

Genética Médica

Tema 3: Trasmisión de caracteres expresados a partir de simples mutaciones.

Conferencia: Fenómenos que dificultan el análisis de la segregación mendeliana.

OBJETIVO

- Caracterizar los fenómenos que dificultan el análisis de la segregación mendeliana.

CONTENIDOS

Fenómenos que dificultan el análisis de la segregación mendeliana.

- Nuevas mutaciones con expresión dominante.
- La penetrancia y expresividad de los genes.
- Efecto pleiotrópico del gen.
- Heterogeneidad genética alélica y no alélica o de locus.
- Herencias influidas y limitadas al sexo.
- El fenómeno de la inactivación del cromosoma X.
- Genes letales.

Bases bioquímicas de la expresión de las enfermedades genéticas.

Bibliografía: LT. Introducción a la Genética Médica. Cáp 9 pág 114.

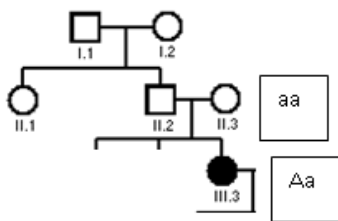
Fenómenos que dificultan el análisis de la segregación mendeliana.

❖ Nuevas Mutaciones

El árbol genealógico que mostramos a continuación pertenece a una familia con un miembro afectado por acondroplasia una enfermedad genética monogénica con un patrón de herencia autosómico dominante (AD), en la cual los individuos afectados sufren de una baja talla desproporcionada con miembros cortos, esta es la forma de enanismo más común. ¿Que les resulta llamativo en el árbol? Una de las características de la herencia AD es que cada enfermo al menos tiene un padre enfermo y los individuos sanos no tienen descendientes afectados, sin embargo

tenemos que dos padres de estatura normal han tenido un hijo con esta forma de enanismo.

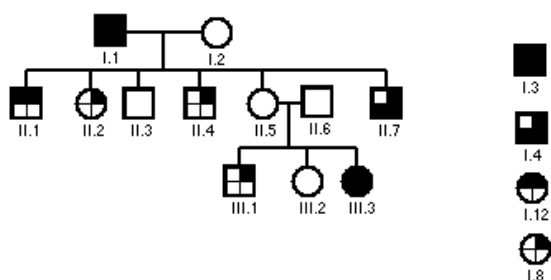
Representamos en el siguiente árbol genealógico el genotipo de padres sanos con una hija afectada por acondroplasia:



Después de observar este árbol podemos concluir que las mutaciones nuevas con expresión dominante son un fenómeno que explica la aparición por primera vez en una familia la presencia de una persona afectada por una Enfermedad Genética Monogénica Autosómica Dominante (AD). Esta es una característica que se ve con frecuencia en algunas enfermedades AD como la Acondroplasia, alrededor del 80% son producto de nuevas mutaciones. Es importante que sepan que el riesgo del individuo enfermo de tener descendencia afectada es del 50% en cada embazo y que se pueden afectar ambos sexos por igual.

❖ Fenómenos de penetrancia y expresividad de un gen o una mutación.

Con el siguiente árbol genealógico podemos comprender la penetrancia reducida y la expresividad variable.



Veamos este otro árbol que representa una familia con varios miembros afectados por polidactilia postaxial tipo B, esta enfermedad consiste en la presencia de un dedo extra en borde cubital mano o peroneal en los pies. El modo de herencia es AD, como ven los indiv: I.1/ III.3 tienen 4 miembros afectados, II.7 tres dedos afectados, II. 1 dos dedos afectados y III. 1 solo un dedo afectado. ¿Cómo se llama al hecho de que en esta familia, la polidactilia aparezca de forma tan heterogénea? Esta variabilidad del fenotipo se conoce como: **Expresividad Variable**.

Este es un concepto relativo a la magnitud o diferentes grados de severidad en que se puede expresar el fenotipo en términos clínicos sinónimo de gravedad. O sea, cuando la gravedad de la expresión varía entre las diferentes personas que tienen el mismo genotipo se dice que el fenotipo tiene expresividad variable. Esta variabilidad en la expresión de determinado genotipo ocurre no solo dentro de la misma familia sino aun entre pacientes de diferentes familias.

La explicación está en que las mutaciones de simples genes causantes de enfermedades genéticas se expresan a través de la interacción con los productos génicos de numerosos otros genes del genoma propio de cada individuo y además en interacción con los factores no genéticos: ambientales que también pueden modificar su expresión dando lugar a fenotipos más o menos severos.

