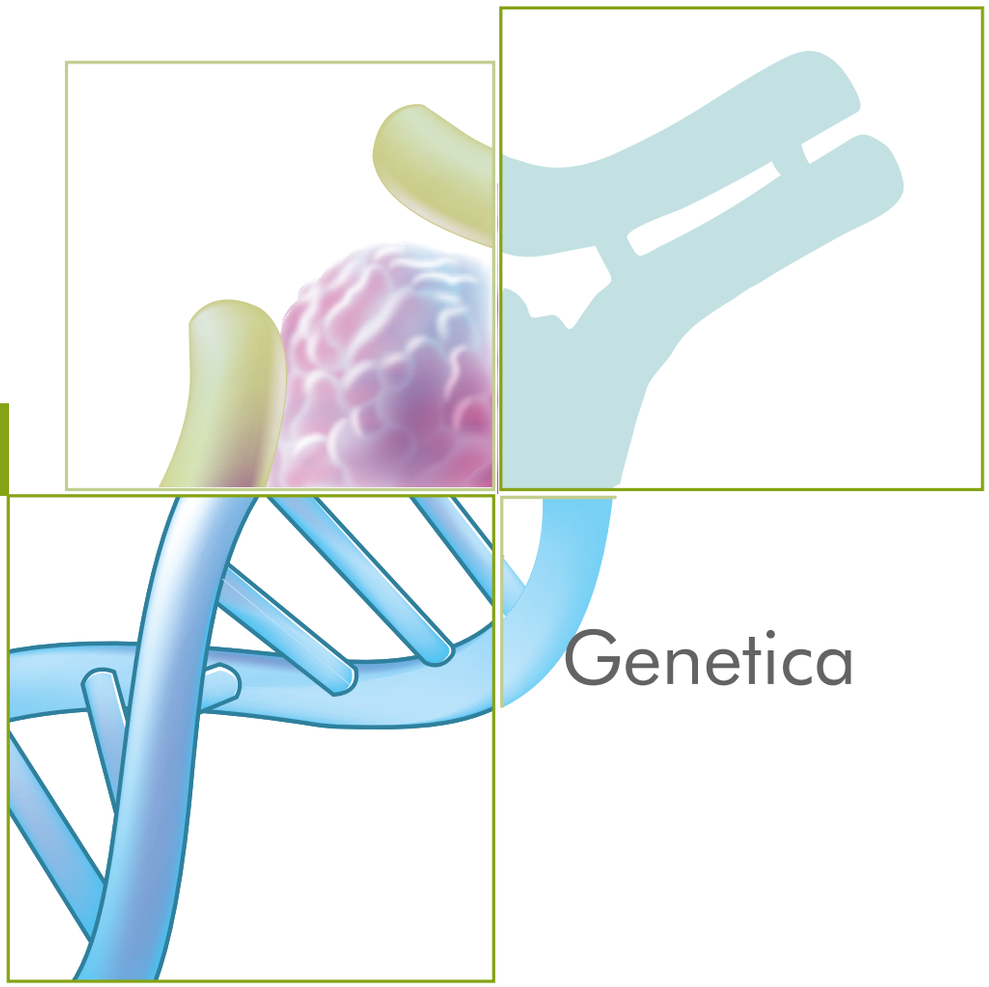


Genetica

11.ª edición

Manual CTO
de Medicina y Cirugía

Grupo CTO
Editorial

Para más contenido ir a “ www.BMpdf.com ”

Para más contenido ir a “ www.BMpdf.com ”



Genética

11.ª edición

Manual CTO de Medicina y Cirugía

Autora

Sara Calleja Antolín

Directores de la obra

Juan José Ríos Blanco

Luis Cabeza Osorio

Grupo CTO Editorial

Para más contenido ir a " www.BMpdf.com "

NOTA

La medicina es una ciencia sometida a un cambio constante. A medida que la investigación y la experiencia clínica amplían nuestros conocimientos, son necesarios cambios en los tratamientos y la farmacoterapia. Los editores de esta obra han contrastado sus resultados con fuentes consideradas de confianza, en un esfuerzo por proporcionar información completa y general, de acuerdo con los criterios aceptados en el momento de la publicación. Sin embargo, debido a la posibilidad de que existan errores humanos o se produzcan cambios en las ciencias médicas, ni los editores ni cualquier otra fuente implicada en la preparación o la publicación de esta obra garantizan que la información contenida en la misma sea exacta y completa en todos los aspectos, ni son responsables de los errores u omisiones ni de los resultados derivados del empleo de dicha información. Por ello, se recomienda a los lectores que contrasten dicha información con otras fuentes. Por ejemplo, y en particular, se aconseja revisar el prospecto informativo que acompaña a cada medicamento que deseen administrar, para asegurarse de que la información contenida en este libro es correcta y de que no se han producido modificaciones en la dosis recomendada o en las contraindicaciones para la administración. Esta recomendación resulta de particular importancia en relación con fármacos nuevos o de uso poco frecuente. Los lectores también deben consultar a su propio laboratorio para conocer los valores normales.

No está permitida la reproducción total o parcial de este libro, su tratamiento informático, la transmisión de ningún otro formato o por cualquier medio, ya sea electrónico, mecánico, por fotocopia, por registro y otros medios, sin el permiso previo de los titulares del *copyright*.

© CTO EDITORIAL, S.L. 2019

Diseño y maquetación: CTO Editorial

C/ Albarracín, 34; 28037 Madrid
Tfno.: (0034) 91 782 43 30 - Fax: (0034) 91 782 43 43
E-mail: ctoeditorial@ctoeditorial.com
Página Web: www.grupocto.es

ISBN obra completa: 978-84-17861-76-6
ISBN Genética: 978-84-17861-60-5
Depósito legal: M-23234-2019

Para más contenido ir a " www.BMpdf.com "



Genética

11.ª edición

Manual CTO
de Medicina y Cirugía

Grupo CTO
Editorial

Para más contenido ir a " www.BMpdf.com "

Índice

01. Introducción a la genética **1**

1.1. La célula 1
1.2. Ácidos nucleicos 4

02. Regulación y expresión de los genes **5**

2.1. Factores que afectan a la transcripción 5
2.2. Regulación postranscripcional (ARNm) 5
2.3. Traducción 5

03. Herencia y enfermedad **7**

3.1. Herencia autosómica 7
3.2. Herencia ligada al sexo 8
3.3. Herencia autosómica influida por el sexo 8
3.4. Herencia mitocondrial 8
3.5. Anomalías cromosómicas 8

04. Mecanismos mutacionales **12**

05. Tecnología genética **13**

5.1. Citogenética 13
5.2. Biología molecular 13

06. Genética del cáncer **15**

6.1. El cáncer como enfermedad genética 15
6.2. Características de las células de los tumores malignos 15
6.3. Oncogenes y transformación celular 16
6.4. Herencia del cáncer 16

07. Glosario **18**

Bibliografía **20**

Para más contenido ir a " www.BMpdf.com "

Para más contenido ir a “ www.BMpdf.com ”

Para más contenido ir a “ www.BMpdf.com ”



Introducción a la genética

ORIENTACIÓN MIR

Las preguntas de genética en el MIR suelen basarse en conceptos básicos y en problemas de probabilidades. En este tema se tratan conceptos que se deben manejar y que, sin duda, han sido estudiados en las diversas etapas de formación académica, incluso mucho antes de afrontar la universidad. Por eso, hay que dedicarle una lectura comprensiva.

La genética surge como la ciencia que estudia la herencia y la expresión de los caracteres hereditarios. Desde ese concepto clásico, culminado con los experimentos de Mendel, hasta nuestros días, los conocimientos de la genética se han extendido a todos los campos de la biología y, por supuesto también, a la medicina. En este Manual se pretende, de una manera concisa y con claro carácter práctico, facilitar el acceso a los conceptos básicos de la asignatura.

1.1. La célula

La célula define a la unidad básica morfológica y funcional de vida. En función de la manera en que organiza su material genético, se divide en dos tipos fundamentales: célula eucariota y célula procariota.

La **célula eucariota** se caracteriza por tener una estructura llamada núcleo, delimitada por una membrana (membrana nuclear) que contiene el material genético en forma de ADN asociado a diversas proteínas formando la cromatina, que durante los procesos de división celular se condensa dando lugar a los cromosomas.

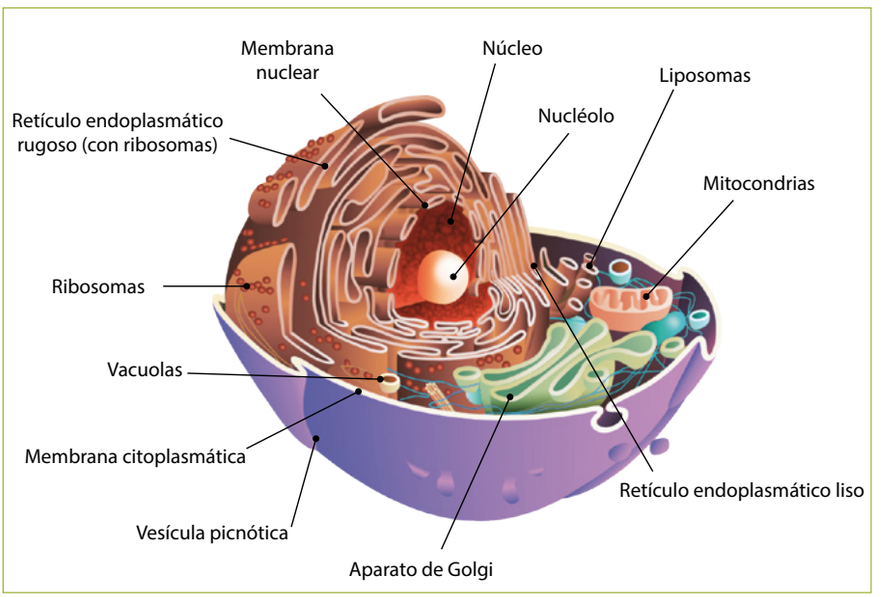


Figura 1. Componentes de la célula eucariota

Los tipos de cromosomas según la situación del centrómero son:

- **Metacéntricos,** central.
- **Submetacéntricos,** ligeramente desplazado del centro.
- **Acrocéntricos,** cercano a uno de los extremos del cromosoma (los brazos son desiguales).
- **Telocéntricos,** en un extremo cromosómico.

La célula procariota no tiene núcleo. El ADN se almacena como una molécula circular.

Estructura de la célula eucariota

- **Membrana plasmática (Figura 1).** Delimita a la célula. Fundamentalmente es una bicapa lipídica, en la que aparecen múltiples moléculas insertadas (proteínas, glicolípidos, entre otras), que permiten a la célula relacionarse con el medio externo.
- **Citoplasma.** Es el medio coloidal que se encuentra entre la membrana plasmática y la membrana nuclear. Contiene unas estructuras membranosas llamadas orgánulos y el citoesqueleto, compuesto por diversas estructuras (actina y tubulina, fundamentalmente), implicadas en la forma y movilidad de los componentes celulares.
- **Retículo endoplasmático liso (REL).** Se sintetizan ácidos grasos y moléculas fosfolipídicas.
- **Retículo endoplasmático rugoso (RER).** Contiene los ribosomas en los que se produce el proceso de la traducción (síntesis de proteínas desde el ARN mensajero).
- **Mitocondrias.** Son las fábricas de energía de la célula, en ellas tienen lugar los procesos oxidativos de la respiración celular. Contienen su propio ADN, de características similares al de las células procariotas **(MIR 09-10, 218).**

Procesos de división de la célula eucariota

Todas las células somáticas de un individuo contienen el mismo número de cromosomas.

