

Genética Médica

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

Conferencia: Fenómenos biológicos que interfieren con la trasmisión mendeliana de simples mutaciones

Contenidos

- Mutaciones dinámicas y fenómeno de anticipación genética.
- Impronta genómica como mecanismo epigenético.
- Disomías uniparentales: Heterodisomías e isodisomías.
- Mosaicismo somático prenatales y postnatal. Mosaicismo gonadal.
- Herencia mitocondrial: homoplasmia y heteroplastia.

Fenómenos biológicos que interfieren con la trasmisión mendeliana de simples mutaciones. (Interferencias biológicas de la trasmisión mendeliana de simples mutaciones).

❖ Mutaciones dinámicas

- Tiene lugar en genes que presentan alguna región de su estructura tripletes de bases repetidos en un número de veces tal, que define el alelo o gen normal. La mutación consiste en el incremento del número de veces que se repite el triplete por encima de un número a partir del cual se da la enfermedad.

Desde el punto de vista molecular se describen dos grupos de síndromes debidos a mutaciones dinámicas:

1. Expansiones inestables por repeticiones muy largas, fuera de secuencias codificantes.

Enfermedad	Locus	Gen	Alelo N	Premutación	Mutación	Triplete	Defecto molecular
Frágil X	Xq 27.3	FMR1	6-54	50-200	>200-1000	5' CCG, exon 1	Hipermetilación CpG.
Distrofia miotónica	19q13	MD	5-35	42-1000	>1000	3'GTG último exon	Afectan el procesamiento del transcrito primario
Epilepsia juvenil mioclónica	21q22.3	JME	2-3	Intermedio	40-80	5'CGC	Afecta función de promotor
Frágil E	Xq28	FRAXE	6-25	50-200	>200-1000	5'CCG	Hipermetilación CpG.
Ataxia Friedreich	9q13-q21.1	FRDA	6-34	Intermedio	67-1700	Intron 1.	Perdida de GAA función del gen.

2. Expansiones CAG de repeticiones más cortas dentro de secuencias codificantes.

Enfermedad	Locus	Gen	Herencia	Alelo N	Mutación
Huntington	4p16.3	HD	AD	6-35	30->1000
Kennedy	Xq21	KD	LXR	9-35	38-62
Ataxia espinocerebelar 1	6p23	SCA1	AD	6-38	32-83
Ataxia espinocerebelar 2	12q24	SCA2	AD	14-31	32-77
Ataxia espinocerebelar 3 Machado-Joseph.	14q32	SCA3	AD	12-39	62-86
Ataxia espinocerebelar 6	19p13	SCA6	AD	4-17	21-30
Ataxia espinocerebelar 7	3p12-21.1	SCA7	AD	7-35	36-200
Atrofia dentatorubral-palidoluisiana.	12p	DRPLA	AD	3-35	49-88

Anticipación: Aparición más temprana de los síntomas en las nuevas generaciones por el incremento del número de repeticiones, independiente del sexo del individuo que transmitió la mutación.

Impronta genómica

- Diferente expresión del material genético dependiente del sexo del individuo que transmitió la mutación. Es la huella que deja en el genoma del nuevo individuo la contribución haploide materna y paterna.
- Es un mecanismo epigenético, es decir, factores adicionales que no modifican la secuencia de ADN de genes específicos, pero sí modifican su expresión. Uno de los mecanismos epigenéticos es la metilación del ADN,

que participa en el control de la represión de la transcripción de ciertos genes.

- El mecanismo epigenético de impronta genómica asegura que dentro de una célula, sólo uno de los dos alelos heredados a través de la gametogénesis materna y paterna, se exprese, aún cuando la secuencia de bases de ambos genes se encuentre intacta.

Ejemplo: La delección de la región q11-q13 del cromosoma 15, según sea heredada, por vía paterna o materna se expresarán los síndromes Prader Willi o Angelman respectivamente, cuyos fenotipos son bien diferentes entre sí.

. Síndrome Prader- Willi: obesidad, apetito voraz, hipogenitalismo y retraso mental.

