

Introducción a la Genética Médica



AUTORA PRINCIPAL

Araceli Lantigua Cruz

Dra. en Medicina, Especialista de Segundo Grado en Genética Clínica. Doctora en Ciencias Médicas. Profesora Titular de Genética Médica. Jefe del Departamento Docente de Genética Médica del ICBP "Victoria de Giron" ISCM-H. Coordinadora Docente del Centro Nacional de Genética Médica.

COLECTIVO DE AUTORES

Rolando Hernández Fernández

Doctor en Medicina, Especialista de Segundo Grado en Bioquímica Clínica. Profesor Titular de Bioquímica. Jefe del Departamento de Bioquímica del ICBP "Victoria de Girón".

Jorge Quintana Aguilar

Doctor en Medicina, Especialista de Segundo Grado en Genética Médica. Profesor Auxiliar de Genética Médica. Laboratorio de Citogenética del Centro Nacional de Genética Médica. Departamento Docente de Genética Médica del ICBP "Victoria de Girón" ISCM-H.

Estela Morales Peralta

Doctora en Medicina, Especialista de Segundo Grado en Genética Médica. Profesora Auxiliar de Genética Médica. Grupo de Asistencia Médica del Centro Nacional de Genética Médica. Departamento Docente de Genética Médica del ICBP "Victoria de Giron" ISCM-H.

Bárbara Barrios García

Licenciada en Biología. Doctora en Ciencias Biológicas. Profesora Titular de Genética Médica. Jefe del laboratorio de Errores Congénitos del Metabolismo. Departamento Docente de Genética Médica del ICBP "Victoria de Giron" ISCM-H.

Iris Rojas Betancourt.

Doctora en Medicina, Especialista de Segundo Grado en Genética Médica. Profesora Auxiliar de Genética Médica. Grupo de Asistencia Médica del Centro Nacional de Genética Médica. Departamento Docente de Genética Médica del ICBP "Victoria de Giron" ISCM-H.

Marcos Martín Ruiz.

Doctor en Medicina, Especialista de Segundo Grado en Genética Médica. Profesor Auxiliar de Genética Médica. Área de Investigaciones del Centro Nacional de Genética Médica. Departamento Docente de Genética Médica del ICBP "Victoria de Girón" ISCM-H.

Introducción a la Genética Médica



Dra. Araceli Lantigua Cruz



La Habana, 2004

Datos CIP- Editorial Ciencias Médicas

Lantigua Cruz Araceli

Introducción a la Genética Médica/
Araceli Lantigua Cruz... [y otros].
La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2004.

XIV. 292p. Fig. Tab.

Incluye índice general. Incluye 19 acápites con sus autores. Bibliografía al final de la obra

ISBN 959-212-114-1

1.GENETICA MEDICA 2.LIBROS DE TEXTO

QZ50

Edición: Lic. Damiana Martín Laurencio y Lic. Daysi Bello Álvarez

Diseño: Ac. Luciano O. Sánchez Núñez

Composición y emplane: María Pacheco Gola

© Araceli Lantigua Cruz, 2004

© Sobre la presente edición:

Editorial Ciencias Médicas, 2004

Editorial Ciencias Médicas

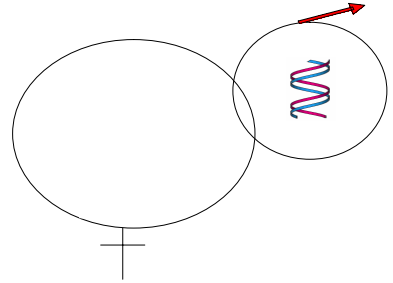
Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas

Calle I No. 202 esq. a Línea, piso 11, El Vedado, Ciudad de La Habana, CP 10400, Cuba

Correo electrónico: ecimed@infomed.sld.cu

Teléfonos: 553375, 8325338

AGRADECIMIENTOS

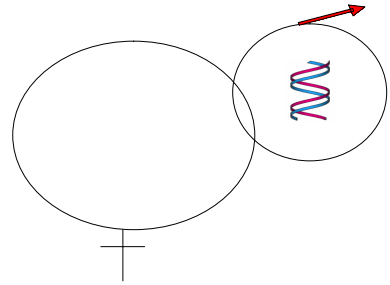


A la Lic. Marcia Cobas Ruiz quien con sus exigencias y aliento impulsó la realización de esta obra en un muy poco tiempo.

Al Prof. Dr. Francisco Morales Calatayut quien descubrió en los materiales complementarios escritos para auxiliar a los estudiantes de medicina en la nueva asignatura de Genética Médica, la posibilidad real de realizar un texto dirigido a ellos y estimular la realización del mismo con valiosas orientaciones.