En la especie humana los cromosomas están duplicados, por ello somos individuos diploides (2n) **(Figura 2** y **Figura 3).** Los cromosomas de cada par se denominan homólogos y contienen los mismos genes, pero difiriendo su procedencia (materna o paterna). Cada cromosoma visualizado en metafase contiene dos cromátidas exactas, llamadas cromátidas hermanas (ambas del mismo origen). Es importante nombrar a la pareja de cromosomas sexuales, que en el caso de los individuos masculinos no son homólogos (XY).

A. Mitosis

Es el proceso de división celular por el que, a partir de una célula 2n, se originan dos idénticas (cada una de ellas 2n). Requiere la duplicación

Para más contenido ir a " www.BMpdf.com "

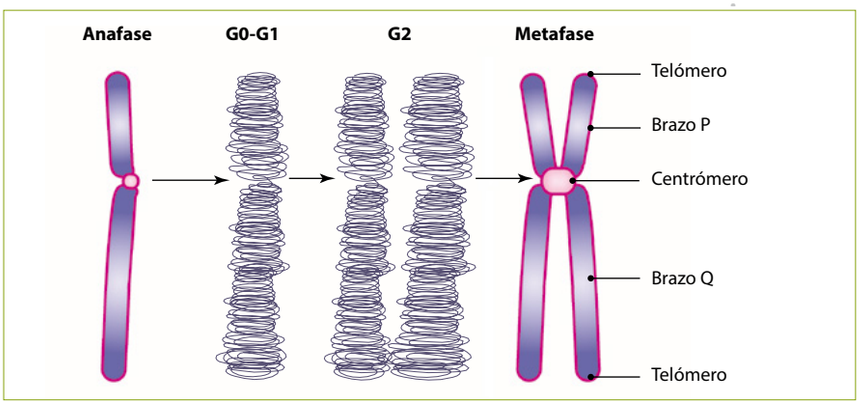


Figura 2. Cromosoma en distintos momentos del ciclo celular

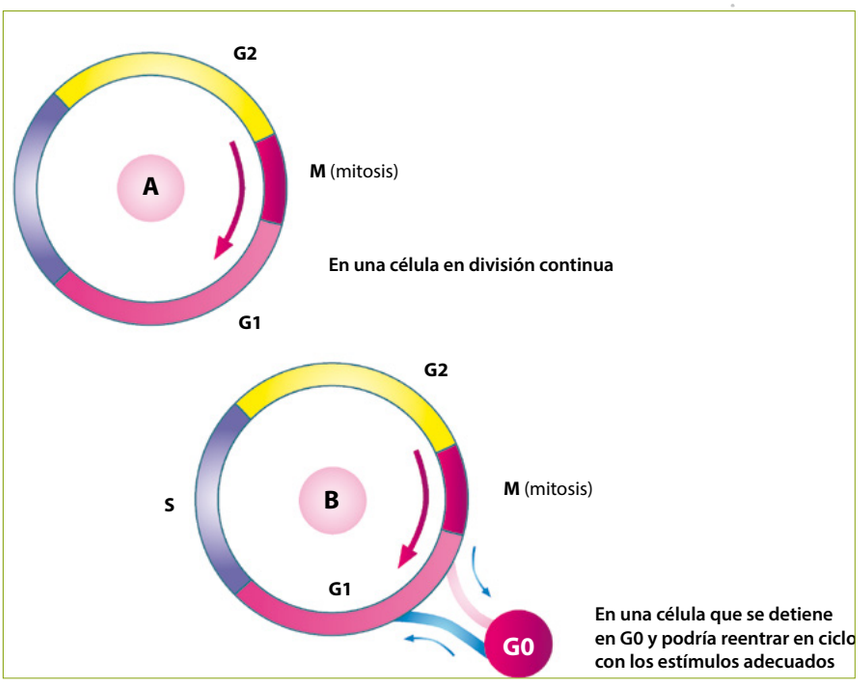


Figura 3. Fase del ciclo celular

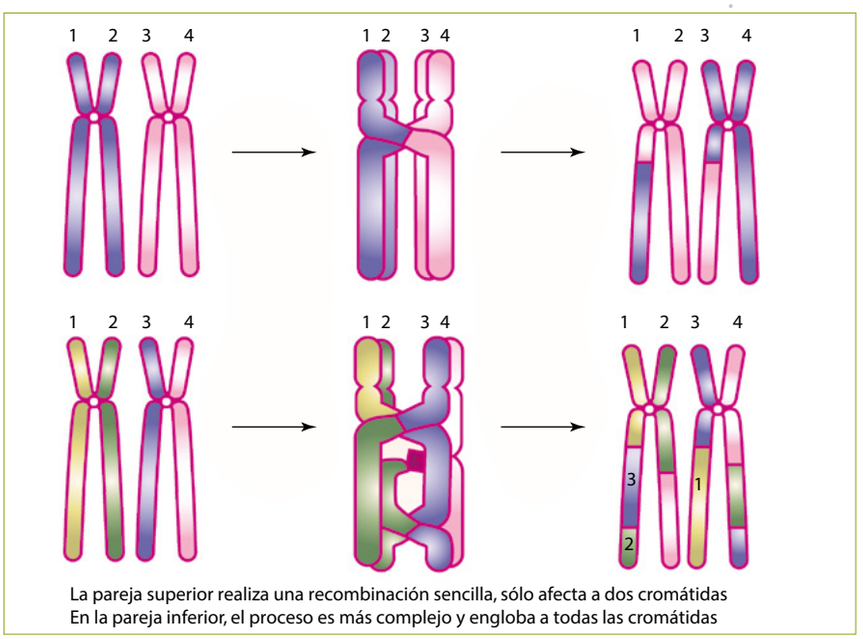


Figura 5. Posibles ejemplos del proceso de recombinación genéticar

previa del ADN (fase S del ciclo celular) y la división en dos núcleos y, por tanto, dos células (cariocinesis y citocinesis). Las fases de la mitosis son **(Figura 4):**

- **Profase.** Migración de los centríolos (polarización de la célula), formación del huso mitótico, desaparición de la membrana nuclear y condensación de la cromatina formando los cromosomas.
- **Prometafase.** Desplazamiento de los cromosomas.
- **Metafase.** Máxima visualización de los cromosomas en la placa metafásica.
- **Anafase.** Separación de cromátidas hermanas y migración hacia los polos celulares.
- **Telofase.** División del citoplasma (citocinesis) y formación de dos células independientes.

B. Meiosis

Obtención de cuatro células haploides (n) a partir de una diploide (2n). Es el proceso fundamental para la formación de los gametos o células de la reproducción sexual. Fases de la meiosis:

- **Primera división meiótica (Figura 5):**
  - **Profase I:**
    - › *Leptoteno.* Condensación de cromatina, formación de cromosomas.
    - › *Zigoteno.* Búsqueda del cromosoma homólogo y formación del complejo sinaptinémico.
    - › *Paquiteno.* Sinapsis entre cromosomas homólogos y recombinación genética entre cromátidas homólogas.
    - › *Diploteno.* Visualización de las zonas de sobrecruzamiento o quiasmas entre las cromátidas homólogas.
    - › *Diacinesis.* Desaparición de la membrana nuclear y separación de los cromosomas que permanecen unidos por los quiasmas.
  - **Metafase I.** Máxima visualización de los cromosomas en la placa metafásica.
  - **Anafase I.** Disyunción o separación de los cromosomas (uno a cada polo celular). Los errores en esta fase dan lugar a las aneuploidías.
  - **Telofase I.** Formación de membrana nuclear y separación celular.
- **Segunda división meiótica.** Consta de profase II, metafase II, anafase II y telofase II, y es fundamental para la separación de cada cromátida en una célula que será, por tanto, haploide.

Finalmente, se debe señalar que existen diferencias fundamentales entre la meiosis de los gametos masculinos (espermatogénesis) y la de los gametos femeninos (oogénesis), es decir, en la oogénesis las dos células formadas tras la primera división meiótica no reciben la misma cantidad de citoplasma, por lo que es la mayor el oocito secundario y la menor el primer corpúsculo polar; en la mujer la meiosis se interrumpe en la profase I, no reiniciándose hasta el momento de la ovulación y finalizando sólo tras la fecundación.

Para más contenido ir a " www.BMpdf.com "

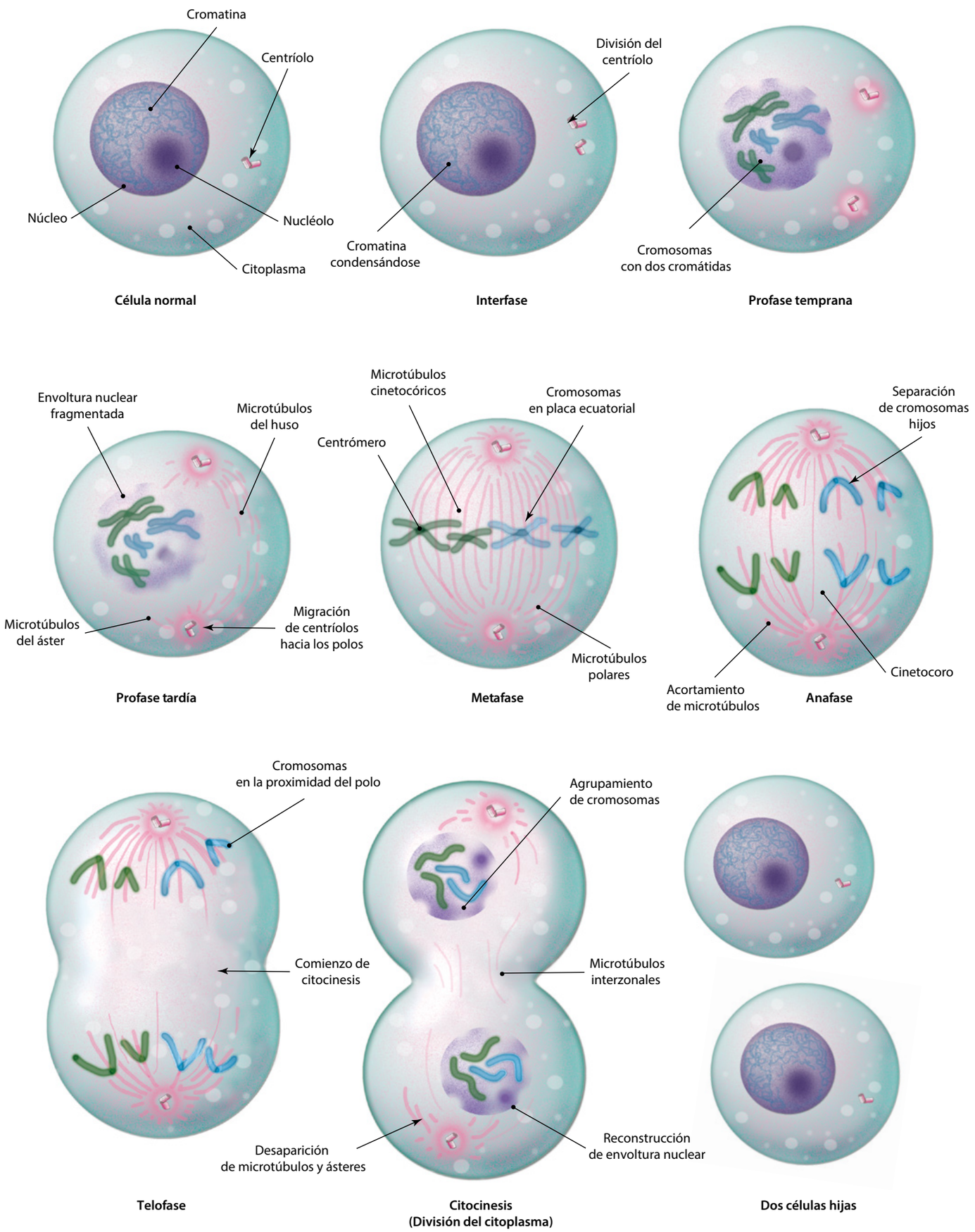


Figura 4. Distintas fases de la mitosis

Para más contenido ir a " www.BMpdf.com "

1.2. Ácidos nucleicos

Los ácidos nucleicos son polímeros formados por la unión de su estructura fundamental, el nucleótido, mediante enlaces de tipo fosfodiéster.

