

CONTIDOS:

1. Variabilidade xenética: mutacións

1.1. Tipos de mutacións

2. Cromosomas e cariotipo

3. Enfermidades xenéticas

3.1. Herdanza monoxénica.

3.2. Padróns atípicos de herdanza monoxénica

- Impresión xenética

- Herdanza do ADN mitocondrial

3.3. Alteracións cromosómicas

3.4. Herdanza polixénica e multifactorial

1. VARIABILIDADE XENÉTICA: MUTACIÓNS

Na especie humana hai unha importante variabilidade xenética que se pon de manifesto en trazos como son a estatura, a cor da pel ou o índice de masa corporal. A variedade xenética tamén inclúe estados patolóxicos que constitúen o principal tema de estudo da xenética médica.

Toda variación xenética ten a súa orixe no proceso de mutación. As mutacións son cambios na secuencia do ADN, poden afectar dende unha única base ata o cromosoma enteiro. As mutacións xorden durante os procesos de división celular (mitose ou meiose) ou debido á exposición a axentes mutáxenos que poden ser físicos (radiacións), químicos (substancias químicas) ou biolóxicos (virus). As mutacións nas células da liña xerminal (óvulos e espermatozoides) poden transmitirse á descendencia, mentres que as mutacións somáticas non se transmiten aos descendentes.

1.1 Tipos de mutacións

Analizando a secuencia do ADN definimos 3 tipos de mutacións (figura 1)

- Substitución: cambia unha base por outra.
- Deleción: pérdese parte da secuencia do ADN.
- Inserción: introdúcense unha ou máis bases na secuencia do ADN.

Unha mutación deste tipo é a coñecida como expansión por repetición de nucleótidos, no que un conxunto de nucleótidos (frecuentemente 3) se repiten máis do normal o que orixina patoloxías.

As expansións de nucleótidos, é dicir o número de repeticións, soen aumentar coas xeracións e empréganse conceptos como:

Anticipación: a maior número de repeticións a enfermidade maniféstase antes no tempo ou cunha maior gravidade.

Premutación: cando o número de repeticións non causa a enfermidade pero está moi próxima ao límite patolóxico, sendo probable que esta apareza na descendencia.

Figura 1. Tipos de mutacións

Secuencia salvaxe

ADN
 ..C A T A C C T G T A A C ..
 ..G T A T G G A C A T T G ..

SUBSTITUCIÓN

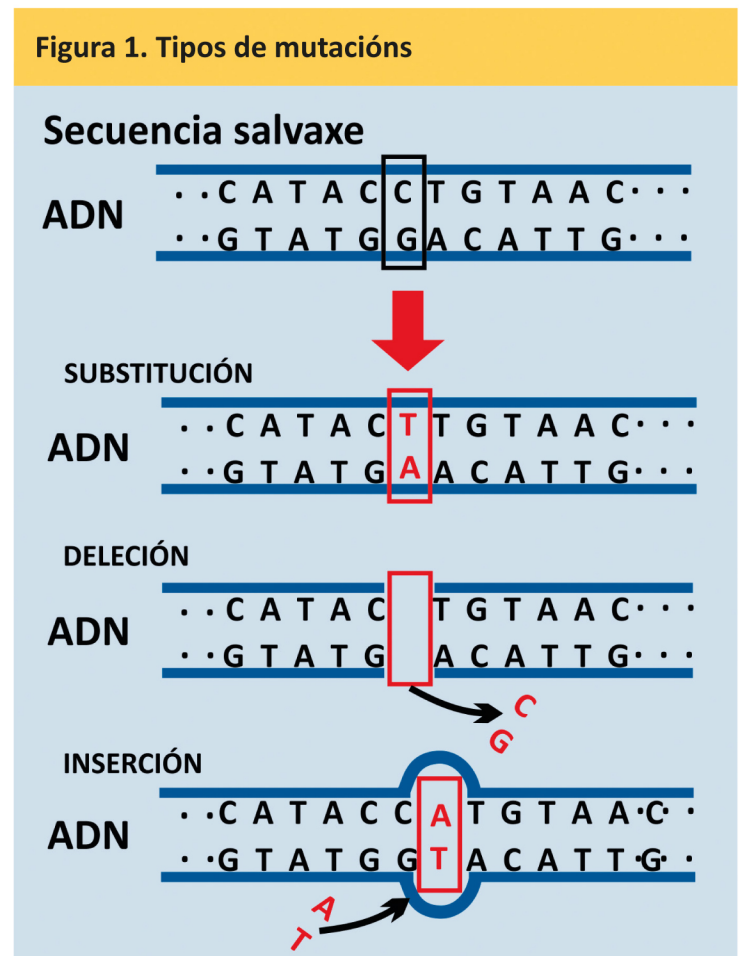
ADN
 ..C A T A C T T G T A A C ..
 ..G T A T G A A C A T T G ..

