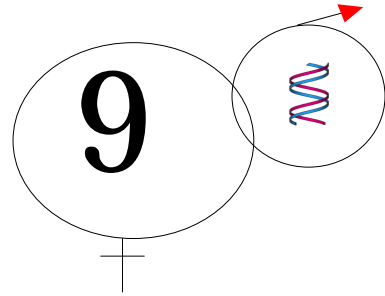


TRANSMISIÓN DE SIMPLES MUTACIONES

Araceli Lantigua Cruz



La transmisión de simples mutaciones aparece 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 habían observaciones relacionadas con el sexo de personas afectadas y la herencia del defecto del abuelo al nieto a través 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 del mismo síndrome en dos hermanos hijos de padres no afectados

A la luz de los conocimientos actuales, estas regularidades se han agrupado y se han podido establecer criterios que permiten identificar las leyes de Mendel en la segregación de simples mutaciones.

Al estudio de estas regularidades dedicaremos este capítulo.

DETERMINACIÓN DEL SEXO

Cromosomas autosómicos y sexuales

De los 23 pares de cromosomas contenidos en el núcleo celular, hay 22 a los que se les denomina autosómicos y un par que se relacionan con el sexo, a los que se les denomina 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.

En el sexo masculino la pareja de cromosomas sexuales está formada por un cromosoma X y uno Y, siendo el genotipo cromosómico XY, mientras que en el sexo femenino ambos cromosomas 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.

Solamente una pequeña porción de genes del cromosoma Y son homólogos con el cromosoma X. Estas porciones homólogas están localizadas en el extremo terminal de los brazos cortos de ambos cromosomas, esta homología les permiten mantenerse unidos durante la meiosis (Figura 9.1).

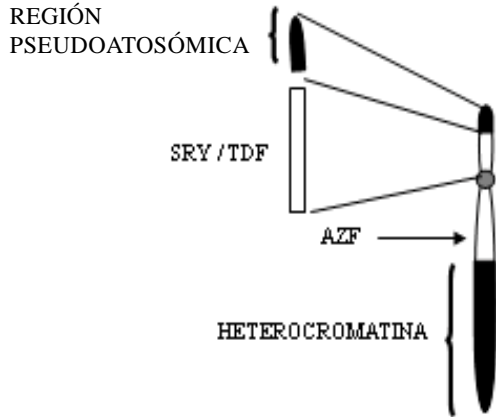


Figura 9.1. Esquema del cromosoma Y. TDF = factor determinante testicular. SRY = región determinante del sexo en el cromosoma. AZF = factor azoospermia.

- Las diferencias de ambos cromosomas explican que el hombre genotípicamente, para la información contenida en este par cromosómico se comporta como *hemicigótico*. Es decir, solamente contiene uno solo de los representantes de un par de alelos cuyo locus se encuentra en el cromosoma X (Figura 9.2).

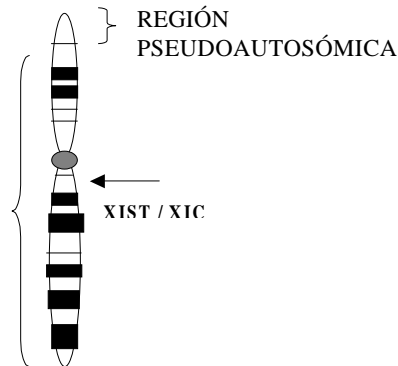


Figura 9.2. Esquema del cromosoma X. XIST = inactivación específica de transcritos del X. XIC = Centro de inactivación del X

- La determinación del sexo depende de la fecundación de un espermatozoide portador de un cromosoma X o de un cromosoma Y. En otras palabras el óvulo siempre contiene un cromosoma X y sus diferencias genéticas dependerán del origen materno o paterno de los alelos contenidos en ellos, sin embargo los espermatozoides tienen la probabilidad de contener en un 50% o el cromosoma X o el cromosoma Y (Figura 9.3 y 9.4).