Los diferentes tipos de nucleótidos, así como la estructura, estabilidad y organización, generan diferentes tipos de ácidos nucleicos. Los nucleótidos están formados por una pentosa (azúcar), una base nitrogenada y un grupo fosfato.

Según la pentosa se define:
- **2-desoxirribosa:** ADN (ácido desoxirribonucleico).
- **Ribosa:** ARN (ácido ribonucleico).

Según la base nitrogenada se diferencian:
- **Purinas:** guanina (G) y adenina (A), comunes para ADN y ARN.
- **Pirimidinas:** uracilo (U), exclusivo para ARN; timina (T), exclusivo del ADN, y citosina (C) común a ADN y ARN.

ADN

Los conceptos clave sobre la estructura del ADN son:
- Doble cadena.
- Complementariedad de bases (A-T, G-C).
- Estabilidad, constituye la forma de almacenar y transmitir la información genética.

ARN

En cuanto a las claves del ARN:
- Mayoritariamente se encuentra en forma de cadena sencilla.
- Existen tres formas principales, ARN mensajero (ARNm), ribosomal (ARNr) y de transferencia (ARNt).
- Inestable, de vida media corta, está implicado en los procesos de expresión y regulación de los genes.

Recuerda

El ADN es estable y transmite y almacena la información genética.
El ARN es una molécula implicada en los procesos de expresión de los genes.

Preguntas MIR MIR 09-10, 218

Ideas Clave

✓ Diferencias entre célula eucariota (núcleo y ribosomas 80S) y procariota (sin núcleo y con ribosomas 70S).

✓ Discriminación básica entre mitosis (generación de dos células 2n a partir de una célula 2n) y meiosis (generación de 4 células n a partir de una célula 2n).

✓ Características de las moléculas de ADN y ARN.

Para más contenido ir a “ www.BMpdf.com ”



Regulación y expresión de los genes

ORIENTACIÓN MIR

En este tema se incide en términos básicos específicos de los procesos de expresión de los genes. Se deben leer y asimilar estos conceptos, pues se darán por obvios y conocidos en muchas de las preguntas.

Todas las células somáticas de nuestro organismo contienen la misma información genética (genotipo); sin embargo, el conjunto de los genes que expresan (fenotipo) es diferente entre ellas, dando lugar a células de extirpes y funciones totalmente distintas. Incluso una misma célula puede expresar genes diferentes en función de múltiples factores; un ejemplo clásico son los linfocitos T que, en función de su estado de activación y de las vías por las que se han activado, expresarán genes distintos (activación de la expresión del gen), que posteriormente pueden volver a no expresar (represión).

Básicamente, el paso de la información genética a su producto proteico se resume en dos conceptos clave:

- **Transcripción**. Paso de ADN a ARNm (sucede en el núcleo).
- **Traducción.** Paso de ARNm a proteína (sucede en el citoplasma a nivel del RER).

2.1. Factores que afectan a la transcripción

- **Organización del ADN.** La cromatina debe estar descondensada para poder ser transcrita.
- **Metilación de ADN.** Ocurre en los dobletes CG ("islas" CG); a mayor metilación, menor expresión.
- **Regiones de los genes.** Los genes contienen tres tipos de regiones que intervienen en su transcripción **(Figura 1):**
  - *Promotor.* Sobre su secuencia se unen la ARN-polimerasa y los factores de transcripción, contienen secuencias típicas (TATA, CAAT y GC). Inician la transcripción basal.
  - *Intensificador.* Al que se unen proteínas denominadas factores de transcripción y otras proteínas reguladoras. Controlan la tasa de transcripción.
  - *Silenciador.* Reprimen la transcripción.

2.2. Regulación postranscripcional (ARNm)

En la transcripción se ha formado el ARNm, por la acción de la ARN polimerasa II a partir de una cadena molde de ADN. Este ARNm sólo contiene la información correspondiente a los exones del gen, no siendo transcrita la secuencia de los intrones (véanse las definiciones en el Capítulo 7. *Glosario).* Una vez formado el transcrito (ARNm), diversos factores pueden modificar la expresión.

- ***Splicing* alternativo.** Un mismo gen (ADN) puede generar diferentes ARNm omitiendo unos u otros exones. Para algunos genes este fenómeno es fisiológico, mientras que en otros casos se produce por mutaciones en las secuencias adyacentes a los límites entre exón e intrón, confundiendo a la maquinaria de corte *(splicing),* que reconoce dónde comienza y termina el exón.
- **Vida media del ARNm.** Viene condicionada por su secuencia, por el nivel de traducción y por unas moléculas de ARN denominadas ARN corto de interferencia (ARNsi).

Recuerda

Los principales mecanismos de regulación de la expresión de los genes suceden a nivel pretranscripcional, transcripcional y postranscripcional.

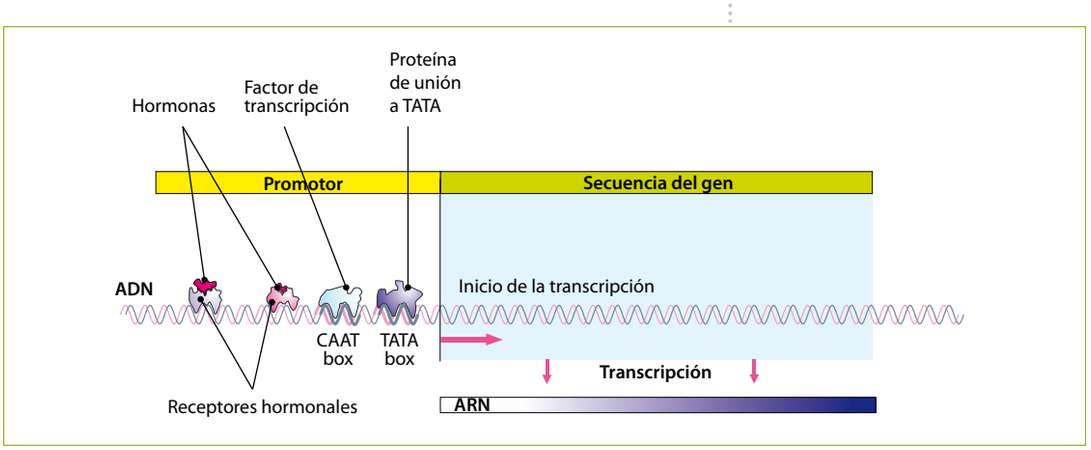


Figura 1. Promotor de un gen

2.3. Traducción

Es el proceso por el que, a partir de una molécula de ARNm, se sintetiza una proteína **(Figura 2).** Tiene lugar en los ribosomas del RER. El ribosoma de las células eucariotas está formado por dos subunidades (una 60S y otra 40S).

Se denomina código genético a la lectura de la secuencia de nucleótidos del ARNm, lectura que se realiza siempre siguiendo unas mismas reglas y que cumple estas características básicas:

Para más contenido ir a " www.BMpdf.com "

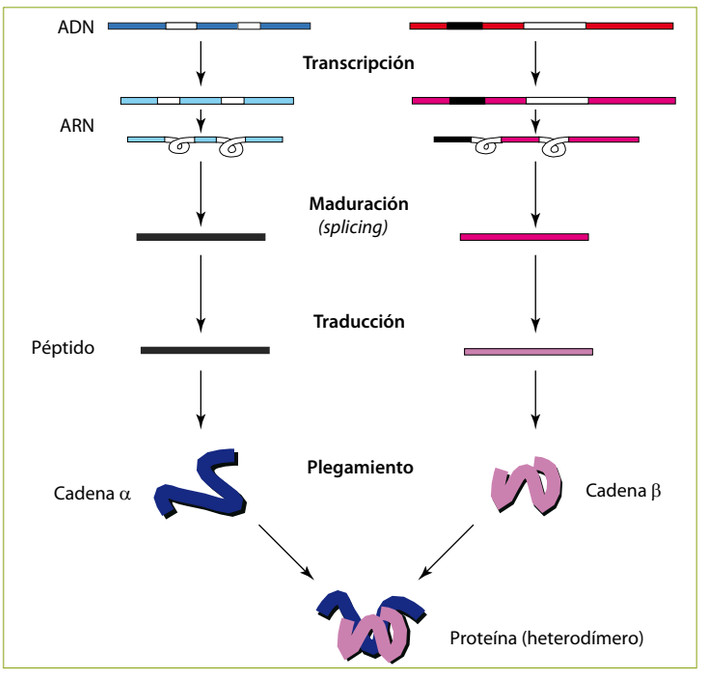


Figura 2. Síntesis de una proteína compuesta por dos péptidos codificados por genes distintos (heterodímero)

- Es **universal,** para virus, procariotas y eucariotas.
- Se organiza en **codones** o tripletes, cada tres nucleótidos se escribe la secuencia necesaria para codificar un aminoácido (aa).
- Las combinaciones de los cuatro nucleótidos que existen organizados en distintas combinaciones de tripletes ($4^3 = 64$) es superior al número de aminoácidos que existen (20). De este modo, cada aminoácido puede ser codificado por más de un triplete, ésto se denomina código degenerado.
- Cada triplete sólo codifica un aminoácido; por ello, el código no tiene ambigüedades.
- Existen codones que señalizan el comienzo y el final de la traducción.

El transporte de los aminoácidos hacia el ribosoma y su unión en un orden determinado establecido por la secuencia del ARNm se produce gracias a la molécula del ARNt. Esta molécula contiene un triplete de nucleótidos denominado anticodón, que es complementario a los codones del código genético y su aa correspondiente. El ARNt se une al ARNm en función de la complementariedad de las bases del anticodón/codón.

Preguntas MIR ✓ **No hay preguntas MIR representativas.**

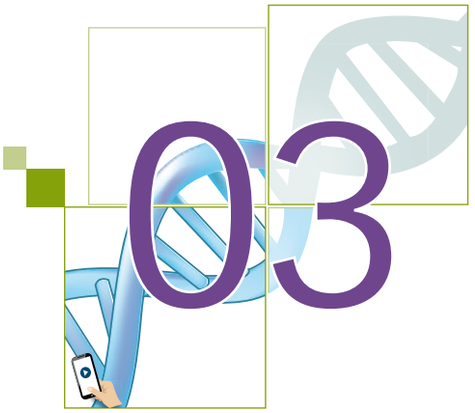
Ideas Clave

✓ La secuencia de los genes eucariotas contiene segmentos codificantes (exones) intercalados con segmentos no codificantes (intrones). Los genes procariotas no contienen intrones.

✓ Los genes (ADN) contienen secuencias promotoras e intensificadoras, que regulan su expresión.

✓ El ADN se transcribe a ARN primario (copia del gen) y debe ser procesado para eliminar los intrones *(splicing)* y obtener el ARNm (mensajero), que será traducido a péptido en los ribosomas.

Para más contenido ir a " www.BMpdf.com "



03

ORIENTACIÓN MIR

Este tema es fundamental en el marco de las preguntas de genética en el MIR. En él se concentran más del 80% de las preguntas de genética. Hay que prestar atención y comprender los tipos de herencia, las correlaciones fenotipo/genotipo y las consecuentes probabilidades de transmisión.