Otro ej: la Neurofibromatosis tipo 1 es una enfermedad genética AD de las más frecuentes, cursa con lesiones en piel del tipo de manchas café con leche que deben aparecer en tamaño y número determinado según la edad del paciente, pecas axilares, lesiones hamartomatosas en el iris llamadas nódulos de lish y neurofibromas de la piel, existen casos que cursan con retardo del desarrollo psicomotor y retraso mental, los Neurofibromas llegan a afectar grandes plexos nerviosos y producir severas deformidades, alteraciones esqueléticas, etc.

Pero volvamos al árbol ¿Por qué hay personas que no están afectadas y transmiten la mutación a sus hijos? En cuanto al individuo II.5 y su esposo ambos sanos cuyos hijos expresan la enfermedad, evidentemente si posee alguno de ellos la mutación ya que la transmite, se trata del fenómeno de **penetrancia reducida** del gen que es característico de algunas mutaciones con expresión dominante.

La **penetrancia** es la probabilidad de que un gen tenga alguna expresión fenotípica. Cuando existen individuos que a pesar de poseer el genotipo apropiado para expresar la condición no lo hacen se dice que el gen tiene penetrancia reducida. En el árbol se observa como que la enfermedad salta una generación.

La penetrancia es un concepto de todo o nada para el individuo: este a pesar de tener la posibilidad expresa o no el fenotipo, pero a nivel poblacional y en términos estadísticos se refiere al porcentaje de personas que con un genotipo apropiado (los que deberían expresarla) que realmente están afectadas al menos en algún grado.

O sea La **penetrancia es completa**(100%) cuando todos los que tienen genotipo apropiado expresan el fenotipo y si menos del 100% de los portadores de un genotipo particular exhiben el fenotipo esperado la **penetrancia es incompleta**. Es importante al asesorar personas sanas con padre afectado.

El fenómeno de penetrancia es también expresión de la interacción génica y gen ambiente.

Como ven los conceptos de penetrancia y expresividad de algún modo se relacionan pero no deben ser confundidos: la EV es los diferentes grados de severidad del fenotipo y la penetrancia es la posibilidad de expresarse que tiene el genotipo.

❖ Efecto pleiotrópico de un gen o mutación

- Una simple mutación produce una serie de manifestaciones fenotípicas en diferentes órganos y sistemas, o sea, son los múltiples efectos de un gen.

Es decir, cuando como resultado de una mutación en un solo gen se producen efectos fenotípicos diversos que alcanzan a diferentes órganos y sistemas de órganos y se expresan en distintos síntomas y signos se dice que es un gen con efecto **pleiotrópico**.

Cada gen se expresa en un producto funcional que es o bien una molécula proteica o un ARN pero si el gen tiene amplia expresión en diferentes tejidos y órganos da lugar a trastornos diversos, ej. El Síndrome de Marfán es una enfermedad genética AD producida por mutaciones en gen FBN1 15p su producto la fibrilina, esta es una proteína estructural que forma parte de la matriz extracelular del tejido conectivo

Comentario [EHB1]: RETRO

contribuyendo a darle fortaleza y resistencia. El tejido conectivo forma parte de numerosos órganos y sistemas, entre ellos el SOMA, el ojo y la capa íntima del endotelio vascular de las arterias y válvulas cardíacas. Por eso las mutaciones del gen producen manifestaciones esqueléticas, oculares y cardiovasculares que caracterizan al síndrome. Estos pacientes presentan: alta talla, miembros largos, manos, deformidades pies, CV, tórax/ OJO: miopía, subluxación cristalino: ligamento suspensorio/ CVC: soplos, prolapso mitral, aneurisma o disección aorta. Esta enfermedad también es un ejemplo de Expresividad Variable.

Sin embargo en la mayoría de las enfermedades genéticas cuyos genes responsables tiene efecto pleiotrópico no se conoce la conexión exacta entre las diferentes manifestaciones.

Otro ejemplo de pleiotropía es la esclerosis tuberosa, los individuos afectados pueden presentar dificultad en el aprendizaje o retraso mental, epilepsia y angioqueratomas faciales.

❖ **Heterogeneidad genética**

- Heterogeneidad no alélica: Mutaciones en genes localizados en diferentes cromosomas que producen expresión similar en el fenotipo.
- Heterogeneidad alélica: Mutaciones que afectan a diferentes sitios del mismo gen.