. Síndrome Angelman: retraso mental, convulsiones, ataxia y aspecto facial de “muñeca feliz”.

Disomía uniparental

- Es el fenómeno biológico que consiste en heredar ambos cromosomas de un par de homólogos de un progenitor. Existen dos tipos:

❖ **Isodisomía**

- Se produce por un defecto generado en la meiosis II.

- El individuo hereda dos copias iguales de uno los cromosomas homólogos procedente de un progenitor.

Ejemplo: Un niño con fibrosis quística (enfermedad autosómico recesiva) ha nacido de una pareja en la que sólo la madre era portadora.

❖ **Heterodisomía**

- Se produce por un defecto generado en la meiosis I.

- El individuo hereda los dos cromosomas homólogos procedentes de un progenitor.

Ejemplo: Un padre con hemofilia (enfermedad ligada al cromosoma X recesiva) que tiene un hijo afectado.

Las causas de este fenómeno son:

. La no disyunción con pérdida del cromosoma procedente del gameto monosómico normal, por lo que no se produce una trisomía. Aquí se produjo un rescate trisómico (elimina a uno de los cromosomas en exceso).

. La fecundación de un gameto disómico por uno nulisómico para el mismo cromosoma.

Mosaicismo germinales

- Cuando un individuo o un determinado tejido del organismo, tiene más de una línea celular, debido a un error durante la mitosis en cualquiera de las etapas después de la concepción o formación del cigoto. Hay dos tipos de mosaicismo:

❖ Mosaicismo somático

- Se debe a mutaciones que ocurren a nivel de clones celulares somáticos, durante el desarrollo prenatal, ocasionando asimetrías corporales con anormalidades de los tejidos involucrados (mosaicismo poscigótico) o pueden ser posnatales generando en las células somáticas tumoraciones.

❖ Mosaicismo germinal o gonadal

- Se debe a mutaciones que ocurren en las células germinales que ocasionan enfermedades genéticas en individuos cuyos progenitores son fenotípicamente y genotípicamente normales. Esto explica por qué una pareja de estatura normal tiene dos o más hijos con acondroplasia.

Herencia mitocondrial

- El gen mutado o afectado está en el ADN mitocondrial.

- Afecta tanto a varones como a mujeres.

- Se transmiten exclusivamente por las mujeres, ya que el ADN mitocondrial procede de la madre.
- Puede aparecer heteroplasmia, presencia en el mismo individuo de ADN mitocondrial (ADNmit) mutado y no mutado.
- Gran expresividad, debido a la gran heterogeneidad en las mutaciones y al porcentaje de mitocondrias con el ADNmit mutado.

Entre las enfermedades debidas a mutaciones del ADNmit podemos citar

- Anemia inducida por cloramfenicol.
- Atrofia óptica de Leber.
- Síndrome diabetes-sordera.
- Sordera inducida por aminoglucósidos
- Encefalopatía MELAS.
- Epilepsia mioclónica MERRF.

Árbol genealógico de una familia en la que se transmite una enfermedad con herencia mitocondrial. El individuo II-2, afectado, no transmite la enfermedad a sus hijos.

Pérdida de la heterocigocidad

- Este fenómeno es característico de la expresión de los genes supresores de tumores.
- Se ha descrito en varios tipos de tumores, donde existe una primera mutación que determina un genotipo heterocigótico y una segunda mutación sobre el gen no mutado que determina un genotipo homocigótico recesivo o hemicigótico. De este modo se pierde el genotipo heterocigótico y se desarrolla el tumor. También se conoce con el nombre de “hipótesis de dos golpes de Knudson”.

Ejemplo: El retinoblastoma, tumor maligno de la retina. En los casos hereditarios de este tipo de tumor, la primera mutación es germinal, que ha sido heredada de uno de sus progenitors, por lo que tienen un genotipo heterocigótico. La segunda mutación tiene lugar en las células de la retina,

provocando la pérdida de heterocigocidad y permitiendo el desarrollo del tumor.

Instrumento para estudiar las enfermedades mendelinas

1- Árbol genealógico

2- Determinaciones bioquímicas, enzimáticas, proteicas, moleculares.