DELECIÓN

ADN
 ..C A T A C T G T A A C ..
 ..G T A T G A C A T T G ..

INSERCIÓN

ADN
 ..C A T A C C A T G T A A C ..
 ..G T A T G G T A C A T T G ..

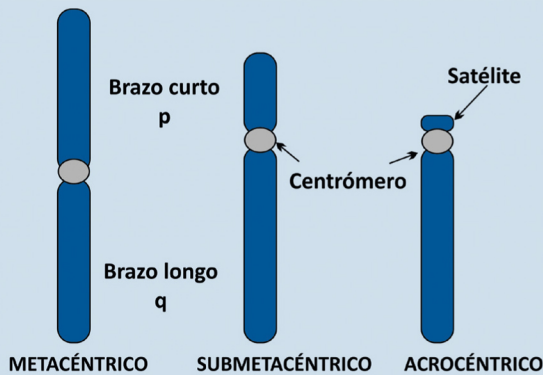


2. CROMOSOMAS E CARIOTIPO

O cariotipo é a dotación cromosómica dun individuo (figura 2). Os humanos temos 46 cromosomas organizados en 22 pares de autosomas e o par sexual XX ou XY (formulas cromosómicas: 46XX, e 46XY). Cada par de cromosomas está formado por dous cromosomas homólogos, herdados de cada un dos proxenitores.

Os cromosomas clasifícanse pola posición do centrómero en (figura 3):

Figura 3. Tipos de cromosomas



- Metacéntrico: centrómero no centro e dous brazos da mesma lonxitude.
- Submetacéntrico: centrómero desprazado, un brazo curto (p) e outro longo (q).
- Acrocéntrico: centrómero cerca do extremo, o brazo curto moi pequeno (satélite)

Figura 2. Cariotipo humano de varón



3. ENFERMIDADES XENÉTICAS

As enfermidades xenéticas clasifícanse en monoxénicas (patróns clásicos e atípicos), cromosómicas e multifactoriais. Na xenética humana, especialmente na herdanza monoxénica empréganse as árbores xenealóxicas, que utilizan símbolos universais (figura 4).

3.1. Herdanza monoxénica

A herdanza monoxénica ou mendeliana fai referencia ás características determinadas por un único xene, e que seguen no seu modo de herdanza as leis de Mendel. Para comprender as características dos diferentes patróns de herdanza cómpre familiarizarse cos termos da táboa 1.

Táboa 1. Definición de conceptos esenciais.

ALELO: cada unha das variantes dun xene que se atopan na mesma localización nos cromosomas.

Dominante: maniféstase ocultando a expresión doutro alelo.

Recesivo: para manifestarse compe ter dúas copias, unha en cada cromosoma homólogo.

Codominantes: maniféstanse os dous alelos ao tempo.

LOCUS: posición concreta dun xene no cromosoma.

XENOTIPO: constitución alélica dun individuo para un locus concreto.

Homocigoto: individuo que presenta alelos idénticos en cromosomas homólogos.

Heterocigoto: individuo con alelos diferentes en ambos os dous cromosomas.

