células para formar el tejido determinado.

Otro fenómeno ocurre con las conexiones entre las células nerviosas y de estas con las células musculares. Las neuronas hacen crecer sus axones (más que migrar) y permanecen en su sitio los cuerpos celulares. Para esto, en el extremo distal de los axones que hacen contacto entre ellos o con la fibra muscular, se desarrolla una estructura a la que se denomina *cono de crecimiento*, parecido a los lamelipodios de la célula migratoria, pero en lugar de micropúas son prolongaciones más largas denominadas *filipodios*.

### Muerte celular por apoptosis

La apoptosis o muerte celular es un fenómeno programado en el desarrollo embrionario. Permite la aparición de orificios, la formación de tubos, se eliminan células, estructuras vasculares transitorias.

El mecanismo de muerte celular programada más empleado durante el desarrollo embrionario es la apoptosis que ocurre durante toda la vida.

Las células en apoptosis sufren cambios hasta convertirse en fragmentos de derivados nucleares y organoides citoplasmáticos que quedan incluidos en vesículas, las cuales son fagocitadas por macrófagos y células vecinas que provocan su degradación final.

Algunos ejemplos de etapas del desarrollo embrionario que requieren de apoptosis son:

- Gastrulación.
- Desaparición del piso de la notocorda.

- Desaparición de la membrana bucofaríngea.
- Desaparición de las membranas interdigitales.

Se mencionan solo los anteriores, como ejemplo, entre otros muchos procesos de la formación de órganos específicos.

El cuadro 17.2 resume las relaciones celulares que se establecen en el desarrollo embrionario.

**Cuadro 17.2.** Procesos e interacción celular involucrados en el desarrollo de la morfogénesis

La formación de patrones de desarrollo son fenómenos dinámicos de células y tejidos que se someten a interacciones y reordenamientos constantes para producir estructuras específicas que continúan transformándose y madurando una vez definida en apariencia anatómica. Son, al menos, diez procesos morfológicos que ocurren durante el desarrollo de la morfogénesis, y estos son los siguientes:

- Interacción célula-matriz extracelular como ocurre en la migración de las células germinales y de las células procedentes de la cresta neural.
- La pérdida de adherencia de célula a célula, proceso que tiene lugar en las células del epiblasto durante el fenómeno de gastrulación.
- Ganancia de adherencia célula-célula, como ocurre en la formación del mesénquima de los cartílagos de las extremidades.
- Fusión celular, proceso que ocurre rápidamente en la formación del trofoblasto y en fenómenos más especializados como en el aparato de contracción de las células musculares.
- Colocación alternativa, orientación del huso mitótico o de ambos procesos que ocurren en la segmentación embrionaria.
- Ritmos diferenciales de proliferación celular como se observa en el desarrollo de la zona de progreso del brote de las extremidades.
- Cambio de la forma de la célula de cilíndrica a cúbica en el proceso de cierre del tubo neural.
- Muerte celular, fenómeno que ocurre cuando se requiere de la eliminación de estructuras que tienen una función transitoria en el desarrollo embrionario, como ocurre en los patrones de vasos sanguíneos, la separación de los dedos, en las sinapsis funcionales en el sistema nervioso.
- Cambio en el tamaño de la célula, como ocurre en el adiposito que incrementa su tamaño

La formación de patrones de desarrollo son fenómenos dinámicos de células y tejidos que se someten a interacciones y reordenamientos constantes para producir estructuras específicas que continúan transformándose y madurando una vez definida en apariencia anatómica.

Son, al menos, diez procesos morfológicos que ocurren durante el desarrollo de la morfogénesis, y estos son los siguientes:

- Interacción célula-matriz extracelular como ocurre en la migración de las células germinales y de las células procedentes de la cresta neural.
- La pérdida de adherencia de célula a célula, proceso que tiene lugar en las células del epiblasto durante el fenómeno de gastrulación.

- Ganancia de adherencia célula-célula, como ocurre en la formación del mesénquima de los cartílagos de las extremidades.
- Fusión celular, proceso que ocurre rápidamente en la formación del trofoblasto y en fenómenos más especializados como en el aparato de contracción de las células musculares.
- Colocación alternativa, orientación del huso mitótico o de ambos procesos que ocurren en la segmentación embrionaria.
- Ritmos diferenciales de proliferación celular como se observa en el desarrollo de la zona de progreso del brote de las extremidades.
- Cambio de la forma de la célula de cilíndrica a cúbica en el proceso de cierre del tubo neural.
- Muerte celular, fenómeno que ocurre cuando se requiere de la eliminación de estructuras que tienen una función transitoria en el desarrollo embrionario, como ocurre en los patrones de vasos sanguíneos, la separación de los dedos, en las sinapsis funcionales en el sistema nervioso.
- Cambio en el tamaño de la célula, como ocurre en el adiposito que incrementa su tamaño por el cúmulo de gotas de lípidos.
- Pérdida de adherencia de la célula matriz, se observa en la separación o deslaminación de las células de la capa basal de la epidermis.

## Inducción embrionaria

La inducción es un mecanismo regido jerárquicamente desde el punto de vista genético. Es un fenómeno en cascada, donde el destino de una región embrionaria depende de recibir una señal extracelular de una segunda región generalmente adyacente. Por definición, la primera región debe ser competente para responder a las señales de la segunda región. Hay situaciones en las que unos tejidos son inductores, en tanto que otros son inducidos, lo que explica que el que debe recibir la señal de inducción ha de estar preparado para responder a la señal en cuestión, o sea, ser competentes y reaccionar a las funciones ordenadas.

La competencia abarca un periodo muy preciso. Esto significa que si ocurren asincronías la influencia de la señal de inducción será nula y en consecuencia no se produce el desarrollo de las estructuras esperadas.

La notocorda ejerce inducción sobre el ectodermo que se comporta como competente, pero que a su vez no tiene acción inductiva sobre el endodermo ni sobre el mesodermo.

Los fenómenos inductivos ocurren en cadena: la notocorda induce al ectodermo para formar el tejido nervioso, este origina la vesícula óptica, que a su vez induce al ectodermo supradyacente que permite el desarrollo del cristalino, que junto con la propia vesícula óptica, induce al mesodermo circundante a que se forme la coroides y la esclerótica. Una región inducida pasa a ser inductora.

El fenómeno de inducción comienza al formarse el embrión trilaminar, cuando se establecen relaciones de vecindad entre los tejidos.

Las hormonas también ejercen inducción entre tejidos distantes, la formación de los genitales externos son un ejemplo de esto.

## Control genético del desarrollo corporal

Muchos son los genes que están involucrados en el desarrollo corporal y que tienen su acción durante la etapa de morfogénesis. El control genético del desarrollo de cada parte corporal se conoce por los experimentos realizados en la *Drosophyla melanogaster* y en vertebrados, aves y mamíferos como el ratón. La presencia en el humano de las proteínas que regulan cada parte corporal de las encontradas en estas especies, son evidencias de la existencia de homología en el control genético de su embriogénesis, por lo cual se asignan los mismos nombres de los genes de las especies donde fueron descritos por primera vez a los genes humanos comprometidos en el desarrollo.

La complejidad de los nombres y de la acción de cada gen o grupos de genes hace difícil la comprensión de este tema para el estudiante.

Existen principios básicos que ya se han dado a conocer y que permiten una comprensión del papel potencial de los genes en el desarrollo y estos son:

- El desarrollo está mediado por una cascada de señales o vías, un factor de transcripción que se sintetiza interactúa con un receptor que, a su vez, inicia una secuencia de eventos que terminan provocando un cambio celular. También pudiera activar o suprimir la síntesis de otro factor de transcripción que, a su vez, haga diana en un número específico de otros genes que modifican, activando o deteniendo, fenómenos celulares de proliferación, migración, diferenciación, especialización y muerte celular, a los que ya se ha hecho referencia.
- Un factor de transcripción puede tener diferentes funciones. Están involucrados en el desarrollo de diferentes órganos, se puede además expresar en múltiples puntos de un órgano. Un ejemplo es el factor de transcripción SHH (del inglés, *sonic hedgehog*) el cual está involucrado en el desarrollo del sistema nervioso, de los ojos, cara, pulmones, intestino y otros órganos. En el sistema nervioso activa la proliferación celular y también induce diferenciación.
- Los factores de transcripción actúan como morfógenos que difunden y producen gradientes que modifican o inducen el destino de la diferenciación celular.
- El patrón de expresión de muchos genes está restringido en tiempo y espacio.

Con el objetivo de organizar metodológicamente su estudio, se incluye una versión resumida del estado actual del tema a continuación.

## Genes de segmentación

Son genes cuyas proteínas producen estructuras anatómicas particulares de acuerdo con su posición corporal.

Se han identificado tres grupos de genes de segmentación:

- Genes *gap* que funcionan determinando segmentos embrionarios adyacentes a la estructura en formación. Las mutaciones de estos genes se expresan por el defecto, pérdida o delección de la región anatómica correspondiente. Esto es, se crea una discontinuidad en el desarrollo corporal y por esto se denominan *gap* (del inglés, hueco, brecha, hendidura).
- Genes de la regla de los pares que funcionan en la determinación de segmentos alternos a la estructura en formación. Sus mutaciones producen anomalías de la formación de los segmentos involucrados.
- Genes de polaridad de segmentos los cuales determinan las porciones de cada segmento. Sus mutaciones causan anomalías anatómicas.

Los genes de polaridad de segmentos producen factores de transcripción que funcionan como morfógenos como el factor de transcripción SHH ya referido y otros como *wingless*. Las secuencias génicas de estos genes se conservan a lo largo de la evolución. Sus nombres se deben a los estudios realizados por mutaciones en los organismos como *Drosophyla* y erizos incorporando su denominación, a los vertebrados que incluye al hombre en la medida en que se ha comprobado su homología con estos.

En mamíferos se han identificado genes homólogos al *hedgehog* denominados *sonic hedgehog* (en humanos SHH), *desert hedgehog* y también homólogos al *wingless*.

El factor de transcripción SHH participa en el desarrollo del tubo neural, en las estructuras faciales y en el brote y desarrollo de las extremidades e interactúa y facilita la acción de proteínas codificadas por otros genes del desarrollo.

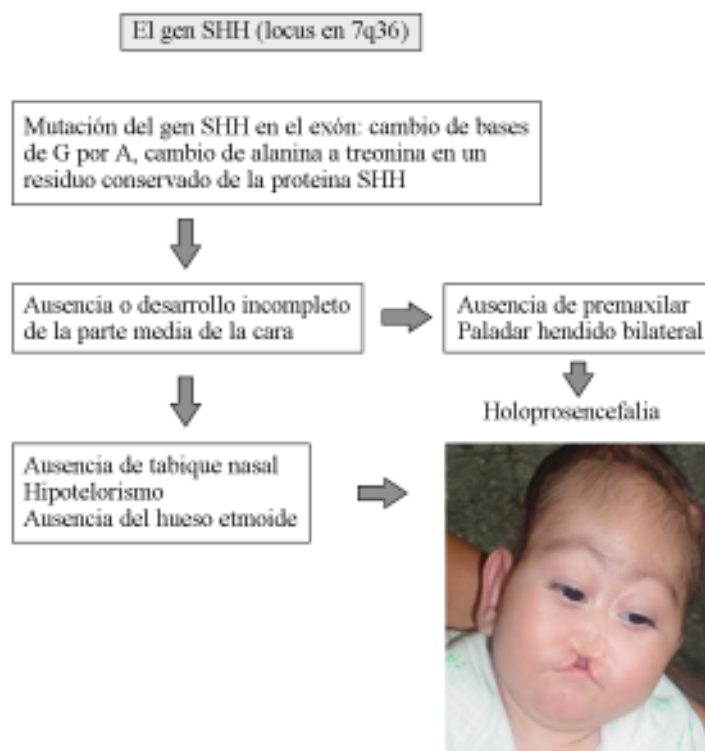
Se conocen más de 12 variantes alélicas del gen SHH, que originan holoprosencefalia, incisivo central único, microftalmia, labio leporino y paladar hendido y polidactilia preaxial tipo II.

La figura 17.7 ilustra los defectos congénitos que causa este gen en la organogénesis.

## Genes homeóticos

Son genes del desarrollo corporal que identifican los diferentes segmentos corporales. Contienen en su estructura génica una secuencia de 180 pb (pares

de bases) del ADN conservada, equivalente a decir que presentan en sus proteínas 60 aminoácidos (aa) casi idénticos en su secuencia en diferentes especies.



**Fig. 17.7.** Mutaciones del gen SHH expresan varias gradaciones de severidad de holoprosencefalia.

A la secuencia de 180 bp del ADN se le denomina *homeo box* (HOX) y a la estructura que forman los 60 aminoácidos en las proteínas se le llama dominio homeo.

Este grupo de genes están involucrados en el control del desarrollo espacial, como ocurre con los HOX D, en la determinación del hueso y el lugar que este va a ocupar en el desarrollo de las extremidades: ejes anteroposteriores y segmentos distales y proximales.

Los HOX actúan al sintetizar proteínas que tienen función de factores de transcripción y que especifican el destino celular y establecen su eje regional.

La tabla 17.1 describe los grupos de genes homeóticos en el humano, el número de genes de cada grupo, su denominación en números arábigos y su localización cromosómica.

**Tabla 17.1.** Genes homeóticos en el humano

Grupo	Número de genes	Denominación	Cromosoma
HOX A	11	1-7;9-11;13	7p
HOX B	9	1-9	17q
HOX C	9	4-6;5-13	12q
HOX D	9	1;3;4;8-13	2q

### Familias de genes PAX

Estos genes ya fueron estudiados en el capítulo 11. Además del PAX 3, cuyas mutaciones dan lugar al síndrome de Waardenburg, las mutaciones casi siempre por borramiento (delección) del PAX 3 de la misma familia génica provoca aniridia que es la ausencia congénita del iris.

### Genes con motivo HMG (grupo de alta movilidad o *high movility group*)

Las proteínas codificadas por estos genes contienen una secuencia conservada de 79 aa, que dan lugar a tres estructuras helicoidales que se disponen en forma de una letra L.

Una de las tres hélices está inmovilizada y es la que penetra en el surco menor del ADN en la zona del promotor y provoca una flexión de este que facilita al acercamiento de otras proteínas al sitio de inicio de la transcripción. Este motivo fue descubierto por primera vez en la proteína codificada por el gen SRY y por esto se ha denominado motivo SOX (SRY box). Estas proteínas forman una familia cuyos miembros se expresan en diferentes momentos del desarrollo.

En el humano se ha detectado una mutación del SOX9 localizada en el cromosoma 17, la cual causa una enfermedad genética ósea denominada displasia campomélica (defectos óseos y de genitales).

El gen SOX9 se expresa en la cadena de genes que están relacionados con la diferenciación de la gónada primitiva. En embriones cromosómicamente XY, activan la transcripción del gen SRY que provoca diferenciación de la gónada primitiva en testículo. En la figura 17.8 se esquematiza la cascada de eventos relacionados con la diferenciación gonadal.

- Gen WT1 locus en cromosoma 11 p13: participa en el desarrollo de los riñones y las células hematopoyéticas inmaduras. Es un factor de transcripción digitiforme de zinc que tiene función como supresor tumoral. Sus mutaciones causan el tumor de Wilms.
- SF-1, locus en el cromosoma 9q33: regula la expresión de conversión del colesterol que dará origen a la testosterona. Es un factor nuclear que regula la expresión de las enzimas hidrolasas esteroideas.

- El gen SOX9 locus en 17q24.3-q25.1: comprometido con el desarrollo del esqueleto. Sus mutaciones provocan la displasia campomélica y órganos completamente feminizados en individuos 46, XY.
- El gen DAX1 de 160 Kb: está en el brazo corto del cromosoma X (Xp) y tiene un papel crítico en el desarrollo normal del ovario cuando está en dos copias.
- Gen SRY: localizado en los brazos cortos del cromosoma Y (Yp) y produce una proteína determinante del testículo. *Locus* en Yp11.3 adyacente a la región pseudoautosómica. Tiene un solo exón de 850 Kb. Su proteína forma un dominio funcional, grupo de alta movilidad (HMG). Es una estructura altamente conservada en todas las especies de reproducción sexual.

### Genes con secuencia de tipo T

Estos genes comparten una secuencia homóloga denominada módulo T (*T-box*). Se les denomina TBX y están relacionados con la formación del mesodermo y la diferenciación de la notocorda. Algunos están en el mismo cromosoma muy cerca unos de otros formando grupos. Uno de estos grupos se encuentra en el cromosoma 12 (genes TBX3 y TBX5).

Mutaciones del gen TBX5 causan el síndrome Holt-Oram (que se caracteriza por defectos de formación de las extremidades superiores y cardiopatía congénita, conocido también como síndrome corazón-manos).

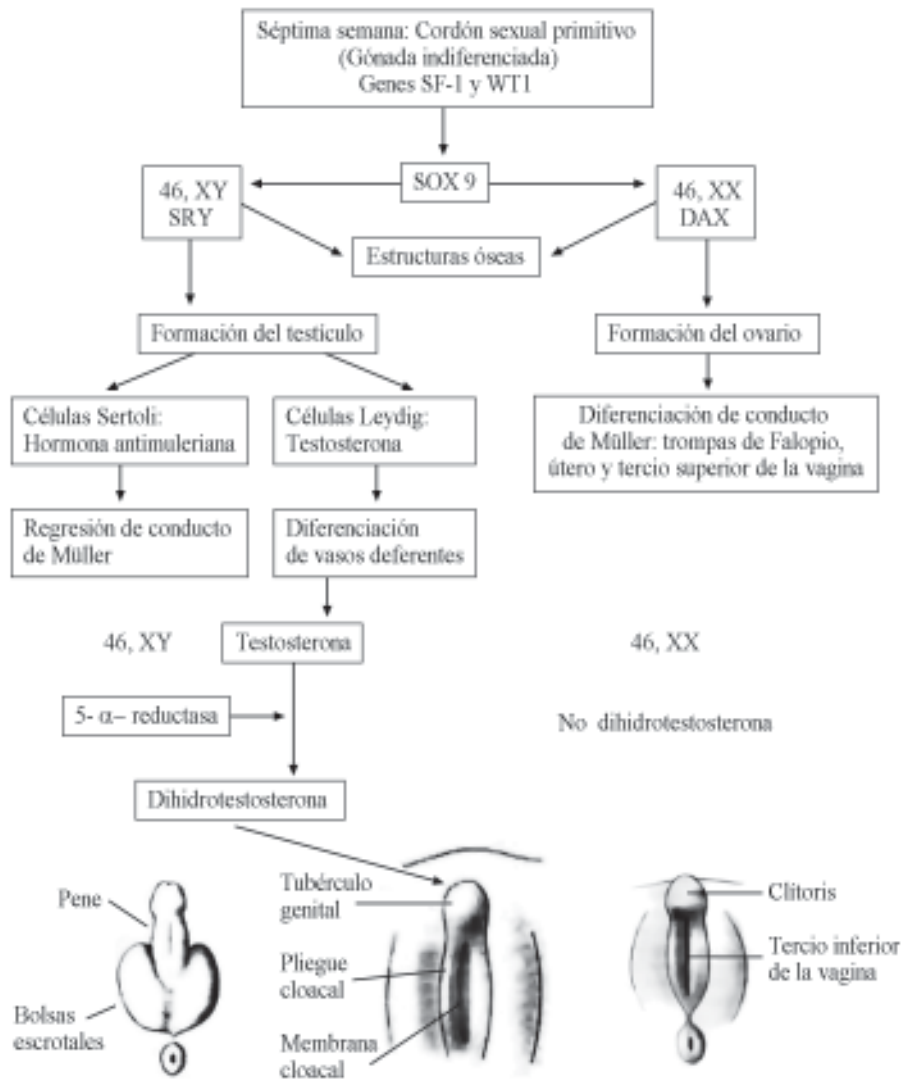
### Factores de transcripción con estructuras digitiformes de zinc

Estos genes producen proteínas las cuales forman estructuras espaciales e involucran a iones de zinc. Los más conocidos en el humano son denominados GL13 y WT1. Mutaciones del gen GL13 causan en el humano un defecto congénito conocido como cefalopolisindactilia, en tanto que las mutaciones de WT1 pueden provocar nefrocarcinoma.

### Genes de transducción de señales

Estos genes codifican proteínas las cuales son segregadas hacia el exterior de las células y que son del tipo de los factores de crecimiento. Estas proteínas intervienen en los mecanismos de transducción de señales hacia al interior de las células y regulan el crecimiento y la diferenciación celular. Las mutaciones de estos genes, además de causar alteraciones del desarrollo pueden generar distintos tipos de cánceres.





**Fig. 17.8.** Cascada de activación de genes comprometidos en la diferenciación gonadal y de los genitales externos. Séptima semana: se produce una cascada de eventos, las proteínas codificadas por los genes SF-1 y WT1 se expresan en las células del cordón sexual primitivo. En esa gónada indiferenciada ocurren diferencias en la activación de los genes SOX9, DAX1 y SRY.

Los protooncogenes son genes con características de transducción de señales que están involucrados en el control positivo del ciclo celular y cuando se activan por mutaciones se convierten en oncogenes.

Dentro de este grupo se encuentra el protooncogen RET situado en el cromosoma 10q11.2 que produce una proteína del tipo de las tirosilinas. Algunas mutaciones lo transforman en oncogen y causa cáncer del tiroides.

Otras mutaciones mantienen la estructura de protooncogen pero afectan el desarrollo embrionario, como es el caso de la enfermedad Hirschprung (fracaso de la migración de las células que darán origen a las células ganglionares de la mucosa y plexo mesentérico del intestino grueso). El niño afectado presenta distensión abdominal y obstrucción intestinal. Estas dos mutaciones y sus expresiones en enfermedades diferentes indican heterogeneidad alélica y son ejemplos de heterogeneidad clínica.

### Receptores de factores de crecimiento fibroblástico

Los receptores de factores de crecimiento fibroblástico (FGFR) son proteínas que se caracterizan por presentar un segmento extracelular que se relaciona con los factores de crecimiento fibroblástico específicos, un segmento transmembranal y un segmento citoplasmático.

La unión del factor de crecimiento con su receptor produce cambios conformacionales en este que por variados mecanismos activan a otras proteínas intracelulares las cuales a su vez pueden transmitir la señal hasta el ADN nuclear y determinan una respuesta de función celular. Los genes FGFR que se describen en el humano son FGFR1, FGFR2 y FGFR3. Mutaciones del gen FGFR3 dan lugar a síndromes óseos que se manifiestan por baja talla desproporcionada, dentro de los que se encuentra la displasia ósea del tipo acondroplasia.

### Desarrollo embrionario de las extremidades

El desarrollo embrionario de las extremidades es un buen ejemplo para ilustrar lo expuesto hasta aquí. Desde el punto de vista genético esta parte del desarrollo humano ha tenido un avance importante en los últimos años, debido a la identificación de varias familias de genes involucradas en el desarrollo embrionario general, que han sido detectadas en su mayoría en el ratón, con homólogos secuenciales de los genes del desarrollo identificados en la mosca *Drosophyla*. También en el humano se han detectado genes con homología de estas familias, cuyas mutaciones se expresan en malformaciones aisladas o en síndromes con alteraciones congénitas múltiples.

Los resultados experimentales de la participación de muchos de estos genes en el desarrollo de las extremidades de animales, como las aves y el ratón, han

permitido la comprensión de la jerarquía de sus funciones, extrapolando los modelos de mecanismos moleculares al desarrollo embrionario del humano y en particular al desarrollo de las extremidades.

El cuadro 17.3 expone aspectos del desarrollo embrionario de las extremidades.

**Cuadro 17.3.** Aspectos descriptivos generales del desarrollo de las extremidades

**Embriología descriptiva de las extremidades**

Los brotes de las extremidades superiores hacen su aparición en el día 24, de la cuarta semana del desarrollo, en las somitas cervicales C5 a C8. Cuatro días después (día 28) aparece el brote de las extremidades inferiores, a nivel de las somitas lumbares L3 a L5.

Estos brotes surgen por el engrosamiento y formación de una masa de mesénquima nuclear, procedente del mesodermo lateral correspondiente. Esta masa celular mesenquimatosa se encuentra cubierta por ectodermo, en el cual se desarrollan cambios con actividad celular inductiva.

Para el día 33, se pueden distinguir en las extremidades superiores las placas de las manos, antebrazos y hombros, mientras que en las extremidades inferiores solo se distinguen los brotes en forma de aletas.

En el día 37, en la placa de las manos se distingue la placa digital que dará origen a los dedos y se observa un incremento en la longitud de las extremidades. En las inferiores se comienzan a distinguir los muslos, las piernas y la placa del pie.

Para el día 38, en las extremidades superiores, se hacen visibles los rayos digitales y el engrosamiento radial de la placa digital. En estos días comienza a ocurrir la apoptosis que hará posible la independencia de los dedos. En las extremidades inferiores se observa un incremento de longitud y se evidencia perfectamente la placa de los pies.

Ya en el día 44, en la placa digital se observan escotaduras entre los rayos de los dedos, el codo, mientras que en las extremidades inferiores se evidencian los rayos digitales, pero aun no se individualizan.