Al Prof. Dr. Rolando Hernández Fernández quien revisó rigurosamente cada capítulo del texto y con sus críticas y orientaciones metodológicas colaboró a dar un sentido docente y práctico al objetivo de orientar a los a los estudiantes hacia la comprensión de los aspectos básicos de la Genética Médica.

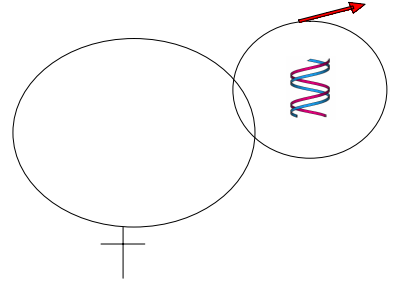
DEDICATORIA



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

A los estudiantes de Ciencias Médicas de Cuba quienes serán sus lectores principales y que nos 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



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, 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 postgrado, 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 de 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 en los mismos 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 diagnóstico 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 AND, 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 etiología 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 que además, proporcionan conocimientos que permiten la comprensión de la acción de teratógenos que interfieren con estos mecanismos jerárquicamente programados.

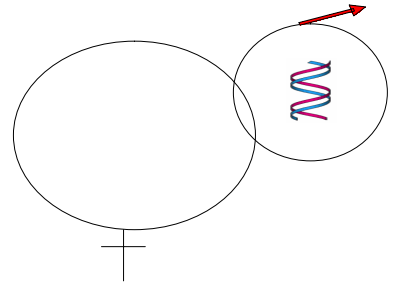
El capítulo 18 está dedicado a la prevención de las enfermedades genéticas. Proporciona información acerca del Asesoramiento Genético y de sus técnicas y da la oportunidad de integrar todos los conocimientos expuestos en los capítulos anteriores, finalmente en el capítulo 19 se expone un ejemplo de programa de atención de una enfermedad genética en el nivel primario de Salud para el cual se seleccionó la enfermedad genética más frecuente en nuestro país, 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 del 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, que por las características de su patogénesis requieren de atención médica y educativa especializada.

Los autores.

ÍNDICE



1. INTRODUCCIÓN / 1
 - Antecedentes / 1
 - Las enfermedades genéticas / 5
2. PANORAMA DE LA BIOLOGÍA CELULAR Y MOLECULAR / 7
 - La Biología Celular / 7
 - La membrana plásmática / 8
 - El sistema de endomembranas / 9
 - El citoesqueleto / 11
 - Los ribosomas / 11
 - El núcleo celular / 12
 - El ciclo celular / 13
 - Las ciclinas / 14
 - Las proteínas quinasas dependientes de ciclinas (Cdk) / 16
 - Los inhibidores de las Cdk (CDI/CKI) / 17
 - Fosfoproteínas fosfatasa / 17
 - La Biología Molecular / 18
 - Estructura del ADN / 18
 - La transmisión de la información genética / 20
 - La replicación del ADN / 20
 - La mitosis / 25
3. LA EXPRESIÓN DE LA INFORMACIÓN GENÉTICA / 27
 - La transcripción / 27
 - La traducción / 30
 - La conservación de la información genética / 34
 - Las mutaciones / 35
 - Consecuencias de las mutaciones / 36
 - Reordenamiento de la información genética / 37
 - La comunicación intercelular / 38
4. DE LA MEIOSIS AL BLASTOCISTO / 42
 - La meiosis / 42
 - Espermatogénesis / 47
 - La ovogénesis / 49

El óvulo / 50	
La fecundación / 51	
La primera división mitótica del cigoto / 51	
Resumen / 52	
5. LAS LEYES DE MENDEL / 54	
Los experimentos mendelianos / 55	
Cruzamiento monohíbrido / 56	
Análisis del cruzamiento mendeliano para el carácter color del cotiledón de las semillas / 57	
Cruzamiento mendeliano para dos caracteres / 60	
Retrocruces / 62	
Cruzamiento trihíbrido / 63	
Resumen / 64	
6. LOS CROMOSOMAS HUMANOS Y SU ESTUDIO / 65	
Cromatina nuclear / 65	
Los cromosomas / 66	
Estudio de los cromosomas humanos en células en interfase: Cromatina sexual / 67	
El cariotipo humano / 69	
Técnicas para la obtención de cromosomas / 70	
Método de coloración para análisis cromosómico común / 71	
Resumen / 74	
7. CITOGENÉTICA MOLECULAR / 75	
Técnicas de hibridación <i>in situ</i> / 75	
Métodos de hibridación <i>in situ</i> / 76	
Resumen / 79	
8. MUTACIONES QUE AFECTAN A LOS CROMOSOMAS HUMANOS / 80	
Anormalidades o defectos cromosómicos / 81	
Aberraciones cromosómicas de número / 81	
Las aneuploidías como eventos precigóticos / 82	
Las aneuploidías como eventos postcigóticos / 85	
La anafase retardada / 86	
Aberraciones cromosómicas de estructura / 86	
Inversiones y su repercusión en la gametogénesis / 92	
Las translocaciones / 92	
Gametogénesis en translocaciones / 93	
El fenotipo como expresión de aberraciones cromosómicas no balanceadas / 94	
Expresión de las aberraciones cromosómicas autosómicas no balanceadas / 95	
Anormalidades de estructuras anatómicas por defecto del desbalance genómico en la morfogénesis / 95	
Efectos en el crecimiento y desarrollo / 98	
Efectos en el sistema nervioso / 98	
Características fenotípicas de las aberraciones de cromosomas sexuales / 99	