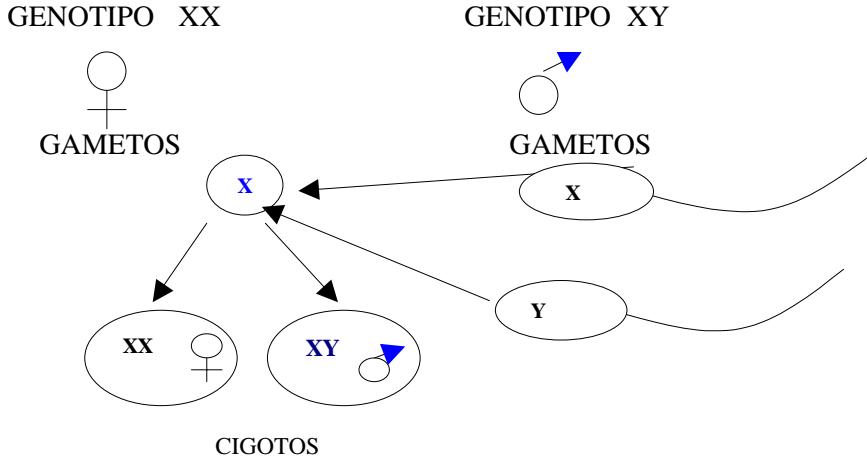


Figura 9.3. Esquema de la fecundación y determinación del sexo.

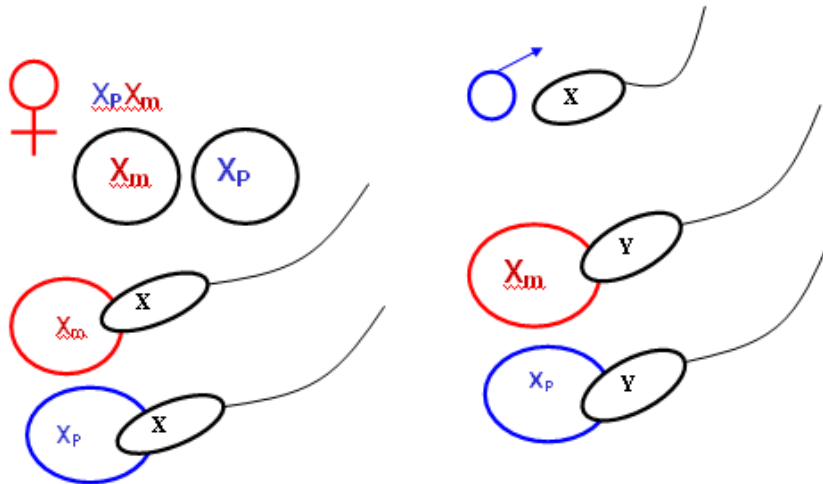


Figura 9.4. Esquema de la fecundación de gametos femeninos teniendo en cuenta el origen materno y paterno de los cromosomas X

HERENCIAS MENDELIANAS EN EL HUMANO

La clasificación de las herencias mendelianas en el Humano, dependerá de dos factores: el cromosoma donde se encuentre localizado el gen en estudio y de las características de la expresión fenotípica de éste.

Teniendo en cuenta estos factores las herencias pueden ser clasificadas en:

- Autosómicas, dominantes o recesivas.
- Ligadas al cromosoma X, dominantes o recesivas.
- Ligadas al cromosoma Y.

Simbología para la confección del árbol genealógico

El árbol genealógico constituye el instrumento fundamental para la identificación de estos cuatro tipos de herencia mendeliana en el Humano.

La confección del árbol genealógico o pedigree, requiere del conocimiento previo de los símbolos internacionales a través de los cuales los genetistas podemos comunicarnos utilizando un mismo lenguaje (Figura 9.5). Otro aspecto de importancia lo constituye el desarrollo de habilidades dirigidas a cómo recoger la información necesaria que nos permita identificar la segregación de los genes involucrados en el carácter objeto de estudio.

Es importante identificar en el árbol genealógico, la relación filial de cada uno de los parientes del propositus (Figura 9.6).

Los familiares de primer grado, tienen una probabilidad mayor de similitud en su genoma.