En el día 47, las extremidades superiores se han alargado, se evidencia perfectamente sus partes anatómicas incluyendo el progreso de la individualización de los dedos, se mantiene el antebrazo en flexión horizontal. Los dedos de los pies (artejos) aun no se encuentran individualizados.

En el día 52 se aprecia encurvamiento de las extremidades superiores, ya los dedos están libres y en sus yemas se aprecian engrosamientos o "pads" táctiles donde se formarán las huellas digitales. Las manos están ligeramente flexionadas en sus muñecas y se proyectan hacia la línea media corporal frente a la eminencia cardiaca, pero los dedos de ambas manos no se tocan aun.

Por su parte, las extremidades inferiores han crecido, los pies se aproximan a la línea media y ya se comienzan a individualizar los artejos.

En el día 56 tanto las extremidades superiores como las inferiores están definitivamente formadas. Las manos entrelazan los dedos y los pies también se tocan en la línea media.

**Origen embrionario de los tejidos y estructuras componentes de las extremidades**

- Huesos y cartílagos articulares, tendones, cápsulas articulares, ligamentos y vasos sanguíneos, proceden del mesodermo lateral.
- Músculos extensores y flexores de los miotomas diferenciados de las somitas cervicales y lumbares, que llegan al brote de las extremidades por migración.
- Melanocitos y células Schwann, del ectomesénquima de las crestas neurales, en tanto que los nervios son prolongaciones de las neuronas medulares de origen ectodérmico.

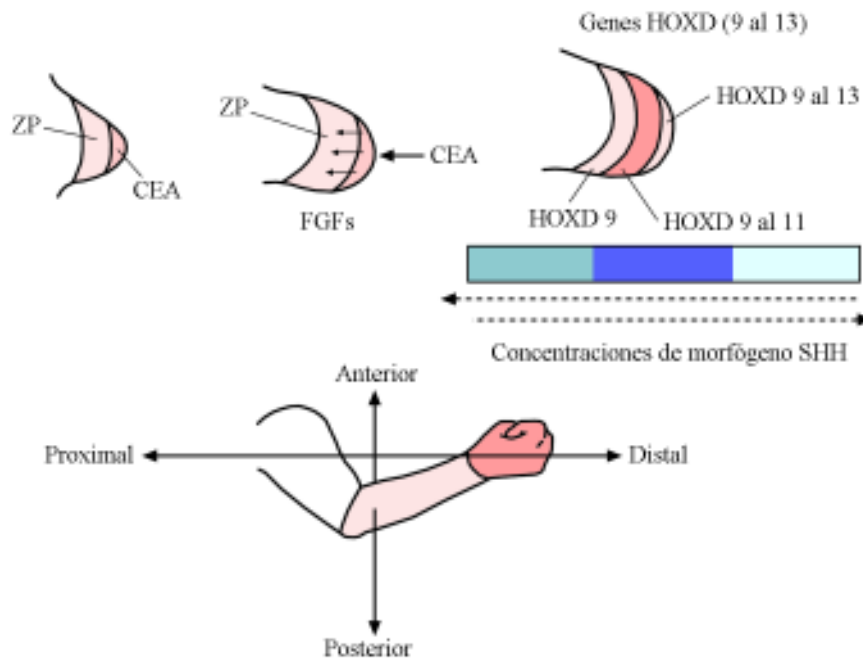
## Bases moleculares del patrón de formación del esqueleto apendicular

¿Qué es un patrón de formación? La organización espacial de la diferenciación de células y de tejidos que ocurren en el proceso de la morfogénesis de los órganos y finalmente del cuerpo como un todo.

### Patrón de formación de las extremidades

En los brotes de las extremidades una célula puede “conocer” su posición con respecto a tres ejes (Fig. 17.9):

- Eje longitudinal: hombro-brazo-antebrazo-muñeca-mano. Cadera-muslo-pierna-tobillo-pie.
- Eje cráneo-caudal: orientación del primer dígito (craneal) y del quinto dígito (caudal).
- Eje dorsoventral: extensión (dorsal); flexión (ventral).



**Fig. 17. 9.** Primero aparece en las regiones determinadas genéticamente de formación de las extremidades, la cresta ectodérmica apical, cuyas células producen señales de activación de los genes FGF (factor de crecimiento fibroblástico) y de los genes SHH que codifican el factor de transcripción SHH que funciona como morfógeno en la zona de polarización (ZP), este gradiente de SHH genera un patrón de superposición de expresión de los *loci* de Hox D del 9 al 13, completándose el desarrollo de las extremidades y los ejes de posición de las regiones anatómicas de estas.

La condensación mesodérmica nuclear adquiere capacidad de formación de extremidades en respuesta a señales mediadas por el factor de crecimiento insulinoide I (IGF-I) y por la insulina.

Este fenómeno molecular determina la aparición de una organización celular de inducción en la región apical del ectodermo el cual cubre el brote y que recibe el nombre de *cresta ectodérmica apical* (CEA). Por otra parte, se activan los genes que codifican los factores de crecimiento fibroblástico (FGFs), en especial el FGF-8, sintetizado en estas propias células para la diferenciación y que definen subgrupos celulares, los cuales se hacen competentes para formar una región denominada zona de actividad de polarización (ZPA) de las extremidades superiores e inferiores, respectivamente, cuya función es la de definir la orientación cefalocaudal.

A su vez CEA produce nuevos FGFs como los FGF1, FGF2, FGF 4 y FGF 8, que tienen dos funciones: mantener el crecimiento y establecer el eje proximodistal.

Las funciones de cada uno de los FGFs y de sus receptores se está comenzando a comprender. En la embriogénesis del desarrollo de las extremidades también está involucrado el factor de transcripción SHH, al cual ya se ha hecho referencia, y que es liberado por la zona de actividad de polarización estableciendo un gradiente que activa a su vez la acción de otros genes que establecen un gradiente que permite el desarrollo del eje anteroposterior de los miembros.

En la zona de polarización (ZAP) en la cual el gradiente del factor de transcripción SHH genera un patrón de superposición de expresión de los *loci* de HOX D del 9 al 13, el HOX D13 actúa en manos y dedos (metacarpos y falanges) pero a su vez los metacarpianos y las falanges solo se forman normalmente si, además, están presentes las proteínas de los genes HOX D12; 11; 10 y 9. En la formación de la fila distal de los huesos del carpo actúan los productos proteínicos de los genes HOX 9 al 12, el cúbito, el radio y la fila proximal del carpo se forman bajo la acción de los productos proteínicos de los genes HOX D 11; 10 y 9, el húmero por las proteínas de los genes HOX D 10 y 9 y finalmente la escápula se forma por la acción de la proteína codificada por el gen HOX D 9.

Experimentos relacionados con la formación del eje craneocaudal o céfalocaudal han evidenciado que este se determina por la acción de morfógenos, entre los cuales se encuentra el ácido retinoico (derivado de la vitamina A).

Estos morfógenos difunden para formar un gradiente que determina la posición de cada dígito. Una alta concentración de morfógeno inducirá la formación del quinto dedo y la disminución gradual de concentración, los dedos cuarto, tercero, segundo y primero, es decir una dirección de gradiente de mayor a menor en el sentido caudalcefálico.

El desarrollo óseo comienza en el día 33 por un mesénquima precursor a partir del cual se inicia la condricificación, unos días más tarde (el día 40 del

desarrollo) ya comienza la osteogénesis propiamente dicha. Detalles sobre estos eventos aparecen en el cuadro 17.1.

## **Etiología genética de defectos congénitos**

Los procesos celulares así como sus respuestas moleculares obedecen a complejas interacciones y regulaciones génicas que ocurren en un limitado espacio (cavidad uterina) con un tiempo de 40 semanas de modo que los defectos congénitos pueden ser debidos a mutaciones génicas, cromosómicas o genómicas que afectan el proceso y que se pueden expresar con una heterogeneidad dimorfológica extremadamente caprichosa y variable.

La continua información científica en este campo, el uso del interrogatorio, la confección del árbol genealógico y el examen físico, son partes fundamentales del método clínico en genética. Con esas herramientas se puede identificar no solo la patogénesis malformativa, disruptiva, deformativa o displasia del defecto congénito, sino también si su causa genética se debe a un síndrome de herencia monogénica y se reconocen los patrones correspondientes a los tipos autosómicos dominantes, recesivos o ligados al cromosoma X, a un síndrome cromosómico por aneuploidías específicas (líneas puras o mosaicismos), por defectos estructurales o si se trata de una malformación con una herencia multifactorial.

Para el éxito del análisis es preciso excluir la etiología ambiental no menos compleja y heterogénea, como factor causal del defecto congénito en estudio.

## **Etiología ambiental de defectos congénitos**

La cantidad de procesos moleculares y celulares, su organización y regulación temporal, puede estar alterada por la acción de agentes extraños o sustancias que llegan a las etapas de embriogénesis o más tardíamente en la etapa de desarrollo fetal, a través del intercambio placentario, y que no son reconocidos como moléculas participantes en el proceso o que siendo sustancias nutricionales necesarias llegan en grandes e inoportunas concentraciones o en cantidades deficientes en el momento necesario, o que provocan disrupciones y sobre las cuales se hará referencia con mayor detalle.

Estos agentes o sustancias pueden hacer diana en momentos claves de los destinos celulares, en interacciones de estas o alterando gradientes de sustancias que modifican la acción específica de morfógenos y como consecuencia, provocan defectos estructurales de diferentes grados de severidad en el desarrollo embrionario.

Pueden también provocar anomalías de procesos moleculares propios del neurodesarrollo y que se expresan en estadios posteriores al nacimiento,

aunque la anatomía y función fisiológica general del recién nacido se observen aparentemente intactas en los primeros días, semanas, meses e incluso años de vida extrauterina.

Atendiendo al efecto que producen, algunos autores se refieren a estas como:

- Agentes con acciones en el desarrollo de la organogénesis.
- Agentes con acción solo durante el desarrollo fetal.
- Agentes con acción solo sobre los mecanismos placentarios necesarios para la nutrición fetal.

La mayoría de las sustancias definidas e identificadas como teratógenos realizan acciones también en el desarrollo fetal, en la nutrición y ganancia de peso fetal.

Las acciones de los agentes ambientales referidas sobre el desarrollo embrionario y fetal se pueden comprender mejor si se tienen en cuenta los principios básicos del papel potencial y sincrónico en tiempo y espacio de los genes en el desarrollo, a los cuales ya se ha hecho referencia en este capítulo.

Los teratógenos actúan en las semanas críticas de embriogénesis, ya que inducen infertilidad, abortos o la formación de defectos congénitos.

Así por ejemplo, cuando la mujer se mantiene expuesta al teratógeno y este actúa en el periodo comprendido entre la fecundación y la segunda semana (preimplantación) de la gestación, puede provocar la eliminación del cigoto antes de que la mujer advierta su embarazo y producir una aparente infertilidad.

Cuando la mujer advierte el peligro de un teratógeno y lo elimina rápidamente el grado de afectación celular puede haber determinado la pérdida de una o pocas células que se comienzan a producir a partir de los primeros periodos de posfecundación (segmentación). Al tratarse de una acción temporal breve, que afecta la pérdida de pocas blastómeras que finalmente se pierden, no afecta el resto del proceso y no origina defecto que pudiera ser atribuido a su acción prematura.

En este periodo de segmentación la pérdida de algunas células no tiene implicaciones en el futuro desarrollo embriofetal, ya que aún no hay una diferenciación celular específica, por esto se realizan estudios genéticos de preimplantación (ver capítulo 18) cuando se realizan fecundaciones *in vitro*.

Entre la tercera y octava semana del desarrollo e incluso para algunos órganos hasta la semana 12 en que se completa la organogénesis, el efecto de una exposición mantenida al teratógeno puede interferir con los procesos moleculares y celulares de proliferación, crecimiento, migración o apoptosis, modificando sustancialmente los procesos de inducción y diferenciación.

Las anomalías generadas en este periodo son extremadamente heterogéneas y van desde varios defectos congénitos mayores, acompañados de otros menores, o de signos dismórficos expresados como graves síndromes malformativos múltiples que en muchas ocasiones aparentan fenocopias

(fenotipos que simulan síndromes por mutaciones genéticas en especial los generados por aberraciones cromosómicas no balanceadas), hasta la presencia de pocos defectos menores o de varios signos dismórficos, y esto es dependiente de la etapa cronológica de la gestación.

En periodos posteriores a la semana 12 y hasta el final de la gestación, el efecto de estos agentes o teratógenos pueden hacer diana en tejidos que se encuentran madurando, o en proceso de crecimiento y si bien ya no se observan defectos congénitos malformativos específicos atribuidos a su acción, aparecen signos dismórficos fundamentalmente cráneo faciales y en otras regiones acrales como manos, pies y genitales o retraso del desarrollo de algunos órganos, en especial del sistema nervioso central.

Con mucha frecuencia hacen diana en el desarrollo funcional de órganos tan sensibles como la visión y la audición.

Las sustancias con acción en la ganancia de peso fetal, incluidas las que tienen efecto teratogénico, pueden afectar solo el funcionamiento placentario y como resultado se produce malnutrición fetal y un crecimiento intrauterino retardado.

Como se ha explicado, prácticamente, todas las sustancias o agentes con acción teratogénica, provocan retraso del crecimiento intrauterino.

Lo que se ha expuesto hasta aquí explica por qué defectos como: infertilidad o abortos espontáneos, defectos de morfogénesis, deficiencias del crecimiento prenatal, alteraciones funcionales del SNC e incluso la muerte fetal, se refieren como indicadores generales de teratogenicidad.

El amplio espectro de manifestaciones dismórficas y funcionales que producen sustancias o agentes que afectan el desarrollo prenatal, se debe a:

- Dosis del agente y el tiempo de exposición a este.
- Semanas de gestación en el momento de la exposición.
- Susceptibilidad de la madre y del feto al agente debido a variaciones genéticas y metabólicas.
- Interacción con otros factores ambientales.

Según el origen de un teratógeno, este se puede clasificar en:

- Agentes *exógenos*, que llegan a la madre en su relación con el ambiente y a la estructura embrionaria en desarrollo a través de esta.
- Agentes *endógenos*, atendiendo al funcionamiento anormal de las condiciones endocrinometabólicas maternas, cuya anormalidad se muestra en concentraciones elevadas de metabolitos específicos, que pasan la barrera placentaria y llegan al embrión en concentraciones inusuales y que afectan algunos de los delicados procesos moleculares y celulares jerarquizados por genes durante la embriofetogénesis, a los que ya se ha hecho referencia.



## Agentes teratógenos exógenos

Los agentes teratógenos con estas características se clasifican también atendiendo a su naturaleza en:

- Biológicos.
- Químicos.
- Físicos.

**Biológicos:** son agentes infecciosos que atacan al desarrollo embriofetal en el útero, provocan inflamación de tejidos en diferentes grados de desarrollo y causan muchas veces muerte celular no programada. La patogénesis de la mayoría de sus efectos, si no todos, se deben a disrupción de los tejidos formados en el momento de su aparición. Pueden ser:

- Virus. Dentro de este grupo los más frecuentes son el virus de la rubéola, el citomegalovirus, poliovirus, herpes simples, varicela zoster, sida. Los efectos de estos tipos de agentes biológicos son muy similares: microcefalia, calcificaciones cerebrales, convulsiones, déficit auditivo y visual (diversos grados de afectación ocular) prematuridad y crecimiento intrauterino retardado.
- Bacterias. En este grupo se encuentran las que provocan sífilis, micoplasma, listeriosis, etc.
- Parásitos. Aunque se conocen varios parásitos que cruzan la barrera placentaria solo se ha demostrado que infecte al feto el toxoplasma, que causa síntomas similares a los que ocasionan los agentes virales, en especial coriorretinitis.

**Químicos:** son un grupo importante de sustancias con efecto teratogénico. Los agentes químicos interfieren la acción de procesos moleculares impidiendo el desarrollo de los mecanismos celulares ya explicados.

Para su análisis pueden agruparse en tres tipos que son:

- Químicos ambientales. Se destacan aquellos que contaminan el ambiente como los componentes mercuriales, pesticidas.
- Drogas no prescritas. Como el consumo de alcohol, tabaco y otras drogas como la cocaína, marihuana, opio y sus derivados y fármacos comunes, no prescritos como los salicilatos, la talidomida, etc.
- Drogas prescritas. Como agentes anticancerígenos, anticoagulantes, antibióticos aminoglicósidos (estreptomina, gentamicina), anticonvulsivantes como trimetadiona, fenoteína, barbitúricos, entre los más importantes, el ácido retinoico, entre otros muchos.

**Físicos:** son otro tipo de agentes teratógenos y como ejemplo se muestran:

- Radiaciones ionizantes. Son el ejemplo más conocido. Los estudios realizados al exponer animales a altos niveles de radiaciones de este tipo, han suge-

rido que solamente dosis de energía tan altas como 200 rads tienen la capacidad de producir crecimiento intrauterino retardado, daños del SNC incluyendo microcefalia, y defectos oculares.

El periodo de mayor sensibilidad está entre la segunda y quinta semanas después de la concepción. Los altos niveles de radiaciones se presentan en tratamientos específicos, no así para exámenes radiológicos, incluso del tipo de las pielografías renales. Sin embargo, todo tipo de estudio que implique radiaciones se debe evitar durante el embarazo o al menos se debe analizar riesgo contra beneficio. Por otra parte, las radiaciones ionizantes, además del riesgo como teratógenos, tienen riesgos como agentes mutagénicos y cancerígenos.

- Calor. Es otro agente físico que puede tener acción como teratógeno. Las altas temperaturas afectan el desarrollo del SNC como defectos de migración y de cierre del tubo neural. Los baños de sauna, los trabajos en los que la mujer embarazada se tenga que exponer a altas temperaturas muchas horas al día, o incluso eventos febriles (temperaturas superiores a 1,5 grados por encima de la temperatura habitual) son factores de riesgo.

Los agentes con efecto teratógeno caracterizado, al actuar en el primer trimestre de la gestación, ocasionan múltiples defectos específicos. Estos defectos congénitos y signos dismórficos han sido delineados y han permitido reconocer por el simple examen clínico o dismorfológico síndromes como:

*Síndrome de alcoholismo fetal:* microcefalia, facie especial con fisuras palpebrales cortas, nariz pequeña, distancia naso labial lisa, larga con labio superior fino, cardiopatía congénita por comunicación interventricular o auricular, crecimiento intrauterino retardado, crecimiento posnatal retardado, retraso mental, entre los defectos más frecuentes.

Si el consumo de alcohol fue mantenido en las semanas 3 a 8 los defectos congénitos son mucho más graves e incompatibles con la vida.

*Embriopatía por ácido retinoico:* el ácido retinoico es una sustancia que puede producir defectos congénitos (cuando aparece en defecto o en exceso). En determinado momento del desarrollo de los arcos branquiales es un importante morfógeno cuya deficiencia puede causar anormalidades del oído interno, al propio tiempo se identificó como teratógeno por el consumo de las gestantes, de drogas que contienen isotretionina, sustancia derivada de la vitamina A, por lo que a altas dosis de vitamina A ( 25 000 UI diarias durante el primer trimestre) se forma la embriopatía por ácido retinoico que se caracteriza por alta mortalidad y en los casos en los que se ha delineado aparecen dismorfismos craneofaciales como: asimetrías, defectos de las orejas, parálisis del nervio facial, hipertelorismo ocular, cardiopatías congénitas, hidrocefalia, defectos estructurales de la corteza cerebral y de la migración neuronal de estructuras del cerebelo, alteraciones del timo y de las paratiroides, retraso mental ligero a moderado.

*Síndrome de idantoína fetal*: fontanela anterior amplia, cresta metópica, labio y paladar hendidos, crestas alveolares engrosadas, hipoplasia de falanges con hipoplasia y ausencia de uñas, retraso moderado del crecimiento y retraso mental moderado a ligero.

*Síndrome de varicela fetal*: se ha delineado deficiencia mental, convulsiones, retraso del crecimiento prenatal, microcefalia, hipodesarrollo de las extremidades, con o sin ausencia de dedos, cicatrices cutáneas.

*Síndrome de rubeola fetal*: es un síndrome poco frecuente en Cuba en estos momentos, sin embargo, no es así en países subdesarrollados sin protección de vacunas en la infancia que proporcionan protección preconcepcional y prenatal. El síndrome se caracteriza por microcefalia, defectos oculares severos, disrupción de las estructuras oculares previamente bien formadas, en las que predomina la microftalmia severa y las cataratas congénitas, afecta la audición provocando sordera. Defectos congénitos cardiovasculares que con frecuencia llevan a la muerte o mala calidad de vida. Además defectos del crecimiento intrauterino.

## Susceptibilidad genética al efecto de teratógenos

Como este es un aspecto que explica el alto grado de expresividad variable de los defectos ocasionados por teratógenos el cual es difícil de comprender, se expone un ejemplo que lo ilustra y además integra los conocimientos anteriores con el tema en cuestión.

Las sorderas en el humano tienen en su causa factores genéticos y ambientales. Para su estudio se clasifican en sorderas *sindrómicas*, para referirse a los síndromes conocidos que cursan con ese defecto auditivo y *no sindrómicas*, para referirse a los tipos que no presentan otros defectos anatómicos o funcionales asociados.

Los factores genéticos en estas últimas se pueden deber a la expresión de simples mutaciones y estas, a su vez, afectar tanto al genoma nuclear como al mitocondrial.

Existe un tipo de sordera en la que los individuos afectados presentan una mutación en el genoma mitocondrial de tipo homoplásmico (A1555G). Las personas que solo tienen esta mutación no presentan sordera, pero sí una predisposición a padecer ototoxicidad por la acción de antibióticos del tipo de los aminoglucósidos.

Una mujer embarazada que presente homoplasmia para esta mutación (ver herencia mitocondrial en el capítulo 10) transmite la mutación con sus mitocondrias a 100 % de sus hijos, como corresponde a este tipo de herencia y, por supuesto, tanto ella como su feto serán susceptibles a la acción ototóxica de antibióticos con estas características. Si el individuo que presenta esta mutación no se expone a este agente ambiental, no sufrirá de sordera. Las variaciones de respuesta

a la acción de aminoglucósidos en familias con estas características genéticas dependen a su vez de la presencia de homoplasmia o heteroplasmia en sus miembros, que presenten esta mutación del ADNmt.

### **Condiciones endocrinometabólicas maternas anormales**

El ejemplo más ilustrativo, aunque no el único, es la diabetes no dependiente de insulina, que es causa de pérdida de embarazos o de defectos congénitos de tipo disruptivo por interrupción de suplemento sanguíneo que involucra preferencialmente a las extremidades. También la diabetes materna determina anomalías en el crecimiento y desarrollo fetal que cuando es por sobrecrecimiento origina, cuando menos, el riesgo de que se observen en el recién nacido defectos del tipo de las deformidades.

Otro ejemplo lo constituyen defectos metabólicos maternos, como la fenilcetonuria.

Se manifiesta en madres con diagnóstico de fenilcetonuria (PKU) (ver capítulo 11) y que fueron tratadas en su infancia con dietas carentes de fenilalanina, hasta que finalizó la maduración del sistema nervioso central y que de adultas se mantienen sin el tratamiento. Como ellas tienen deficiencia de enzima fenilalanina hidroxilasa siempre presentan niveles plasmáticos muy altos de fenilalanina. Estas concentraciones tan altas de fenilalanina, pasan la barrera placentaria y hacen diana en el desarrollo embrionario y actúan como teratógenos. El efecto más frecuente es un desarrollo anormal del SNC, evidenciado por retraso del crecimiento intrauterino y posnatal, microcefalia, cardiopatías congénitas y retraso mental.

### **Defectos congénitos de las extremidades**

La causa de los defectos congénitos de las extremidades como para cualquier otro tipo de defecto congénito, puede ser genética o ambiental (teratógenos). Los defectos genéticos, a su vez, pueden ser monogénicos, cromosómicos o multifactoriales, mientras los ambientales pueden ser por el efecto teratogénico de medicamentos (como la talidomida), drogas, agentes físicos como el calor y biológicos por inflamación de células o tejidos en fase de diferenciación.

También hay que tener en cuenta defectos congénitos uterinos maternos que impidan el movimiento fetal y esto determine compromiso sanguíneo, que afecte el desarrollo de los vasos sanguíneos transitorios para la formación de una parte de la extremidad, o como elemento disruptivo por disminución del flujo sanguíneo, comprometiendo el riego sanguíneo de una parte de la extremidad atrapada mecánicamente por el defecto uterino en cuestión. Ver defecto disruptivo que aparece en el cuadro 17.1.

Se ha propuesto una clasificación atendiendo al tipo de defecto, de la forma siguiente:

- Defectos por reducción de extremidades, como la amelia y las meromelias, las oligodactilias.
- Defectos por duplicación, que dan lugar a las polidactilias.
- Defectos por deficiencia de muerte celular programada, como las sindactilias.
- Defectos que originan gigantismos parciales de las extremidades, o de partes de ellas.
- Defectos que originan acortamientos simétricos de las cuatro extremidades, como las displasias óseas.