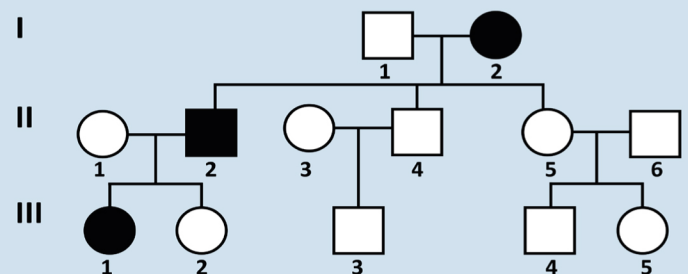
Hemicigoto: individuo que presenta un único alelo para un xene.

FENOTIPO: manifestación dunha característica debido á interacción do xenotipo e o ambiente.

Hai cerca de 4000 trastornos clasificados como mendelianos que poden ser consultados na *Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM)*, un catálogo público e actualizado.

A herdanza monoxénica pode clasificarse atendendo a dous factores: a dominancia do alelo responsable do carácter, e o tipo de cromosoma no que se sitúe o xene (figura 5).

Figura 4. Árbore xenealóxica



As xeracións numéranse con números romanos e aos individuos de cada xeración en números arábigos. Os fillos dunha parella numeranse de esquerda a dereita por orde de nacemento.

Símbolos máis empregados

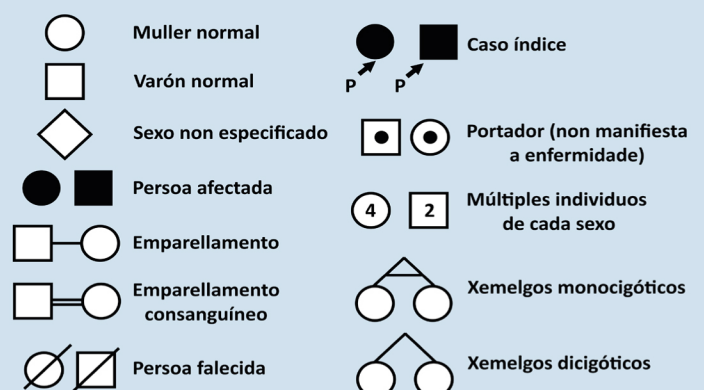
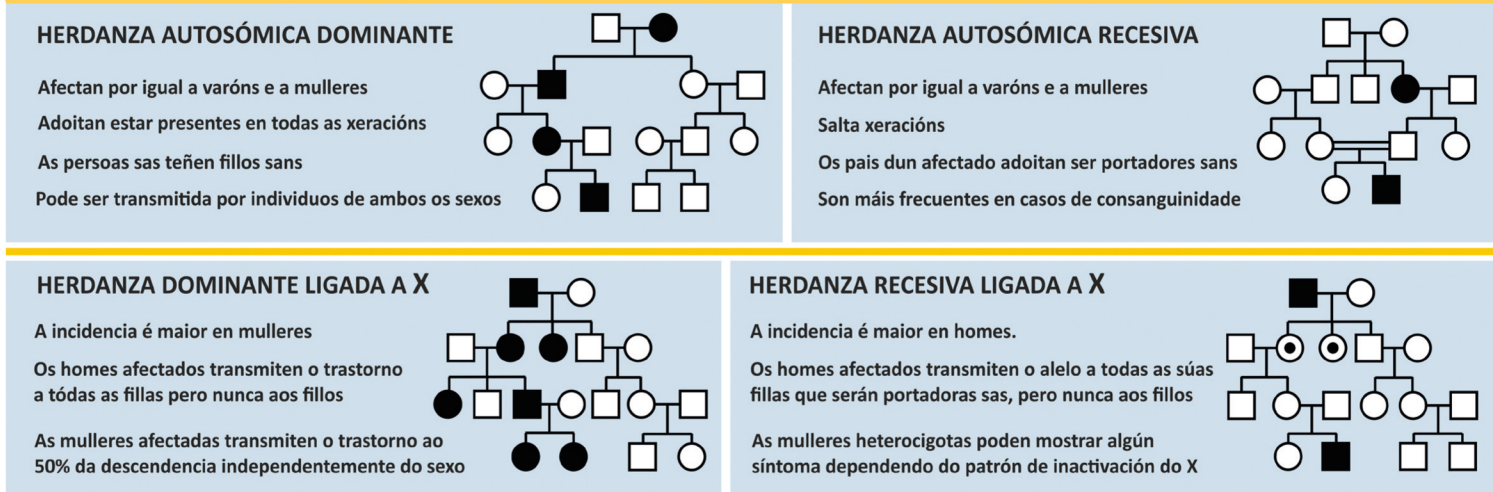