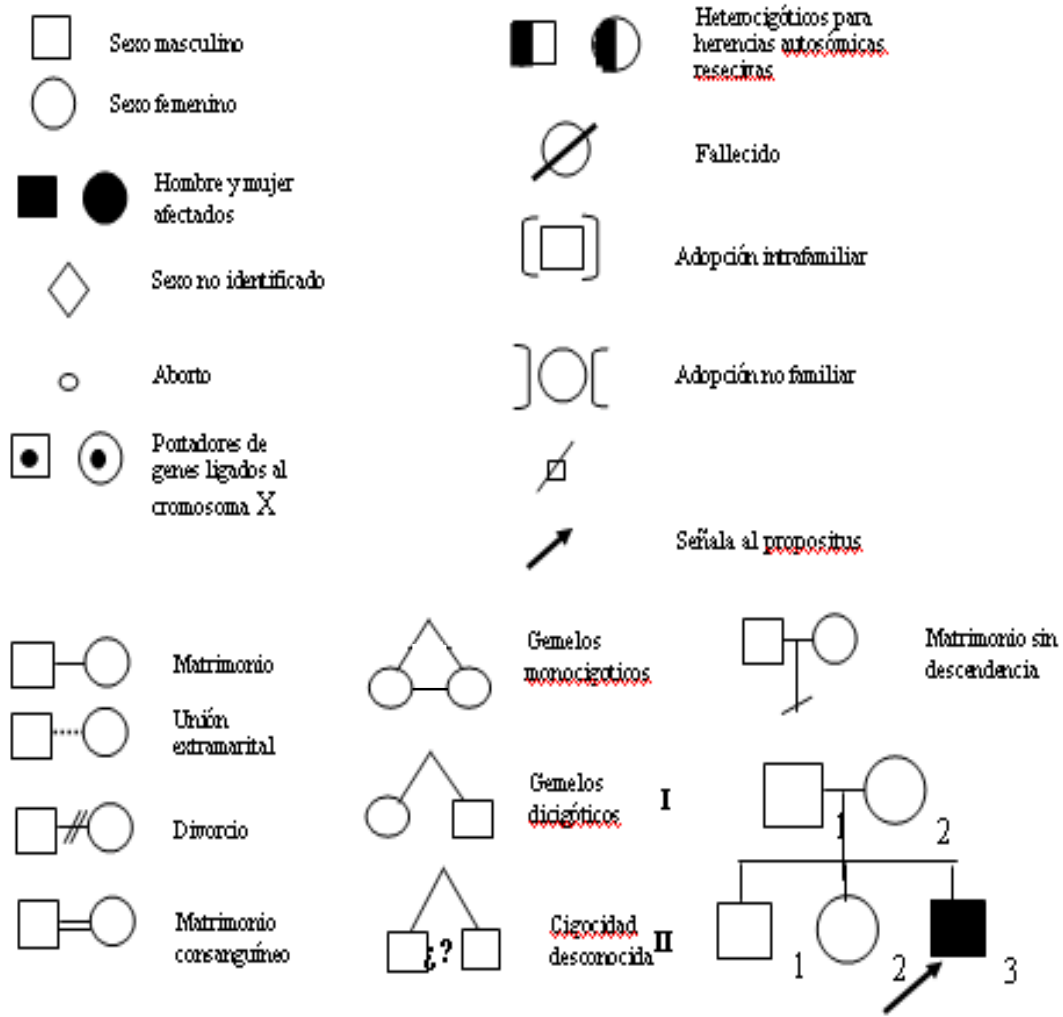


Figura 9.5. Simbología internacional para la confección del árbol genealógico.

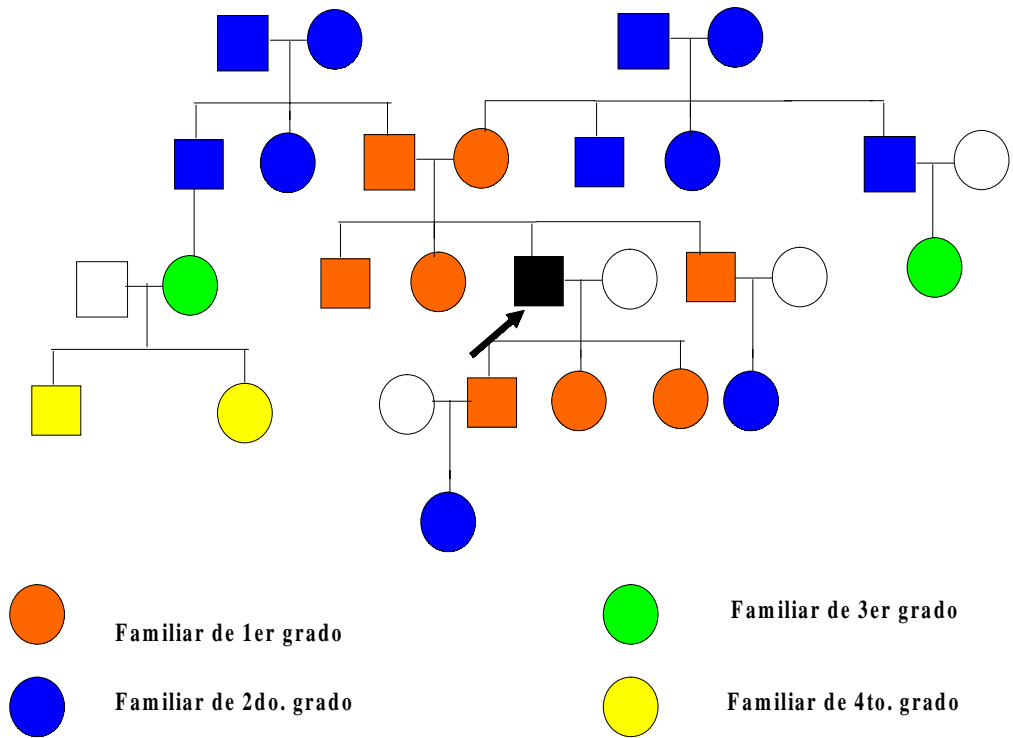


Figura 9.6. Relación filial en las familias.