❖ **Inactivación del cromosoma X**

Aborda tres puntos:

- El cromosoma X inactivo se encuentra condensado adherido a la membrana nuclear en células en interfase.
- La inactivación del cromosoma X en el estado de mórula, alrededor del tercer día después de la fertilización y se completa en la masa de células internas que darán origen al embrión, al final de la primera semana de desarrollo embrionario.
- La inactivación del cromosoma X ocurre de forma aleatoria pero fija: en algunas células se inactivará el X materno (X_m) y en otras el X paterno (X_p), una vez que se inactiva el uno de los dos cromosomas X las células descendientes

mantendrán el mismo cromosoma X inactivo originándose un clon celular X_m o X_p activo.

Nota: la inactivación del cromosoma X está determinada por el gen XIST.

La inactivación del X determina consecuencia genéticas y clínicas:

- Compensación de dosis: se refiere a que este fenómeno logra igualar la dosis de productos de genes en la mujer y el hombre, para genes localizados en el cromosoma X.

- Variaciones en la expresión de mutaciones en mujeres heterocigóticas: por ejemplo, la presencia de síntomas en mujeres portadoras de hemofilia A o B, de distrofia muscular Duchenne (DMD) o de otras enfermedades recesivas ligadas al cromosoma X.

- Mosaicismos: en el albinismo ocular recesivo ligado al X o en el test inmunohistoquímico para la detección de distrofina en mujeres heterocigóticas para la DMD se ha observado mosaicos, en los tejidos involucrados, de zonas afectadas y no afectadas.

Ejemplo: La DMD es una enfermedad debida a la mutación de un gen recesivo ligado al cromosoma X, lo cual supone que las mujeres portadoras del gen no sufran la enfermedad; sin embargo, se conoce que en algunas familias con esta enfermedad, hay mujeres que siendo heterocigóticas realmente sufren de síntomas aunque no tan severos como los que padecen los hombres afectados. Esto es debido a la inactivación del cromosoma X con el alelo normal, lo cual hace que sólo cuenten con el alelo mutado, por lo que presentarán síntomas de la enfermedad.

❖ Herencia influida por el sexo

- Esto se debe al efecto del metabolismo endocrino que diferencia al hombre y mujer.

Ejemplos: La calvicie se produce por efecto de un gen que se expresa como un carácter autosómico dominante, pero sólo los hombres padecen la calvicie, y las mujeres tendrán un pelo más escaso después de la menopausia.

Otro ejemplo es la deficiencia de la enzima 21 hidroxilasa, que interviene en el metabolismo de los glucocorticoides: en la vía de síntesis del cortisol. Cuando esta enzima está ausente la síntesis de glucocorticoides se desplaza hacia la formación de sexoesteroides como la testosterona y esta hormona participa 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 masculinos. Se le llama Hiperplasia Adrenal Congénita y una alteración metabólica de este tipo, permitirá sospechar un diagnóstico clínico más rápidamente en una niña, basado en el examen de los genitales del recién nacido, que en un niño.

❖ Herencia limitada al sexo

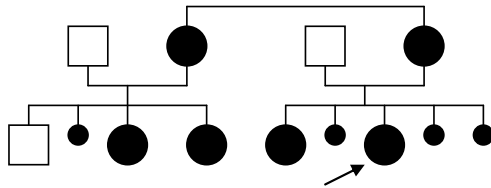
- Cuando está comprometida una mutación de un gen localizado en un cromosoma autosómico, pero su expresión tiene lugar únicamente en órganos del sistema reproductor masculino o femenino.

En las herencias limitadas al sexo, como su nombre indica, la mutación del gen aun cuando éste está ubicado en cromosomas autosómicos, su expresión solamente tiene lugar en órganos del aparato reproductor masculino o femenino. Un ejemplo es el **defecto congénito septum vaginal transverso**, de herencia autosómica recesiva, o **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.

El efecto del genotipo en el fenotipo se ve reducido en uno de los sexos: **INFLUIDA**, mientras que en el caso de la **LIMITADA** el efecto del genotipo en el fenotipo no se ve en uno de los sexos por estar ausente la vía metabólica o el órgano en cuestión donde se expresa la mutación. En ambos casos en las genealogías se observa una desviación de los individuos afectados hacia uno u otro sexo produciendo dificultades en su interpretación.