La herencia es la transmisión de unas determinadas características entre individuos de una generación a otra. Este capítulo se centrará en los mecanismos básicos de la herencia implicados en las enfermedades genéticas humanas. Se debe recordar que los individuos de la especie humana son diploides; es decir, que para cada gen han heredado dos copias o alelos, uno de procedencia paterna y otro de procedencia materna. Se va a utilizar la siguiente nomenclatura: 'A' (alelo "enfermo") y 'a' (alelo "sano").

Ejemplos de enfermedades con cada tipo de herencia se muestran en las tablas de este capítulo.

3.1. Herencia autosómica

Es la herencia que se transmite en genes que se encuentran en los autosomas o cromosomas no sexuales.

Autosómica dominante

Para que se transmita la enfermedad, sólo se requiere un alelo enfermo. Para estas enfermedades existirán dos genotipos y dos fenotipos básicos:

- **Aa o aA:** enfermo.
- **aa:** sano.

La mayoría de las enfermedades dominantes suelen mostrar dos características que no aparecen en síndromes recesivos: edad tardía de aparición y expresión clínica variable. Esta última característica se establece en función de la penetrancia y expresividad del gen afectado. Se conocen más de 1.500 enfermedades que siguen esta herencia **(Tabla 1).** La más frecuente es la hipercolesterolemia familiar.

Recuerda

La enfermedad con herencia autosómica dominante más frecuente en nuestro medio es la hipercolesterolemia familiar.

Patrón hereditario. Los alelos dominantes (patológicos o no) siguen un patrón característico **(MIR 13-14, 58; MIR 11-12, 221-DM):**

- Transmisión vertical. Todo individuo afectado tiene un progenitor afectado. No hay portadores sanos (aunque sí modificaciones de la expresión).
- Afecta a ambos sexos por igual, el individuo sano es genotípicamente homocigoto recesivo.
- Un enfermo tendrá un 50% de hijos afectados y un 50% de hijos sanos.
- Los hijos sanos de un afectado sólo tendrán hijos sanos.
- Cierta proporción de afectados se debe a una mutación *de novo* o espontánea, en la que el gen sano pasa a defectuoso, éste con patrón de herencia dominante.

Se debe tener en cuenta que algunas de las enfermedades con herencia autosómica dominante no se manifiestan hasta la edad adulta, por lo que pueden ser aparentemente sanos fenotípicamente progenitores de hijos enfermos, ya que en algunas de ellas se produce, además, el fenómeno de anticipación, debido a que su mecanismo mutacional es la expansión de tripletes (véase el Capítulo 4, *Mecanismos mutacionales*) **(MIR 12-13, 211).**

- Corea de Huntington
- Distrofia miotónica **(MIR 17-18, 53-NR)**
- Enfermedad de Alzheimer
- Esclerosis tuberosa
- Esferocitosis hereditaria
- Hipercolesterolemia familiar
- Neurofibromatosis tipo 1 y tipo 2
- Osteogénesis imperfecta
- Otosclerosis
- Poliposis colónica familiar
- Poliquistosis renal del adulto
- Síndrome de Marfan
- Ataxia espinocerebelosa 1 y 2 (SCA 1 y 2 **[MIR 13-14, 58]**)

Tabla 1. Enfermedades con herencia autosómica dominante

Autosómica recesiva **(MIR 14-15, 215)**

Un individuo sólo puede ser enfermo si ha heredado dos alelos enfermos. Los genotipos/fenotipos posibles son:

- **aa:** sano.
- **aA o Aa:** sano portador.
- **AA:** enfermo.

Los varones y las mujeres tienen la misma probabilidad de padecer y transmitir la enfermedad **(MIR 10-11, 199).**

Patrón de herencia:

- Transmisión horizontal, en la que padres sanos pueden tener hijos enfermos.
- Un progenitor enfermo tiene hijos sanos, a no ser que el otro progenitor también sea portador y/o enfermo.
- Se pueden producir los siguientes casos:
- Los dos progenitores enfermos: todos los hijos enfermos.
- Un progenitor enfermo y otro portador: 50% de los hijos enfermos y 50% portadores.
- Ambos progenitores son portadores: el 25% de los hijos serán enfermos, otro 25% serán sanos y el 50% restante portadores **(MIR 18-19, 49, MIR 18-19, 51; MIR 17-18, 52; MIR 15-16, 45; MIR 13-14, 36).**
- Sólo un progenitor portador: 50% de los hijos portadores y 50% sanos.

Para más contenido ir a " www.BMpdf.com "

La **consanguinidad** favorece la reunión en un individuo de genes recesivos poco frecuentes, de tal forma que en poblaciones endogámicas son más habituales las enfermedades de base genética transmitidas con herencia recesiva.

La **ventaja selectiva del heterocigoto** hace que a veces aparezca cierta enfermedad en mayor porcentaje de lo esperado. Un ejemplo se muestra en los individuos heterocigotos para el gen de la anemia falciforme, más resistente al paludismo que los homocigotos sanos (con dos copias no alteradas del gen de la anemia falciforme).

La enfermedad monogénica autosómica recesiva más frecuente es la anemia drepanocítica **(Tabla 2).**

• Déficit de α1-antitripsina • Enfermedad de Tay-Sachs • Enfermedad de Wilson • Fibrosis quística • Hemocromatosis	• Poliquistosis renal infantil • Talasemia α • Talasemia β • Xeroderma pigmentosum • Anemia drepanocítica

Tabla 2. Enfermedades con herencia autosómica recesiva

Recuerda

La enfermedad monogénica autosómica recesiva más frecuente es la anemia drepanocítica con diferentes frecuencias genéticas geográficas.

3.2. Herencia ligada al sexo

Es la herencia que se transmite en genes que se localizan en los cromosomas sexuales (X o Y).

Herencia ligada al cromosoma X

Existe herencia ligada al cromosoma X dominante y recesiva. Como los individuos masculinos sólo portan un cromosoma X (XY), en el caso de heredar el alelo enfermo, siempre serán fenotípicamente enfermos.

- **X recesiva.** Todas las hijas de un varón enfermo serán portadoras sanas **(MIR 17-18, 54; MIR 12-13, 209; MIR 11-12, 220).** No se transmite nunca de padre enfermo a hijo varón enfermo (ya que el padre sólo transmite su cromosoma Y a los hijos varones).
- **X dominante.** Pueden existir mujeres afectadas, aunque la gravedad de la afectación suele ser menor que en los varones afectados. Esto se explica debido al fenómeno de Lyon o inactivación de un cromosoma X en las mujeres. En cada célula XX uno de los dos cromosomas X está inactivado, esta inactivación es independiente para cada célula y clásicamente se ha definido como aleatoria.

Actualmente, los conceptos de herencia ligada al cromosoma X recesiva y dominante son muy discutidos, decantándose la mayoría de los autores por los términos de herencia ligada al cromosoma X con expresividad variable y penetrancia incompleta.

Herencia ligada al cromosoma Y

Sólo se pueden transmitir de varón a varón. En el cromosoma Y se encuentran genes determinantes para una correcta definición del sexo fenotípico (gen SRY, relacionado con síndrome del testículo femineizante) y para el desarrollo de la espermiogénesis.

3.3. Herencia autosómica influida por el sexo

Muchas enfermedades, cuyos loci se sitúan en autosomas, se expresan en ambos sexos, pero con frecuencias distintas: la hemocromatosis es una enfermedad autosómica recesiva que tiene una incidencia 10 veces inferior en mujeres. Se piensa que este hecho se debe a factores ajenos a la enfermedad, como la pérdida de hierro menstrual o la ingesta de hierro más reducida en mujeres.

Otro ejemplo es la calvicie; los heterocigotos para un par de alelos autosómicos son calvos si son varones, y tienen pelo normal si son mujeres. Por tanto, el gen responsable del fenotipo de la calvicie se manifiesta como dominante en los hombres y recesivo en las mujeres.

3.4. Herencia mitocondrial

Como se expuso en el primer capítulo, las mitocondrias son unas estructuras membranosas contenidas en el citoplasma de las células eucariotas. Recuerdan a organismos procariotas, especialmente por el hecho de que contienen su propio material genético (ADN) con la organización típica de estos organismos.

El ADN mitocondrial se transmite de manera casi exclusiva por vía materna (tanto a hijos varones, como a mujeres), ya que sólo el ovocito aporta mitocondrias durante la fecundación al cigoto **(MIR 17-18, 51; MIR 13-14, 50).** El ADN mitocondrial sufre una alta tasa de mutaciones, por lo que en un mismo individuo y célula pueden existir diferentes ADN mitocondriales (heteroplasmia). Esta característica confiere una gran variabilidad a la expresión de las enfermedades con herencia mitocondrial.

Algunos cuadros de encefalopatía y miopatías se transmiten característicamente por herencia mitocondrial.

Algunos ejemplos de enfermedades que se transmiten con este tipo de herencia son la neuropatía óptica de Leber, el síndrome MELAS (del inglés *myoencephalopathy, lactic* acidosis and *stroke-like episodes)* y el síndrome MERRF (epilepsia mioclónica asociada a fibras rojas rotas)**(MIR 18-19, 50).**

3.5. Anomalías cromosómicas

Las alteraciones cromosómicas que pueden originar patologías son de dos tipos: estructurales y numéricas.

Cualquier anomalía cromosómica puede presentarse de modo congénito en la totalidad de las células del organismo (el cigoto ya presentaba la alteración), o bien en células aisladas (mosaicismo). Se considera que del 65 al 80% de las alteraciones cromosómicas del cigoto se asocian con abortos espontáneos.

La mayoría de los casos son esporádicos y no existe una historia familiar; el riesgo de recurrencia en madres que tienen ya un hijo con una alteración

Para más contenido ir a " www.BMpdf.com "

cromosómica es del 1%. Existen anomalías cromosómicas adquiridas (sólo afectan a algunas células y tejidos del organismo) en patologías como el cáncer, la exposición a mutágenos químicos y radiaciones ionizantes. En los casos adquiridos suele haber una gran heterogeneidad en las alteraciones cromosómicas, mientras que en los congénitos la alteración es la misma para todas las células afectadas.

Anomalías cromosómicas estructurales

Consisten en una reordenación lineal de los genes sobre los cromosomas **(Figura 1).** La incidencia es de 1 cada 2.000 nacimientos, siendo las más frecuentes las deleciones y traslocaciones.