Algunas anormalidades del desarrollo que pueden producir:

- Detención del desarrollo (fallos en los componentes).
- Fallos en la diferenciación de componentes primordiales.
- Duplicación de componentes.
- Sobrecrecimiento.
- Hipoplasia (poco desarrollo).
- Anormalidades de la apoptosis celular.
- Defectos focales (por disrupción).
- Anormalidades generales del esqueleto por displasias, como ocurre en la osteogénesis imperfecta y otros trastornos genéticos que afectan el desarrollo óseo incluyendo errores innatos del metabolismo de tipo lisosomal.

La figura 17.10 ilustra algunos de los defectos mencionados.

## **Defectos congénitos debidos a fuerzas mecánicas**

El término deformación indica moldeado anormal de una parte anatómica, determinada por fuerzas mecánicas inusuales y este fenómeno se trató en este capítulo (ver cuadro 17.1).

La deformidad se reconoce por pérdida de la simetría de la alineación, posición anormal o configuración distorsionada, cuando ocurre después de la organogénesis, no presenta defecto hístico subyacente. Los tejidos genéticamente anormales, sin embargo, son más susceptibles a deformación.

Cuando las deformidades ocurren en etapas fetales del tercer trimestre, son usualmente reversibles y la magnitud del defecto ocasionado depende de la intensidad de la fuerza y del tiempo en que esta se mantuvo.

Generalmente las deformidades se producen por fuerzas extrínsecas sobre el feto como:

- Presión por gemelar.
- Presión por anomalías uterinas.
- Compresión por disminución del líquido amniótico.



**Fig. 17.10.** Defecto de reducción de extremidades. a) Amelía ausencia total de extremidades superiores. b) Meromelia ausencia del radio. c) y d). Oligodactilia en manos y pies.

Existen también factores intrínsecos que no corresponde analizar en este material como anomalías neurológicas o renales.

### Defectos congénitos debidos a disrupciones

El fenómeno de disrupción ocurre como resultado de un proceso disruptivo que altera estructuras ya formadas. Un amplio rango de alteraciones de este tipo se describe. En sentido general abarcan: alteraciones de forma y configuración, división de partes usualmente no divididas, fusión de partes usualmente no fusionadas y pérdidas de partes previamente presentes.

Las causas de disrupciones son, de manera usual, ambientales y pueden dar lugar a pérdida, genéticamente programada, de suplemento sanguíneo.

Los agentes disruptivos incluyen estrés mecánico severo y se agrupan en:

- Bandas amnióticas.
- Infecciones virales intrauterinas.
- Isquemia de cualquier causa.

Las disrupciones son los fenómenos que ocurren con mayor frecuencia en madres que debutan con diabetes gestacional, la mayoría de las veces por predisposición genética de la gestante a padecer de esta enfermedad común, al tener antecedentes de primer grado de diabetes mellitus tipo II en la familia.

Las mujeres que inician su gestación con exceso de peso o que ganan excesivo peso también tienen mayor riesgo de presentar defectos congénitos por disrupciones.

A continuación se resumen los aspectos más importantes tratados en este capítulo.

## Resumen

Los mecanismos celulares de proliferación celular, migración, diferenciación, muerte celular programada y el fenómeno de inducción embrionaria, están regulados por genes que ocupan determinada jerarquía en el desarrollo. Mutaciones de esos genes pueden ocasionar defectos congénitos de diversa magnitud y complejidad. Muchos de estos actúan de forma combinada por medio de sus proteínas, en zonas reguladoras que activan, inhiben o potencializan la acción de genes específicos.

Un defecto de la función de esas proteínas por mutaciones de regiones codificantes, zonas de empalme de *intrones*, *promotores* o de su regulación en el momento apropiado, pueden ocasionar malformaciones.

La no competencia de una región del embrión a la acción inductora de una segunda región puede ocasionar fallas en la formación de una parte del embrión, que finalmente se manifiestan por un defecto congénito.

Mutaciones simples, aberraciones cromosómicas no balanceadas o defectos poligénicos o multifactoriales, pueden ser la causa genética de malformaciones específicas.

Existe una gran diversidad de fenómenos involucrados en el desarrollo genético y que a su vez están involucrados en el efecto pleiotrópico de la expresión de mutaciones génicas, genómicas y cromosómicas.

Similares consecuencias pueden ocurrir cuando un agente o sustancia ambiental de origen exógeno a los que se expone la gestante o endógeno referido a sustancias, metabolitos o respuestas moleculares inusuales que aparecen en la madre por anormalidades de su sistema endocrinometabólico, hace diana en zonas embrionarias y afecta, por ejemplo, al actuar sobre las concentraciones de morfógenos, la necesaria competencia de una región del embrión, a la inducción de otra región embrionaria, o compitiendo con algunas de las proteínas involucradas en la activación o inhibición de un proceso jerarquizado por genes, cuya función es normal. También puede ocasionar la disrupción de tejidos o regiones vasculares por la acción de fenómenos físicos como las radiaciones o el calor excesivo y prolongado como teratógenos.

La susceptibilidad genética de la madre y del embrión pueden ser un mecanismo de defensa genética frente a la acción de agentes teratógenos, que junto a factores relacionados con la dosis y el tiempo de exposición al teratógeno, así como el tiempo de desarrollo embrionario en que este tiene lugar, explican la variabilidad de expresión de la acción de los teratógenos.

La confluencia de factores genéticos o ambientales que provocan malformaciones, disrupciones o deformidades en etapas tempranas del desarrollo, dificultan llegar a conocer exactamente la causa del defecto, que en última instancia, queda clasificado como malformación.

Frente a la impotencia de los dismorfólogos cabe preguntarse: ¿podrá la genética molecular dilucidar esta duda?

## Bibliografía

- Alberts, B., Bray, D., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., J.D. Watson (1999): Molecular biology of the cell. 3th ed. New York: Garland Publishing; Inc.
- Allanson, J.E., Biesecker, L.G., Carey, J.C., R.C. Hennekam (2009): Elements of morphology: Introduction. *Am J Med Genet.*, Part A, 149A:2-5.
- Blomberg, Marie.I. and Bengt Källén (2006): Maternal Obesity and Morbid Obesity: development *J Neurobiol.*, 66:687-704.
- Gilbert-Barbess, Enid and Diane Debich-Spicer (2004): Embryo & Fetal Color Atlas with ultrasound correlation. *Pathology Cambridge.* www.Cambridge.org/
- Jones, K., L. Smith (2006): Patrones reconocibles de malformaciones humanas. Jones. 6ta. edición. Elsevier Saunders.
- Larsen, W. (1997): Embriología Humana. 2da. Edición. New York: Churchill Livingstone.
- Laura, E., Mitchell, L., Long, Jin., Garbarini, Jennifer., Paluru, Prasuna., and Elizabeth Goldmuntz (2010): Variants of Folate Metabolism Genes and Risk of Left-Sided Cardiac Defects Birth Defects Research (Part A) ., 88:48-53.
- Rimon, D.L., Connor, J.M., Pyeritz, R.E., B.R. Korf (2007): Emory and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics 6 Ed. New York: Churchill Livingstone Vol 1.
- Singh, S., Tokhunts, R., Baubet, V., Goetz, J. A., Huang, Z. J., Schilling, N.S., Black, K. E., MacKenzie, T.A., Dahmane, N., D.J. Robbins (2009): Sonic hedgehog mutations identified in holoprosencephaly patients can act in a dominant negative manner. *Hum Genet.*, 125: 95-103.
- Stevenson, R.E., J.G. Hall (2010): Human Malformation and related anomalies. the Risk for Birth Defects in the Offspring *Birth Defects Research (Part A)*., 88:35-40. 2nd ed. Oxford University Press.
- Werler, Martha M. (2010): Hypothesis: Could Epstein-Barr Virus Play a Role in the Development of Gastroschisis? *Birth Defects Research (Part A)* ., 88:71-75.
- Wilkinson, L.S., Davies, W., and A.R. Isles (2007): Genomic imprinting effects on brain development and function. *Nature Reviews. Neuroscience.*, 8:632-643.
- Zakany, J., Kmita, M., D. Duboule (2004): A dual role for Hox genes in limb anterior-posterior asymmetry. *Science* ., 304: 1669-1672.
- Zhu, J., Nakamura, E., Nguyen, M.-T., Bao, X., Akiyama, H., S. Mackem (2008): Uncoupling Sonic hedgehog control of pattern and expansion of the developing limb bud. *Dev. Cell* ., 14: 624-632.



## Capítulo 18

# PREVENCIÓN DE LAS ENFERMEDADES GENÉTICAS Y ASESORAMIENTO GENÉTICO

*Iris A. Rojas Betancourt*

Las enfermedades genéticas son casi siempre graves, producen diversidad de discapacidades, son incurables y, aunque todas tienen tratamiento, generalmente suelen ser poco satisfactorios. Así, en la situación actual, los medios más efectivos de prevención se basan en el asesoramiento genético y el diagnóstico precoz, cuando este es posible, incluyendo la etapa prenatal (diagnóstico prenatal) por medio de los servicios de salud especializados.

En este capítulo serán tratados aspectos como la evolución de los objetivos relacionados con el asesoramiento genético, los dilemas éticos y sociales de la aplicación de los conceptos, técnicas y métodos de trabajo de esta ciencia, al cuidado de la salud humana y el papel de los servicios de genética médica en la aplicación de programas y métodos dirigidos a la prevención de las enfermedades genéticas y defectos congénitos.

### **Servicios de genética**

Los especialistas que atienden los servicios de genética médica son genetistas clínicos que están altamente capacitados para realizar el diagnóstico, seguir el curso de la enfermedad conocido su pronóstico, evaluar tratamientos que logren modificar la expresión de la mutación genética e identificar acciones que permitan la prevención de enfermedades genéticas y defectos congénitos.

Estos especialistas en armonioso trabajo con asesores genéticos diseñan las estrategias que correspondan, para lograr la prevención del individuo, la familia, o ambos involucrando a la sociedad.

Las características y objetivos que se ofrecen a continuación explican la atención multidisciplinaria que deben ser coordinadas armónicamente con la finalidad de obtener los mejores resultados que se pueden esperar.

Los servicios de genética, atendiendo al origen de la solicitud, pueden ser de dos tipos:

- Servicios asistenciales-preventivos de base individual-familiar.
- Programas de prevención con base poblacional.

Serán desarrollados los objetivos y funciones de ambos tipos a continuación:

### **Servicios asistenciales-preventivos de base individual-familiar**

Son servicios dirigidos a los individuos que presentan enfermedades genéticas de comienzo en cualquier momento de la vida y que se proponen como objetivos:

- Atender los problemas médicos, psicológicos y sociales que presentan los pacientes y sus familiares.
- Facilitar su acceso a otros servicios clínicos o a medios diagnósticos especializados.
- Proporcionar la atención de equipos multidisciplinarios que permitan aplicar tratamientos específicos que puedan chequear el curso de la enfermedad.
- Ayudar a los individuos afectados y a los familiares que los amparan, a vivir de la mejor manera posible.
- Maximizar la probabilidad de poner a su alcance las herramientas teóricas y prácticas, que le permitan optar por una conducta reproductiva responsable para lograr descendencia no afectada (respetando su autonomía reproductiva).
- Prevenir la aparición de la enfermedad en personas sanas con predisposición genética.

Todos esos servicios están dirigidos a:

- Personas con signos o síntomas sugerentes de una enfermedad genética o defecto congénito conocido, como:
  - Defectos congénitos.
  - Trastornos del neurodesarrollo.
  - Trastornos de la diferenciación sexual.
  - Trastornos del crecimiento y desarrollo.
  - Defectos esqueléticos o displasias esqueléticas.
  - Trastornos neurológicos.
  - Discapacidades motoras, auditivas, visuales, mentales y cognitivas.
- Personas o parejas con riesgo aumentado de tener descendencia afectada por:

- Edad materna (o paterna) avanzada.
- Hijos anteriores con enfermedades genéticas.
- Portadores de mutaciones que expresan enfermedades recesivas mendelianas.
- Afectados con enfermedad de simples mutaciones, de transmisión mendeliana dominante.
- Valores alterados de marcadores bioquímicos.
- Alteraciones ecográficas.
- Abortos espontáneos a repetición, muertes fetales o neonatales.
- Pertenencia a un grupo étnico o geográfico específico que se caracteriza por incremento poblacional de enfermedades genéticas.
- Consanguinidad.
- Historia familiar de alguna de las condiciones antes mencionadas.
- Personas sanas con riesgo de desarrollar una enfermedad genética por pertenecer a familias con historia de enfermedad genética y tener:
  - Probabilidad de haber heredado una mutación específica de expresión tardía. Ejemplo: ataxia SCA2.
  - Probabilidad de haber heredado predisposición genética a enfermedades comunes. Ejemplo: cáncer de mama.

En resumen, los servicios asistenciales-preventivos de base individual-familiar están comprometidos con tres funciones fundamentales:

- Diagnóstico precoz y preciso.
- Asesoramiento genético.
- Seguimiento longitudinal.

### **Programas de prevención con base poblacional**

Funcionan bajo la responsabilidad de los organismos de Salud Pública y tienen cobertura poblacional y objetivos preventivos.

- Programas preventivos poblacionales.
- Pesquisas genéticas.

#### **Programas preventivos poblacionales**

Estos se aplican en los tres niveles de prevención de las enfermedades genéticas:

- Prevención primaria: preconcepcional o basada en opciones reproductivas posconcepcionales.
- Prevención secundaria: preclínica.
- Prevención terciaria: de las manifestaciones clínicas.

*Prevencción primaria preconcepcional.* Consiste en evitar la ocurrencia del trastorno en cuesti3n, y se puede lograr por medio de:

- La protecci3n a personas en edad reproductiva de la exposici3n a agentes potencialmente mutagénicos o teratogénicos, es decir, capaces de dañar el material genético, el embri3n o el feto, como por ejemplo: las radiaciones, el alcohol, las drogas y los contaminantes ambientales.
- Estimular la reproducci3n en edades óptimas, sobre todo en la mujer de 20 a 35 años, para disminuir el riesgo de enfermedades cromos3micas.
- Identificaci3n de parejas con riesgo para enfermedades genéticas monogénicas y brindarles opciones reproductivas como: la abstenci3n reproductiva, inseminaci3n artificial con donante de gametos, adopci3n o influir en la selecci3n de parejas.
- Administraci3n de ácido fólico en el periodo preconcepcional, ya que ciertas malformaciones son susceptibles de prevencci3n primaria, asegurando la administraci3n preconcepcional de esta sustancia.

Como estas conductas que se ofrecen a las personas con riesgos no son muy eficaces, sobre todo en el caso de familias con las enfermedades hereditarias, otra forma de prevencci3n es: prevencci3n primaria basada en opciones reproductivas posconcepcionales, es decir, conocida la magnitud del riesgo y severidad de la condici3n, evitar el nacimiento del niño afectado, ya que la prevencci3n primaria implica el conocimiento del riesgo por parte de la pareja y la elecci3n informada de la opci3n preventiva que mejor se adapte a sus valores personales y expectativas con respecto a su futuro hijo.

El primer paso es la detecci3n sistemática de factores de riesgo en las parejas, que se puede lograr por medio de:

- La investigaci3n continua de la historia familiar en la atenci3n primaria de salud.
- Detecci3n sistemática de portadores de enfermedades recesivas con alta frecuencia en la poblaci3n específica.
- Seguimiento del embarazo en la edad materna avanzada.
- Seguimiento de embarazadas con estudios de marcadores bioquímicos en suero materno.
- Ultrasonografía fetal.

Estas regularidades propias de la atenci3n primaria de salud están apoyadas por los servicios de Genética Médica y Asesoramiento Genético disponibles.

*Prevencci3n secundaria.* Consiste en aplicar medidas en estadios iniciales de la enfermedad, para minimizar las manifestaciones clínicas en los pacientes afectados o con riesgo de enfermar en el futuro, es decir, la detecci3n subclínica precoz de enfermedades o predisposiciones, seguida de intervenciones preventivas, terapéuticas o ambas.

Ejemplos: tratamiento de la fenilcetonuria y el hipotiroidismo congénito, detectados en recién nacidos (Ver capítulo 19), colonoscopias periódicas, seguidas de intervención quirúrgica en portadores de mutaciones en genes que pueden predisponer para el cáncer de colon.

Estas medidas están precedidas de información al paciente que los capacite en la toma de decisiones y que forman parte de las funciones de los servicios de Genética Médica.

*Prevención terciaria.* Consiste en minimizar el impacto médico, psicológico y social de aquellos individuos que manifiestan enfermedades genéticas, fundamentalmente en aquellos que presentan enfermedades genéticas sin que haya signos previos ni factores de riesgo conocidos en la familia. Una vez realizado el diagnóstico e identificado el tratamiento que corresponda con el fenotipo clínico, se propone y evalúa la rehabilitación, incorporación y adaptación a la sociedad.

### Pesquisas genéticas

Son programas destinados a identificar enfermedades genéticas o portadores de mutaciones génicas específicas, en estudios de grandes grupos poblacionales (poblaciones enteras o grandes subgrupos como embarazadas, recién nacidos, etc.), aunque también pueden estar dirigidos a grupos étnicos.

Principales categorías de pesquisas:

- Prenatales.
- En recién nacidos o neonatales.
- En adultos o presintomáticos.
- En portadores de enfermedades mendelianas conocidas.

Las pesquisas en recién nacidos tienen como objetivos:

- Identificar niños con trastornos genéticos.
- Prevenir estos trastornos o disminuir sus consecuencias mediante el tratamiento.

Los principios que deben cumplir las pesquisas en recién nacidos son:

- Que la enfermedad esté definida con claridad, sea tratable y su incidencia poblacional sea razonablemente alta.
- Que la prueba a realizar sea rápida, poco costosa, se pueda implementar a gran escala, tenga pocos falsos positivos y, si es posible, ningún falso negativo.
- Que se pueda hacer un diagnóstico precoz y definitivo, inicio rápido del tratamiento y disponibilidad de asesoramiento genético.

Ejemplos: fenilcetonuria, galactosemia, hipotiroidismo congénito. Las pesquisas neonatales se tratan con más detalles en el capítulo 19.

Las pesquisas de portadores tienen como principios:

- Alta frecuencia de heterocigóticos en la población.
- Prueba adecuada para el estudio masivo.
- Disponibilidad de asesoramiento genético.
- Disponibilidad de diagnóstico prenatal.
- Enfermedad autosómica recesiva con alta incidencia en la población o grupo étnico, o enfermedad recesiva ligada al X relativamente frecuente, o enfermedad autosómica dominante de comienzo tardío.

En todos los niveles de prevención mencionados, está presente el asesoramiento genético como proceso central y esencial que guía el curso de acción, ante un problema de causa genética total o parcial y que es ofrecido en los servicios de Genética Médica.

## Asesoramiento genético

Aunque la mayoría de las personas que trabajan en el campo de la medicina están familiarizadas con los términos *consejo o asesoramiento genético* y tienen alguna idea de lo que significa, es raro que lo definan de forma adecuada. Hay una amplia variedad en el contenido de su definición. Algunos lo ven esencialmente, como un medio de apoyo psicoterapéutico, o sea, en el campo de la medicina social; otros lo ven primariamente con la información relacionada con el resultado o la indicación de exámenes genéticos especiales para enfermedades hereditarias, y otros, como un complejo proceso matemático para estimar riesgos.

Todos estos puntos de vista tienen algo veraz, pero ninguno refleja lo que es realmente el proceso de asesoramiento genético.

## Evolución del concepto de asesoramiento genético

A Sheldon Reed se le atribuye la introducción del término “consejo genético” en 1947. Sin embargo, la práctica de “aconsejar” a personas con rasgos hereditarios comenzó realmente en 1906, poco después de que Bateson sugirió que la nueva forma médica y biológica de estudiar la herencia se llamaría genética, a raíz de lo cual muchos profesionales de la medicina, incluyendo genetistas, comienzan a pensar que esta nueva ciencia tal vez podía explicar o identificar factores hereditarios relacionados, no solo con condiciones médicas como el retraso mental, sino también con condiciones sociales o del comportamiento, como la pobreza, la criminalidad y las enfermedades mentales.

Así surge el primer modelo de asesoramiento genético que se conoce como Modelo eugenésico (primera mitad del siglo XX).

Eugenesia es el término sugerido por Galton en 1885 para nombrar a una corriente dentro de las ciencias sociales que abogaba por el logro de mejores cualidades físicas y mentales en futuras generaciones. Eugenesia proviene de la palabra griega *eugénico* que significa “bien nacido”.

Con esta idea, surgieron instituciones en EE.UU., Inglaterra y otros países, donde los científicos no solo tomaban datos sobre rasgos humanos, sino que a veces daban información a los familiares de los afectados, casi siempre con la intención de aconsejar la no reproducción. Los datos coleccionados no tuvieron un uso científico, sino que fueron manejados por programas políticos y sociales.

El movimiento eugenésico llevó a horribles excesos, por ejemplo en EE.UU. en 1926, fueron esterilizadas involuntariamente más de 6 000 personas, en Alemania se legalizó la eutanasia de los “genéticamente imperfectos” en 1939, lo que llevó a la muerte a más de 70 000 personas. Estos abusos en nombre de la genética fueron la base para nuevos enfoques que prevalecen hoy en el asesoramiento genético.

### Modelo médico-preventivo

Después de estos desacertados comienzos por, al menos, una década los genetistas se abstuvieron de “aconsejar” a las familias acerca de condiciones potencialmente hereditarias. A mediados de los años 40 comienzan a funcionar “clínicas hereditarias” en EE.UU. e Inglaterra. En los años 50, estas se incrementan. A medida que la medicina comienza a centrarse en la prevención, se ofrece información acerca de los riesgos, basada casi enteramente en observaciones empíricas, para que las familias tengan elementos que les permitan evitar la recurrencia de un defecto que ya había aparecido.

A pesar de que en esta época había disponibles pocas pruebas diagnósticas y se conoce la estructura del ADN, no era posible la identificación prospectiva de portadores y la base de los síndromes cromosómicos era totalmente desconocida, por lo cual, aunque los objetivos del consejo genético era prevenir los trastornos genéticos, el consejo genético estaba limitado a ofrecer a las familias, información, simpatía y el “consejo” de evitar la descendencia, ya que para la mayoría de los genetistas era obvio que las familias “racionales” querían evitar la recurrencia.

### Modelo basado en la toma de decisiones

Las posibilidades de la genética cambiaron dramáticamente cuando se conoce el número diploide de cromosomas humanos en 1956, y se dilucidó la citogenética de varios trastornos cromosómicos. En la misma década de los 50, también fue posible detectar heterocigóticos para la alfatlasemia, y la *sickleemia*

y otras hemoglobinopatías, errores congénitos del metabolismo, como la deficiencia de glucosa -6- fosfato deshidrogenasa, etc.

Se comienza a utilizar amniocentesis para el diagnóstico prenatal citogenético en enfermedades cromosómicas y mendelianas ligadas al sexo. En 1967 Jacobson y Barter hacen el primer diagnóstico prenatal de un trastorno cromosómico.

Estos avances proporcionan a las familias nuevas opciones para un análisis más específico de sus riesgos y la posibilidad de evitar enfermedades, de modo que la tónica del consejo genético fue evolucionando a asesoramiento genético no directivo, y a enfatizar en la toma de decisiones autónomas del paciente.

Cambió también el énfasis del asesoramiento genético, de informativo, hacia un proceso más interactivo donde el paciente no solo tuviera la oportunidad de ser educado acerca de los riesgos, sino también ayudado con elementos complejos, a explorar asuntos relacionados con el trastorno específico y a tomar decisiones sobre su reproducción, acordes con sus propias necesidades y valores.

Este enfoque está vigente en la actualidad, pero debido al desarrollo creciente de la genética médica y sus aplicaciones prácticas, se impone la evaluación de nuevos y complejos elementos, por lo que el concepto de asesoramiento genético continúa evolucionando.

### Modelo psicoterapéutico

Aunque las familias reciben por medio del asesoramiento genético información, no pueden procesarla o actuar consecuentemente con lo que han aprendido, hasta que se enfrentan a poderosas reacciones. Por esta razón, explorar las experiencias, respuestas emocionales, objetivos, creencias religiosas, cultura, recursos, dinámica familiar e interpersonal y estilos de enfrentamiento, se ha convertido en parte integral del proceso de asesoramiento genético.

Dado que casi siempre el problema toma al paciente desprevenido y aun cuando tenga alguna experiencia con el trastorno o conozca sus riesgos, puede surgir ansiedad, temores y culpa, un asesor hábil tiene que ser capaz de reconocer y manejar estos factores, identificar respuestas normales y anormales, prepararlos para nuevos problemas y emociones que puedan surgir y ayudarlos a buscar recursos para mejorar su ajuste.