HERENCIAS DOMINANTES, AUTOSÓMICA Y LIGADA AL CROMOSOMA X

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. Podemos simbolizar al gen mutado con la letra "A" mayúscula y el tipo salvaje con la letra "a" minúscula. El genotipo de los individuos afectados será heterocigótico (Aa) y el de los no afectados será homocigótico recesivo (aa).

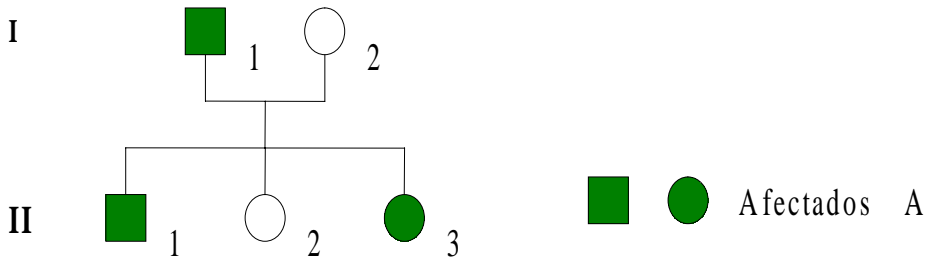


Figura 9.7. Arbol genealógico correspondiente a un defecto genético, cuya mutación se expresa con criterios de herencia autosómica dominante.

Las parejas I-1 y I-2 serán genótipicamente Aa y aa respectivamente, y el 50 % de los gametos del individuo I-1 portarán la mutación "A" o el gen tipo salvaje "a", en tanto que el 100 % de los gametos de I-2 siempre portarán el gen "a".

Esto significa que el individuo afectado heterocigótico Aa transmitirá el defecto (mutación A) al 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 de enfermedades genéticas con *efecto fundador*, o sea enfermedades determinadas por un gen de expresión fenotípica dominante que aparecen con alta frecuencia en una población local, a partir 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 corea Huntington, enfermedad genética autosómica dominante de expresión tardía, y que fue introducida en esta localidad en los primeros años del siglo XIX. En Cuba, la ataxia espinocerebelosa tipo II en la provincia de Holguín.

Se han reportado más de 8 005 mutaciones con expresión dominante, de genes localizados en cromosomas autosómicos.

Generalmente 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, también a la baja frecuencia de estos defectos que hacen poco probable la unión de parejas en la que ambas se encuentren afectadas por la misma mutación y probablemente a que la severidad de expresión, de un homocigótico para el gen causante de la enfermedad, determina que ésta no sea viable.

El siguiente análisis de la segregación de los genes en los gametos de una pareja en la que un progenitor sea heterocigótico se ilustra en el siguiente cuadrado de Punnet. (*)

* Método empleado por R. C. Punnet para el análisis de la segregación de los genes 1911.

MATRIMONIO DE LA I-1 / I-2 DE LA FIGURA 9.6

GENOTIPOS

Aa x aa

Progenitor no afectado

Progenitor no afectado	Gametos	a	a
Afectado	A	Aa	Aa
	a	aa	aa

Afectados Aa

Herencia dominante ligada al cromosoma X

Un nuevo ejemplo de herencia mendeliana, aparece en la figura 9.8. Si observamos detenidamente el árbol genealógico nos debe llamar la atención que el defecto se debe a una mutación con expresión dominante ya que se cumple el requisito de que los individuos afectados tienen a uno de sus padres también afectado. Sin embargo observemos 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 él, a la mutación "C", por lo que todas expresarán la enfermedad, como su padre.