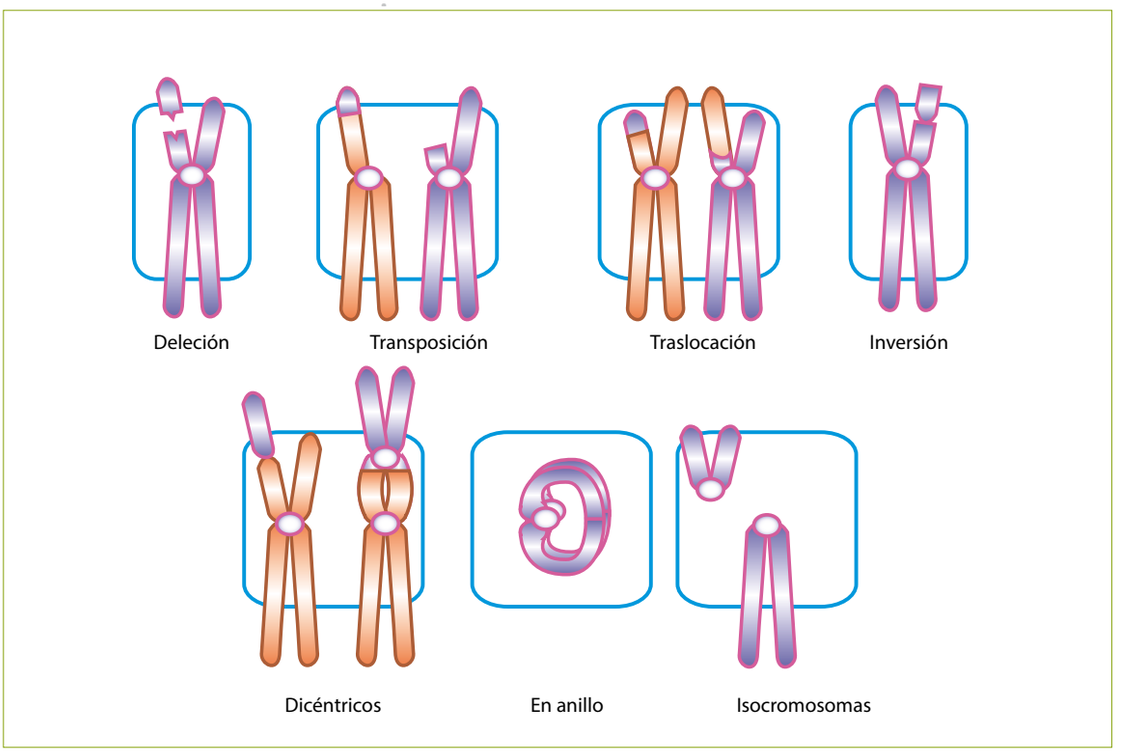


Figura 1. Anomalías cromosómicas estructurales

- **Deleción**. Pérdida de un segmento cromosómico y, por tanto, de la información contenida en él. Una deleción se nombra con el número del cromosoma y el brazo afectados, seguida del signo menos.
- **Microdeleción.** Son deleciones no observables por técnicas citogenéticas habituales (pero sí por técnicas de biología molecular). Tienen interés clínico las deleciones:
  - 13q14. Brazo largo del cromosoma 13, asociada al retinoblastoma.
  - 22q11. Brazo largo del cromosoma 22, asociada al síndrome de Di George.
  - 5p15. Brazo corto del cromosoma 5, que origina el síndrome del maullido de gato.
- **Duplicación**. Repetición de un segmento cromosómico.
- **Inversión.** Cambio de sentido de un segmento cromosómico.
- **Transposición.** Un segmento delecionado de un cromosoma se traslada a otra posición, bien dentro del propio cromosoma o a otro distinto. En el 15% de las deleciones, el fragmento se traspone en otro cromosoma; el contenido genético de la célula es el mismo, por lo que no suele afectar al individuo donde se presenta (reordenamiento balanceado o equilibrado) pero, al separarse los cromosomas en la meiosis, unos gametos llevan el cromosoma delecionado y otros al que tiene el fragmento añadido, lo que originará que, en la descendencia, aparezcan monosomías o trisomías parciales.
- **Traslocación.** Se produce una deleción en dos cromosomas y, en la reparación, se intercambian los segmentos. Se denomina también traslocación balanceada o recíproca. La nomenclatura de las traslocaciones consiste en: la letra t y, entre paréntesis, los cromosomas implicados por orden numérico, separados por punto y coma. Por ejemplo, la traslocación 8-14 del linfoma de Burkitt se indicaría así t(8;14).
- **Cromosomas dicéntricos.** Es una traslocación o transposición en la que el segmento traslocado lleva centrómero; por tanto, el nuevo cromosoma tendrá dos centrómeros.
- **Cromosomas en anillo.** Se produce una deleción en los dos polos de un cromosoma y en la reparación se empalman ambos extremos.
- **Isocromosomas.** Deleción de un brazo y duplicación del otro, dando lugar a cromosomas con ambos brazos idénticos.
- **Roturas cromosómicas.** Hay cuadros clínicos, de herencia autosómica recesiva, en los que se observan abundantes roturas cromosómicas, como el síndrome de Bloom, la ataxia-telangiectasia y el *xeroderma-pigmentosum,* que, como se vio anteriormente, se deben a una reparación defectuosa de las lesiones en el ADN.
- **Traslocación robertsoniana (Figura 2).** Es una situación intermedia entre las anomalías numéricas y estructurales. Se produce por la fusión de cromosomas acrocéntricos. Los brazos largos de ambos cromosomas quedan preservados. Los gametos que producen los portadores de esta traslocación dan lugar a trisomías o monosomías de un cromosoma completo. El individuo con fenotipo normal portador de la traslocación posee 45 cromosomas (uno de ellos en realidad es doble). Algunos casos de síndrome de Down o de Patau se producen por este mecanismo. Los enfermos presentan 46 cromosomas, uno de ellos doble **(MIR 16-17, 47).**

Anomalías cromosómicas numéricas

El número euploide de cromosomas es 46 (diploide); existe una anomalía numérica cuando hay una variación (ganancia o pérdida) del número euploide.

- **Poliploidía.** La célula tiene un número de cromosomas distinto de 46, pero múltiplo de 23 (triploide, 69; tetraploide, 92; entre otros), el 1,7% de las concepciones son de embriones poliploides, pero todos acaban como abortos espontáneos.
- **Aneuploidía.** Situación en la que una célula tiene un número de cromosomas distinto del euploide y que no es múltiplo de 23. Las trisomías son las aneuploidías más frecuentemente observadas en la especie humana.

Las aneuploidías distintas de las trisomías y el síndrome de Turner que afectan a todas las células del organismo no son compatibles con la vida, pero sí

Para más contenido ir a " www.BMpdf.com "

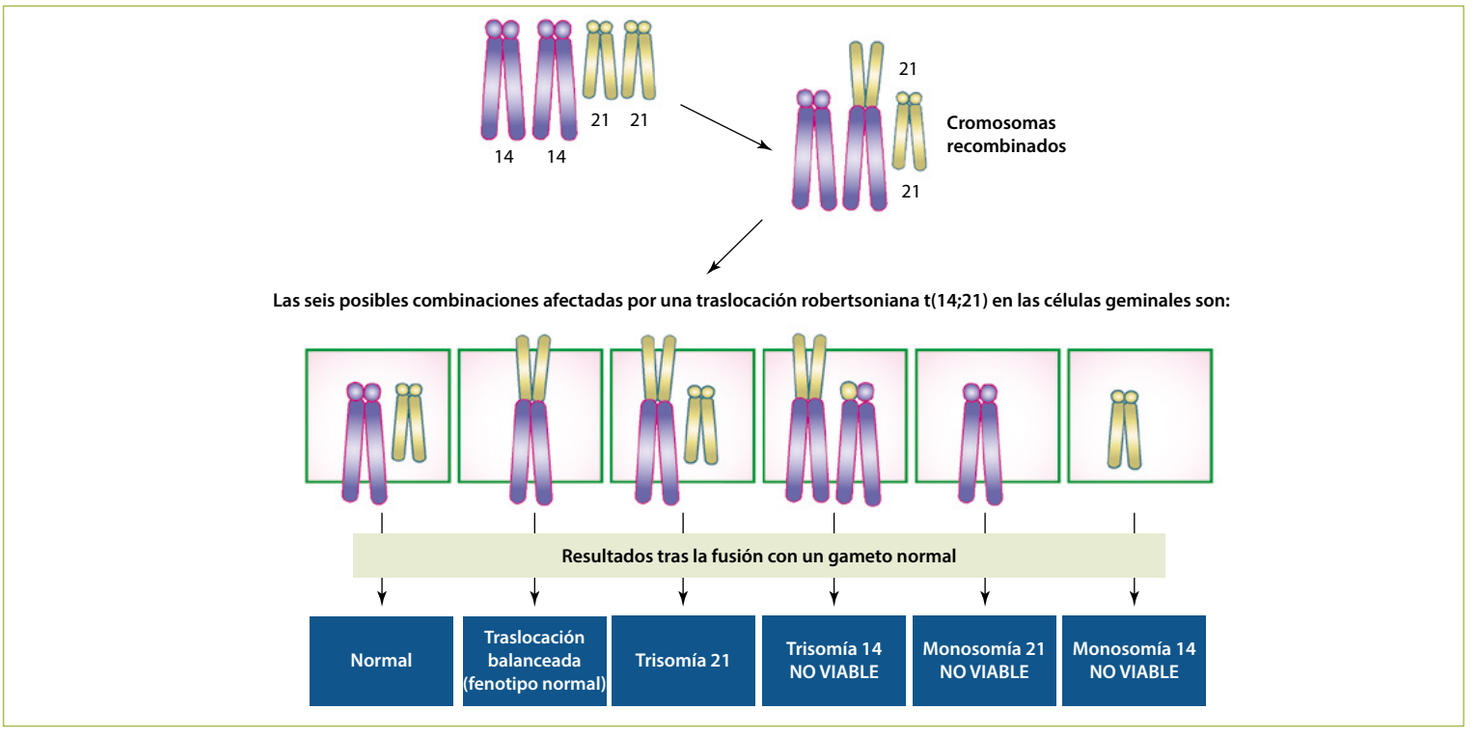


Figura 2. Traslocación robertsoniana, un portador asintomático puede tener hijos con trisomía **(MIR 16-17, 47)**

se pueden observar en material de abortos y en grupos celulares aislados en patologías genéticas adquiridas (cáncer y exposición a mutágenos químicos y radiaciones).

Anomalías cromosómicas más frecuentes

A. Trisomías

El paciente tiene 47 cromosomas, existiendo, por tanto, uno de más. Más de la mitad de los abortos espontáneos presentan aneuploidía. La trisomía más frecuente en la especie humana es la del par 16, pero sólo se advierte en abortos espontáneos.

Sólo se ven en la práctica médica pacientes con trisomías de los gonosomas y de los pares 21, 13,18 y 9 (el 92% de los embriones afectos de trisomía 9 completa no llegan a nacer). A la edad adulta sólo llegan los pacientes de síndrome de Down y los portadores de trisomías de gonosomas.

- **Trisomía del 21. Síndrome de Down.** Es la trisomía más frecuente en clínica: 1/700 nacidos vivos, a pesar de esto, el 78% de los fetos con esta trisomía no llegan a nacer (abortos espontáneos).
  El 95% de los enfermos tienen cariotipo 47,+21 y se han originado por falta de disyunción (separación de cromosomas o cromátidas) en la meiosis. Un 1% son mosaicos: coexisten células 46 y 47,+21, y se originaron por falta de disyunción en una de las primeras mitosis de la vida embrionaria. El 3-4% tienen un reordenamiento balanceado (traslocación robertsoniana), siendo la más frecuente t(14q;21q). Los genes responsables de la patología típica del síndrome están en la región 21q22.1 del cromosoma. En esta zona se sitúan cinco genes, siendo los más interesantes la superóxido dismutasa-1(SOD1) y GART. SOD1 es una enzima que cataboliza el paso de radicales de oxígeno a peróxido de hidrógeno. La sobreexpresión podría tener que ver con el envejecimiento prematuro de los pacientes. El gen GART codifica tres enzimas básicas en la síntesis de purinas, cuyos niveles están aumentados permanentemente en los pacientes. Ésto podría explicar las anomalías neuropsíquicas del síndrome. El riesgo de recurrencia es de 1-2% según dos factores: edad de la madre y posibilidad de que los progenitores sean portadores de una traslocación. En el caso de que la madre porte una traslocación entre sus dos cromosomas 21, la probabilidad de que su descendencia viable porte la trisomía 21 será del 100% **(MIR 16-17, 47).**
- **Trisomía del 18. Síndrome de Edwards.** Predomina en mujeres. El 95% de los fetos afectados acaba como abortos espontáneos, y de los que llegan a nacer, el 90% muere en el primer año de vida.
  Origen: no disyunción cromosómica en la meiosis. El riesgo de recurrencia es del 1%.
  Sintomatología: datos claves son la alteración que afecta a los pies (astrágalo vertical) y a los dedos de las manos (cruzamiento del 2.° y 5.° dedos sobre el 3.° y 4.° respectivamente), el resto del cuadro es más inespecífico como la microcefalia o la displasia del pabellón auricular **(MIR 15-16, 153).**
- **Trisomía del 13. Síndrome de Patau.** El 90% muere en el primer año de vida.
  Origen: en el 80% de los casos, una no disyunción meiótica; en el restante 20%, uno de los padres es portador de una traslocación entre los cromosomas 13 y 14: t(13;14q).