Figura 5. Características dos principais patróns de herdanza monoxénica



HERDANZA AUTOSÓMICA DOMINANTE

Dicimos que a herdanza dun carácter ou enfermidade é dominante cando para manifestarse basta con ter un único alelo. O risco de transmitila á descendencia (risco de recorrencia) é do 50%.

As enfermidades que seguen este modo de herdanza poden ser: dominantes puras, cando afecta por igual os homocigotos e os heterocigotos; ou dominantes incompletas, cando é máis grave nos homocigotos que nos heterocigotos.

HERDANZA AUTOSÓMICA RECESIVA

Un trastorno ou carácter é recesivo cando para manifestarse cómprelle ter os dous alelos. No caso de enfermidades, estas soen aparecer na descendencia de persoas sas pero portadoras dun alelo mutado. O risco de transmitila aos fillos (se os dous proxenitores son portadores) é do 25%.

HERDANZA LIGADA AO CROMOSOMA X

A herdanza dos xenes localizados no cromosoma X ten certas peculiaridades. Os homes teñen un único cromosoma X (son XY) mentres que as mulleres teñen dous (XX). Para compensar a dose xénica entre ambos os sexos, nas células das mulleres ten lugar o proceso de inactivación aleatoria dun dos cromosomas X.

Os homes son sempre hemicigóticos para os xenes ligados ao cromosoma X, se posúen o alelo responsable dunha característica ou enfermidade vana manifestar sempre. As mulleres poden ser homocigóticas ou heterocigóticas e non sempre manifestan o alelo. Unha muller heterocigótica que presente o alelo responsable dunha enfermidade pode manifestala ou non segundo sexa o patrón de inactivación do cromosoma X.

Así falamos de herdanza recesiva ligada a X cando as mulleres heterocigóticas (portadoras dun alelo pato-

lójico) non manifestan a enfermidade. Cando o alelo patolóxico se expresa nas heterocigóticas clasifícase como herdanza dominante ligada a X.

HERDANZA LIGADA AO CROMOSOMA Y

O cromosoma Y é pequeno e contén poucos xenes, na súa maior parte relacionados co desenvolvemento gonadal e xenital masculino. A herdanza ligada ao cromosoma Y chámase tamén “holánderica” e transmítese unicamente de pais a fillos.

Na realidade clínica os patróns de herdanza monoxénica son máis complicados xa que diversos factores alteran a expresión e a transmisión dos xenes (táboa 2).

Táboa 2. Factores que alteran a expresión dos xenes.

Penetrancia reducida: é a probabilidade de expresar un fenotipo cando posuímos o xenotipo correspondente. Cando é inferior a 1 dicimos que a patoloxía ou característica ten penetrancia reducida ou incompleta.

Pleiotropia: fenómeno polo cal un xene ten efectos fenotípicos diferentes, afectando a distintos tecidos, órganos e sistemas.

Expresividade variable: cando un mesmo xenotipo pode producir fenotipos con diferentes graos de gravidade.

Mutacións “ex novo”: cando a mutación causante dunha enfermidade aparece nun individuo por primeira vez, a partir do cal se transmitirá ás xeracións posteriores.

Heteroxeneidade xenética:

- *Heteroxeneidade alélica:* Mutacións diferentes no mesmo locus dan lugar á mesma enfermidade ou trastorno.
- *Heteroxeneidade de locus:* Un trastorno pode aparecer debido a diferentes mutacións en loci distintos.
- *Heteroxeneidade fenotípica:* Mutacións diferentes no mesmo locus dan lugar a trastornos moi diferentes.