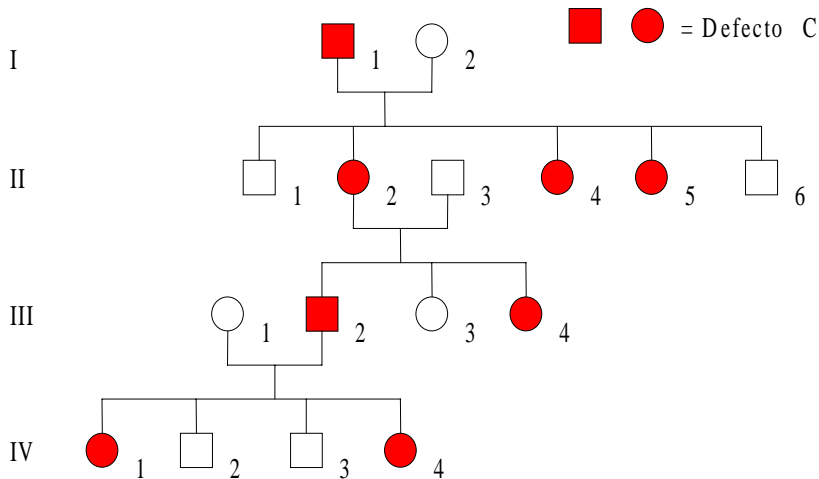


Figura 9.8. Arbol genealógico que ejemplifica el patrón herencia ligada al cromosoma X

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 podrán tener tres genotipos: XC/XC, XC/Xc y Xc/Xc siendo este último homocigótico recesivo, el único que expresará el fenotipo normal para el carácter en estudio. En el hombre solamente son posibles dos genotipos: XC/Y y Xc/Y, en su carácter de hemicigótico.

El hombre sano de este ejemplo tendrá un genotipo Xc/Y. Asumimos que el genotipo de I-1 es hemicigótico XC/Y y el de la I-2, es homocigótica recesiva no afectada Xc/Xc. Los gametos de I-1 (espermatozoides) serán de dos tipos atendiendo a 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 serán todos Xc. Esta pareja tendrá 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 este hombre afectado (I-1) siempre serán genotípica y fenotípicamente no afectados.

La mujer afectada II-3 al ser heterocigótica transmitirá sus cromosomas X tanto a sus hijos varones como hembras con una probabilidad del 50 % de transmitir junto con éste la mutación "C". Esta es una herencia dominante ligada al cromosoma X.

MATRIMONIO DE LA I-1 / I-2 DE LA FIGURA

GENOTIPOS	XC / Y	X	Xc / Xc
			Madre no afectada
Padre afectado	Gametos	Xc	Xc
	XC	XC/Xc	XC/Xc
	Y	Xc/Y	Xc/Y
			Afectados XC/Xc

MATRIMONIO DE LA III-1 / III-2 DE LA FIGURA 9.7

GENOTIPOS	Xc / Y	X'	XC // Xc
			Madre afectada
Padre noafectado	Gametos	XC	Xc
	Xc	XC/Xc	Xc/Xc
	Y	XC/Y	Xc/Y
			Afectados XC/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 excepción de los casos con mutaciones de novo), ya que el progenitor afectado transmite el alelo mutado al 50% de sus gametos, mientras que el progenitor no afectado sólo transmite el alelo tipo salvaje o con el gen no mutado al 100% de sus gametos.
- Cada individuo afectado tiene una probabilidad del 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 encontrarán afectadas, ya que el alelo mutado se encuentra en el cromosoma X, y el sexo femenino es el resultado de la fecundación del óvulo por el espermatozoide portador del cromosoma X, en este caso siempre conteniendo la mutación que expresa el carácter dominante.

HERENCIAS RECESIVAS, AUTOSÓMICA Y LIGADA AL CROMOSOMA X

Herencia autosómica recesiva

En el siguiente ejemplo 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. Aquí podemos designar al gen mutado con la letra "b" minúscula, los individuos normales serán genotípicamente homocigóticos (BB) o heterocigóticos (Bb).

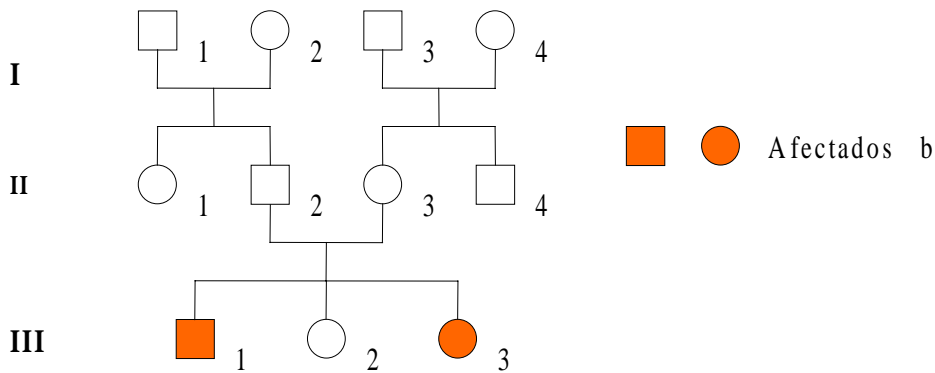


Figura 9. 9. Arbol genealógico que ejemplifica a una herencia autosómica recesiva.