### Definición actual de asesoramiento genético

En 1975 un Comité *ad hoc* de la Sociedad Americana de Genética Humana (ASHG) propuso la definición que después fue adoptada por esta sociedad y que no falta en ningún texto respetable y que dice:

“El asesoramiento genético es un proceso de comunicación que tiene que ver con los problemas humanos asociados con la ocurrencia o riesgo de recurrencia



de un trastorno genético en una familia. Este proceso incluye el intento de una o más personas entrenadas, por ayudar al individuo o familia para:

- Comprender los hechos médicos, incluyendo el diagnóstico, el curso probable de la enfermedad, y el manejo disponible.
- Apreciar la forma en que los factores hereditarios contribuyen a la enfermedad y el riesgo de recurrencia en parientes específicos.
- Entender las alternativas u opciones para manejar el riesgo.
- Elegir un curso de acción que parezca apropiado para ellos, en vista de sus riesgos, objetivos familiares, sus principios éticos y religiosos.
- Ajustarse lo mejor posible a un miembro de la familia afectado y al riesgo de “recurrencia”.

A pesar de lo completa de esta definición, el asesoramiento genético ha cambiado desde 1975, fundamentalmente por dos diferentes razones que son:

- Mayor número de indicaciones para el asesoramiento genético y los servicios de Genética Médica: la anterior definición se focaliza en las implicaciones reproductivas del asesoramiento genético. En las últimas dos décadas el asesoramiento genético se ha extendido al incluir condiciones no completamente genéticas y aun no genéticas (exposición a teratógenos o mutágenos, malformaciones congénitas, enfermedades comunes del adulto) y no es inconcebible que en el futuro, los pacientes reciban asesoramiento genético sobre polimorfismos que pueden afectar la respuesta a medicamentos o agentes ambientales y hasta sobre la genética del comportamiento “normal” o los rasgos psíquicos.
- Cambios en la proyección del asesoramiento genético dirigido a los pacientes y los servicios de salud: a medida que los individuos que solicitan asesoramiento genético son más diversos y la tecnología más poderosa y compleja, nuevos elementos han ganado espacio en el proceso de asesoramiento genético. El asesor actual necesita informar a los pacientes no solo sobre la naturaleza de los riesgos, los exámenes genéticos y las opciones reproductivas, sino también sobre dilemas éticos que pudieran surgir como resultado de estos.

### **Objetivos del asesoramiento genético**

Estos van dirigidos a:

- El individuo afectado:
  - Disminuir el dolor y el sufrimiento por la enfermedad.
  - Ofrecer tratamiento, si es posible.
  - Informar del riesgo para su descendencia y otros familiares.
  - Disminuir la ansiedad y la culpa.
  - Ayudar a manejar el problema.

- Los padres:
  - Ayudar a tomar decisiones.
  - Brindar opciones reproductivas.
  - Disminuir la ansiedad y la culpa.
  - Educar.
  - Apoyar.
- La sociedad:
  - Prevenir las enfermedades genéticas.
  - Disminuir la incidencia de las enfermedades genéticas.
  - Disminuir la carga económica que se produce por estas.
  - Disminuir la frecuencia de genes deletéreos.
  - Aumentar la conciencia de la población sobre las enfermedades genéticas y sus riesgos.
  - Influir en la selección de parejas.
  - Eliminar las enfermedades genéticas.

Otros objetivos son:

- Incrementar el grado de autonomía en la toma de decisiones individuales, frente a riesgos y estudios genéticos.
- Ofrecer datos e informaciones que permitan nuevos avances científicos.

### **Razones por las que se solicita asesoramiento genético**

- Edad materna avanzada.
- Hijos anteriores con defectos congénitos.
- Historia familiar de enfermedades genéticas.
- Exposición a teratógenos.
- Pertener al mismo origen étnico o geográfico de la pareja.
- Consanguinidad.
- Fallos reproductivos.
- Conocimiento de la presencia de genes deletéreos determinísticos o predisponentes en la familia.
- Conciencia de que existen riesgos generales y deseo de disminuirlos al máximo.

### **Principios del asesoramiento genético**

Se refieren a todos los elementos que integran al proceso, es decir, sus componentes básicos, los aspectos prácticos, psicológicos y éticos del asesoramiento genético.

Los componentes básicos del asesoramiento genético son:

- Diagnóstico.

- Estimación del riesgo.
- Comunicación.
- Soporte o basamento.

## Diagnóstico

En él se fundamenta el asesoramiento genético. Sin un diagnóstico preciso es muy difícil y aún imposible el proceso, por lo tanto es la parte inicial de este.

El diagnóstico se basa en:

- Interrogatorio, que incluye el motivo de consulta, la historia natural de la enfermedad, la historia de otras personas afectadas en la familia y otros antecedentes.
- Confección del árbol genealógico.
- Examen físico al paciente y familiares.
- Confección de la historia clínica genética y revisión de la historia anterior del paciente y familiares donde se puedan encontrar elementos que contribuyan al diagnóstico, en fotos, resultados de estudios, resultados de necropsias y otros datos.
- Indicación de exámenes complementarios como: hemoquímicos, de radiología etc., o especiales de genética como: citogenética, genética bioquímica y genética molecular.
- Revisión de la literatura actualizada.
- Consultas con otras especialidades.

Existen fenómenos que dificultan el establecimiento de un diagnóstico preciso, por ejemplo:

- Heterogeneidad genética: fenómeno que explica que ciertos trastornos que superficialmente se recuerdan unos a otros al nivel clínico, son el resultado de defectos genéticos diferentes, o sea causados por mutaciones diferentes del mismo locus (heterogeneidad alélica) o en diferentes *loci* (heterogeneidad de *locus*), por lo tanto pueden tener diferente evolución y aun diferente tipo de herencia. Algunos trastornos pueden tener heterogeneidad tanto clínica como genética. Por ejemplo, sorderas, mucopolisacaridosis, enfermedad de Alzheimer, distrofias musculares, atrofia muscular espinal, fibrosis quística.
- Fenocopias: condiciones que semejan enfermedades genéticas y son causadas por factores ambientales. Por ejemplo, microcefalia.
- Ilegitimidad: cuando no se declara interfiere en la segregación o el reconocimiento de la enfermedad en la historia familiar. No se puede interpretar adecuadamente el árbol genealógico y, por ende, el patrón de herencia.
- Casos esporádicos: el tamaño relativamente pequeño de las familias actuales, hace más frecuente este problema. Muchas situaciones pueden conducir a la presencia de un caso esporádico y todas tienen que ser tomadas en cuenta.

- Que el trastorno no sea genético o solo parcialmente genético.
  - Que sea multifactorial, con bajo riesgo de recurrencia.
  - Que represente una nueva mutación dominante.
  - Que sea cromosómico.
  - Que sea el primer afectado de una condición autosómica recesiva.
  - Que sea el primer varón afectado de una condición recesiva ligada al cromosoma X.
- Otros problemas como:
- Que el individuo afectado haya vivido en una época remota cuando no existían investigaciones relevantes para el diagnóstico. En estos casos el interrogatorio puede ser de gran valor. Por ejemplo, se sospecha que un individuo de la familia padeció distrofia muscular y se sabe por el interrogatorio que murió a los 40 años, debió ser del tipo Becker y no Duchenne.
  - Que el individuo haya muerto sin realizarse investigaciones esenciales para el diagnóstico (aún estando disponibles), o sin realizarle necropsia, y no se guardaron muestras de células, tejidos, ADN, etc.
  - Que el diagnóstico no se haya podido o no se pueda hacer aún estando el individuo vivo. El conocimiento sobre los trastornos genéticos es incompleto, pero se puede obtener una considerable ayuda contactando a colegas en otras partes del mundo y guardando muestras para futuras investigaciones. No obstante, las personas que practican el asesoramiento genético, tienen que estar conscientes de que hay situaciones donde no es posible llegar al diagnóstico y el asesoramiento genético no es preciso.
  - Que el diagnóstico sea erróneo. Esta es una situación mucho más peligrosa.

Es importante que el que practica el asesoramiento genético tenga un amplio rango de habilidades diagnósticas, conozca sus limitaciones y las de sus colegas y desarrolle un escepticismo saludable en materia de diagnóstico y de sensibilidad al error. Por todo esto el asesor tiene que asegurarse de que la información diagnóstica sea lo más completa y precisa posible de la manera siguiente:

- Tratar de ver a los individuos afectados, aunque ya hayan sido investigados.
- Examinar siempre a individuos asintomáticos para excluir casos moderados o nuevos.
- Explicar a la familia la importancia de dar toda la información posible y que el proceso es largo.
- Estar preparados para entrevistar a todo tipo de personas.
- Dar tiempo entre las sesiones del asesoramiento genético.
- Mantener buenas relaciones interdisciplinarias.

## Estimación del riesgo

Es el segundo elemento básico del asesoramiento genético. El riesgo genético se define como la probabilidad de que un trastorno genético aparezca en una

familia o riesgo de ocurrencia o que, estando presente, recurra en otro miembro o riesgo de recurrencia. Puede ser estimado sobre la base del conocimiento del mecanismo causal del trastorno o de la experiencia.

Una vez que el diagnóstico se ha confirmado y se han obtenido los detalles familiares precisos, el riesgo puede ser estimado y se estará en posición de intentar responder las preguntas que seguramente han dado lugar a la solicitud de asesoramiento genético, o sea comunicar a la familia los riesgos de desarrollar o transmitir la enfermedad a los familiares específicos, nacidos o no.

En genética médica casi siempre se piensa y se trabaja en términos de probabilidades o proporciones. Las cifras de riesgo para el uso en el asesoramiento genético se pueden dar en forma de proporciones o porcentajes según el criterio del asesor. La tabla 18.1, ilustra un intercambio práctico entre los dos enfoques.

**Tabla 18.1.** Forma de expresar valores de riesgos expresados en proporciones y porcentos

Riesgos expresados en proporción	Riesgos expresados en %
1 en 2	50
1 en 4	25
1 en 10	10
1 en 20	5
1 en 60	1,7
1 en 90	1,1
1 en 400	0,25
1 en 1000	0,1

También se pueden usar otros recursos didácticos como esquemas, láminas, bolsas con bolas, etc. En cualquier método que sea usado puede haber confusiones en la interpretación, aclararlos requiere mucha paciencia. Por ejemplo:

- Las probabilidades se refieren al futuro, no al pasado. Así, en una situación de riesgo de 1 en 4 (25 %), el hecho de que un niño previo esté afectado, no significa ni garantiza que los próximos tres serán normales, ni dos afectados sucesivamente hace más o menos probable que el próximo también lo será. La probabilidad no tiene memoria.
- Los pacientes pueden invertir las probabilidades, así un padre de un niño con espina bífida, al que se le explique que el riesgo de recurrencia es de 1 en 20 (5 %), puede interpretar que esa es la probabilidad de tener un hijo sano y encontrarla muy baja.
- Las personas generalmente tienen diferentes percepciones de lo que constituye un riesgo alto o bajo. Algunos consideran demasiado alto para ser aceptable, un riesgo realmente bajo de 1 en 200 (0,5 %), mientras otros aceptan con agrado un riesgo de 25 %. Por supuesto que en este punto influyen muchos factores, entre estos la propia naturaleza del trastorno. En este sentido es útil dar algún punto de comparación como por ejemplo el riesgo para la población general.

## Clasificación del riesgo genético

El riesgo genético tiene dos formas de clasificarse: atendiendo a la fuente de la información y según la magnitud estimada del valor del riesgo.

De acuerdo con la fuente de la información, pueden ser:

- *Riesgos mendelianos*: en este tipo de riesgo, el estimado se basa en predicciones teóricas y solo pueden ser dados, cuando se reconozca claramente la herencia mendeliana. Son riesgos que se establecen “a priori”. Es quizá la forma más satisfactoria de estimar el riesgo, porque comúnmente permite una clara diferenciación en categorías desde un riesgo despreciable, que la descendencia de los hermanos sanos de un individuo con una enfermedad autosómica recesiva rara, tengan muy baja probabilidad de que sus parejas tengan genotipos heterocigóticos para la mutación (ver capítulo 15), hasta un alto riesgo, por ejemplo, descendencia de un individuo afectado, con una enfermedad autosómica dominante con penetrancia completa (ver capítulo 9, y el ejemplo de la figura 18.1).
- *Riesgos empíricos*: el estimado se basa en datos observados. Es el riesgo disponible para la mayoría de los trastornos genéticos no mendelianos. Esta información es confiable si se ha obtenido por métodos estadísticos seguros y si el individuo que se está asesorando proviene de una población comparable a aquella donde fueron obtenidos los datos. Es el riesgo estimado en la mayoría de los trastornos cromosómicos, multifactoriales o con heterogeneidad causal (Tablas 18.2- 18. 5).



Fig. 18.1. Herencia autosómica dominante con penetrancia completa.

**Tabla 18.2.** Fuente de información de riesgo de recurrencia empírico para dos tipos de defectos congénitos

Defecto congénito en un propósito	Incidencia en la población (%)	Riesgo de recurrencia para descendencia de padres sanos (%)	Riesgo de recurrencia cuando uno de los padres está afectado (%)
Anencefalia *	0,20	5	-
LL/PH	0,10	4	10

\* Defecto congénito letal.  
LL/PH = labio leporino y paladar hendidos

**Tabla 18.3.** Riesgo de recurrencia empírico para defectos del tubo neural, teniendo en cuenta la incidencia del defecto y el parentesco con los individuos afectados

Parejas con:	Riesgo de recurrencia empírico según incidencia poblacional		
	1/200	1/500	1/1000
Un hijo afectado (%)	5	3	2
Dos hijos afectados (%)	12	10	10
Un familiar de segundo grado afectado (medio hermano, tía/o sobrino/a) (%)	2	1	1

**Tabla 18.4.** Riesgo de recurrencia empírico para aneuploidía del cromosoma 21, según edad materna de 37 a 45 años

Edad materna	Prevalencia al nacer de síndrome de Down por 1 000 nacidos vivos	Riesgo de recurrencia en proporción	Riesgo de recurrencia (%)
37	2,09	1 en 340	0,3
40	10,50	1 en 95	1,0
43	15,72	1 en 75	1,3
45	33,64	1 en 30	3,3

**Tabla 18.5.** Riesgo de recurrencia empírico, para enfermedades genéticas con heterogeneidad causal

Enfermedad	Incidencia (1 000)	Relación sexo (M : F)	Riesgo de recurrencia padres no afectados y un hijo afectado (%)	Riesgo de recurrencia padres no afectados y dos hijos afectados (%)
Autismo	0,2	3 : 1	2	-
Epilepsia	5	1 : 1	5	5
Hidrocefalia	0,5	1 : 1	3	-
Retraso mental (RM) idiopático	3	1 : 1	3 a 5	10

Hay que recordar que estas cifras no son universales en su aplicación como las que se determinan en enfermedades mendelianas, ya que por su causa muchas tienen herencia multifactorial y la predisposición genética y el ambiente tienen un papel relevante en la expresión de este tipo de enfermedades genéticas, como se trata en el capítulo 16:

- Los datos recogidos en una población pueden no ser aplicables a otras donde la incidencia, y quizás la causa del trastorno sea diferente.
- La mejoría en el conocimiento de los trastornos, en particular la solución de la heterogeneidad o la identificación de factores causales específicos, puede requerir la revisión radical de los riesgos estimados previamente.
- Los riesgos pueden depender no solo del diagnóstico sino de factores individuales como el sexo, la gravedad de la enfermedad y el número de miembros de la familia afectados.

*Riesgos estimados a partir de evidencias adicionales:* cuando se pueden utilizar resultados relevantes de investigaciones, los cuales pueden cambiar drásticamente los estimados iniciales (mendelianos o empíricos). Algunos ejemplos:

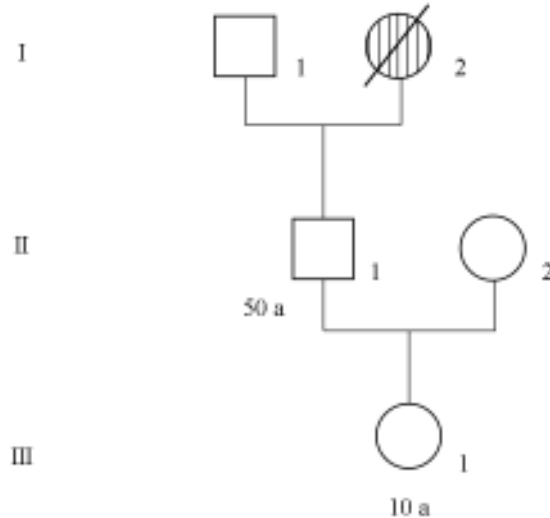
- La alfafetoproteína es sintetizada por el hígado fetal, la determinación de esta proteína en líquido amniótico y en sangre materna puede estar elevada en gestantes con fetos que presenten defecto abierto del tubo neural, por lo que la determinación de este indicador bioquímico suele ser importante en gestantes con riesgo de recurrencia de este defecto.
- Detección de portadores y diagnóstico presintomático en enfermedades de comienzo tardío, en un número cada vez mayor de trastornos mendelianos mediante el análisis del ligamiento con marcadores de ADN o análisis directo de mutaciones.
- Los resultados de estas investigaciones solo se pueden utilizar aisladamente, o sea en casos específicos, no masivamente, y no son 100 % concluyentes, por lo que se deben usar en combinación con otros métodos, especialmente si son empleados dentro de un programa de pesquisa poblacional.

*Riesgos modificados:* cuando el riesgo genético es una *probabilidad inicial* (“*a priori*”), casi siempre basado en la herencia mendeliana con *información anterior* o ancestral, puede ser modificado por alguna *información condicional* (información posterior, que puede ser genética o de otro tipo, como la edad de comienzo, en enfermedades de herencia autosómica dominante de comienzo tardío).

Estos riesgos se estiman por medio de métodos matemáticos, fundamentalmente el teorema de Bayes, que permite con estas informaciones, obtener una probabilidad condicional que junto a la probabilidad inicial a determinar, muestra la *probabilidad relativa o final*, que se denomina *riesgo modificado*. Por



ejemplo: el riesgo de desarrollar la enfermedad de Huntington (EH) para un hombre de 50 años cuyo abuelo fue afectado, no es su riesgo de 1 en 4. Este se reduce por su propia edad y por el hecho de que su progenitor involucrado estuviera o no afectado. También se puede reducir de acuerdo con el número de hermanos no afectados que hayan alcanzado cierta edad (Fig. 18.2).



Probabilidad	Que II-1 sea heterocigótico	Que II-1 no sea heterocigótico
"A priori"	1/2	1/2
Condicional	1/2	1
Conjunta	1/4	1/2
Relativa o final	$\frac{1/4}{1/4 + 1/2} = 1/3$	$\frac{1/2}{1/4 + 1/2} = 1/3$

Probabilidad de que III-1 haya heredado el gen  $1/3 \times 1/2 = 1/6$

Fig. 18.2. Modo de aplicación del teorema de Bayes. Enfermedad de Huntington.

¿A qué edad se puede considerar que la persona en riesgo es genéticamente no afectada?

¿Cuál es el riesgo para los hijos aún pequeños de la persona afectada que solicita asesoramiento genético?

Es posible auxiliarse de evidencias adicionales o de tabla de vida construida para calcular un riesgo modificado, si están disponibles.

El mejor enfoque lo proporciona la tabla de vida de expresión de la enfermedad.

Solo que para muchas enfermedades no hay suficiente información. La tabla de vida para la EH (Tabla 18.6) se hizo en una población específica, pero puede ser aceptada para uso general.

**Tabla 18. 6.** Tabla de vida de modificaciones del riesgo de recurrencia mendeliano con la edad de personas con 50 % de probabilidad de haber heredado la mutación de la enfermedad Huntington

Edad en años del individuo con riesgo	Modificación del riesgo con la edad del individuo (%)
20	49,6
22,5	49,3
25	49
27,5	48,4
30	47,6
32,5	46,6
35	45,5
37,5	44,2
40	42,5
42,5	40,3
45	37,8
47,5	34,8
50	31,5
52,5	27,8
55	24,8
57,5	22,1
60	18,7
62,5	15,2
65	12,8

- *Riesgos compuestos*: esta definición se reserva para situaciones heterogéneas donde aún no se han encontrado evidencias satisfactorias. Ejemplos:
  - Heterogeneidad de locus, sin evidencias adicionales: en la osteogénesis imperfecta neonatal, existen casos producidos por nuevas mutaciones que se expresan como dominantes con bajo riesgo de recurrencia, y casos con herencia autosómica recesiva, con riesgo de recurrencia de 1 en 4, ambos son clínicamente indistinguibles. Cuando en una familia aparece el primer caso, puede representar uno u otro de estos dos tipos, pero cuando no se cuenta con evidencias adicionales, la solución actual es dar un riesgo intermedio de 1 en 8, que es el riesgo compuesto. Sin embargo esta solución es temporal e insatisfactoria, los nuevos avances tecnológicos están contribuyendo a resolver este problema que plantea la heterogeneidad genética.

De acuerdo con el valor del riesgo, pueden ser:

Altos: mayor que 15 %

Moderados: entre 5 y 15 %

Bajos: menor que 5 %

## Comunicación

Refleja el elemento de “aconsejar o asesorar” del asesoramiento genético y no es menos importante que los dos elementos anteriores. Sin embargo, es probable que sea el más olvidado por los asesores y del que más se quejan los pacientes. Estas quejas a veces tienen que ver con la falta de comunicación verdadera y no con errores en la información dada. El asesoramiento genético no termina cuando se dan los riesgos sino que incluye una amplia variación de otras acciones para que sea completamente efectivo. Tiene que asegurarse que el individuo haya comprendido lo que se le dijo, no solo el riesgo, sino también la naturaleza del trastorno, las medidas disponibles para la prevención o el tratamiento. Las enfermeras preparadas, los trabajadores sociales, los asesores genéticos u otro personal entrenado pueden desempeñar un importante papel en este aspecto. Un sistema de seguimiento sistemático puede contribuir también y es recomendable escribir una información resumida para entregar al paciente y su familia.

En resumen, la comunicación consiste en no solo informar, sino también:

- Evaluar la comprensión.
- Manejo individualizado.
- Evaluación psicosocial donde se tenga en cuenta:
  - Conocer la religión que profesa.
  - Identificar la percepción que el asesorado ha logrado de sus riesgos.
  - Conocer el nivel educacional.
  - Conocer la historia familiar.
  - Identificar las razones por las que solicita el asesoramiento genético.
  - Lograr la preparación adecuada para el asesoramiento genético.
  - Contar con el seguimiento y apoyo.
  - Entregar un material escrito informativo sobre el problema.

## Soporte o basamento del asesoramiento genético

Es la base en la que se sustenta el asesoramiento genético, el elemento que ha determinado la evolución en el enfoque y las proyecciones del proceso.

El asesoramiento genético tiene que incluir una clara explicación de lo que se puede hacer en materia de tratamiento, prevención o modificación de los riesgos o la enfermedad, es decir la disponibilidad de recursos existentes, de acuerdo con las características específicas de cada trastorno y las características familiares.

El soporte o basamento no solo forma parte del asesoramiento genético, sino que resulta un acompañamiento especial del asesoramiento genético en el sentido de lo que se le puede proporcionar al paciente, quien además debe tener un conocimiento detallado de las medidas que están disponibles, por ejemplo:

- Tratamiento: el tratamiento curativo para la mayoría de las enfermedades genéticas no está disponible, pero existen en los diferentes niveles de intervención, diversidad de terapéuticas aplicables (Tabla 18.7).

**Tabla 18.7.** Tipos de intervenciones posibles en enfermedades genéticas.

Nivel de intervención	Estrategia terapéutica
Gen mutante	Modificación del fenotipo mutante (transplantes)Terapia génica
ARNm mutante	Modulación farmacológica de la expresión de la mutación génica Transferencia de genes ribosomales para degradar el ARNm mutante
Proteína mutante	Sustitución de la proteína anormal
Disfunción metabólica	Compensación con fármacos específicos o dieta.
Fenotipo clínico	Intervenciones dirigidas a modificar el fenotipo o la expresión genotípica utilizando dietas, farmacoterapias, procedimientos y correcciones quirúrgicas, psiquiátricas, psicológicas y educación adecuada.
Familia	Asesoramiento genético

- Diagnóstico presintomático: tiene un valor predictivo y utilidad clínica en la prevención de enfermedades de comienzo tardío. El paciente debe conocer los beneficios y perjuicios, el estado de la tecnología y dar su consentimiento.
- Detección de portadores.
- Opciones reproductivas como:
  - Contracepción.
  - Esterilización.
  - Adopción.
  - Donantes de gametos.
  - Diagnóstico prenatal.

El diagnóstico prenatal, como opción reproductiva más ampliamente difundida hoy en todo el mundo, por su papel en el desarrollo de la genética médica dentro de la salud pública y en la evolución del concepto de asesoramiento genético, merece un tratamiento aparte. Se refiere a los métodos para investigar la salud del feto en desarrollo.

Objetivos:

- Detectar anomalías en la vida fetal y permitir la interrupción del embarazo, cuando se encuentren.
- Proporcionar información a la familia.
- Ayudar a prepararse para un parto difícil.
- Tranquilizar y disminuir la ansiedad a los grupos de alto riesgo.
- Asegurar que tengan un hijo sano.