3.2 patróns atípicos de herdanza monoxénica

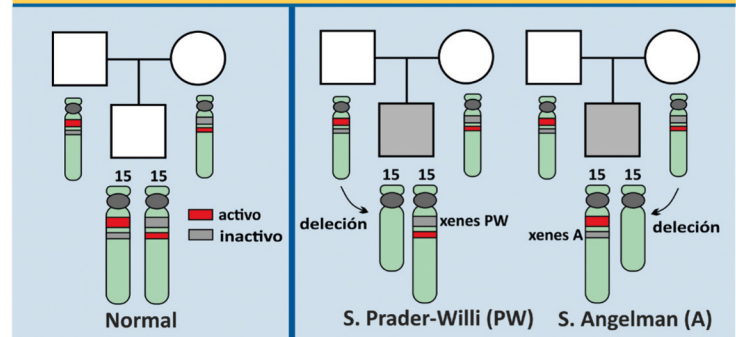
IMPRESIÓN XENÉTICA

Para a maior parte dos nosos xenes, os dous alelos (paterno e materno) están activos, é dicir, hai expresión bialelica. Nalgúns casos a dose xénica axústase e soamente se expresa un dos alelos (expresión monoalélica). A maior parte dos xenes localizados nos cromosomas sexuais (X e Y) teñen expresión monoalélica. Os homes teñen un único cromosoma X e Y, e nas mulleres dáse a inactivación aleatoria dos alelos localizados nun dos cromosomas X que compensa a dose xenética.

A expresión monoalélica é necesaria nunha pequena proporción de xenes localizados nos autosomas. Para regular a expresión destes xenes prodúcese o silenciamento dun dos alelos mediante mecanismos herdables que non alteran a secuencia do ADN (o que se coñece como epixenética). Nalgúns casos a inactivación do alelo paterno ou materno é aleatoria, pero para algúns xenes o silenciamento vén determinado pola

ori xe parental, fenómeno coñecido como impresión xenética (en inglés: *genomic imprinting*). A impresión xenética fai que determinados trastornos aparezan ou non, dependendo de se o alelo mutado se herdou da nai ou do pai. Un exemplo moi significativo dáse nas síndromes de Angelman e Prader-Willi, moi distintas na súa sintomatoloxía pero producidas as dúas pola mesma mutación, unha microdeleción no cromosoma 15 (figura 6).

Figura 6. Impresión xenética e aparición de patoloxías

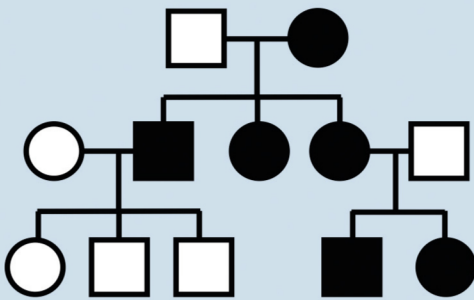


HERDANZA DO ADN MITOCONDRIAL (ADNm)

O ADNm é bicatenario e circular, non se asocia a histonas e os seus xenes non conteñen intróns. Codifica para os ARN ribosómicos e de transferencia da mitocondria e para 13 enzimas implicadas na fosforilación oxidativa. Pola súa situación no orgánulo o ADNm está exposto a substancias oxidativas e sofre máis mutacións có ADN nuclear. As patoloxías asociadas a mutacións no ADNm non seguen os modos de herdanza monoxenéticos e presentan as seguintes características distintivas:

- Herdanza materna: as mitocondrias no cigoto veñen do gameto feminino, as nais transmiten a mutación a todos os fillos, e os pais a ningún (figura 7).