La pareja II-2, II-3 será genotípicamente heterocigótica (Bb) mientras sus hijos serán genotípicamente homocigóticos recesivos (bb), en este caso cuando se requiere la existencia de los dos genes mutados para que se exprese el defecto, la herencia es autosómica recesiva.

La pareja de heterocigóticos tendrá una probabilidad del 25 % de tener otro hijo enfermo independientemente de cual sea su sexo. En el siguiente esquema se ilustra esta situación.

MATRIMONIO II-2 - II-3 DE LA FIGURA 9. 9

GENOTIPOS Bb X Bb

Progenitor no afectado

Progenitor no afectado	Gametos	B	b
	B	BB	Bb
	b	bB	bb

Afectado bb

Los hijos sanos de parejas heterocigóticas o portadoras, para rasgos autosómicos recesivos pueden ser, con un 50 % de probabilidad, también heterocigóticos. Una mutación para un carácter recesivo, se segrega durante varias generaciones sin expresarse y sólo tiene probabilidad de expresarse cuando una pareja siendo ambos portadores tienen descendencia. En estos casos, la pareja tiene un 25 % de probabilidad de tener hijos,

independiente de su sexo, afectados. Las enfermedades genéticas con este tipo de herencia, tienen generalmente alta frecuencia de matrimonios entre consanguíneos ya que es mucho más probable que dos individuos sean portadores para la misma mutación recesiva cuando tienen relación filial.

La ocurrencia de matrimonios entre consanguíneos, es a su vez un índice de la frecuencia del gen recesivo en una población, si es muy alta la frecuencia de consanguinidad 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 común en la población en estudio.

Se han reportado 1730 mutaciones, con expresión fenotípica recesiva, de genes localizados en cualquiera de los 22 pares de cromosomas autosómicos. Gran cantidad de defectos enzimáticos que producen errores congénitos del metabolismo, tienen este tipo de herencia.

Un ejemplo con este tipo de herencia se observa en la anemia a hematiés falciforme, la enfermedad genética mendeliana más frecuente en Cuba.

Herencia recesiva ligada al cromosoma X

La figura 9. 10, muestra un ejemplo de herencia recesiva ligada al X. En este caso la mutación es recesiva y se diferencia de la herencia anterior porque las hijas del hombre hemicigótico afectado (genotipo X^d/Y) serán genotípicamente heterocigóticas (XD/Xd) y no expresarán la enfermedad aunque transmitirán la mutación al 50 % de sus hijos varones.

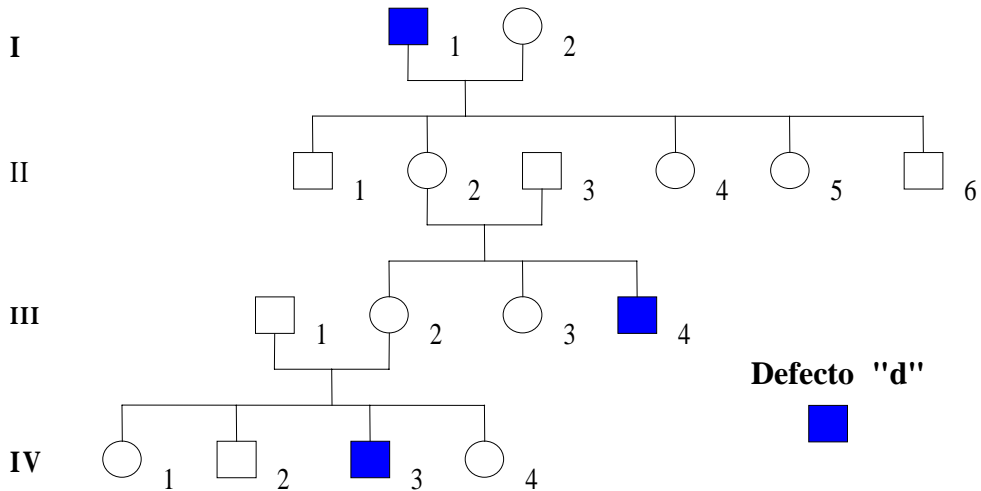


Figura 9.10. Arbol genealógico que ejemplifica una herencia recesiva ligada al cromosoma X.