B. Alteraciones de los cromosomas sexuales

Son menos graves que las alteraciones en autosomas. Producen como rasgo principal infertilidad, mientras que las autosómicas originan malformaciones graves y retraso mental. Las más frecuentes son:

- **Síndrome de Turner (45,X).** Es la única monosomía compatible con la vida. Frecuencia: 1/5.000 mujeres. Aunque es la aneuploidía más habitual en embriones humanos, la mayor parte no llega a nacer, siendo la frecuencia de abortos espontáneos de los fetos 45,X del 99% **(MIR 16-17, 46).**
  Un 50% son monosomías puras (45,X): todas sus células tienen 45 cromosomas, un 33% presentan mosaicismo y el resto presenta un

Para más contenido ir a " www.BMpdf.com "

cariotipo 46,XX, pero uno de los cromosomas X es anormal, existiendo deleciones en su brazo corto.
La patología del síndrome se debe a la no expresión de algunos genes, situados en el segmento homólogo del cromosoma X, que deben estar duplicados para un metabolismo celular normal. Se debe recordar que estos genes no se inactivan por efecto Lyon.

- **Síndrome de la "superhembra" o triple X (47,XXX).** Origen: no disyunción meiótica. Es un síndrome mal definido. En la mayor parte de las ocasiones no aparece patología. Se ha asociado con retraso mental leve y psicosis. En pacientes que poseen más de tres cromosomas X (48,XXXX, 49,XXXXX, etcétera) aparece retraso mental y cuadros psicóticos, que son más intensos cuanto mayor sea el número de cromosomas X.
- **Síndrome de Klinefelter (47,XXY).** Aparece en hombres.
Origen: no disyunción meiótica. En el 60% de los casos, el cromosoma X extra es de origen materno. A veces aparece el mosaico 46,XY/47,XXY. Sus células tienen un corpúsculo de Barr, característica propia de las células "femeninas" **(MIR 18-19, 30).**
Sintomatología: microrquidia, azoospermia y ginecomastia. En algunos casos aparece retraso mental y conducta antisocial.
- **Síndrome del "supermacho" (47,XYY).** En estudios de cribado realizados sobre recién nacidos que luego fueron controlados, se evidenció que son más altos que la media, suelen tener inteligencia normal o algo disminuida, generalmente no son estériles (pueden tener hijos sanos) y tienen un riesgo elevado de padecer problemas conductuales.
- **Síndrome del cromosoma X frágil o de Martin-Bell.** Es, en frecuencia, la segunda causa de retraso mental tras el síndrome de Down y la primera ligada al sexo. Se trata de un síndrome ligado a la fragilidad de la región Xq27.3 (telómero del brazo largo del cromosoma X) afectando el gen FMR1. El mecanismo de la enfermedad es, como en la corea de Huntington, la expansión de secuencias de tripletes. El síndrome se denomina así porque el telómero presenta un aspecto deshilachado, como si se hubiese roto por mínimas manipulaciones (frágil). Aunque tradicionalmente el cariotipo podía ofrecer una imagen característica cromosómica, actualmente el abordaje diagnóstico implica el estudio directo del gen FMR1.
Sintomatología: retraso mental y genital, orejas y nariz de mayor tamaño del normal. El 30% de las mujeres portadoras tienen retraso mental moderado, también pueden presentar fallo ovárico **(MIR 16-17, 48).**
- **Otras anomalías en cromosomas sexuales.** Son anomalías frecuentes entre los cromosomas X e Y la formación de ISOCROMOSOMAS (deleción de un brazo y duplicación del otro) o la deleción de un brazo o de todo el cromosoma, dando lugar a cuadros clínicos no puros por aparecer en el mismo individuo varios cariotipos.
- **Molas hidatiformes.** Constituyen un caso excepcional de alteraciones numéricas en embriones. Conviene recordar que las molas se originan a partir de un embarazo anormal, las vellosidades coriónicas crecen de modo anormal y constituyen un tumor invasivo (véase Sección de *Ginecología y obstetricia,* para más información). Las molas son de dos tipos:
  - Completa. No contiene feto. Las células tienen un cariotipo 46,XX, siendo todos los cromosomas de origen paterno. Todos los marcadores son homocigotos, es decir, los dos cromosomas de cada pareja son idénticos entre sí. Se piensa que se origina por fecundación de un ovocito sin núcleo.
  - Parcial. Contiene restos de placenta y/o un feto atrófico. Son triploides, el contenido haploide adicional puede ser paterno o materno.

Preguntas MIR

MIR 18-19, 30, 49, 50, 51
MIR 17-18, 51, 52, 53-NR, 54
MIR 16-17, 46, 47, 48
MIR 15-16, 45, 153
MIR 14-15, 215
MIR 13-14, 36, 50, 58
MIR 12-13, 209, 211
MIR 11-12, 220, 221-DM
MIR 10-11, 199

Ideas Clave

- ✓ Concepto de fenotipo y genotipo. El patrimonio genético de un individuo recibe el nombre de genotipo. El fenotipo es la expresión observable de la expresión génica.
- ✓ Locus genético. El lugar concreto que ocupa un gen en el genoma humano (localización en un determinado segmento de un cromosoma concreto).
- ✓ Alelos. Son las distintas variantes de la secuencia de un gen polimórfico. Si las dos copias son iguales en un individuo, será homocigoto para ese gen, si son distintas, será heterocigoto.
- ✓ Alelo dominante. Se expresa con estar presente.
- ✓ Alelo recesivo. Solamente se puede expresar si ambos alelos son iguales.
- ✓ Alelo codominante. Se expresa independientemente de cuál sea el otro alelo de ese gen presente en el individuo.
- ✓ Las aneuploidías son anomalías cromosómicas numéricas en las que el número de cromosomas no es el euploide (46) y no es múltiplo de 23.
- ✓ Debes practicar la resolución de problemas de consejo genético/probabilidades, aplicando los conceptos que sobre la transmisión de cada tipo de herencia has aprendido en este capítulo.

Para más contenido ir a " www.BMpdf.com "



Mecanismos mutacionales

ORIENTACIÓN MIR

Independientemente del tipo de herencia de una enfermedad, ésta puede estar causada por un tipo concreto de mutación. Es especialmente importante conocer la expansión de tripletes y las enfermedades genéticas derivadas.

Mutación es la alteración en la secuencia del ADN.

El concepto clásico de que mutación era igual a enfermedad se encuentra en desuso en la actualidad.

No se debe confundir mecanismo mutacional con tipo de herencia. Las mutaciones se clasifican de diferentes maneras en función de cómo se originan y de qué cambios producen.

- **Mutaciones espontáneas.** Se producen de manera natural, generalmente durante la replicación del ADN en el ciclo celular.
- **Mutaciones inducidas**. Se ocasionan por la acción de agentes externos (radiaciones, agentes químicos…).
- **Mutaciones somáticas**. Pueden afectar a cualquier célula, menos a los gametos; por ello no se transmiten a la descendencia.
- **Mutaciones germinales.** Afectan a los gametos y se transmiten a la descendencia.
- **Mutación puntual.** Afecta a un único nucleótido. Se asimila al término SNP *(single nucleotide polymorphism)* **(MIR 10-11, 214).** Si no produce cambio de aminoácido (aa), se denomina mutación silente. Si se produce cambio de aa, se denomina mutación de cambio de sentido. Si produce un codón de parada (codón stop) prematuro, se denomina mutación sin sentido. Asimismo, inserciones o deleciones de un nucleótido pueden alterar la pauta de lectura del gen.

Otros tipos de mutaciones son las ganancias (inserciones) o pérdidas (deleciones) de más de un nucleótido y el cambio en el sentido de orientación del ADN (inversión).

- Mutación por **expansión de tripletes.** Algunos genes contienen una zona de repetición de un triplete de nucleótidos determinados. Estas regiones son inestables, lo que puede aumentar el número de repeticiones por encima del número de los alelos normales en el proceso de replicación de ADN, dando lugar a enfermedades.
  Ejemplos de enfermedades cuyo mecanismo mutacional es la expansión de tripletes son el síndrome del X frágil (triplete CGG), la corea de Huntington (CAG), la ataxia de Friedrich (GAA) **(MIR 10-11, 199)** y la distrofia miotónica de Steinert (CTG) **(MIR 18-19, 53; MIR 17-18, 53-NR).**
- Mutaciones de ***splicing.*** Afectan a nucleótidos situados en las regiones flanqueantes entre exones e intrones, lo que produce pérdida de exones o ganancia de intrones.

Recuerda

La ataxia de Friedrich, corea de Huntington, distrofia miotónica de Steinert y síndrome del X frágil, se producen por expansión de tripletes.

Preguntas MIR

MIR 18-19, 53
MIR 17-18, 53-NR
MIR 10-11, 199, 214

Ideas Clave

- ✓ Una enfermedad genética es aquella que se produce a consecuencia de una información genética alterada.
- ✓ Existen diferente tipos/mecanismos de mutaciones causantes de enfermedades, destacando las mutaciones puntuales, la expansión de tripletes y las mutaciones de *splicing*.

Para más contenido ir a " www.BMpdf.com "



05

ORIENTACIÓN MIR

El tema de la biotecnología ha irrumpido con fuerza en los últimos años. Aunque compete principalmente a las técnicas para el estudio genético, también incluye a otros campos como la inmunología. Es necesaria su lectura y conocer la utilidad de las principales técnicas y su fundamento básico.

De manera simple, se podrían dividir las técnicas de estudio genético en dos grandes grupos: la **citogenética** y la **biología molecular.**

5.1. Citogenética

La citogenética engloba el **estudio de los cromosomas.** Esta tecnología ha evolucionado desde el clásico cariotipo (visualización de los cromosomas en metafase a través de un microscopio), hasta las modernas técnicas de FISH *(fluorescence in situ hybridization)* **(MIR 18-19, 30).** Estas técnicas se han utilizado para el estudio de aneuploidías (monosomías y trisomías) y para la determinación de traslocaciones cromosómicas, fundamentalmente.

5.2. Biología molecular

Cuando se requiere una aproximación mayor al **estudio de los genes** (determinación de la secuencia genética, análisis de mutaciones…), las técnicas de la citogenética no aportan el grado de resolución necesario. Se entra entonces en el ámbito de la biología molecular.

Reacción en cadena de la polimerasa

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es la técnica básica de la biología molecular. Si el objetivo es el estudio de un determinado gen de un individuo, se necesita amplificar de manera específica el fragmento concreto del genoma que interesa. Por medio de la PCR se obtienen millones de copias de ese fragmento. Sin entrar en detalle, se deben conocer los elementos básicos de una PCR:

- **ADN problema** (el ADN del individuo a estudio).
- **Taq polimerasa** es la enzima encargada de unir nucleótidos para sintetizar las moléculas de ADN a partir del molde del ADN del paciente.
- ***Primers* u oligonucleótidos** son secuencias, de aproximadamente 25 nucleótidos, diseñadas para ser específicas de las zonas iniciales *(primer* 5´) y finales *(primer* 3´) del fragmento de ADN que se quiere amplificar. Son necesarios, ya que dan la "señal" a la Taq polimerasa para comenzar a funcionar.
- **Cloruro magnésico** ($MgCl_2$), el magnesio es el cofactor necesario para la Taq polimerasa.