❖ Genes letales.

Existen genes que en dependencia en la forma en que se hereden en genotipo pueden ser letales. Este fenómeno se puede explicar a través de la herencia de la incontinencia pigmenti egmdx gen NEMO ubicado en xq 28 que utilizando un árbol genealógico como el siguiente:



En este modo herencia debería haber igualmente individuos afectados de ambos sexos, sin transmisión varón a varón. Sin embargo (poner genotipos) hay gran # abortos y no varones, que son hemicigotos y no compatible vida, solo hembras heterocigotas. Otro ejemplo S. Rett. Que se caracteriza por un trastorno del neurodesarrollo: Retraso mental profundo y conducta autista afecta solo hembras, cuando varones XXY, solamente.

Bibliografía

Cap 9 Libro texto.

Bases bioquímicas de la expresión de las enfermedades genéticas.

Existe un gran número de proteínas conocidas, y faltan muchas por conocer; sin embargo, los bioquímicos han podido identificar por su estructura y función, al menos, siete tipos diferentes, según su participación en funciones celulares y vías metabólicas. En la mayoría de los casos, sus funciones han podido conocerse debido a defectos de éstas relacionados con la expresión de enfermedades monogénicas específicas.

El conocimiento del efecto pleiotrópico de un gen mutado y del papel del producto proteico correspondiente ha permitido identificar la patogenia de las enfermedades genéticas. Gracias a estos conocimientos se puede relacionar la clínica de una enfermedad con sus bases moleculares, lo cual ha permitido establecer nuevos tratamientos para minimizar los efectos indeseables de estos defectos.

Clasificación de las proteínas

Según su patrón de expresión

❖ Generales y permanentes

- Son aquellas requeridas para las funciones metabólicas del organismo.

- Participan en funciones básicas como la generación de energía o el transporte de nutrientes.

- A esta clase pertenecen las proteínas housekeeping, las cuales son codificadas por genes de igual nombre y se expresan constantemente en la mayoría de los tejidos, debido a las funciones que tienen.

❖ Locales y permanentes

- Se expresan en tejidos específicos (por eso son locales) de forma permanente.

- Participan en la diferenciación de las funciones del tejido.

❖ Locales y temporales.

- Se expresan en algunos tejidos (locales), pero sólo como respuesta a estímulos específicos y temporales.

- Los genes que las codifican están en todas las células, pero se expresan únicamente en situaciones específicas.

Según su expresión o funciones específicas

❖ Proteínas enzimáticas: glucosa-6-fosfato deshidrogenada.

❖ Proteínas de transporte: hemoglobina.

❖ Proteínas del citoesqueleto: distrofina.

▪ Proteínas estructurales extracelulares: la fibrilina y el colágeno

▪ Proteínas de la homeostasis: factor VIII y la alfa-1-antitripsina.

▪ Proteínas del crecimiento y diferenciación celular: los productos proteicos de los protooncogenes.

▪ Proteínas del metabolismo intercelular y la comunicación: los receptores, las hormonas y las proteínas de transducción de señales.

▪ **Errores innatos del metabolismo (EIM)**

- Son un grupo de trastornos determinados genéticamente, en los cuales se produce una alteración en la estructura y/o función de las proteínas.
- Se originan debidos a la mutación de un gen que codifica la información para la síntesis de una proteína, y el producto defectuoso produce un bloqueo de una vía metabólica. Los efectos de ese bloqueo pueden ser:
 - Incremento de un metabolito intermedio (B).
 - Disminución o pérdida del producto (C).
 - Producción de metabolitos secundarios (D, E) por: degradación de un metabolito intermedio (B) o por apertura de vías alternativas.

Existen varios tipos de EIM según el sustrato, entre ellos podemos encontrar:

- EIM de los aminoácidos: fenilcetonuria, homocistinuria, etc.
- EIM del ciclo de la urea: deficiencia de carbamil sintetasa, citrulinemia, etc.
- EIM de los carbohidratos: galactosemia, etc.
- EIM por alteraciones del metabolismo de los lípidos: hipercolesterolemia familiar.
- EIM por alteraciones del metabolismo esteroideo: hiperplasia adrenal congénita.
- EIM por alteraciones de las purinas y las pirimidinas: enfermedad Lesch-Nyhan.
- EIM por alteraciones del metabolismo de las porfirinas: porfirias.