Aquí se destaca que regularmente, son los hombres los afectados y que éstos se relacionan unos con otros a través de mujeres heterocigóticas.

Se han reportado al menos 495 mutaciones de genes localizados en el 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

GENOTIPOS Xd / Y X XD / XD

Madre no afectada

Padre afectado	Gametos	XD	XD
	Xd	XD/Xd	XD/Xd
	Y	XD/Y	XD/Y

La descendencia no esta afectada pero las hijas serán portadoras sanas.

MATRIMONIO DE LA II-2 / II-3 y III-1 / III-2 DE LA FIGURA 7.

GENOTIPOS XD / Y X XD//Xd

Madre portadora sana

Padre no afectado	Gametos	XD	Xd
	XD	XD/XD	XD/Xd
	Y	XD/Y	Xd/Y

Afectados solamente los varones Xd/Y

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 tiene un 25 % de probabilidad de tener hijos afectados por la misma enfermedad cada vez que tengan nueva descendencia.
- Los individuos afectados por herencias autosómicas recesivas, lo son independientes del sexo, pudiendo existir hombres y mujeres afectados en una misma generación.

- En las herencias autosómicas recesivas se observa con gran frecuencia matrimonios entre consanguíneos.
- En las herencias autosómicas recesivas tiene gran importancia la detección de portadores (heterocigóticos) asintomáticos, 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 asintomáticas.
- En los árboles genealógicos de familias afectadas por herencias recesivas ligadas al cromosoma X, los varones que padecen la enfermedad se encuentran emparentados a través de mujeres portadoras.
- En las herencias recesivas ligadas al cromosoma X, las mujeres portadoras tienen un 50 % de probabilidad de tener sus hijos varones afectados, mientras sus hijas tienen un 50 % de ser portadoras sintomáticas.

HERENCIA LIGADA AL CROMOSOMA Y

El cromosoma Y tiene un segmento en el extremo de los brazos cortos que recibe el nombre de región pseudoautosómica (por medio de esta región los cromosomas X y Y permanecen unidos durante las divisiones celulares). La segregación de los genes localizados en este segmento, no se diferencian de una herencia autosómica, pero los genes localizados en el resto del cromosoma Y segregan solamente a través de los varones que presenten la mutación. Se han reportado al menos 27 genes mutados en el cromosoma Y. Ejemplos de ellos son la Retinosis Pigmentaria Ligada al 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 Y determinante del sexo (SRY).

FENÓMENOS QUE DIFICULTAN EL ANÁLISIS DE LA SEGREGACIÓN MENDELIANA

Herencias influidas por el sexo y limitadas al sexo

Una mutación puede estar influida por el sexo, esto se debe al efecto del metabolismo endocrino que diferencia 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 su cabello más escaso después de la menopausia. Otro ejemplo puede ser la deficiencia de la enzima 21 hidroxilasa que interviene en el 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 masculinos. Una anomalía 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.

Las herencias limitadas al sexo, como su nombre indica, pueden estar comprometidas mutaciones de genes con loci en cromosomas autosómicos cuya expresión solamente tiene lugar en órganos del aparato reproductor masculino o femenino. Un ejemplo es el defecto congénito septum vaginal transversa, de herencia autosómica recesiva, o la deficiencia de 5 α 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.

Penetrancia de un gen o de una mutación específica

Penetrancia es el término que se emplea para referirse a la expresión de caracteres dominantes en términos de todo o nada. Si la mutación se expresa en menos del 100 % de los individuos o heterocigóticos se dice que la mutación tiene una penetrancia reducida y que ese individuo aparentemente "sano" para el carácter o enfermedad que se estudia en la familia puede transmitir la mutación a su descendencia y éstos expresar el defecto. La penetrancia reducida parece ser el efecto de la relación de la mutación en cuestión y otros genes del genoma, con los cuales se encuentra interactuando.

Expresividad de un gen o mutación específica

Expresividad se usa para referirse al grado de severidad que se manifiesta en el fenotipo. en términos clínicos, es sinónimo de gravedad. La expresión de un gen depende de la relación de éste con el resto del genoma, pero también de la relación genoma-ambiente. Para referirse a estas gradaciones fenotípicas se utiliza el término expresividad variable del gen o de 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 son explicables por una simple mutación. Un ejemplo clásico para explicar este término lo constituye el síndrome Marfan, cuyo 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.