### Métodos de acceso al feto

Pueden ser:

- Invasores: cuando implican algún riesgo para la integridad materno - fetal, siempre menor que el riesgo genético, lo cual justifica su uso.
- No invasores: cuando la integridad del feto no se expone directamente

### Métodos invasores

1. Amniocentesis tradicional. Procedimiento para obtener muestras de tejidos fetales en especial amniocitos del líquido amniótico, se realiza con edad gestacional, entre 15 y 17 semanas. Utiliza ultrasonido (US) o con US previo se inserta una aguja de longitud y calibre adecuado por vía transabdominal como se aprecia en la figura 18.3.

a) Riesgos maternos de la amniocentesis:

- Extracción de sangre en lugar de líquido amniótico.
- Extracción de orina por punción de la vejiga.
- Sangramiento transitorio (1 %).
- Pérdida de líquido amniótico.
- Hemorragia.
- Infecciones amnióticas (1 x 1 000).
- Morbilidad emocional como secuela del proceder.
- Complicación infrecuente pero de mayor gravedad, muerte materna (1 x 20 000 a 1 x 100 000).

b) Riesgos de la amniocentesis para el feto:

- Pérdida fetal (0,5 %).
- Aborto (1,7 %).

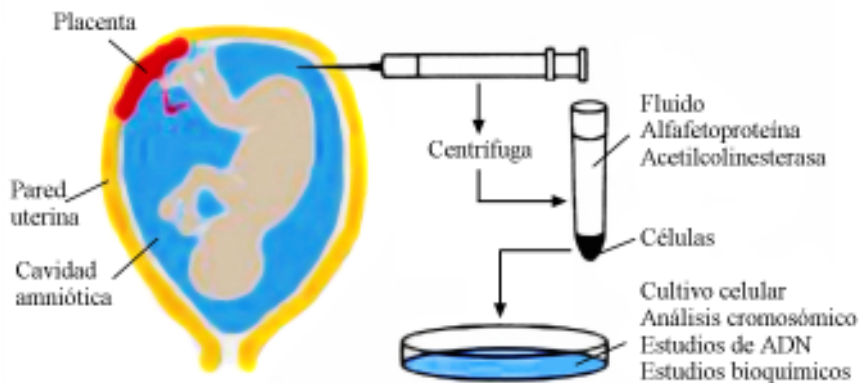
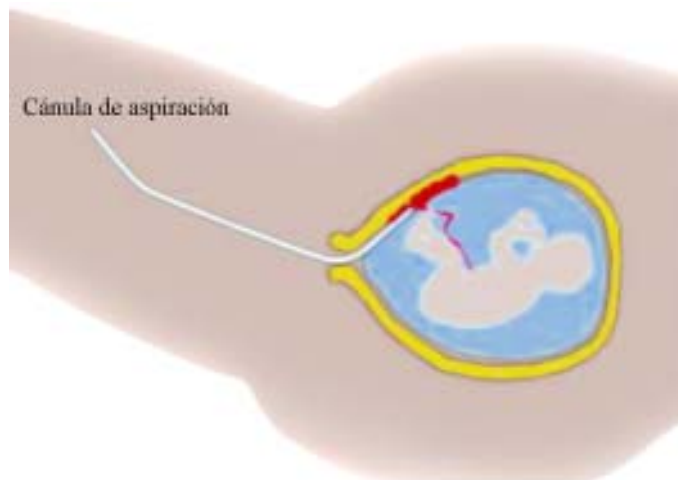


Fig. 18.3. Esquema de la amniocentesis.

- Distrés respiratorio (2,1 X).
  - Neumonía.
  - Deformidades (pie varo, luxación de cadera).
  - Punción de la piel y de órganos.
  - Inmunización Rh.
  - Inmunización ABO.
- c) La amniocentesis también se puede realizar entre 12 y 14 semanas.
- Técnica: igual que la tradicional, se extrae menos líquido amniótico.
  - Riesgo: pérdida fetal (3 a 4 %).
  - Ventajas: se hace el diagnóstico más temprano.
  - Desventajas: fallo en obtener líquido amniótico.
  - Poco efectiva por baja concentración de células.
2. Biopsia de vellosidades coriales (BVC): el procedimiento para la obtención de este tejido se realiza por las siguientes vías: transabdominal, transcervical, transvaginal. Se puede realizar entre 10 y 12 semanas de edad gestacional.
- a) Técnica: bajo US previo para identificar situación de la placenta.
- b) Anestesia local.
- c) Toma de muestra como se aprecia en la figura 18.4.
- Con este tipo de tejido se pueden realizar técnicas para estudios de enfermedades genéticas tales como cariotipo fetal, citogenética molecular, estudio molecular de ADN fetal entre otras. La toma de muestra de tejido fetal por este procedimiento tiene indicaciones específicas ya que los riesgos son mayores.



**Fig. 18.4.** Esquema de toma de biopsia de vellosidades coriales transcervical.

- d) Riesgos: pérdida de embarazo (0,6 a 0,8 %)
  - e) Detención o disminución del crecimiento fetal o crecimiento intrauterino retardado (CIUR).
  - f) Ruptura de la placenta.
  - g) Parto pretérmino.
  - h) Se ha relacionado el procedimiento con defectos por reducción de miembros (1,7 %).
3. Cordocentesis, se trata de la obtención de sangre fetal por punción del cordón umbilical como se puede apreciar en el esquema de la figura 18.5. Este procedimiento se puede utilizar como complemento de resultados no concluyentes, insatisfactorios o dudosos de alguna de las técnicas de diagnóstico genético empleada.
4. Biopsias de tejidos fetales: hígado, piel, etc.
5. Fetoscopia.

Estos dos últimos procedimientos implican un mayor riesgo de obtención invasora de muestras fetales y sus riesgos son mucho más elevados tanto para la madre como para el feto.

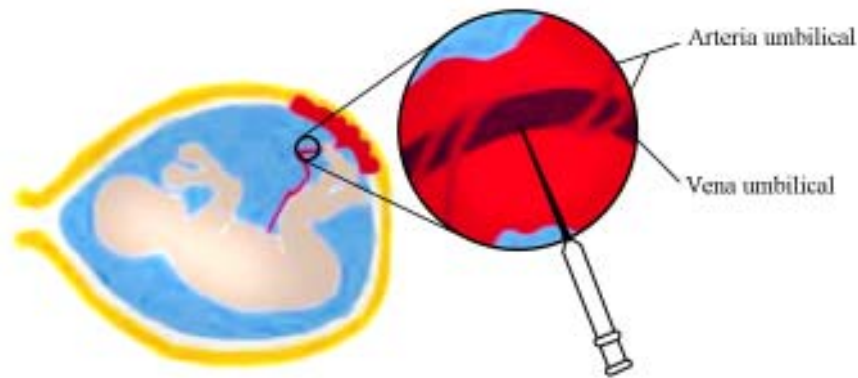


Fig.18.5. Esquema de toma de sangre por punción del cordón umbilical.

### Métodos no invasores

Se incluyen los métodos con los que se investiga indirectamente el fenotipo o las probabilidades del genotipo fetal, por ejemplo, el estudio de indicadores bioquímicos en sangre materna, como la alfafetoproteína. Se obtienen células fetales en la sangre materna que permite el estudio directo de muchas enfermedades genéticas con un mínimo de riesgo para la madre y para el feto.

Los estudios de imágenes del feto por medio de ultrasonido (ecografía), método muy utilizado en programas prenatales de prevención de enfermedades genéticas y defectos congénitos. Se explican con más detalles en el capítulo 19.

Además se realiza la utilización de blastómeros de tejido embrionario en estadios de preimplantación como se realiza en las fertilizaciones in vitro. Este procedimiento técnico no ofrece complicaciones ni a la madre ni para el desarrollo embriofetal.

Las muestras de tejido fetal obtenidas permiten la posibilidad de realizar estudios:

- Citogenéticas (cariotipo, citogenética molecular por FISH descrita en el capítulo 7).
- Bioquímicas (marcadores bioquímicos, estudios metabólicos de actividad enzimática).
- Moleculares (estudios directos e indirectos del ADN).

### Apoyo en el asesoramiento genético

Muchas parejas que solicitan asesoramiento genético necesitan una u otra forma de apoyo.

La información que se da puede tener consecuencias tan graves que los individuos requieren apoyo psicológico y social.

Esto lo puede realizar el médico elegido por la familia o un trabajador social, a veces se necesita ayuda psicoterapéutica especializada.

También se puede requerir ayuda médica especializada o general, según el trastorno o ayuda social (sillas de ruedas).

El apoyo en el proceso del asesoramiento genético es parte integral del manejo de un paciente y su familia.

### Aspectos prácticos del asesoramiento genético

Por las características hasta aquí expuestas en relación con la aplicación del proceso de asesoramiento genético, se han identificado una serie de aspectos prácticos que se deben tener en cuenta para su mejor efecto, entre estos se encuentran:

- *Contenido*. Debe haber una completa discusión de, al menos, el diagnóstico y pronóstico de la enfermedad, los riesgos para el individuo que consulta, y las opciones y curso de acción disponibles.
- *Tiempo*. El tiempo adecuado es esencial, el primer deber del médico interesado en los problemas del paciente es asegurarse de que le dedicó el tiempo suficiente y necesario.



- *Momento*. El asesoramiento genético en el embarazo es considerablemente mejor que después del nacimiento de un niño afectado. Sin embargo el momento ideal es antes del matrimonio o la concepción. Inmediatamente antes o después del nacimiento de un niño enfermo el asesoramiento genético es muy necesario, pero el proceso de comunicación se hace difícil por la carga emocional que viven los padres. Es necesario prepararse para cada situación. Los diferentes momentos del asesoramiento genético son:
  - Antes del matrimonio.
  - Antes de la concepción.
  - Después del nacimiento de un niño afectado.
  - Después de la muerte de un niño afectado.
- *Enfoque*: es la forma en que se proyecta el asesor. Habitualmente se reconocen dos enfoques del asesoramiento genético: directivo o no directivo. El enfoque directivo surge debido a que los consejeros genéticos en la mayoría de los servicios son médicos. Los médicos acostumbran a dar directivas terapéuticas a sus pacientes y también los pacientes son dependientes de tales directivas. El peligro implícito de este enfoque es la oportunidad aún inconsciente del médico de insinuar sus propias ideas religiosas, raciales, políticas o eugenésicas y que esto influya en la toma de decisiones.

El enfoque no directivo consiste en dar toda la información disponible y ayudar al paciente, permaneciendo imparcial y objetivo en la toma de decisiones; este último es el más aceptado en la práctica del asesoramiento genético.

- *Local*: dadas las características de este proceso de comunicación, donde se discuten cuestiones de alta sensibilidad, cualquiera que sea el lugar que se utilice para realizarlo, debe tener en cuenta varias necesidades:
  - Ambiente tranquilo, libre de interrupciones: no teléfono, no entrada y salida de enfermeras u otro personal.
  - Presencia de pocas personas.
  - Facilidades para examinar adultos.
- *Equipamiento*: se necesita muy poco. Están en correspondencia con las necesidades de proyección de imágenes para ilustrar la gravedad de la afección, o aspectos relacionados con la magnitud de las probabilidades de recurrencia. Equipos necesarios para realizar un examen médico al paciente, tallímetros, pesa etc. Instrumentos necesarios para toma de muestras y conservación de estas como computadora, libros, archivos ordenados y asequibles.
- *Personal*: en el desarrollo del asesoramiento genético deben participar un genetista clínico y un asesor genético como mínimo. La remisión a otras especialidades se hará de acuerdo con la organización de los servicios en cada lugar. Algunos autores piensan que debe estar siempre presente un médico por los problemas del diagnóstico, pero considerando también que el grupo de trabajo de otros profesionales entrenados, representan un gran apo-

yo al servicio. Los asesores genéticos entrenados en genética y aspectos psicológicos y las enfermeras entrenadas en genética y asesoramiento genético complementan el trabajo del genetista clínico así como los trabajadores sociales que garantizan el apoyo social con visitas a la casa, apoyo específico, familiarización, seguimiento e información adicional.

- *Fuentes de información.* Deben estar disponibles:
  - Libros.
  - Bases de datos.
  - Registros genéticos.
  - Programas para la estimación del riesgo.
  - Programas para la confección de árboles genealógicos.
  - Directorios de laboratorios y servicios.
  - Acceso a Internet.
- *Efectividad del asesoramiento genético.* Debe haber un método que permita medir este aspecto práctico. Este método debe contemplar el logro de una comprensión completa por parte del paciente que lo lleve a tomar la decisión más racional, pero, otras decisiones no se deben ver como fallos del asesoramiento genético. Es mejor pues, mientras el objetivo del médico es prevenir la enfermedad, el de los pacientes puede ser otro bien diferente.

Factores que intervienen en la toma de decisiones:

- Religión.
- Negación.
- Percepción del problema.
- Nivel educacional.
- Falta de conocimientos.
- Historia familiar.
- Razones por las que se solicita el asesoramiento genético.
- Preparación para el asesoramiento genético.
- Sesión de asesoramiento genético.
- Seguimiento y apoyo psicológico.

Por lo tanto el asesoramiento genético debe evaluarse por:

- Grado de conocimientos adquiridos.
- Racionalidad de la decisión tomada.
- Habilidad para enfrentar el problema.
- Repercusión a largo plazo de la decisión tomada.

### **Aspectos psicológicos del asesoramiento genético**

Debido a que el paciente que acude a los servicios de genética médica, se enfrenta a muchos estímulos nuevos y complejos en un corto período, además,

estos tienen que ver con una esfera de la vida llena de grandes emociones y carga sentimental, que es la reproducción y la familia, se debe tener en cuenta que se generará una situación de estrés. Lo más llamativo de esta situación es que entre el momento de la comunicación del diagnóstico o riesgo y la toma de decisiones, la pareja o familia pasa por una secuencia de manifestaciones psicológicas que se conoce como *reacción de enfrentamiento*, esta reacción es similar a la que se produce ante cualquier otro tipo de evento estresante mayor. Consta de cinco fases o etapas:

- Shock y negación: esta fase reduce el impacto del trauma, ya que el paciente sale de la realidad y no es capaz de asimilar la información, de modo que los prepara para la aceptación cognoscitiva de la nueva situación. Generalmente es un periodo corto.
- Ansiedad: se incorporan un poco a la realidad e intentan aceptar la nueva situación, lo que se manifiesta tratando de conocer y es la razón de por qué investigan ansiosamente sobre el problema y acuden a diferentes servicios médicos.
- Ira y sentimientos de culpa: esta fase indica cierta aceptación del problema, pero dada la incapacidad de manejarlo emocionalmente surge la angustia y la frustración que se manifiesta hacia afuera con cierto grado de agresividad y hostilidad, y hacia adentro con culpa.
- Depresión: es la reacción ante la “pérdida”. Demuestra mayor grado de aceptación del problema.
- Homeostasis psicológica: “se desarrolla el duelo”. Se acepta la situación y se hacen ajustes para una nueva vida. El tiempo que demora en alcanzarse varía de un caso a otro.

Es importante conocer la existencia de estas fases de reacción y enfrentamiento, reconocer las etapas y los requerimientos de los individuos en cada una de estas, para brindarles el apoyo necesario o la ayuda especializada.

### **Aspectos éticos del asesoramiento genético y de la genética médica**

La consideración de los aspectos éticos en la práctica de la genética médica es una temática relativamente reciente y ha estado influida por el desarrollo creciente de la disciplina de la bioética y los adelantos en el conocimiento del genoma humano, sus aplicaciones prácticas y los dilemas sociales que implican estas aplicaciones en la práctica médica. El término bioética fue propuesto por el oncólogo norteamericano V. R. Polter en 1970, quién propuso una disciplina que enlazara la biología con las humanidades en una ciencia de la supervivencia.

El acelerado paso en el descubrimiento de genes y la medicina molecular potencian un futuro en el que se podrá obtener la información sobre la plétora

de genes que causan enfermedades. Las investigaciones podrán determinar la prevención efectiva y estrategias de tratamiento, y además han resultado en la expansión en el número y rango de exámenes genéticos.

Este desarrollo de la tecnología genética se acompaña de creciente preocupación respecto al mal uso de la información sobre las peculiaridades genéticas de las personas y su repercusión en la sociedad.

En muchas circunstancias el conocimiento sobre la realización y los resultados de los estudios genéticos que se realicen puede ser beneficioso, pero realmente crean una base para la discriminación que pudieran desencadenar las individualidades genéticas, a tal punto que este conocimiento pudiera limitar o anular los beneficios anticipados de investigaciones de este tipo, además de las reales y potencialmente devastadoras consecuencias de la discriminación y otros efectos indeseables que, como ha ocurrido ya antes en la historia, puede traer un número de problemas sociales.

Como los problemas éticos se refieren a dilemas y cuestiones morales, es fácil darse cuenta de que para muchos de estos no existen respuestas correctas o incorrectas. Generalmente se manejan en forma de un grupo de principios que resumen el pensamiento filosófico de personas de la sociedad que son pensadores, están instruidos y son respetados, de donde surge un código de trabajo que constituye la base de las directrices profesionales.

En este sentido, algunos estudiosos han promovido la discusión entre los genetistas del mundo, sobre los principales dilemas éticos en la práctica de la genética médica y la provisión de servicios de genética. Estas discusiones han servido de base para el establecimiento por parte de expertos convocados por la Organización Mundial de la Salud de una proposición de normativas internacionales sobre estos temas; diseñadas para asistir a los que toman decisiones a niveles regionales y nacionales, en la protección a las familias con enfermedades genéticas; para reconocer los importantes avances de la genética médica en la Salud Pública, y para desarrollar políticas que aseguren que estas aplicaciones sean accesibles a todos y aplicadas con el debido respeto a la ética y la justicia en todo el mundo.

En dichas normativas se establece que la aplicación del conocimiento genético se tiene que llevar a cabo respetando los principios generales de la ética médica de autonomía, beneficencia, la no maleficencia, proporcionalidad y justicia, y se identifican los principales problemas éticos en la práctica de la genética médica, los relacionados con:

- Acceso a los servicios.
- Servicios voluntarios frente a servicios obligatorios.
- Protección de opciones.
- Amplia discusión con los pacientes.
- Confidencialidad frente a deber de informar del riesgo a los familiares.
- Privacidad de la información genética respecto a terceras partes institucionales.
- Diagnóstico prenatal y aborto selectivo.
- Asesoramiento genético directivo y no directivo.

- Diagnóstico presintomático y pruebas para conocer susceptibilidad, incluyendo los exámenes genéticos en menores.
- Pesquisas a poblaciones seleccionadas o generales.
- Temas de investigaciones.
- Terapia génica experimental en humanos.

Y se recomiendan a modo de normativas, los aspectos siguientes:

- Los servicios de genética deben estar disponibles para todos, independientemente de las posibilidades económicas, priorizando a aquellos que más los necesiten.
- El asesoramiento genético debe ser no directivo en todo lo posible.
- Los servicios genéticos deben ser voluntarios. No se debe compulsar a los individuos a que los usen y deben estar precedidos de información.
- Se debe discutir con el paciente toda la información clínicamente relevante.
- Se debe mantener confidencialidad de la información genética, excepto cuando haya un alto riesgo para otros familiares.
- La privacidad individual debe ser protegida.
- El diagnóstico prenatal debe ser hecho solo por razones relevantes a la salud del feto y no debe estar condicionado a la decisión de continuar o interrumpir el embarazo si el feto resulta afectado.
- Las opciones relacionadas con los servicios genéticos deben ser voluntarias.
- Las pruebas o exámenes genéticos a menores solo se deben realizar para mejorar su atención de salud.
- Los hijos adoptivos deben ser tratados bajo iguales condiciones y normas familiares que los hijos propios.
- Los protocolos de investigación deben seguir los procedimientos establecidos para su aprobación, incluyendo el consentimiento informado.
- Los protocolos para terapia génica experimental en humanos deben recibir aprobación nacional, por lo que pueden representar para el tratamiento futuro de las enfermedades genéticas.

Numerosos estudios han demostrado que estos postulados no dan respuesta a todos los problemas, en todas partes, por lo cual el debate continúa y con el desarrollo del conocimiento derivado de las investigaciones incluidas en el Proyecto Genoma Humano y sus aplicaciones en la medicina personalizada del siglo XXI se abrirán nuevos conflictos y dilemas éticos a los que se han de dar soluciones.

## Resumen

El asesoramiento genético constituye el instrumento más efectivo para la prevención de enfermedades genéticas y defectos congénitos y debe estar contemplado en los servicios de genética médica.

Tres elementos principales se destacan en sus fundamentos y estos son: el grado de conocimiento científico del problema, la forma en que se ha de comunicar ese conocimiento y la comprensión del proceso psicológico por el que atraviesa la persona involucrada.

La piedra angular de estos lo constituyen: el fundamento científico y el diagnóstico etiológico del motivo de solicitud del asesoramiento genético. Sin el diagnóstico la determinación del riesgo de ocurrencia o de recurrencia será imprecisa y se cometerán errores al poner en práctica todos los elementos que requiere en su aplicación, la ejecución del asesoramiento genético.

La determinación del riesgo genético obliga a que se tengan presente los conceptos, definiciones y comprensión de los fenómenos biológicos que regulan la herencia y sus consecuencias individuales, familiares y poblacionales, que permiten proyectar de forma adecuada el asesoramiento genético.

El conocimiento de las fases o etapas psicológicas por las que atraviesa el individuo solicitante del asesoramiento genético facilitará el proceso de comunicación entre este y el asesor genético.

La posibilidad de diagnóstico tan precoz como la etapa prenatal, resulta un conocimiento que forma parte del grupo de opciones para una pareja que debe tomar decisiones reproductivas responsables.

En el diseño de aplicación del asesoramiento genético, para cualquiera de los niveles de prevención deben contemplarse los principios éticos y bioéticos que se recomiendan en las normativas para los servicios de Genética Médica.

Con el asesoramiento genético no directivo, el principio ético de autonomía, con el estudio profundo de las indicaciones adecuadas y contraindicaciones de estas, los principios de beneficencia y no maleficencia y con el acceso por igual a todos los individuos que requieran el servicio, sin discriminación alguna, se cumple el principio ético de la justicia y con estos la garantía del consentimiento informado para las pruebas genéticas y no genéticas a realizar en la investigación que se proyecte y la confidencialidad y protección de la información por los resultados obtenidos.

## Bibliografía

- Baker, D.L., Shuette, J.L., W.R. Uhlman (1998): A guide to Genetic Counseling. Wiley - Liss.  
 Chen, H. (2006): Atlas of Genetic Diagnosis and Counseling. Humana Press Inc.  
 Harper, P.S. (1998): Practical Genetic Counselling. 5th ed. Butterworth Heinemann.  
 Harper, P.S. (2004): Practical Genetic Counselling. 6th ed. Butterworth Heinemann.  
 International Guidelines on Ethical Issues in Medical Genetics and Genetic Services. Report of a WHO Meeting: 1998.  
 Nussbaum, R.L., Mc Irnesn, R.R., H.F. Willard (2008):Thompson & Thompson: genética en medicina 7ma. ed. Elsevier Masson. Mexico.

- Penchaszadeh, V.B. (1997): Bioética y Genética en América Latina. *Braz J Genet.*, 20:163-70.
- Penshaszadeh, V.P., D. Punhales-Morejon (2000): Dimensiones psicosociales de los problemas genéticos. Curso patrocinado por la Sociedad Argentina de Pediatría.
- Report of WHO Meeting on Ethical Issues in Medical Genetics; 1997.
- Rimon, D.L, Connor, J.M., Pyeritz, R.E., B.R. Korf (2007): Emory and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics 6 ed. New York: Churchill Livingstone.
- Statements of the WHO Expert Consultation on New Developments in Human Genetics; 2000. Capítulo 19.

## Capítulo 19

# PROGRAMAS DE PREVENCIÓN DE ENFERMEDADES GENÉTICAS

*Araceli Lantigua Cruz y Alicia Martínez de Santelices Cuervo*

Los programas de prevención de enfermedades genéticas se elaboran aprovechando las oportunidades que ofrecen los conocimientos acumulados desde el redescubrimiento de las leyes de Mendel hasta el momento actual. Cada nuevo descubrimiento que aporta el Proyecto Genoma Humano incrementa las posibilidades de su aplicación en el campo de la salud humana y contribuyen a la consolidación de la medicina genómica del siglo XXI, por ofrecer tratamientos preventivos y personalizados.

Los programas preventivos a modo de pesquisas, en los que se han acumulado mayor experiencia y que se han extendido a muchos países, surgen aprovechando los conocimientos sobre las características bioquímicas de las vías metabólicas y el descubrimiento del efecto de bloqueos metabólicos por ausencia genética de una enzima.

La evidencia histórica fue proporcionada por el modelo que emergió con el estudio de la alcaptonuria (orinas oscuras por defecto metabólico del ácido homogentísico) por Boedeker en 1859, estudio que continuó Garrod en 1902 y que le permitió, a la luz del redescubrimiento de las leyes de Mendel, proponer herencia recesiva para esta condición a partir de la observación de la alta frecuencia de padres consanguíneos en los individuos afectados.