- Resumen / 102
- 9. TRASMISIÓN DE SIMPLES MUTACIONES / 104
 - Determinación del sexo / 104
 - Herencias mendelianas en el humano / 107
 - Simbología para la confección del árbol genealógico / 107
 - Herencias dominantes, autosómica y ligada al cromosoma X / 109
 - Herencia autosómica dominante / 109
 - Herencia dominante ligada al cromosoma X / 111
 - Resumen de las herencias dominantes / 113
 - Herencias recesivas, autosómica y ligada al cromosoma X / 113
 - Herencia autosómica recesiva / 113
 - Herencia recesiva ligada al cromosoma X / 115
 - Resumen de las herencias recesivas / 116
 - Herencia ligada al cromosoma Y / 117
 - Fenómenos que dificultan el análisis de la segregación mendeliana / 117
 - Herencias influidas por el sexo y limitadas al sexo / 117
 - Penetrancia de un gen o de una mutación específica / 118
 - Expresividad de un gen o mutación específica / 118
 - Efecto pleitrópico de un gen o mutación específica / 119
 - Heterogeneidad genética / 119
 - Inactivación del cromosoma X / 119
 - Nuevas mutaciones con expresión dominante / 120
 - Efecto de letalidad de un genotipo específico / 120
 - Resumen / 121
- 10. INTERFERENCIAS BIOLÓGICAS DE LA TRANSMISIÓN DE SIMPLES MUTACIONES / 122
 - Mutaciones dinámicas / 122
 - Impronta genómica / 125
 - Disomías uniparentales / 126
 - Mosaicismos germinales / 127
 - Herencia mitocondrial / 127
 - Otras características de la transmisión de simples mutaciones y de su expresión / 129
 - Herencia digénica / 129
 - Pérdida de heterocigocidad / 129
 - Resumen / 130
- 11. MUTACIONES MONOGÉNICAS QUE AFECTAN A DIFERENTES CLASES DE PROTEÍNAS / 131
 - Clasificación de las proteínas según su patrón de expresión / 131
 - Defectos de proteínas enzimáticas / 132
 - Proteínas de transporte y almacenamiento / 136
 - Proteínas estructurales de células y de órganos / 136
 - Proteínas involucradas en la homeostasis / 137
 - Proteínas que se expresan durante el desarrollo / 137

- Proteínas involucradas en la proliferación y diferenciación celular / 138
- Proteínas que actúan en el metabolismo intercelular y la comunicación entre las células / 138
- Resumen / 140
- 12. MÉTODOS Y APLICACIONES DE ADN RECOMBINANTE / 141
 - Clonación del ADN / 141
 - Clonación *in vivo* / 142
 - Enzimas de restricción y ligasas. Su papel en la clonación / 142
 - Vector / 143
 - Transformación del organismo huésped y obtención del ADN específico / 145
 - Métodos de análisis molecular / 146
 - Reacción en cadena de la polimerasa (PCR) / 147
 - Método de *Southern* (*Southern Blotting*) / 149
 - Northern Blotting* y *Western Blotting* / 150
 - Estudios de marcadores moleculares por ligamiento / 151
 - Polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción / 151
 - Secuenciación de ADN / 152
 - Resumen / 153
- 13. LIGAMIENTO Y RECOMBINACIÓN / 154
 - Ligamiento. Concepto y clasificación / 154
 - Cálculo de la frecuencia de recombinación y fase de posición entre genes ligados / 160
 - Localización de genes ligados / 164
 - Factores que pueden afectar el entrecruzamiento en animales y plantas / 167
 - Análisis de ligamiento en el hombre / 167
 - Construcción de mapas físicos / 168
 - Mapas genéticos / 175
 - Mapas genéticos por técnicas de Biología Molecular / 181
 - Resumen / 183
- 14. MARCADORES GENÉTICOS / 184
 - Marcadores genéticos / 184
 - Sistemas de grupos sanguíneos como marcadores genéticos / 184
 - Vías de síntesis del sistema ABO / 186
 - Sistema Rh / 188
 - Sistema MN / 188
 - Genética del sistema de histocompatibilidad mayor (MHC) / 189
 - Polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción del ADN (RFLP) / 191
 - Resumen / 192
- 15. LOS GENES EN LAS POBLACIONES HUMANAS / 193
 - La genética poblacional / 194
 - Ley de Hardy - Weinberg / 194
 - Determinación de frecuencias fenotípicas, genotípicas y génicas entre dos alelos con dominancia completa / 196