Heterogeneidad genética

Atención especial merece este término que se aplica tanto a mutaciones en genes localizados en diferentes cromosomas que producen expresión similar en el fenotipo (heterogeneidad no alélica) como a mutaciones que afectan a diferentes sitios del mismo gen (heterogeneidad alélica). Esta categoría complica extraordinariamente el estudio etiológico de variantes del desarrollo de origen genético y constituye una amplia y fundamental fuente de diversidad genética del desarrollo.

Inactivación del cromosoma X

Se ha observado que 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. La inactivación del cromosoma X tiene lugar 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 selección del cromosoma X que se inactivará, es un fenómeno generalmente aleatorio teniendo en cuenta que al ocurrir la fecundación cada cromosoma X tiene origen materno y paterno, en unas células se inactivará el X materno (X_m) y en otras el X paterno (X_p). Una vez que se inactiva uno de los dos cromosomas X las células descendientes mantendrán el mismo cromosoma X inactivo originándose un clon celular (X_m) o (X_p) activos. Es decir al inicio de la inactivación, ésta es al azar, pero una vez ocurrida se mantiene el mismo cromosoma X que se inactivó en la primera célula del clon. Este fenómeno descrito por primera vez por Mary Lyon, en 1961, por lo que se le conoce como hipótesis de Lyon.

La inactivación (desactivación) del cromosoma X está determinada por el gen *XIST* (Figura 9.2). Este gen está involucrado en la transcripción específica de inactivación que funciona por un mecanismo de metilación preferencial, esto significa que si no hay ningun-

na alteración de estructura en los dos cromosomas X del genoma femenino, la inactivación debe ocurrir de forma aleatoria pero si existiera alguna alteración con gran compromiso en la función de uno de los dos cromosomas X habría una activación no completamente aleatoria. El locus del gen XIST se encuentra localizado en Xq13.3.

La inactivación del X determina consecuencias genéticas y clínicas:

- Compensación de dosis: iguala la dosis de productos de genes del genotipo femenino con el hemicigótico masculino para genes localizados en el cromosoma X., determinando concentraciones proteicas similares en ambos sexos, para genes ligados al X.
- Variaciones en la expresión de mutaciones en mujeres heterocigóticas: por ejemplo, presencia de síntomas más o menos severos en mujeres portadoras para hemofilias A o B, distrofia muscular Duchenne, distrofias retinianas recesivas ligadas al X.
- Los órganos femeninos se comportan como mosaicismos. Este fenómeno se observa en el albinismo ocular recesivo ligado al 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 en los tejidos involucrados de zonas afectadas y no afectadas.

Nuevas mutaciones con expresión dominante

Cuando tiene lugar 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 la expresividad dificulta llegar al planteamiento de una mutación de novo cuando en la literatura el defecto o enfermedad no ha sido reportada con anterioridad, con un tipo específico de herencia.

Efecto de letalidad en un genotipo específico

Algunas mutaciones se expresan de forma tan severa que producen letalidad en un genotipo específico. Un ejemplo pudiera ser el efecto de una doble dosis de una mutación que se expresa como dominante o el efecto en un genotipo hemicigótico, como

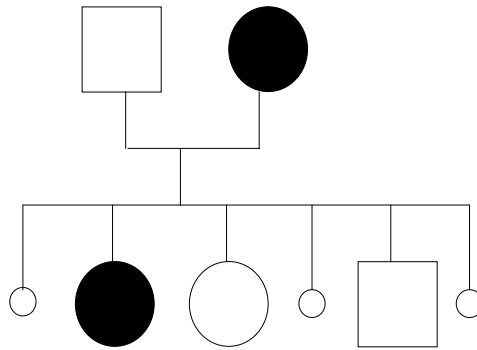


Figura 9.11. Herencia de genes que causan letalidad en el varón. En estos casos no aparecen valores afectados y la frecuencia de abortos espontáneos sugiere pérdida de productos masculinos.

ocurre en la Incontinencia pigmenti, enfermedad dominante ligada al cromosoma X (Figura 9.11).

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.

Excluyendo la herencia ligada al cromosoma Y son cuatro los tipos de herencia mendeliana que requieren ser analizados de acuerdo con los criterios de segregación: herencia autosómica dominante, herencia autosómica recesiva, herencia dominante ligada al X y herencia recesiva ligada al X. La heterogeneidad genética alélica y no alélica dificulta el análisis de segregación de simples mutaciones.

Fenómenos relacionados con la penetrancia, expresividad y pleiotropía del gen deben tenerse en cuenta al determinar el tipo de herencia. Otras dificultades en el reconocimiento de criterios que permitan la diferenciación de las herencias son los caracteres influidos y limitados por el sexo y las mutaciones de novo.