Más tarde en 1908, el propio Garrod desarrolla el concepto de enfermedad metabólica al profundizar en el metabolismo de la fenilalanina a propósito del estudio bioquímico de la causa de la alcaptonuria y ya en 1949 se introduce el concepto de enfermedad molecular. Su hipótesis fue confirmada en el año 1958. Ya en este momento de la historia se conocía el modelo del ADN y se había postulado la hipótesis de: un gen una enzima.

Estos conocimientos abrieron un nuevo enfoque para el tratamiento preventivo de enfermedades genéticas del tipo de errores innatos del metabolismo



(EIM), modificando la expresión de la enfermedad al eliminar con dietas especiales los sustratos en exceso que provocan las manifestaciones pleiotrópicas más severas.

La fenilcetonuria ha sido un modelo en el desarrollo de pesquisas de EIM con propósitos preventivos. A los fundamentos biológicos y técnicos de los programas de prevención de enfermedades genéticas y defectos congénitos se dedica este capítulo.

## **Generalidades de los programas preventivos en genética médica**

Dos fenómenos constituyen los pilares de los programas preventivos: el conocimiento genético acumulado en cada uno de los momentos del ciclo de vida del humano y la frecuencia con la que las enfermedades genéticas hacen su aparición en él.

El ciclo de vida del humano, al ser analizado desde un enfoque genético, comienza con la migración de las células que darán origen a las gónadas en el desarrollo embrionario ya que en las gónadas se encuentran las células que, a su vez, darán origen a los gametos y con la unión de dos gametos haploides procedentes del hombre y de la mujer comienza el desarrollo de un nuevo individuo, que 40 semanas más tarde nacerá, para comenzar a transitar por el crecimiento y desarrollo de la infancia, llegar a la pubertad para convertirse en un hombre o una mujer de 18 años listos para garantizar con la reproducción el inicio de un nuevo individuo. Este periodo reproductivo del ciclo de vida se prolonga incluso pasados los 40 años, para continuar un tránsito hacia el final de la vida cuya prolongación depende tanto de los genes adquiridos por los gametos haploides de sus padres, como del ambiente molecular interno generado por su propio metabolismo y del ambiente externo en que se desarrolla y acompaña, con sus tradiciones sociales y culturales, costumbres étnicas, hábitos familiares y de las relaciones cambiantes de estos a tono con la modernidad, que lo acompañarán durante todo el ciclo de vida.

En resumen, el genoma se encuentra a prueba en su relación con el ambiente durante todo el ciclo de vida humano, aspecto que no debe ser obviado para el desarrollo de programas de prevención de enfermedades genéticas y defectos congénitos.

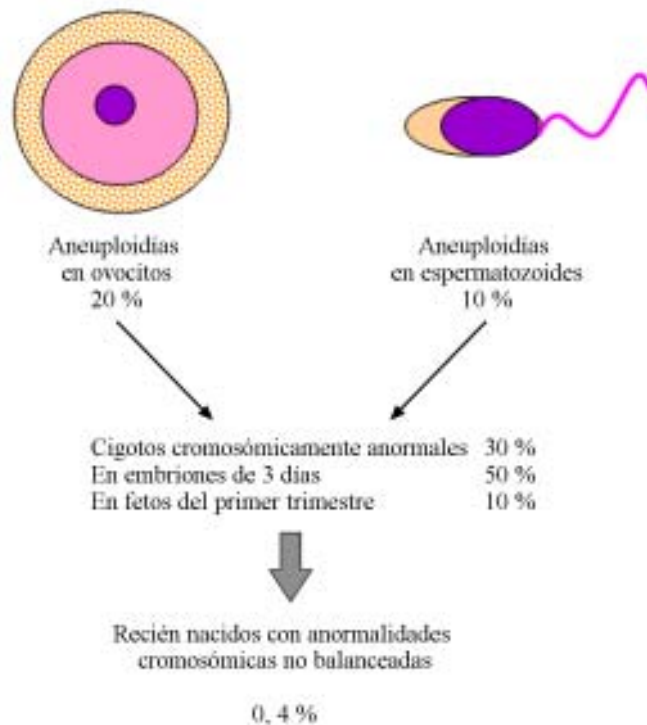
## **Edad de comienzo de la expresión de enfermedades genéticas y defectos congénitos**

Por la experiencia epidemiológica que se muestra en la tabla 19.1, se aprecia que la edad del ciclo de vida más vulnerable se encuentra entre el primer año de vida y la pubertad.

De la pubertad a los 50 años declinan la frecuencia de expresión de las enfermedades genéticas hereditarias raras, para comenzar a evidenciarse las enfermedades comunes que se expresan en las últimas etapas del ciclo de vida, como ya fue tratado en el capítulo 16.

Desde la fecundación hasta el nacimiento ocurren fenómenos de selección que eliminan anomalías que se pudieran presentar en los genomas haploides de los gametos de ambos padres o no compatibles al formar el cigoto. Ocurren entonces fenómenos como la infertilidad, abortos espontáneos y muertes fetales.

Gran parte de las aberraciones cromosómicas no balanceadas son eliminadas por esta vía, como se destaca en el esquema de la figura 19.1, y los detalles sobre las peculiaridades genéticas de estas mutaciones genómicas y cromosómicas fueron abordados en detalles en el capítulo 8.



**Fig. 19.1.** Fenómeno de selección de genomas anormales por aberraciones cromosómicas, basado en frecuencias encontradas desde la terminación de la gametogénesis, hasta el nacimiento.

Otros defectos genéticos monogénicos o multifactoriales o la acción de agentes teratógenos, pueden estar incluidos y ser la causa del 9 % de comienzo de alteraciones intrauterinas a los que se hace mención, en la tabla 19.1

**Tabla 19.1.** Frecuencias de inicio de la expresión de enfermedades genéticas

Ciclo de vida	Frecuencia (%)
• Intraútero	Alrededor de 9 %
Después del nacimiento:	
• Primer año	55
• Desde el primer año a la pubertad	35
• Pubertad a 50 años	8 al 9
• Más de 50 años	1 al 2

La mayoría de las enfermedades genéticas que tienen evidencias de comienzo de su expresión durante el primer año de vida, son multisistémicas y pueden ser clasificadas atendiendo al momento evolutivo del seguimiento pediátrico del neurodesarrollo y desarrollo pondoestatural, como estáticas (no se hacen más severas con la edad) o progresivas cuando el deterioro de uno o de ambos momentos del desarrollo, se hace evidente con mayor o menor velocidad durante y después de ese período de la vida.

También se debe conocer la frecuencia con la que estas alteraciones causan un aumento de la mortalidad, así como de la morbilidad y que pueden tener un efecto acumulativo en la población contribuyendo a la diversidad genética propia del desarrollo y a la heterogeneidad de discapacidades, que generalmente, provocan.

Con estos antecedentes es posible identificar los fundamentos biológicos en los que se basan los programas de prevención de enfermedades genéticas que se destacan en la figura 19.2 y que se agrupan para su estudio en:

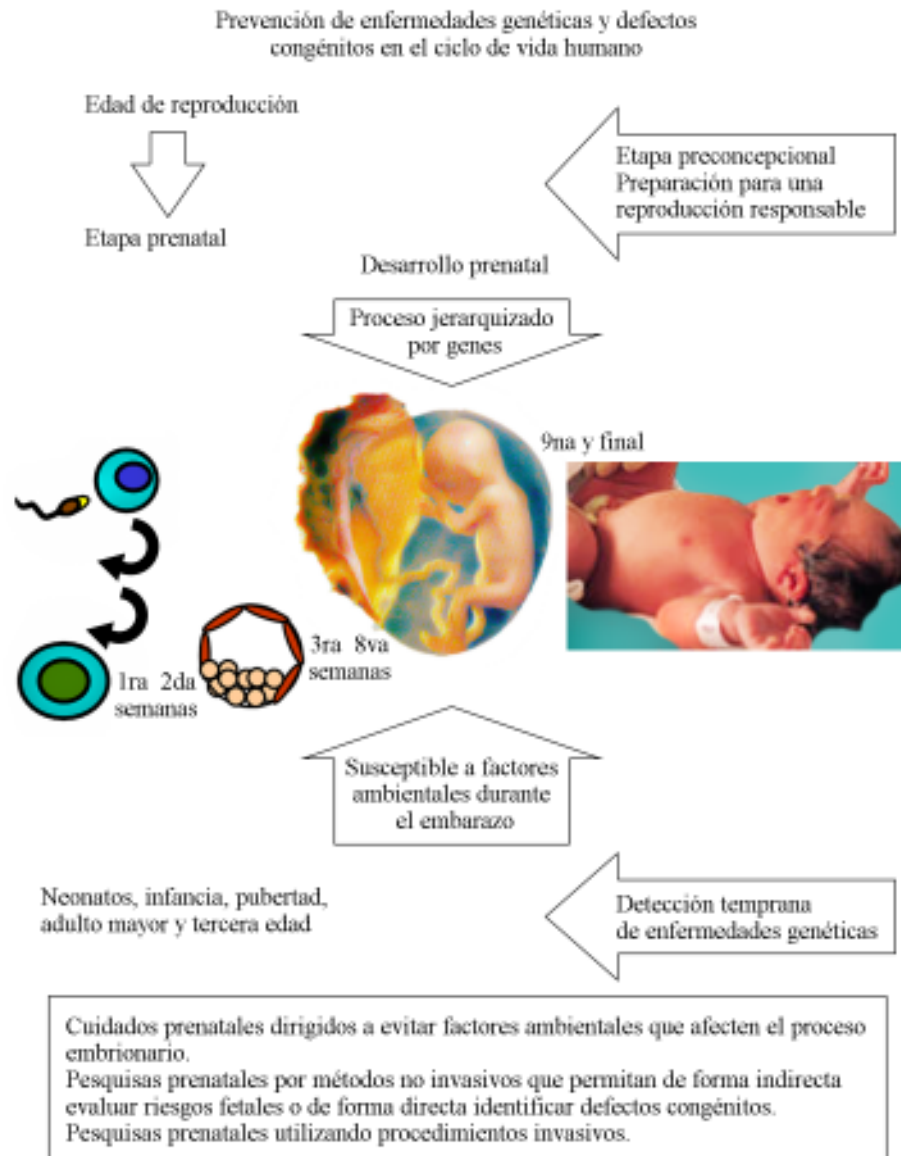
*Preconcepcional:* detección de riesgo genético antes de la decisión de reproducción. detección de riesgo genético y ambiental en el periodo de la gestación.

*Posnatal:* detección neonatal de enfermedades metabólicas aplicando pesquisas específicas y diagnóstico temprano de aquellas no pesquisadas o que escaparon a las pesquisas.

Dentro de la plataforma de recursos que ofrece el Ministerio de Salud Pública y que aseguran información y apoyo a individuos y parejas para la toma de decisiones, así como máxima cobertura se encuentran:

- El acceso a toda la población de los servicios de Genética Clínica y de Asesoramiento Genético.
- Los registros epidemiológicos de defectos congénitos y de enfermedades genéticas raras y comunes.

Ambos recursos se estructuran en la Red Nacional de Genética Médica de Cuba.



**Fig. 19.2.** Las acciones dirigidas a la prevención de enfermedades genéticas, se conducen en diferentes momentos del ciclo de vida, y su piedra angular es el diagnóstico lo suficientemente temprano para intentar, cuando menos, acciones terapéuticas que modifiquen la expresión de la enfermedad.

## Programa de detección preconcepcional de riesgo genético

Este es un programa dirigido no solamente a proporcionar a las parejas conocimientos sobre su riesgo genético con la finalidad de que puedan asumir una conducta reproductiva responsable, sino también a los equipos de trabajo en los tres niveles de atención que permita discutir en conjunto la conducta apropiada de seguimiento médico para apoyar profesionalmente la decisión de la pareja.

El objetivo de este programa se tratará con detalles por su importancia.

En este programa el nivel de la atención primaria de salud está altamente comprometido. Es en las comunidades donde viven familias con miembros en edad reproductiva, que han sido atendidas por enfermedades genéticas y defectos congénitos en los niveles de atención secundaria y terciaria y se encuentran registradas o familias con miembros en edad reproductiva que tienen individuos afectados por alguna discapacidad, enfermedad de origen genético de comienzo tardío, incluyendo enfermedades comunes, que son de conocimiento del grupo de trabajo básico de la atención primaria de salud, pero que no han tenido aun atención genética.

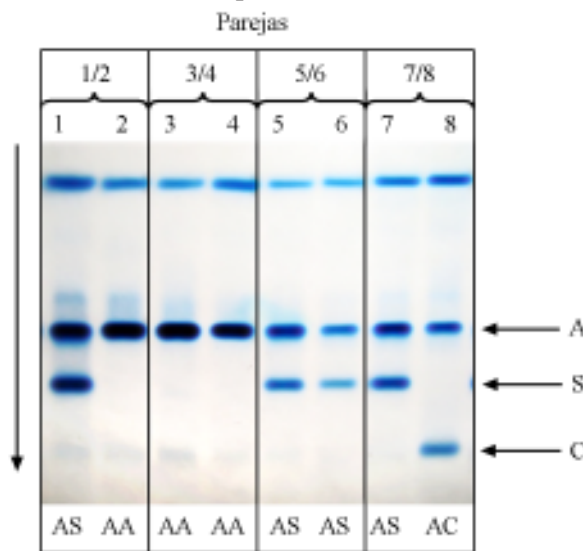
Muchos pueden ser los tipos de enfermedades genéticas y defectos congénitos, pero como se trata generalmente de condiciones raras, estas se encontrarán distribuidas en las diferentes comunidades de forma muy heterogénea. Sin embargo, se pone especial atención a enfermedades comunes como la diabetes mellitus (DM) y con mayor énfasis en la tipo II, por el comienzo de los síntomas posterior a la cuarta década de la vida, ya que la historia familiar de esta enfermedad común es una alerta que indica una atención individualizada para la futura gestante a fin de establecer un programa de prevención individual para la prevención de la llamada diabetes gestacional, teniendo como conocimiento genético básico su herencia multifactorial y el riesgo preconcepcional incrementado por predisposición genética específica. De igual forma se debe proceder con la hipertensión arterial, la epilepsia y los trastornos metabólicos del tiroides, entre las enfermedades maternas más frecuentes y que presentan diversidad de riesgos para el embarazo y para el desarrollo fetal.

Este programa ofrece la oportunidad de una excelente integración entre el binomio médico y enfermera de la familia y los servicios de genética médica.

El objetivo del programa es la atención preconcepcional y el asesoramiento genético a fin de que todos los miembros de las familias en edad reproductiva tengan conocimientos sobre los riesgos genéticos de ocurrencia o recurrencia de defectos congénitos o de otras enfermedades genéticas y sus consecuencias en cuanto a severidad, posibilidades de tratamientos o discapacidades que puedan presentarse y tengan la oportunidad de tomar decisiones reproductivas responsables al constituir parejas y de hacer uso de las posibles opciones reproductivas que estén a su alcance a corto, mediano o largo plazo.

El programa de detección de riesgos genéticos preconcepcional, ofrece a toda la población que lo requiera y desee, el derecho a conocer el riesgo de tener un hijo afectado por una enfermedad genética o por factores prenatales ambientales y además proporciona opciones a las parejas para la prevención de estas y apoya adecuadamente su decisión.

Es en este momento preconcepcional del ciclo de vida que se ofrece tratamiento con ácido fólico y se alerta a las mujeres que conocen su estado de portadores de la enfermedad *sicklemlia*, sobre la importancia de que, antes de decidir el embarazo, se realice el estudio de electroforesis de hemoglobina de su pareja, con el propósito de detectar desde ese momento del ciclo de vida, su condición de pareja de alto riesgo genético para esta enfermedad autosómica recesiva, cuyo programa se tratará de forma individual dentro de las pesquisas prenatales. La figura 19.3 ofrece evidencias electroforéticas del genotipo heterocigótico, para los alelos A, S y C. En este programa preventivo se incluyen acciones educativas acerca del efecto perjudicial de los teratógenos, a los que se ha hecho referencia en el capítulo 17.



**Fig. 19.3.** Electroforesis de hemoglobina de cuatro parejas. Las parejas 5/6 (AS x AS) y 7/8 (AS x AC) son de alto riesgo, 25 % de riesgo de tener hijos SS y 25 % de tener hijos SC, respectivamente.

### Programas de detección de riesgo genético y ambiental en el embarazo

Este programa atiende, en el nivel primario de atención de salud, a las gestantes en quienes los factores mencionados y otros factores de riesgo genético no fueron detectados en la etapa preconcepcional, y que son detectados o se identifican durante el curso del embarazo.

La detección de riesgo en el momento de la captación del embarazo o en etapas más tardías de este, se basa en la investigación efectiva en la atención primaria de salud de antecedentes de enfermedades endocrino-metabólicas de la propia gestante o en familiares afectados de primer y segundo grado de parentesco y de la urgencia de vigilancia, seguimiento y conducta médica y obstétrica adecuada en los tres trimestres del embarazo. Generalmente, cuando el riesgo se detecta en gestantes que no han recibido información previa sobre sus posibles riesgos e ignoran su magnitud, se genera gran ansiedad y la situación suele ser de difícil conducción sobre todo por la gran heterogeneidad etiológica de factores causales que no siempre posibilita ofrecer un diagnóstico prenatal específico. Esta situación permite destacar la gran ventaja de la detección de riesgos en la etapa preconcepcional.

En los casos de gestantes en quienes la detección de un riesgo genético o ambiental para una enfermedad genética ha ocurrido en el curso del embarazo, se sigue con especial atención en las pesquisas prenatales que se describen a continuación.

## Programa de pesquisas prenatales

Este programa tiene sus fundamentos en los conocimientos actuales que abarcan el periodo desde la concepción hasta el nacimiento y en las posibilidades que brindan las nuevas tecnológicas. Puede tratarse de procedimientos específicos que permiten el diagnóstico de una enfermedad en particular, o generales, como los estudios mediante ultrasonido fetal, que permiten el diagnóstico de un gran número de alteraciones del desarrollo del embrión o el feto. Estos procedimientos pueden potenciar las bondades del método clínico cuando están en manos de un profesional experto en la materia.

En el sistema de salud cubano se encuentran bien estructurados y con una amplia cobertura poblacional los programas para atención materno infantil (PAMI) que incluye los de pesquisa prenatal de enfermedades genéticas y defectos congénitos que se enumeran y describen a continuación:

- Diagnóstico de defectos fetales por ultrasonido (US) del primer y segundo trimestre de la gestación.
- Por cuantificación de alfa-feto-proteína (AFP) en suero materno, a las 16 semanas de gestación.
- Diagnóstico prenatal citogenético a gestantes mayores de 37 años o con indicadores obtenidos por ultrasonido de riesgo de aneuploidias detectados en el primer o segundo trimestres del embarazo. También se realiza cuando existen antecedentes en alguno de los miembros de la pareja de rearrreglos cromosómicos balanceados o hijos afectados por esta condición genética.
- Diagnóstico de parejas de riesgo por ser ambos portadores de la mutación de la anemia por *sicklemlia* o hematíes falciformes.

## **Diagnóstico de defectos fetales por ultrasonido del primer y segundo trimestre de la gestación**

### Ultrasonido del primer trimestre de la gestación

Los detalles técnicos en los que se fundamentan las posibilidades que ofrecen los equipos de ultrasonido, escapan a los propósitos del texto y se abordan en textos especialmente dedicados a ultrasonografía utilizados con fines de observación fetal. Por otra parte, la descripción de los procesos celulares dirigidos por genes del desarrollo fueron tratados en el capítulo 17 y los fenómenos en detalles del desarrollo embrionario al culminar el primer trimestre de la gestación, se pueden estudiar con detalles en textos de embriología, dos de estos aparecen en la relación bibliográfica de este capítulo.

En el primer trimestre de la gestación culmina a las 13,6 semanas, el feto está completamente formado y tiene una notable desproporción de tamaño entre la cabeza y el resto de las estructuras anatómicas del cuerpo.

La foto identificada con la letra a de la figura 19.4 muestra la imagen de un feto en ese periodo de la gestación. Es posible también identificar el desarrollo anatómico de importantes estructuras internas, como las que dependen del cierre de los polos cefálico y caudal, del tubo neural, las cuatro cámaras del corazón, el cierre de la pared abdominal y la presencia de las cuatro extremidades con sus correspondientes regiones.

Con la realización del US del primer trimestre es posible, entonces, identificar anomalías groseras de estas estructuras; sin embargo, el propósito del programa de US del primer trimestre está técnicamente dirigida a la búsqueda de los denominados marcadores ultrasonográficos o ecográficos del primer trimestre.

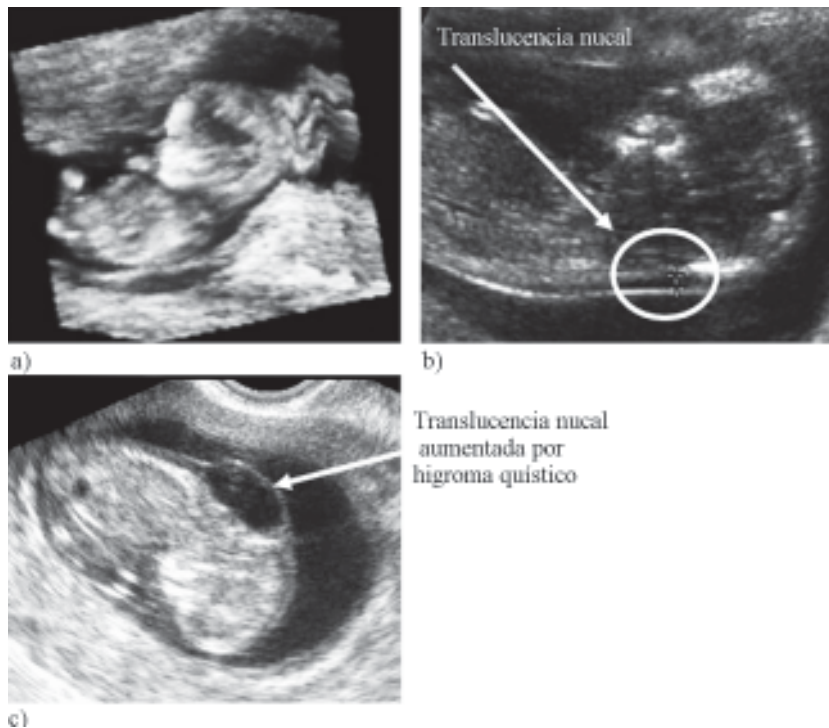
### Marcadores ecográficos del primer trimestre

El marcador más importante en el primer trimestre para predecir un riesgo de defecto genético del desarrollo, en especial de aberraciones cromosómicas no balanceadas del tipo de las aneuploidías que aparecen en 10 % de los fetos de este trimestre de la gestación (Fig.19.4). Es el marcador denominado translucencia nucal (TN).

La TN es la representación ecográfica del cúmulo de líquido subcutáneo en el cuello y está presente en mayor o menor medida en todos los fetos. Procede del sistema linfático paracervical que desemboca en la vena yugular interna. Es posible medir su grosor y se encuentra presente, con grosor menor que 3 mm, en 40 % de los embarazos.

Se ha encontrado que la translucencia nucal está aumentada en más de 70 % de los casos de síndrome de Down, trisomía 18 y trisomía 13 y en la monosomía





**Fig. 19.4.** a) Imagen de feto del primer trimestre de la gestación. b) Imagen de translucencia nuchal. c) Translucencia nuchal muy aumentada por higroma quístico.

del cromosoma X, comparados con el grosor aumentado que aparece en 5% de la población sin estas enfermedades genéticas. Este marcador se puede encontrar además asociado con anomalías del desarrollo del corazón, del diafragma fetal (hernia diafragmática), y otras alteraciones linfáticas severas, como el linfangioma quístico del cuello, frecuente en fetos que presentan monosomía del cromosoma X.

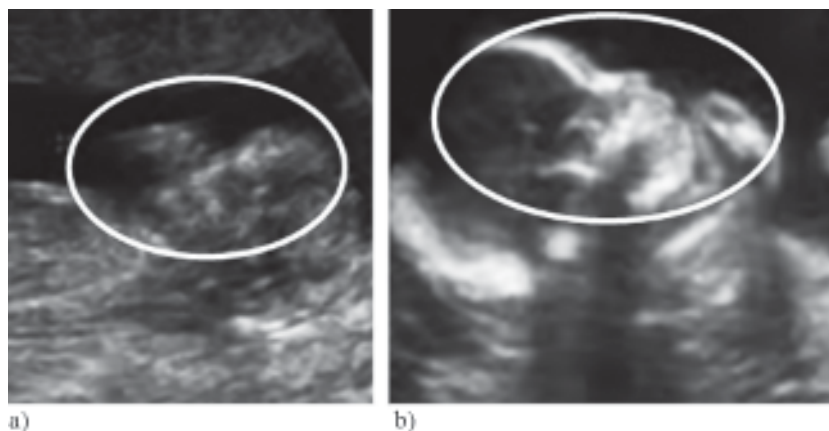
La determinación del riesgo que ofrece el análisis del marcador es directamente proporcional a la medida de TN, es decir a mayor espesor, mayor riesgo y viceversa, como se observa en la figura 19.4.