- Determinación de frecuencias fenotípicas, genotípicas y génicas entre dos alelos codominantes / 198
- Determinación de frecuencias fenotípicas, genotípicas y génicas entre alelos múltiples / 199
- Frecuencias de genes y genotipos de genes ligados al cromosoma X / 201
- Factores que pueden alterar el equilibrio de Hardy - Weinberg en una población / 202
 - Matrimonios no al azar / 202
 - Mutaciones / 203
 - Selección contra mutaciones dominantes / 204
 - Selección contra mutaciones recesivas / 204
 - Selección contra mutaciones ligadas al cromosoma X / 204
 - Ventajas selectivas de heterocigóticos / 205
- Resumen / 206
- 16. HERENCIA MULTIFACTORIAL / 208
 - Frecuencias de genotipos y fenotipos para rasgos discontinuos / 209
 - Frecuencias de genotipos y fenotipos para rasgos continuos / 211
 - Herencia multifactorial / 213
 - Heredabilidad / 214
 - Modelo de predisposición genética / 216
 - Defectos congénitos de herencia multifactorial / 217
 - Herencia multifactorial de enfermedades comunes / 218
 - Susceptibilidad genética / 219
 - Riesgos de susceptibilidad genética / 220
 - Demostración de la existencia de un componente genético en la expresión de una enfermedad común / 221
 - Métodos para demostrar heterogeneidad genética en la herencia multifactorial / 223
 - Características comunes a todo rasgo en el que se sospeche herencia multifactorial / 224
 - Resumen / 225
- 17. DEFECTOS CONGÉNITOS DE ORIGEN GENÉTICO Y AMBIENTAL / 226
 - Tipos de defectos congénitos / 227
 - Defectos congénitos y morfogénesis / 228
 - Mecanismos moleculares y celulares del desarrollo embrionario / 229
 - Eventos moleculares / 230
 - Eventos celulares / 232
 - Inducción embrionaria / 235
 - Control genético del desarrollo / 235
 - Genes de segmentación / 236
 - Genes homeóticos / 237
 - Cajas pareadas (PAX) / 237
 - Genes con cajas HMG (Grupo de Alta Movilidad o High Motility Group) / 238
 - Genes T / 238
 - Factores de transmisión en dedos de zinc / 238

Genes de transducción de señales / 239	
Receptores de factores de crecimiento fibroblástico / 239	
Desarrollo embrionario de las extremidades / 239	
Aspectos esquemáticos generales para el estudio del desarrollo del esqueleto / 240	
Embriología descriptiva de las extremidades / 241	
Origen embrionario de los tejidos y estructuras componentes de las extremidades / 242	
Bases moleculares del patrón de formación del esqueleto apendicular / 242	
Etiología ambiental de defectos congénitos / 244	
Agentes teratógenos exógenos / 245	
Susceptibilidad genética al efecto de teratógenos / 247	
Condiciones endocrinometabólicas maternas anormales / 247	
Defectos congénitos de las extremidades / 248	
Defectos congénitos debido a fuerzas mecánicas / 249	
Defectos congénitos debido a disrupciones / 249	
Resumen / 250	
18. PREVENCIÓN DE LAS ENFERMEDADES GENÉTICAS Y ASESORAMIENTO GENÉTICO / 251	
Servicios de genética / 251	
Servicios asistenciales - preventivos de base individual - familiar / 251	
Programas de prevención con base poblacional / 253	
Asesoramiento genético / 256	
Evolución del concepto de asesoramiento genético / 256	
Modelo médico - preventivo / 257	
Modelo basado en la toma de decisiones (años 60) / 258	
Modelo psicoterapéutico / 258	
Definición de asesoramiento genético / 259	
Objetivos del asesoramiento genético / 260	
Principales razones por las que se solicita asesoramiento genético / 261	
Principios del asesoramiento genético / 261	
Componentes básicos del asesoramiento genético / 261	
Estimación del riesgo / 263	
Clasificación del riesgo genético / 265	
Comunicación / 271	
Soporte o basamento del asesoramiento genético / 272	
Métodos de acceso al feto / 273	
Aspectos prácticos del asesoramiento genético / 277	
Aspectos psicológicos del asesoramiento genético / 280	
Aspectos éticos del asesoramiento genético y de la genética médica / 281	
19. ANEMIA DE CÉLULAS FALCIFORMES: UN PROGRAMA DE NIVEL PRIMARIO DE ATENCIÓN / 284	
Anemia A Hematías falciformes / 284	
Resumen / 287	
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS / 288	