La PCR consiste en ciclos de temperatura repetidos en un número determinado de veces en una máquina llamada termociclador. Cada ciclo consta de tres fases:

- **Desnaturalización.** Se produce a 95 ºC, el ADN pasa a estar en forma de cadena sencilla.
- **Anillamiento.** Generalmente entre 54 ºC y 64 ºC, la temperatura se baja para permitir que los *primers* se unan específicamente a su secuencia complementaria sobre el ADN desnaturalizado del individuo. La temperatura de anillamiento viene determinada por la secuencia de nucleótidos del *primer.*
- **Elongación.** La Taq polimerasa se une al ADN del paciente en las regiones donde han hibridado los *primers* y comienza a generar una cadena de nucleótidos complementaria al ADN molde. La temperatura óptima es de 72 ºC, ya que esta enzima proviene de la bacteria *Thermus aquaticus,* cuyo hábitat natural son aguas a altas temperaturas.

El producto de amplificación obtenido tras realizar la PCR (amplicón) puede ser posteriormente analizado por diferentes técnicas. A continuación, se describen muy brevemente algunas de ellas.

- **Secuenciación directa.** Consiste en la obtención de la secuencia nucleótido a nucleótido. En los últimos años, la introducción de plataformas de secuenciación masiva (NGS, *Next Generation Sequence)* ha posibilitado el estudio de múltiples genes de forma simultánea en uno o más individuos. Merece la pena destacar el estudio de exomas, mediante el cual se puede secuenciar de forma completa el contenido codificante completo de los genes de un individuo.
- **RFLP *(restriction fragment length polymorphism).*** Tras someter al amplicón a una digestión enzimática, se obtienen fragmentos de ADN de diferente tamaño. Se utilizan las denominadas enzimas de restricción; existen múltiples enzimas de restricción, y es su acción específica de secuencia. En función de si esa secuencia se encuentra o no en nuestro amplicón, la enzima cortará o no el ADN.

Otras técnicas

- ***Blot.*** Las técnicas de *blot* consisten en depositar sobre un soporte físico (generalmente, una membrana de nitrocelulosa o *nylon)* una molécula para su posterior estudio. En función de qué molécula se trate, se habla de *Southern Blot* (ADN), *Northern Blot* (ARN), *Western Blot* (proteínas).
- ***Arrays.*** Sobre una superficie denominada chip, se colocan fragmentos de ADN complementarios a los genes que interesa estudiar y se enfrentan con los del paciente. Su mayor aplicabilidad se produce en el estudio de expresión de genes.
- **Espectrometría de masas.** Explicado de forma sencilla, un espectrómetro de masas es un equipo en el que se convierten las proteínas en iones en estado gaseoso, para luego acelerarlas en un gradiente de potencial eléctrico y, a continuación, hacerlas pasar a través de un tubo de vacío de gran longitud en "vuelo libre", ya sin campo eléctrico.

  El tiempo que tarda en llegar la proteína ionizada desde donde se produjo hasta el detector situado al final del tubo de vacío, es

Para más contenido ir a " www.BMpdf.com "

proporcional a su masa. La sensibilidad de estos sistemas permite calcular la masa con una resolución inferior al Dalton (la masa del protón), y esto es suficiente para distinguir no sólo entre varias proteínas, sino también entre diferentes modificaciones postraduccionales como fosforilación, acetilación y glicosilación, entre otras.

- **Citometría de flujo.** Principalmente dirigida al estudio de moléculas presentes en las membranas celulares, mediante su identificación con anticuerpos monoclonales marcados con moléculas capaces de emitir fluorescencia al ser excitadas con una luz láser. La citometría de flujo no es una técnica propiamente del estudio genético, se emplea, principalmente, en los laboratorios de inmunología.

Recuerda

La citogenética se encarga del estudio de los cromosomas.
La biología molecular comprende el estudio de técnicas genéticas a nivel de secuencia.
La citometría de flujo permite el recuento de células y su identificación mediante moléculas generalmente presentes en su membrana plasmática.

Preguntas MIR **MIR 18-19, 30**

Ideas Clave

- ✓ Sonda génica. Fragmento de ácido nucleico monocatenario complementario de una región que se quiere localizar y a la que se une por complementariedad de bases.
- ✓ La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) permite amplificar fragmentos concretos de ADN, obteniendo millones de copias del mismo.
- ✓ Animal transgénico es aquél al que se le ha transfectado en sus células un gen ajeno a ellos (humano o de otra especie), haciendo que lo exprese.
- ✓ Los *arrays* permiten el estudio simultáneo de la expresión de varios genes.
- ✓ La citometría de flujo permite estudiar células marcadas con anticuerpos modificados para emitir fluorescencia y de ese modo identificarlas (ejemplo: una célula CD3+ y CD4+ sería un linfocito T CD4).

Para más contenido ir a “ www.BMpdf.com ”



ORIENTACIÓN MIR

En este tema se debe prestar atención al concepto de oncogén y a las características generales de las células tumorales. Debes repasar los principales cánceres familiares, complementando la información con la de los manuales de sus especialidades concretas (digestivo, ginecología…).

6.1. El cáncer como enfermedad genética

La totalidad de las células malignas presentan algún tipo de alteración genética que transmiten a sus células hijas y que es la responsable del fenotipo maligno.

Esta alteración puede ser tan sutil como una simple mutación en una base en un único gen (c-ras, por ejemplo), o ser tan evidente como una poliploidía (células con hasta 90 cromosomas).

El cáncer se puede considerar como una enfermedad genética esporádica y, en casos excepcionales, hereditaria.

6.2. Características de las células de los tumores malignos

Las características biológicas que diferencian las células tumorales y malignas de las células normales se describen a continuación.

Crecimiento exagerado

Estas células no envejecen, por lo que proliferan continuamente. La ausencia de envejecimiento es debida, entre otras causas, a la sobreexpresión de la enzima telomerasa, lo que impide que se acorten los telómeros de los cromosomas.

Alteraciones celulares

- **Pérdida de la inhibición por contacto.** Si se pone en cultivo células diploides, según va aumentando su número, confluyen unas sobre otras, y llega un momento en el que cubren toda la superficie y cesa la reproducción celular.
  A este proceso se le llama inhibición por contacto. Las células transformadas continúan creciendo porque son incapaces de inhibir su crecimiento, aunque cubran toda la superficie.
- **Alteración de membrana.** Los gangliósidos de la membrana celular son de cadena más corta que los de las células normales.
- **La relación núcleo-citoplasma** está **desplazada** a favor del núcleo.
- **Otras alteraciones bioquímicas** son: citoesqueleto desagregado, síntesis de colágeno anormal y resurgimiento del fenotipo fetal (desdiferenciación).
  Como consecuencia de la desdiferenciación, aparece la expresión de moléculas típicas de células embrionarias que pueden ser utilizadas como marcadores tumorales **(Tabla 1).** Su presencia no significa que exista un tumor, aunque ayuda mucho para orientar el diagnóstico y juega un papel en el seguimiento (por ejemplo, detectar precozmente una recidiva).

Marcador	Tumores en los que aparece
α-fetoproteína	Testículo y carcinoma hepático
Ca 125	Ovario y endometrio
Ca 19.9	Páncreas
Antígeno carcinoembrionario (CEA)	Gastrointestinales
Antígeno prostático específico (PSA)	Próstata
β-hCG	Ovario y testículo

Tabla 1. Principales marcadores tumorales

Alteraciones genéticas

La gran mayoría de las veces, la alteración genética es tan grande que puede evidenciarse por técnicas citogenéticas y pueden observarse alteraciones tanto en el número, como en la forma de los cromosomas. En otros casos donde la alteración es menos evidente (mutaciones puntuales), es necesario recurrir a técnicas de biología molecular.

Angiogénesis

Las células tumorales y las transformadas son capaces de producir el TAF (factor de angiogénesis tumoral), que algunos autores consideran como miembro de la familia de los FGF (del inglés, *fibroblast growth factor)*. Dicho factor induce a la formación de vasos sanguíneos, lo que permite que el tumor esté bien vascularizado y sus células no se necrosen por falta de nutrientes.

Invasividad

A. Metástasis

Refiere la capacidad que adquieren las células tumorales para desprenderse del tumor primario y migrar a través de la circulación sanguínea y/o linfática, lo que da lugar a tumores secundarios. En el desarrollo de las metástasis se encuentran implicados mecanismos de alteración en genes de enzimas proteolíticas y de moléculas de adhesión celular. En los tumores con alta capacidad invasiva se han detectado niveles elevados de metaloproteinasas (enzimas proteolíticas), siendo éstas, además, insensibles al control por

Para más contenido ir a " www.BMpdf.com "

sus moléculas reguladoras: los inhibidores tisulares de las metaloproteinasas (TIMP). Asimismo, se ha observado que las uniones entre células están disminuidas, por lo que los tumores presentan niveles disminuidos de la molécula E-cadherina **(MIR 09-10, 211).**

6.3. Oncogenes y transformación celular

Se denomina oncogén a un gen que, como consecuencia de una alteración en su código o en su regulación, codifica una proteína capaz de desencadenar la transformación maligna en la célula portadora de ese gen. Una célula normal no posee oncogenes, tiene genes de control del ciclo celular, que en sus variantes sanas suelen recibir el nombre de protooncogenes; cuando uno de estos genes se altera o se desregula, pasa a denominarse oncogén **(MIR 17-18, 55; MIR 12-13, 210).**

Atendiendo al mecanismo de acción de las proteínas por ellos codificadas, se puede clasificar a estos genes en cuatro grupos:

- **Control de la entrada en el ciclo celular.** La existencia de una proteína codificada por un oncogén haría que la célula entrase en ciclo (y, por tanto, se dividiese), sin que nadie le hubiese dado la orden para ello, y una vez originadas dos células hijas, volverían ambas a entrar en ciclo. Es el mecanismo por el que actuaban los primeros oncogenes descritos, como por ejemplo: SRC, RAS, HER2 y MYC.
- **Control de la salida del ciclo celular.** A los genes normales (no alterados) que codifican moléculas encargadas de desmontar la maquinaria de división celular, cuando se descubrieron, se les llamó antioncogenes (u oncogenes recesivos). Las proteínas que codifican son los factores supresores, por ejemplo, Rb y p-53. Las formas patológicas de los factores supresores son incapaces de inducir la salida del ciclo celular, manteniéndose por ello activa la maquinaria de división celular.
- **Control de la muerte celular programada (apoptosis).** Al alterarse el gen en cuestión, la célula se negaría a suicidarse cuando fuera instada a ello, por haberse detectado cualquier mutación en la misma. Son genes de este tipo BCL-2 y FAS.
- **Sistema de reparación de lesiones en el ADN.** Si se alteran los mecanismos de reparación, es fácil que surjan mutaciones en cualquiera de los genes de los tres grupos estudiados anteriormente que, al no ser reparadas, llevan a la enfermedad de modo rápido.

Los oncogenes pueden comportarse de modo dominante o recesivo:

- **Oncogenes dominantes.** Producen transformación, aunque la otra copia del gen esté sana. Suelen codificar formas anómalas (hiperfuncionantes) de proteínas que inician el ciclo celular.
- **Factores supresores** (oncogenes recesivos). Para que induzcan la transformación celular, es preciso que las dos copias del gen estén alteradas. Si existe una copia sana, se comporta como dominante y la enfermedad no se desarrolla. Suelen codificar proteínas cuya misión es sacar a la célula del ciclo celular y pasarla a G0.

Genes de factores supresores. Son genes implicados en el control de salida del ciclo celular. Se debe recordar que también se les conoce como antioncogenes.