Con esta pesquisa de US del primer trimestre, es posible identificar defectos malformativos severos incompatibles con la vida y las bondades del indicador de translucencia nuchal incrementada, permite sospechar la presencia de aneuploidías cromosómicas y, en especial, la más frecuente de estas: el síndrome de Down.

### Ultrasonido del segundo trimestre de la gestación

A diferencia de los primeros tres meses, en el segundo trimestre el crecimiento del útero permite visualizar con facilidad todas las partes fetales utilizan-

do la técnica abdominal con el requisito de que la gestante mantenga su vejiga llena a fin de que se produzca un desplazamiento anatómico del útero grávido, hacia arriba además de que el líquido permite mejorar la señal y facilita que el especialista en US visualice las partes fetales que se desee analizar. La figura 19.5 ofrece una imagen de una parte fetal, obsérvese que en el US del primer trimestre el tamaño muy pequeño, entre 8,8 y 10 mm del feto, permite una imagen total de este.



**Fig. 19.5.** Ultrasonido del segundo trimestre. a) Perfil facial de la cabeza ligeramente ladeada y dedos de la mano en la boca. b) Perfil facial en el que se aprecia la frente, el ojo, la nariz, la boca y el mentón.

La detección de alteraciones en el desarrollo fetal se determina con mayor facilidad a partir de la semana 20 de la gestación. Esta pesquisa se realiza entre las 20 y 22 semanas del segundo trimestre, cuando el tamaño del feto y, la longitud cefalocaudal de este, que es de poco menos de 30 cm en esta etapa de la vida, permite definir con mayor grado de detalle las estructuras anatómicas y componentes de los órganos.

Se precisan las estructuras de la neuroanatomía encefálica, de la cara y del cierre de la línea media facial, detalles de las extremidades, de los cuerpos vertebrales y, por tanto, se pueden detectar defectos severos como holoprosencefalia y otros defectos del tubo neural; malformaciones como labio leporino y defectos palatinos; un gran grupo de cardiopatías congénitas y defectos renales, entre los más frecuentes.

Es posible identificar detalles que aportan evidencias de fenotipo determinado por aberraciones cromosómicas no balanceadas de las estudiadas en el capítulo 8, que escapan al US del primer trimestre. De modo que aunque, enfermedades genéticas por estas mutaciones como el síndrome de Down, presentan marcadores del primer trimestre que son sugestivos para sospechar este

diagnóstico, es en el segundo trimestre cuando se pueden detectar un mayor número de detalles presentes en estas alteraciones.

Con la pesquisa del US del segundo trimestre es posible identificar defectos congénitos graves, generalmente, incompatibles con la vida o cuya identificación tan temprana permita decisiones por la pareja, incluyendo los beneficios de una acción neonatal específica que propicie evitar la mortalidad o mejorar la calidad de vida del recién nacido para su continuidad y adaptación a su ciclo de vida.

### **Pesquisa por cuantificación de alfa-fetoproteína en suero materno, a las 16 semanas de gestación**

En el año 1972 se relacionó el incremento de la alfa-fetoproteína (AFP) en líquido amniótico, con defectos congénitos del tubo neural y, en especial, con la anencefalia.

Durante la gestación, la AFP pasa del torrente sanguíneo fetal al materno y, por tanto, también fue posible detectarla en el suero de la madre, lo que permitió identificar estos defectos congénitos abiertos del tubo neural, a partir de la interpretación de las concentraciones de esta proteína en la sangre materna, aplicando métodos no invasores. Más detalles sobre esta glicoproteína se describen en el cuadro 19.1.

Este es un programa dirigido a todas las gestantes que arriben a las 16 semanas de gestación o que se encuentren entre las 15 y las 19 semanas.

Aunque los defectos graves de cierre del tubo neural pueden ser apreciados en la pesquisa de US en el primer trimestre, la posibilidad de utilizar los valores de AFP en sangre materna como marcador bioquímico indirecto de estos defectos, permite la detección de cualquier defecto abierto del tubo neural, aun no observable en el US del primer trimestre y también de otros defectos abiertos de estructuras fetales, en los que se incluyen fundamentalmente, los defectos abiertos de pared anterior. El fundamento biológico de este programa es el paso de la AFP sintetizada por el feto, al torrente sanguíneo materno, de modo tal que la AFP incrementada en el líquido amniótico pasa por la barrera feto-amniótica e incrementa también su concentración en la sangre materna.

### **Pesquisa de diagnóstico prenatal citogenético a gestantes mayores de 35 años**

Esta pesquisa de diagnóstico prenatal citogenético (DPC) está dirigida a las gestantes que tienen 35 años de edad o más. Su fundamento biológico se basa en el alto riesgo de aneuploidías por no disyunción, fundamentalmente para el cromosoma 21, que aparecen con elevada frecuencia en mujeres con edad materna avanzada o superior a los 35 años, y que ya han sido tratados en los capítulos 8 y 18.

**Cuadro 19. 1** Características bioquímicas y embrionarias de la alfafetoproteína a partir de células embrionarias

**Alfafetoproteína (AFP)** es una glicoproteína de PM 70, 000 Da, cuya secuencia de aminoácidos presenta una homología de 40 % con la albúmina.

El *locus* del gen AFP, se encuentra en 4q11-q13 y tiene 15 exones.

La síntesis de la AFP se produce inicialmente en el saco vitelino y posteriormente en el hígado fetal. En Cuba, su cuantificación en el suero materno se realiza entre las 15 y las 19 semanas de gestación, utilizando un sistema ultramicroanalítico (SUMA) que ofrece el resultado en múltiplos de la mediana para cada edad gestacional; de ahí la importancia que exista precisión en el tiempo de embarazo en el momento de la extracción de sangre, ya que para cada edad gestacional existe un rango de valores que se consideran normales hasta 2 múltiplos o veces (MoM) en que la concentración supera al valor medio (hasta 2,0 MoM).

La AFP migra de la sangre fetal a la circulación materna a través de dos mecanismos:

Difusión transplacentaria.

Difusión transamniótica desde la orina fetal.

La concentración de alfafetoproteína en sangre fetal es cinco veces mayor a la concentración en sangre materna y va aumentando durante el segundo trimestre debido al incremento de la permeabilidad placentaria. Se puede encontrar por lo tanto, aumento de la AFP sérica materna por causas fetales en las que trasuda hacia el líquido amniótico alfafetoproteína a través del defecto, entre estos: defectos abiertos del tubo neural, (anencefalia, espina bífida, encefalocele), defectos abiertos de la pared abdominal (gastroquisis, onfalocele), teratoma fetal, síndrome nefrótico fetal (la proteína es excretada por la orina fetal hacia el líquido amniótico), o por defectos de la barrera placentaria: hemorragia feto-materna, tumores o infartos placentarios, placentas hipertróficas o quísticas; cualquier mínimo compromiso de la integridad placentaria produce repercusiones importantes en los niveles maternos de AFP, debido al gran gradiente de concentración existente entre el suero materno y el fetal, de ahí su

Desde el punto de vista técnico requiere de la aplicación de procedimientos obstétricos invasivos, como la amniocentesis que se realiza a las 16 semanas de embarazo ya que generalmente esta tiene bajo riesgo de complicaciones y se obtiene suficiente líquido amniótico y amniocitos para el cultivo con propósitos de realizar el cariotipo fetal.

El DPC también está dirigido a parejas en las que uno de los miembros es un portador de aberración cromosómica balanceada y a parejas con un riesgo empírico mayor, por haber tenido un embarazo anterior con diagnóstico de síndrome Down u otra aberración cromosómica no balanceada.

En Cuba, esta pesquisa se realiza a todas las gestantes de 37 años de edad o más.

Se combina además, con la pesquisa por US del primer trimestre del embarazo incluyendo en esta a gestantes de menos de 37 años que presentan riesgos por la presencia de los marcadores ultrasonográficos de aneuploidía antes descritos, en especial la TN.

### Programa de diagnóstico de sicklellia o hematíes falciformes en parejas heterocigóticas de alto riesgo

En este programa, el médico de atención primaria debe indicar a la gestante en el momento de la captación del embarazo, un análisis que consiste en una electroforesis de hemoglobina, para determinar los tipos de cadenas beta que ella posee, y de esta forma conocer su genotipo para este carácter.

Si resulta tener simultáneamente las cadenas A y S (genotipo AS) o las cadenas A y C (genotipo AC), u otra combinación que no sean las dos cadenas de hemoglobina A normal (genotipo homocigótico AA) se debe brindar el estudio al cónyuge. Así, es posible detectar las parejas de alto riesgo de recurrencia de 25 %, de que el feto tenga el genotipo SS y, por tanto, manifieste esta grave enfermedad.

El análisis se debe hacer lo más temprano posible, para que se pueda realizar el diagnóstico prenatal (DP) en el momento apropiado, si esta fuera la opción de la pareja. Por tanto se indica en el momento del diagnóstico del embarazo, periodo conocido como captación del embarazo.

El DP consiste en el análisis utilizando técnicas de biología molecular, por lo que requiere de células fetales a partir de las cuales sea posible obtener el ADN fetal, generalmente, células amnióticas obtenidas por amniocentesis, procedimiento invasivo para el feto y que por tanto tiene riesgos.

En muchas ocasiones, ya la gestante, su esposo o ambos, conocen su condición de heterocigóticos y su alto riesgo genético, lo que permite realizar más temprano el diagnóstico prenatal fetal. El estudio preconcepcional de otros miembros de la familia con riesgo según la transmisión de la mutación, permite identificar heterocigóticos AS o AC y constituye un punto común con el programa de detección de riesgo preconcepcional, como ya se ha tratado en este capítulo. Los niños que puedan nacer con la afección por haberlo decidido sus padres, conocido el genotipo fetal SS o SC, de continuar el embarazo o por cualquier otro motivo son registrados y reciben atención médica especializada en etapas muy tempranas de la vida, en los tres niveles de atención. El Instituto de Hematología e Inmunología y los servicios hematológicos en Cuba han trabajado desde la década de los años 80 en la atención precoz y está totalmente demostrado que el diagnóstico temprano (incluyendo el prenatal) de la afección permite acciones de prevención secundaria, para evitar en lo posible las complicaciones, y, por lo tanto, una mayor calidad y esperanza de vida.

En el capítulo 11 se tratan los aspectos relacionados con las mutaciones del gen beta hemoglobina, como ejemplo de simples mutaciones de proteínas de transporte. En el cuadro 19.2 se amplía sobre los tipos más frecuentes de mutaciones de la beta hemoglobina que causan anemia y las frecuencias de heterocigóticos.

**Cuadro 19.2.** Tipos y características genéticas y fenotípicas de las mutaciones más frecuentes como causa de anemia del gen b hemoglobina ( $\beta^S$ ,  $\beta^C$ ,  $\beta^0$ -talasemia)

Los tipos más frecuentes de anemias por anomalías del gen beta globina y de su producto proteínico o hemoglobinopatías son: la sickleemia o genotipo SS ( $\beta^S \beta^S$ ), la hemoglobinopatía SC ( $\beta^S \beta^C$ ), y la S/ $\beta$ -talasemia ( $\beta^A \beta^0$ -talasemia).

La sickleemia, también conocida como anemia falciforme, anemia de células falciformes o de hematíes falciformes, es la forma más frecuente y también la más grave. Sus manifestaciones pleiotrópicas son tratadas en el capítulo 11.

La forma determinada por el heterocigótico compuesto SC es menos severa que la anterior es variable en su expresión y una tercera parte de los casos se comporta en forma benigna, pero no por esto exenta de complicaciones que pueden ser fatales. Tiene lugar cuando se ha heredado de uno de los padres el gen  $\beta^S$  y del otro el  $\beta^C$ .

La forma genotípica  $\beta^S \beta^0$ -talasemia o fenotipo S- $\beta$ -talasémico, es la combinación heterocigótica de un alelo S recibido por uno de los padres y un alelo  $\beta$ -talasémico, por el otro.

El alelo  $\beta$ -talasémico tiene ausencia de expresión, lo que implica que solo el gen de la hemoglobina S se expresa fenotípicamente, comportándose como si fuera HbSS. Tiene lugar cuando se hereda de uno de los padres el gen  $\beta^S$  y del otro, el gen  $\beta^0$ -talasémico.

Los individuos heterocigóticos AS (HbAS) y AC (HbAC) se comportan como personas sanas en condiciones normales.

En Cuba, las tres formas de hemoglobinopatías S referidas, están presentes dado la frecuencia de los alelos  $\beta^S$  (3 % de heterocigotos),  $\beta^C$  (0,7 % de heterocigotos) y  $\beta$ -talasemia (0,5 %) en la población.

Sin embargo, las frecuencias antes señaladas no tienen igual distribución en todas las provincias y municipios del país, fundamentalmente porque los alelos  $\beta^S$  y  $\beta^C$ , en lo esencial llegaron a Cuba con los esclavos africanos forzosamente traídos al país por los colonialistas españoles en el siglo XIX. También están presentes algunos casos que llegaron a Cuba por medio de inmigrantes de países árabes como Líbano y Siria. En las provincias orientales los individuos heterocigotos AS tienen una frecuencia de 5 y 7%. En algunas zonas específicas del país pueden ser más altas. Aunque se ha calculado que de acuerdo con las frecuencias de portadores, pueden nacer anualmente en Cuba aproximadamente 100 niños con la enfermedad, sin embargo, el efecto de concentración de heterocigotos en zonas determinadas y la tendencia a matrimonios intraétnicos hace que el número de parejas en las que ambos sean AS o AC, que tienen 25 % de riesgo, sea más alto de lo estadísticamente esperado si todos los matrimonios fueran al azar y la distribución fuera uniforme en el país.

## Programa de pesquisas neonatales

Las pesquisas neonatales se realizan para detectar enfermedades en las cuales el neonato es aparentemente normal al nacimiento y como se trató en el capítulo 18, tienen requisitos fundamentados en la frecuencia de la enfermedad, disponibilidad de un tratamiento eficaz y de asesoramiento genético, sencillez, bajo costo y confiabilidad diagnóstica de la prueba empleada, a lo que hay que añadir la identificación de múltiples pasos inherentes a la garantía de éxito del proceso, como:

- Ofrecer la información adecuada a los padres y familiares responsables del cuidado de los recién nacidos.

- Tomar adecuadamente la muestra de sangre del recién nacido en el tiempo preciso (en las pesquisas del programa cubano actual, a los cinco días después del nacimiento).
- Garantizar la rapidez del resultado y de su entrega adecuada.
- Asegurar, que en caso de una prueba positiva, exista el equipo que debe examinar al neonato y ofrecer el seguimiento adecuado, incluyendo la explicación a la familia y toma de segunda muestra para la confirmación bioquímica del diagnóstico.
- Reportar el diagnóstico a los registros correspondientes.
- Asegurar la disposición y aplicación temprana del tratamiento, el seguimiento y la vigilancia que corresponde, por los especialistas involucrados, sobre el comportamiento del crecimiento y desarrollo del infante (en Cuba, los medicamentos y dietas se ofrecen a los niños afectados, gratuitamente, y existe un estricto control de su seguimiento multidisciplinario).

El equipo de salud de la atención primaria, debe estar entrenado para garantizar:

- Educación de los padres sobre las características de las pesquisas.
- Obtención y recolección satisfactoria de las muestras y datos de identificación y la garantía de conservación y transporte confiable de estas (Fig. 19.6).
- Rápida ubicación y seguimiento del individuo que tenga una de las pruebas anormales.
- Rápida respuesta de una segunda muestra para la prueba confirmatoria.
- Acceso al asesoramiento genético y al apoyo psicológico de las familias con niños afectados, incluido el apoyo de la comunidad cuando se trate de dietas de estricto cumplimiento.
- Garantizar las frecuencias de la evaluación sistemática adecuada de la evolución de la enfermedad en los tres niveles de atención.



**Fig. 19.6.** Toma de muestra para pesquisa neonatal con la utilización de muestras de sangre seca en papel de filtro.

**Cuadro 19.3.** Características de las muestras para pesquisas a partir de sangre en papel de filtro

Sangre seca en tarjetas de papel de filtro en círculos de 1 cm de diámetro, tomada con lanceta por punción del talón de los neonatos en los primeros cinco días de nacidos. Una gota que sature el círculo, con distribución homogénea por ambos lados del papel, sin coágulos de sangre después se deja secar en tiempo mínimo de tres horas, se coloca cada papel en bolsas independientes. Se mantienen a temperatura ambiente durante no más de cinco días y a 4 °C por no más de 30 días. Se llenan tantos círculos como pesquisas. Ver figura 19.6.

Tarjeta de papel de filtro con los círculos y la descripción de datos tales como nombre del neonato y edad gestacional al parto, nombre de la madre, sexo del neonato, teléfono particular, dirección, institución donde ocurrió el parto, fecha de nacimiento, peso al nacer en gramos, institución que tomó la muestra, fecha de toma de la muestra y otros como si al neonato se le transfundió, si fue prematuro si tuvo tratamiento con antibióticos. También se requiere el nombre y apellidos de la persona que tomó la muestra. La tarjeta de datos se llena doble para en la parte inferior poner los datos de los resultados de las pesquisas realizadas y entregarlos a la institución que tomó la muestra y hacerla llegar al médico de atención en el área primaria de salud, quien debe explicar el resultado y dar orientaciones en el caso de que se requiera una segunda determinación.

Los programas cubanos de pesquisa neonatal se realizan por tecnología ultramicroanalítica (SUMA) con sistemas y equipos diseñados por investigadores cubanos y construídos en el Centro de Inmunoensayo que regula, controla y mantiene vigilancia y calidad de los resultados en una red nacional. <http://tecnosuma.com>

### Pesquisa para fenilcetonuria

El término fenilcetonuria se conoce con las siglas PKU que proviene del inglés, *phenylketonuria*.

El fundamento bioquímico de la pesquisa consiste en determinar la concentración de fenilalanina en la muestra de sangre seca en papel de filtro procedente del neonato. Si existe un bloqueo metabólico por deficiencia de fenilalanina hidroxilasa, la fenilalanina estará aumentada en sangre y su incremento produce las manifestaciones fenotípicas pleiotrópicas severas ya estudiadas en el capítulo 11 entre las que se destacan las manifestaciones neurológicas de epilepsia y retraso mental (Ver capítulo 11).

Tanto las características genéticas de la enfermedad como la descripción de la vía metabólica de la fenilalanina pueden ser revisadas en el capítulo 11, figura 11.2.

A la prueba se le nombra como prueba de fenilcetonuria (PKU) o por el nombre del sistema utilizado para su determinación *Umtest* PKU.

La determinación de concentraciones de fenilalanina en las muestras de sangre seca en papel se realiza por técnicas de inmunoensayo.

El valor normal de fenilalanina en sangre de neonatos es menor que 2 mg/dL o 120  $\mu$ M.

El nivel de corte que se utiliza por la prueba de *Umtest* PKU es de 4 mg/dL o 240  $\mu$ M.



Cuando los valores son superiores al nivel de corte de la pesquisa, se realiza:

- Evaluación clínica con rigurosa interconsulta con los especialistas.
- Toma de segunda muestra para confirmar.

Con la segunda muestra se realiza una prueba que permite la determinación cuantitativa (fluorimétrica) de concentraciones de fenilalanina en sangre.

Para la interpretación de la elevación de fenilalanina en sangre por una segunda prueba positiva se debe tener presente que puede deberse a:

- PKU por deficiencia de la enzima fenilalanina hidroxilasa.
- Hiperfenilalaninemia transitoria.
- Fenilalaninemia persistente no PKU.
- Defectos de síntesis de la tetrahidrobiopterina BH<sub>4</sub>.
- Deficiencia de la enzima dihidropteridina reductasa que afecta el reciclado de la BH<sub>4</sub>.

Además el especialista de atención primaria debe tener en cuenta los falsos positivos por fenómenos transitorios, debidos a elevaciones de fenilalanina, leucina, metionina, tirosina o combinaciones de estos, en recién nacidos con desarrollo normal o en prematuros que reciben hiperalimentación o en neonatos muy enfermos que presentan disfunción hepática severa.

El tratamiento se basa en proporcionar una dieta en la que se realice la restricción de alimentos que sean fuentes de fenilalanina (amino ácido esencial para el organismo humano) y la adición de suplemento de tirosina ya que la vía de obtención de tirosina por el organismo es a partir del metabolismo de la fenilalanina. Existen dietas elaboradas por industrias farmacéuticas para el apoyo nutricional sobre todo durante la infancia.

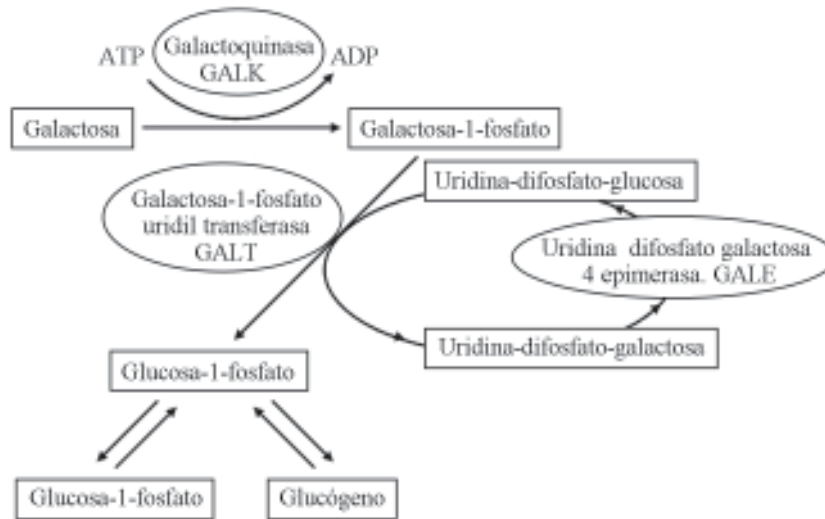
Se recomienda mantener restricción dietética durante toda la vida para evitar alteraciones neurológicas independientes del sexo y fundamentalmente en la mujer, para prevenir el efecto teratógeno que producen las concentraciones elevadas de fenilalanina en la sangre materna durante el embarazo.

La frecuencia actual de PKU en Cuba es de 1 en 55 000 neonatos.

### Pesquisa para galactosemia

El fundamento bioquímico se basa en que la galactosa en sangre se puede incrementar cuando existe una deficiencia de una de las tres enzimas involucradas en su metabolismo. La fuente de galactosa más importante en el neonato es la leche, la cual proporciona lactosa. A su vez la lactosa es hidrolizada en el intestino y se absorbe en la luz intestinal como galactosa y glucosa. La galactosa es productora de energía, pero antes debe ser transformada en glucosa. Este paso metabólico de la galactosa, que se ilustra en la figura 19.7, requiere de tres enzimas:

- La galactokinasa, GALK (locus en 17p24 y 8 exones).
- La galactosa-1-fosfato uridil transferasa, GALT (locus en 9p13 y 11 exones).
- La uridina difosfato galactosa 4-epimerasa, GALE (locus en 1p36 y 11 exones).



**Fig. 19.7.** La deficiencia de GALT, provoca mayor concentración de galactosa en sangre.

De estas es la deficiencia de GALT la que produce la galactosemia clásica, ya que la deficiencia de GALK se manifiesta principalmente, a nivel del cristalino y las deficiencias de GALE por el carácter reversible de las epimerasas, se expresan de formas más ligeras, aunque cualquiera de estas podría mostrar forma grave, similar a la forma clásica. La deficiencia de GALT presenta heterogeneidad genética alélica, está determinada por más de 150 mutaciones del gen GALT.

La prueba ultramicroanalítica para determinar galactosemia se denomina *Umtest GAL*.

La determinación de galactosa se realiza en muestras de sangre seca en papel de filtro y el nivel de corte de la concentración de galactosa es de 10 mg/dL.

Cuando los valores superan esta concentración se realiza una segunda prueba de determinación de galactosa en sangre y se realiza por espectrofotometría.

Se debe realizar evaluación clínica rigurosa e interconsulta con los especialistas sin provocar alarma en los padres y familiares.

De forma paralela y teniendo en cuenta que los niños afectados por galactosemia clásica comienzan a presentar síntomas tempranos después del nacimiento, el pediatra y el genetista clínico cuando el neonato presenta sospecha

clínica de esta enfermedad, deben solicitar el resultado de la pesquisa lo antes posible para su confirmación posterior y atención adecuada y rápida.

El tratamiento consiste en la eliminación total de galactosa, ya que las pequeñas necesidades de esta en el organismo, son suplidas por su síntesis endógena a partir de la glucosa.

Frecuencia actual de pesquisa cubana: 1 en 220 000 neonatos.

### Pesquisa para deficiencias de biotinidasa

La biotina es una vitamina soluble que pertenece al complejo B y actúa como coenzima en cuatro carboxilasas en el humano (piruvato carboxilasa, propionil coenzima A carboxilasa,  $\beta$ -metil crotonil CoA carboxilasa y la acetil CoA carboxilasa). La biotina se ingiere con la dieta y de la actividad sintética de la microflora intestinal.

La biotinidasa es una enzima que cataliza la separación de la biotina de la biocitina o de péptidos biotinilados. La biotinidasa funciona en el procesamiento de la biotina unida a proteínas que se obtienen en la dieta.

La biotinidasa se detecta en todos los tejidos, pero su mayor actividad se encuentra en hígado, riñones, suero y glándula adrenal.

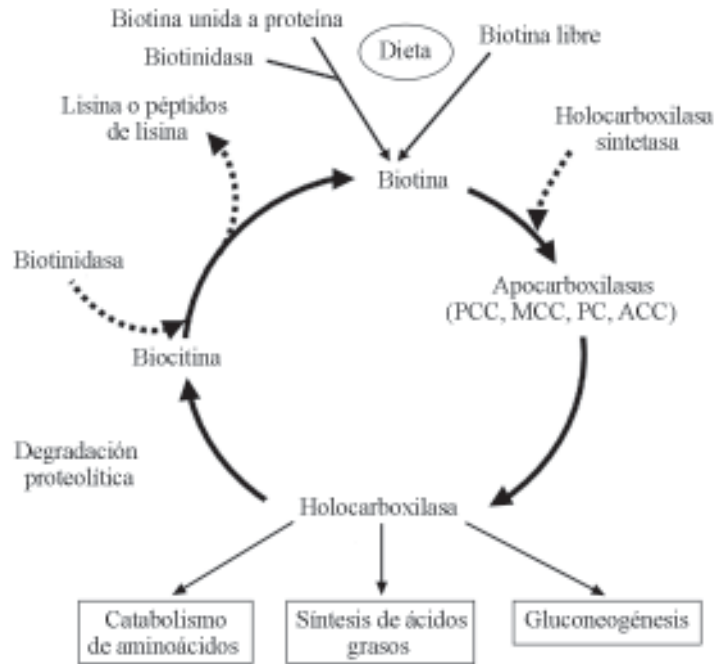
Es una glicoproteína de un simple polipéptido su gen denominado BTB ha sido localizado en 3p25 y tiene 4 exones que se expanden en: 79bp, 265bp, 150bp y 1 502bp, respectivamente.

En el organismo la biotina tiene un proceso de reciclaje que se describe en un ciclo que comienza con la inclusión al organismo a través de la vía intestinal sola o unida a proteína. La biotina que llega por la dieta unida a proteína es liberada por la acción de la biotinidasa y de esta forma ingresa al metabolismo corporal. Por la acción de otra enzima denominada holocarboxilasa sintetasa, la biotina se incorpora a las carboxilasas antes citadas y de éstas, ahora como holocarboxilasas funcionan en el catabolismo de amino ácidos, la síntesis de ácidos grasos y en la gluconeogénesis. La degradación proteolítica de las holocarboxilasas producen biocitidina y de esta estructura, la biotinidasa separa a la biotina, que a su vez es reciclada al entrar de nuevo en el denominado ciclo de la biotina. La figura 19.8 ofrece un panorama del reciclaje metabólico de la biotina.

En resumen, la biotinidasa tiene dos acciones importantes: una es liberar a la biotina de las proteínas de la dieta y otra liberar la biotina de la biocitina para ser reciclada.

Se conocen al menos 21 mutaciones en los exones del gen BTB que afectan las funciones de la biotinidasa. Estas se transmiten siguiendo una segregación de herencia autosómica recesiva.

La deficiencia de biotinidasa impide la liberación de la biotina intracelular y su uso reciclado y al propio tiempo, dificulta la liberación intestinal cuando está unida a proteínas de la dieta.



**Fig. 19.8.** Esquema del reciclaje de la biotina. Esta actúa como grupo prostético de las apocarboxilasas piruvato carboxilasa PC, propionil coenzima A carboxilasa PCC, beta metil crotonil CoA carboxilasa MCC y la acetil CoA carboxilasa ACC. Las tres primeras son mitocondriales y la última se encuentra en el citosol.

Este conocimiento es la base bioquímica del tratamiento empleado para evitar la expresión de las deficiencias de biotinidasa. Se debe administrar de 5 a 10 mg de biotina por día en los individuos deficientes. El tratamiento aplicado, una vez detectada la deficiencia por la pesquisa en neonatos, evita las manifestaciones clínicas de esta condición genética.

Los síntomas de la deficiencia de biotinidasa son muy variables en relación con el comienzo de la enfermedad, su frecuencia y severidad ya que las limitaciones bioquímicas de las vías involucradas (catabolismo de aminoácidos, la síntesis de ácidos grasos y en la gluconeogénesis) se expresan en todo el organismo, fundamentalmente en el cerebro y en la homeostasis metabólica. En general, los neonatos parecen normales pero en el progreso de su neurodesarrollo, pueden desarrollar alguno de los síntomas neurológicos y cutáneos que aparecen en el cuadro 19.4.

En la pesquisa de deficiencia de biotinidasa la primera determinación de la actividad de la enzima se identifica en una muestra de sangre seca en papel de filtro y se realiza por el sistema ultra microanalítico *Umtest* Biotinidasa (SUMA).

**Cuadro 19.4.** Frecuencia y tipos de manifestaciones fenotípicas en infantes con deficiencia de biotinidasa

En 100 % aparecen manifestaciones como: acidosis cetoláctica, aciduria orgánica; de 75 a 100 % se detecta hiperamonemia y deficiencias respiratorias, taquipnea, hiperventilación; en 50 a 75 % erupción cutánea; en 25 a 50 % letárgia irritabilidad, problemas de alimentación, vómitos, hipotonía /hipertonía, convulsiones, olor peculiar en la orina, trombocitopenia; en 10 a 25 % se presenta hipotermia, hiporreflexia/hiperreflexia, retraso del desarrollo, coma y en 10 % o menos tienen manifestaciones de ataxia, tembor y alopecia.

La prueba *Umtest biotinidasa colorimétrico* es la determinación colorimétrica por inmunoensayo. Se reporta como prueba alterada cuando no hay color o el color es muy tenue.

La segunda determinación se hace por métodos espectrofotométricos cuantitativos. Los valores se expresan en nmol/mL/min.

Cuando la prueba de pesquisa se reporta positiva, se realiza evaluación clínica, se toma una segunda muestra y se administra biotina para prevención de las manifestaciones clínicas que se describieron en el cuadro 19.4.

La frecuencia actual en la pesquisa cubana de deficiencia de biotinidasa es de 1 en 119 000 neonatos.

### Pesquisa de hipotiroidismo congénito

Hipotiroidismo congénito (HC) es el fenómeno clínico resultante de una disminución de la actividad biológica de las hormonas tiroideas a nivel hístico, ya sea por deficiente producción de estas o por resistencia a su acción.

La incidencia del HC primario en Cuba, según las regiones está entre 1/1 800 y 1/2 500 recién nacidos vivos, con una media de 1/2 300.

De los recién nacidos que padecen HC, 95 % no presentan síntomas evidentes al nacer.

En 75 a 80 % de los recién nacidos afectados ocurre una anomalía del desarrollo embrionario de la glándula tiroidea. El feto recibe la hormona tiroidea de la madre y, por tanto, no es hasta después del nacimiento que se aprecian las manifestaciones clínicas que son una secuencia de eventos, de ahí que esta entidad reciba el nombre de secuencia de hipotiroidismo atiroideo.

La ausencia de la glándula tiroidea, aun cuando el feto recibe la hormona de la madre, se comienza a manifestar en el feto con defectos de la mineralización y al nacimiento se puede apreciar signos clínicos como un aumento de la fontanela anterior en 71 % y fontanela posterior abierta y amplia en 65 % de los neonatos, además presentan hernia umbilical en 58 %.

Como parte de la secuencia de eventos progresivos se observa retraso del desarrollo y de la maduración, así como de la mielinización lo que explica que los niños afectados presenten hipotonía, también de no tratarse tempranamente,

este defecto del tiroides, afecta la esfera cognitiva y posteriormente se evidencia retraso mental. Otro fenómeno de la secuencia de eventos es el mixedema que, a su vez, causa engrosamiento de la masa muscular, del tejido subcutáneo que también afecta a las cuerdas vocales de ahí que los niños afectados se caractericen por un llanto de tono ronco y engrosamiento de las estructuras faciales. Los niños presentan lentitud en la actividad física, son generalmente hipoactivos, también expresan anomalías en la circulación, por lo que se mantienen fríos y con un tinte cianótico. Otras alteraciones son constipación y bradicardia.

En la prueba de pesquisa *Umelisa* TSH Neonatal, se determina la hormona estimulante del tiroides TSH (del inglés, *thyroxin stimulating hormone*) con valores de corte de 15 mUI/L.

Estos valores requieren de una segunda determinación de T4 y TSH en suero también por técnicas de inmunoensayo. Si se detectan valores bajos de T4 y altos de TSH se procede a aplicar tratamiento y a reevaluar, realizando pruebas confirmatorias en sangre venosa y mediciones séricas de TSH y T4.

El tratamiento se inicia de inmediato con los resultados de la primera pesquisa, indicando dosis adecuadas de tiroxina. Se trata de evitar, en primer lugar, las consecuencias de la inmadurez en la mielinización.

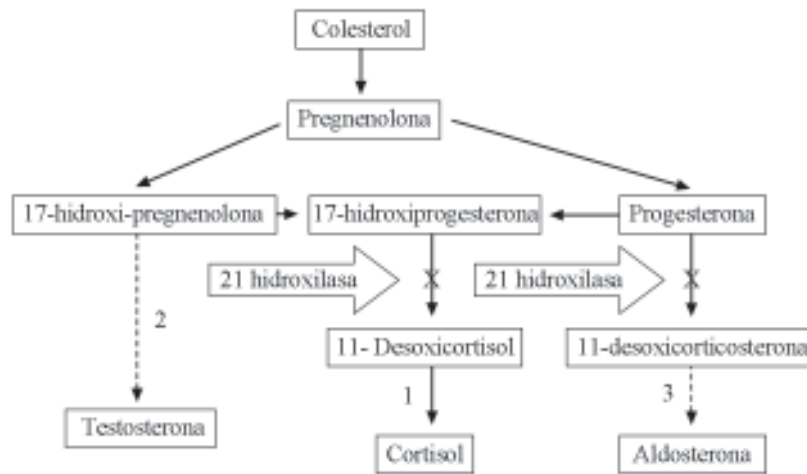
La frecuencia actual de hipotiroidismo congénito en pesquisas cubanas es de 1 en 4 000 neonatos.

### Pesquisa de hiperplasia adrenal (suprarrenal) congénita (HAC), por deficiencia de 21 hidroxilasa

La HAC es una enfermedad que en 90 % de los casos se debe a una deficiencia de la enzima 21 hidroxilasa. Se transmite como herencia autosómica recesiva y es un defecto génico cuya expresión está influida por el sexo, fenómeno tratado en el capítulo 9.

La vía metabólica aparece en el esquema de la figura 19.9 y el bloqueo del paso metabólico de 17-hidroxiprogesterona a 11 desoxicortisol explica el efecto pleiotrópico de la ausencia de la enzima y las bases bioquímicas de esta pesquisa.

Es una enfermedad que tiene una prevalencia al nacimiento de 1 en 15 000 recién nacidos, es la causa más frecuente de anomalías que afectan la diferenciación de genitales externos y se caracteriza además por el comienzo precoz de la pubertad, con una acelerada maduración ósea debido al exceso de testosterona. La fisiopatología de este tipo de HAC se debe a una incompetencia del fenómeno de retroalimentación en este caso del cortisol, que controla la síntesis y liberación por la hipófisis de hormona adrenocorticotrópica o corticotropina (ACTH, del inglés *adreno cortico thropic hormona*), este descontrol conduce a una acumulación de los precursores de esta vía metabólica, en especial de la 17 OH progesterona, como respuesta a la continua demanda de síntesis de cortisol.



**Fig. 19.9.** Esquema de la vía de síntesis del cortisol y las consecuencias al ocurrir una deficiencia de 21 hidroxilasa. Las flechas discontinuas indican pasos metabólicos intermedios. Bloquea por deficiencia de 21 hidroxilasa, aumenta la 17-hidroxiprogesterona, incrementa 17-hidroxipregnenolona y el incremento de testosterona, la 21 hidroxilasa interviene en la producción de aldosterona por lo que su ausencia o disminución provoca pérdida de sales. 1) Disminución o ausencia de cortisol: no ocurre el mecanismo de retroalimentación y la hipófisis mantiene la producción de ACTH produciendo la hiperplasia adrenal congénita. 2) Incremento de testosterona: causa virilización en los fetos hembras y la pubertad precoz. 3) Ausencia o disminución severa de aldosterona: formas graves perdedoras de sales que, de no tratarse rápidamente, conducen a la muerte del neonato.

El gen CYP21B, tiene su locus en 6p21.3, se le nombra CYP21B por 28 % de homología de la proteína enzima 21 hidroxilasa, con la proteína citocromo P450 (CY por cytochrome, P por P450, 21 por 21 hidroxilasa y B porque al *seudogen*, descubierto antes, se le nombra CYP21A). El gen CYP21B tiene 10 exones, sus mutaciones más comunes son cambio de A por G en el segundo intrón, afectando el empalme del ARNm, con grandes deleciones y cambio de bases en exones que implican sustituciones de aminoácidos y tripletes de terminación.

La pesquisa neonatal se realiza utilizando sangre seca en papel de filtro por tecnología *SUMA Umelisa 17 OHP Umelisa 17OH* progesterona neonatal. El nivel de corte se ha establecido en 55 nmol/L.

Valores iguales o superiores al nivel de corte exigen un examen inmediato del recién nacido buscando virilización de genitales de neonatos con sexo cromosómico 46, XX, presencia de anomalías de la diferenciación de genitales externos, que no permiten identificar correctamente los genitales ex-

ternos del neonato o incremento de los genitales masculinos con escrotos más pigmentados de lo esperado en un recién nacido que sugiera pubertad precoz.

En los casos que son perdedores de sales, aparecen síntomas severos de inicio muy temprano como vómitos y deshidratación, en estos neonatos el diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita se propone por la expresión clínica, por lo que la rapidez de la determinación y comunicación de la primera prueba es fundamental para el tratamiento inmediato. En caso de genitales no bien diferenciados se acompaña de la indicación de cariotipo, justificando la urgencia del resultado.

La segunda determinación de 17-hidroxiprogesterona se realiza en suero por técnicas que permiten incluso la determinación de la actividad enzimática.

La frecuencia actual en la pesquisa en neonatos cubanos es de 1 en 15 000 neonatos.

### **Evaluación y seguimiento de las pesquisas descritas en los tres niveles de atención**

Una vez detectado un neonato con uno de los defectos metabólicos descritos es obligatoria la confección de la historia clínica genética y su registro en los servicios de genética desde el control comunitario hasta el nacional.

En el nivel primario:

- La construcción del árbol genealógico permite identificar a posibles portadores o heterocigóticos en edad reproductiva, conocer la presencia de consanguinidad en la familia y por tanto identificar la magnitud de riesgos en familiares en edad reproductiva para ofrecer asesoramiento genético.
- Se asegura por parte del especialista en genética clínica y de los especialistas del equipo multidisciplinario involucrados en la atención según el defecto metabólico, el riguroso cumplimiento del tratamiento del neonato y evaluación y control de su crecimiento y desarrollo.
- En la comunidad comienzan las pesquisas neonatales, con la correcta toma de la muestra, garantizando la cobertura del programa y continuando con la atención del propósito y de la familia en los casos con pruebas positivas en la primera determinación.

En el nivel secundario:

- Se activa el grupo de atención multidisciplinaria definido en el algoritmo de cada pesquisa.
- Se confirma el diagnóstico y se aplica el tratamiento.
- Se define el control de seguimiento clínico y bioquímico.
- Se orientan las acciones que se deben cumplir en el nivel primario de atención.



En el nivel terciario:

- Se investigan nuevas acciones terapéuticas para lo cual el investigador se nutre de los resultados de la pesquisa y de la respuesta a los tratamientos aplicados.
- Se realizan pruebas especiales para evaluar los efectos de los tratamientos empleados.
- Se rectifican y proponen nuevos enfoques de tratamientos para la atención, si la evolución del niño afectado no se corresponde con lo esperado.
- Se profundiza en las correlaciones genotipos-fenotipos.
- Mejora la efectividad y sensibilidad de las técnicas de pesquisas.
- Ofrece nuevos recursos diagnósticos moleculares incluyendo su aplicación para diagnósticos prenatales.

Conocimientos y oportunidades científicas que proporcionan estas pesquisas:

- Evaluación de riesgo-beneficio.
- Epidemiología genética sobre la enfermedad por regiones y en el país.
- Conocimiento acerca de los tipos de mutaciones y del origen étnico de estas.
- Planificación económica de las pesquisas para Cuba.
- Experiencias para la organización de inclusión de nuevas enfermedades genéticas que cumplan los requisitos expuestos al inicio del capítulo y se puedan detectar por pesquisas neonatales.
- Otras oportunidades científicas que escapan al alcance de los propósitos del texto.

### **Programas de seguimiento en el primer año de vida**

Es un programa basado en el examen físico y de seguimiento del neurodesarrollo del niño:

- Examen dismorfológico y seguimiento del neurodesarrollo.
- Examen visual en el primer año de vida.
- Pesquisa auditiva en el primer año de vida.

### **Examen dismorfológico y seguimiento del neurodesarrollo**

Una vez que el recién nacido es dado de alta por el neonatólogo, quien certifica que el recién nacido está en condiciones de peso y reflejos propios de esa etapa del neurodesarrollo, apto para la atención y lactancia materna, comienza la vigilancia pediátrica en la atención primaria de salud en las consultas de puericultura.

Los recién nacidos que no han tenido defectos congénitos identificados al nacimiento y reportados al registro cubano de malformaciones congénitas

(RECUMAC), son examinados en los primeros 40 días del nacimiento con la finalidad de evaluar la presencia de defectos congénitos menores y signos dismórficos, garantizando que con esos días de nacido, el edema y las deformidades propias del parto que pudieran ocasionar confusiones en la evaluación de signos dismórficos, hayan desaparecido. Si en la evaluación dismorfológica se detectaran tres defectos congénitos menores o más signos dismórficos o defectos evaluados como menores, esto constituye un indicador que obliga al seguimiento por el genetista clínico y una alerta al pediatra que sigue evolutivamente el neurodesarrollo del niño. Se debe tener como premisa empírica que cuando están presentes tres signos dismórficos o más, o defectos menores hay una probabilidad de 15 %, como se describió en el capítulo 17, de asociarse a un defecto congénito mayor, que por sus características, puede que no se identifique hasta edades posnatales superiores, como ocurre con algunas cardiopatías congénitas o con el proceso de maduración de órganos como el SNC, la audición o la visión, como retraso del neurodesarrollo o retraso mental, sorderas o defectos visuales.

El diagnóstico precoz de síndromes genéticos por esta vía de pesquisa no solo favorece la atención e intervenciones médicas y rehabilitadoras tempranas, sino que permite la prevención preconcepcional, lo suficientemente temprano, a las parejas con el hijo afectado para que adopten una reproducción responsable en relación con el riesgo genético que corresponda y con las opciones reproductivas que sean posibles.

La experiencia alerta tener presente que muchas parejas deciden un segundo hijo cuando el primero no tiene aun el año de edad de ahí la importancia preventiva de este programa.

### Examen visual en el primer año de vida

Otra acción de pesquisa por seguimiento al lactante lo constituye el examen oftalmológico a los niños que no aparentan defecto visual, ya que los que aparentan un defecto visual son detectados por los propios padres o familiares quienes solicitan la atención por el oftalmólogo quien a su vez conduce al niño afectado al servicio de genética médica.

El propósito de este programa de pesquisa oftalmológica es la detección de defectos congénitos del órgano de la visión que escapan a la simple observación de los padres o familiares e incluso del pediatra y el genetista clínico. En este caso se encuentran algunos tipos de cataratas congénitas, cuya detección y tratamiento precoz puede salvar la visión del niño, las anisometropías, cuyo tratamiento evita las ambliopías, los estrabismos y estadios iniciales del retinoblastoma, que no solo puede salvar la visión por la detección temprana del tumor al proporcionar la aplicación de tratamientos menos cruentos, sino también la vida del infante.

Los defectos visuales detectados en esta etapa son de origen prenatal y tienen factores causales tanto genéticos como prenatales ambientales, por lo tanto dentro del equipo de atención tiene que encontrarse también el genetista clínico quien tiene la misión de identificar la causa precisa y planificar el asesoramiento genético adecuado.

### **Pesquisa auditiva en el primer año de vida**

En este caso se trata de lograr identificar defectos auditivos en niños aparentemente sanos, que permitan su caracterización audiológica y etiológica lo suficientemente temprano para conducir el tratamiento y la rehabilitación adecuados, así como la detección de riesgos genéticos. El Centro de Neurociencias de Cuba ha desarrollado equipos de alta sensibilidad, que, sin riesgo alguno para el recién nacido y el lactante, permiten identificar anormalidades auditivas muy temprano, a partir de potenciales auditivos de tallo cerebral (PEATC).

La inclusión del especialista en genética clínica en este equipo de atención asegura la conducción adecuada de caracterización de las sorderas no sincrónicas, así como no solamente a identificar los riesgos genéticos preconceptionales, sino también a contribuir a decisiones de tratamientos específicos.

Otras acciones que se realizan en la Red Nacional de Genética Médica con propósitos preventivos, son:

- Acceso, sin limitaciones, a los servicios de Genética Clínica y de Asesoramiento Genético para todas las personas que lo soliciten.
- Registros epidemiológicos de defectos congénitos y de enfermedades genéticas raras y comunes, que son fuente permanente de análisis y que permiten identificar nuevas estrategias de pesquias, de atención genética individualizada, que incluye tratamientos y métodos de prevención en sus tres niveles.

La descripción más detallada de estas últimas acciones no son propósitos de este capítulo sin embargo los estudiantes han recibido en todos los capítulos del texto, información y conocimientos suficientes para la comprensión de los objetivos preventivos de estas, en especial abordados en el capítulo 18, bajo el nombre de Servicios de Genética.

### **Resumen**

La prevención de enfermedades genéticas y defectos congénitos requiere de un engranaje muy equilibrado entre profesionales y técnicos que atienden los servicios de salud en sus tres niveles de atención.

La detección de riesgos genéticos preconceptionales garantiza una decisión de maternidad responsable, al ofrecer la información genética necesaria a las parejas en edad reproductiva.

La detección de riesgos prenatales tiene mayores posibilidades de éxito si se logran identificar estos, en las primeras semanas de la gestación.

Los programas de prevención de pesquisas neonatales se basan en la detección en aquellos niños que aparentan normalidad, atendiendo a que el éxito y posible modificación del fenotipo de una enfermedad genética con síntomas detectados después del nacimiento o de comienzo posnatal, es el diagnóstico temprano y la intervención médica inmediata con tratamientos oportunos.

El examen del recién nacido y su continuidad en los primeros años de la vida proporciona la posibilidad de detectar evidencias propias del diagnóstico temprano de enfermedades genéticas poco frecuentes que no tienen detección por pesquisas neonatales, y al propio tiempo, la detección precoz de estos tipos de enfermedades, facilita la posibilidad de modificar la expresión de la enfermedad en beneficio de la calidad de vida del niño afectado y de sus familiares al identificar tratamientos específicos y con su aplicación disminuir o evitar discapacidades severas.

## Bibliografía

- Gilbert-Barbess Enid and Diane Debich-Spicer. Embryo & Fetal Pathology. Color Atlas with ultrasound correlation. Cambridge [www.Cambridge.org/](http://www.Cambridge.org/)
- Herrera Vallejera, D., González Reyes, Carlos., Pérez Moras, P.L., y A. Frómeta Suárez (2006): Normalización del Umelisa TSH Neonatal® a discos de 3 mm *Revista CENIC Ciencias Biológicas.*, Vol 37(2).
- Marcheco Teruel, B. (2009): EL Programa Nacional de diagnóstico, manejo y prevención de enfermedades genéticas y defectos congénitos de Cuba: 1981-2009. *Rev. Cubana Genet. Comunit.*, vol 3: 167-184
- Martínez- Frias, M.L. (2010): Can our understanding of epigenetics assist with primary prevention of congenital defects? *J Med Genet.*, 73-80.
- Oliva Rodríguez J. (2009): Ultrasonografía diagnóstica fetal, obstétrica y ginecológica. Editorial Ciencias Médicas. La Habana.
- Rimon, D.L., Connor, J.M., Pyeritz, R.E., B.R. Korf (2007): Emory and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics 6 ed. New York: Churchill Livingstone.
- Rossato, N. (2009): Pesquisa Neonatal obligatoria. Reflexiones. *Arch Argent Pediatr.*, 107:193-194.
- Scriver, C.R., Beaudet, A.L., Sly, W.S., D. Valle (2001): The metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease. 8th edition. Mc Graw-Hill. NY.
- White, P.C., P.W. Speiser (2000): Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocrine Reviews.*, 21 (3): 245-291.

Otras fuentes de información se pueden encontrar en:  
GeneTests and Online Mendelian Inheritance in Man <http://www3.ncbi.nlm.nih.gov>.