Cuando no se expresan o lo hacen de forma ineficiente, dejan de ejercer el control sobre dicho ciclo, lo que impide que la célula deje el ciclo de división y vuelva a G0. Entonces, el ciclo celular se vuelve incontrolado. Cuando existen lesiones en el ADN, p53 detiene la maquinaria del ciclo celular el tiempo necesario para que el sistema de reparación del ADN repare los defectos. Si el daño de las moléculas es tan intenso que el sistema es incapaz de repararlo, p53 se encarga de enlazar con la maquinaria de autodestrucción celular (apoptosis). La pérdida de función de p53 impedirá que una célula pueda reparar su ADN, con lo que irá acumulando mutaciones, es decir, se irá haciendo más anaplásica y agresiva; además, será incapaz de autodestruirse.

De forma esquemática, podrían resumirse las alteraciones genéticas presentes en el cáncer en:

- Activación de oncogenes.
- Inactivación de genes supresores.
- Alteraciones en genes reparadores de ADN.
- Alteración de genes de apoptosis.
- Inestabilidad genética.
- Alteración de la actividad de las telomerasas.

6.4. Herencia del cáncer

El cáncer, de forma general, no se hereda según los postulados clásicos de la herencia mendeliana. La patología oncológica que se va a encontrar en la práctica médica es de origen adquirido, aunque pueden existir situaciones con una predisposición genética.

Actualmente se estima que, aproximadamente, entre un 5 y 10% de los cánceres muestran una base hereditaria. Es en estos casos de síndromes hereditarios donde en algunas ocasiones pueden aplicarse las características de la herencia mendeliana, pero influenciada por una gran variabilidad en la expresividad genética.

El caso mejor estudiado de herencia de cáncer es el del cáncer de colon, donde se ha comprobado que, además del gen predisponente, es necesaria una serie de mutaciones en otros genes que tienen lugar a lo largo de la vida, siguiendo las leyes del azar. La única diferencia entre un sujeto que hereda el gen predisponente y otro sano es que, en el primero, el camino que tiene que realizar una célula para llegar a ser maligna es más corto.

La pérdida de función de los factores supresores precisa la alteración de los dos genes situados en ambos cromosomas homólogos. Existen sujetos heterocigotos que heredan de sus progenitores un cromosoma con una copia alterada (oncogén recesivo) y otro con una copia sana. Este último se comporta de modo dominante, por lo que no manifestarán la enfermedad. En estos sujetos es probable que, según avanzan los años, alguna de sus células pierda o mute la copia del gen sano y pase a tener, por tanto, dos oncogenes. Este tipo de mecanismo de oncogénesis aparece, generalmente, en personas de más de 50 años, por lo que representa el mecanismo de génesis más frecuente del cáncer hereditario.

La situación de heterocigoto se producirá en las familias portadoras de mutaciones en estos genes y en ellas habrá una alta incidencia de tumores. El mecanismo de herencia, aunque aparentemente dominante, en realidad es recesivo, pero modificado por la influencia del ambiente (mutágenos químicos, radiaciones…).

El **síndrome de Li Fraumeni** es el síndrome de cáncer familiar mejor conocido y se debe a la herencia, en heterocigosis, de una copia alte-

Para más contenido ir a " www.BMpdf.com "

rada del gen de p53 *(el más frecuentemente alterado en patología tumoral humana)* situado en el brazo corto del cromosoma 17 (Cr17p). Se trata de familias donde son muy frecuentes los tumores *(siendo el tumor más típico el sarcoma de partes blandas),* pudiendo padecer un mismo individuo varios tumores diferentes a lo largo de la vida. Los tumores que padecen con mayor frecuencia son los de colon, mama y piel.

Recuerda

Los marcadores tumorales generalmente no son específicos. En algunos casos, son útiles como información complementaria al diagnóstico, pronóstico y seguimiento.
La herencia del cáncer no sigue un patrón mendeliano.

Preguntas MIR

MIR 17-18, 55
MIR 12-13, 210
MIR 09-10, 211

Ideas Clave

- ✓ Las células malignas contienen alteraciones genéticas.
- ✓ La base genética de la mayoría de síndromes de cáncer familiar es la mutación en línea germinal de un alelo de un gen supresor de tumores e inactivación somática del otro alelo por factores ambientales.
- ✓ El gen diana más frecuentemente afectado en las neoplasias humanas es p53.
- ✓ Rb y p53 son genes que intervienen en la salida del ciclo celular.
- ✓ Src, Ras, Her2 y Myc intervienen en la entrada al ciclo celular.
- ✓ Her 2 (ERB2) es diana de diversos fármacos quimioterápicos en cáncer de mama.
- ✓ Bcl2 y Fas intervienen en la apoptosis.
- ✓ Las células malignas poseen unas características propias: no inhiben su crecimiento por contacto, poseen una relación núcleo-citoplasma elevada, se desdiferencian y expresan proteínas con utilidad clínica variable.

Para más contenido ir a " www.BMpdf.com "



Glosario

ORIENTACIÓN MIR

Se debe prestar especial atención a este tema para dominar los conceptos fundamentales que pueden aparecer en las preguntas, e incluso preguntados de forma directa. También es fundamental para poder entender la asignatura en su totalidad.

Alelos. Formas alternativas de un gen.

Aneuploidía. Alteración en el número de cromosomas de un individuo o célula, por lo que su número de cromosomas no es múltiplo exacto del contenido haploide (23).

Anticodón. Secuencia de tres nucleótidos perteneciente a la molécula de ARNt y que es complementaria a los codones del ARNm según las normas del código genético.

Autosoma. Cromosoma que no interviene en la determinación del sexo.

Cariotipo. Disposición ordenada de mayor a menor tamaño de los cromosomas de un individuo, que se visualizan a partir de células en metafase.

Codón. Secuencia de tres nucleótidos que codifica para un aminoácido o para una señal de parada (codón stop) en la transcripción del ARNm.

Cromatina. Complejo formado por ADN y proteínas. Es la forma organizativa que adopta el ADN en las células eucariotas. Su unidad fundamental es el nucleosoma (histona + 200 pares de bases de ADN).

Cromosoma. Molécula de ADN, proteínas y ARN que contiene la información genética de una manera lineal. Es posible visualizarlo durante la mitosis y la meiosis.

Epigenética. Ciencia que estudia los mecanismos implicados en la expresión de los genes, como el patrón de metilación de los mismos.

Exón. Segmento de ADN de un gen que se transcribe a ARNm y se traduce a proteína.

Expresividad. Grado en que se expresa un fenotipo para un genotipo determinado.

Fenocopia. Rasgo fenotípico originado por causas no genéticas, pero que puede ser igual a un fenotipo de origen genético. La fenocopia no es heredable. Por ejemplo, la catarata congénita en un tercio de los casos es de causa genética, pero también pueden existir fenocopias por causa infecciosa, como el virus de la rubéola.

Fenotipo. Las características observables de un organismo.

Gen. Secuencia de ADN que codifica un polipéptido. Unidad física fundamental de la herencia.

Genoma. Dotación genética característica de una especie o individuo.

Genotipo. Conjunto de los alelos (variante concreta de cada gen) que contiene un individuo.

Haplotipo. Grupo de genes que se heredan juntos.

Heterogeneidad genética. Una misma enfermedad puede tener diferentes causas genéticas **(Tabla 1).** Se divide en:

- **Heterogeneidad genética de *locus.*** Mutaciones en diferentes genes producen la misma enfermedad.
- **Heterogeneidad genética de alelo.** Son mutaciones diferentes en un mismo gen.

Enfermedades con heterogeneidad genética
• Albinismo • Ataxia telangiectasia • Atrofia medular espinal del adulto • Enfermedad granulomatosa crónica • Inmunodeficiencia combinada grave • Retinitis pigmentaria • Síndrome de Ehlers-Danlos • Sordera

Tabla 1. Enfermedades con heterogeneidad genética

Heterocigoto. Individuo que para un determinado gen contiene dos alelos (o variantes) distintas.

Homocigoto. Individuo que para un determinado gen contiene dos alelos idénticos.

Imprinting. Situación en que la expresión de un gen es diferente si el gen se hereda del padre o de la madre **(Tabla 2).** Están implicados procesos de metilación que difieren entre sexos durante la gametogénesis.

Enfermedades con *imprinting*	
Paterno	Materno
• Ataxia espinocerebelosa • Corea de Huntington • Neurofibromatosis tipo 1 • Síndrome de Prader-Willi	• Distrofia miotónica • Neurofibromatosis tipo 2 • Síndrome de Angelman

Tabla 2. Enfermedades con *imprinting*

Existen enfermedades de *imprinting* paterno (corea de Huntington) y de *imprinting* materno (distrofia miotónica de Steinert). Asimismo, mutaciones en un mismo gen originan dos cuadros clínicos totalmente distintos si se heredan del padre o de la madre (síndrome Prader-Willi/síndrome de Angelman).

Intrón. Secuencia de ADN de los genes que es eliminada en el ARNm maduro y no se traduce a proteína.

Para más contenido ir a " www.BMpdf.com "

Recuerda

El intrón es muy "intronvertido" y no dice nada.

Ligamiento o desequilibrio de ligamiento. Situación en la que dos genes tienden a heredarse juntos. A mayor cercanía entre genes, mayor posibilidad de ligamiento.

Locus. Lugar que ocupa un gen en el cromosoma.

Mosaicismo. Coexistencia en un individuo de dos cargas genéticas diferentes procedentes de un mismo cigoto.

Penetrancia. Proporción de individuos que, teniendo un determinado genotipo, lo expresan .

Pleiotropía. Una mutación afecta en un mismo individuo a diferentes caracteres.

SNP. Siglas provenientes del inglés, single *nucleotide polymorphism* o polimorfismo de un único nucleótido. Define variantes genéticas presentes en la población que implican una única base nitrogenada. Se ha descrito SNP en algunos genes que aparecen en mayor proporción en poblaciones de individuos afectados de una determinada enfermedad que en población sana **(MIR 10-11, 214).**

Un ejemplo serían los SNP descritos en el gen NOD2/CARD15 asociados a enfermedad inflamatoria intestinal, o los descritos en el gen IL28B que condicionan diferente capacidad de respuesta terapéutica frente a virus hepáticos.

Preguntas MIR **MIR 10-11, 214**

Ideas Clave

- ✓ Diferencias entre heterogeneidad genética de locus y de alelo.
- ✓ Comprensión del concepto de *imprinting,* como consecuencia de fenómenos modificadores de la expresión de los genes.

Para más contenido ir a " www.BMpdf.com "

Bibliografía

- Delgado. *Asesoramiento genético en la práctica médica.* Madrid. Editorial médica Panamericana, 2012.
- Grupo CTO. *Manual CTO de Inmunología y genética.* 10.ª ed. Madrid. CTO Editorial, 2018.
- Klug WS, Cummings MR, Spencer CA. *Conceptos de genética.* 8ª ed. Madrid. Pearson Educación SA, 2006.
- Novo FJ. *Genética Humana.* Madrid. Prentice-Hall, 2007.
- Oliva R, Ballesta F, Oliva J, Clariá J. *Genética Médica.* Madrid. Díaz de Santos Ediciones, 2009.
- Read. AP. *Nueva genética clínica.* Barcelona. Omega, 2008.
- Sheth J. *Genetics in clinical practice.* Jaypee Brothers Medical Publishers. 1.ª Ed. 2014.
- Sociedad Española de Oncología Médica. *Cáncer hereditario.* Madrid. Dispublic SL, 2006.
- Tagu D, Moussard C. *Fundamentos de las técnicas de biología molecular.* Zaragoza. Acribia Editorial, 2006.
- Thompson. *Genética en medicina*. 8.ª ed. Barcelona. Masson, 2016.
- Tobias ES. *Essential Medical Genetics.* London. Wiley-Blackwell, 2011.

Para más contenido ir a " www.BMpdf.com "

Para más contenido ir a “ www.BMpdf.com ”

ISBN: 978-84-17861-59-9

ISBN: 978-84-17655-60-5

ISBN: 978-84-17861-76-6

Para más contenido ir a “ www.BMpdf.com ”