Figura 7. Patrón de herdanza mitocondrial

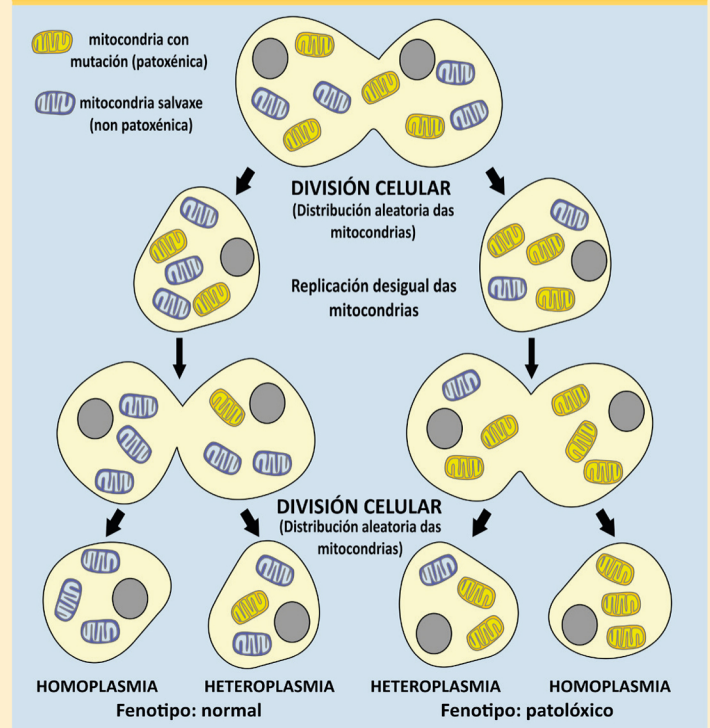


- Homoplasmia e heteroplasmia: as células posúen numerosas mitocondrias e non sempre o seu ADNm é idéntico.

- Segregación replicativa: durante a división celular as copias de ADNm distribúense aleatoriamente entre as mitocondrias e estas pola súa vez entre as células fillas (figura 8).

A disfunción celular e a aparición de patoloxía dáse cando a proporción de mitocondrias portadoras dunha mutación supera certo limiar.

Figura 8. Herdanza mitocondrial: segregación replicativa



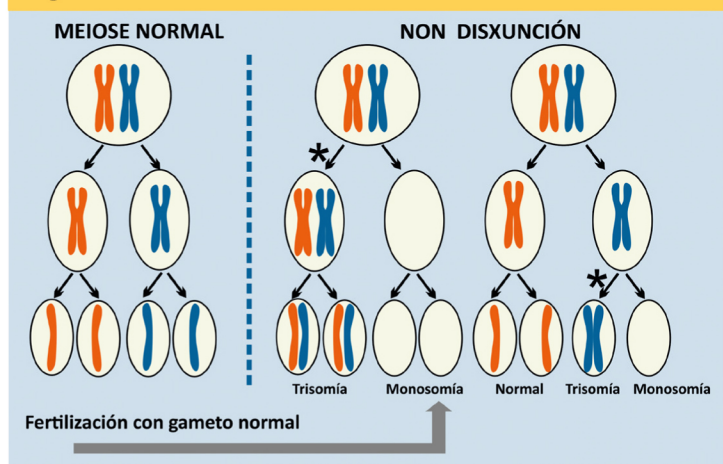
3.3. Alteracións cromosómicas

As alteracións cromosómicas pódense clasificar en numéricas e estruturais, e xuntas constitúen unha porcentaxe significativa das patoloxías xenéticas. Estímase que aproximadamente o 50% dos abortos presentan algunha destas anomalías.

As **anomalías numéricas** aparecen cando hai defecto ou exceso no número de cromosomas. Falamos de POLIPLOIDÍAS cando está afectado o xogo completo de cromosomas, en humanos son incompatibles coa vida e provocan abortos espontáneos e precoces. Un exemplo dáse cando un ovulo é fecundado por dous espermatozoides (fenómeno denominado dispermia) que dá lugar a unha triploidía.

As ANEUPLOIDÍAS consisten na ganancia ou perda dun único cromosoma e, aínda que a maior parte son letais, existen algunhas compatibles coa vida. A causa máis frecuente da aparición de aneuploidías é a “non dixunción” dos cromosomas durante a meiose, o que orixina monosomía cando hai unha única copia para un cromosoma en concreto, ou trisomías se hai tres cromosomas no canto de dous (figura 9).

Figura 9. Non dixunción de cromosomas na meiose



As monosomías son máis graves que as trisomías e unicamente a monosomía do cromosoma X (síndrome de Turner) é compatible coa vida.

As trisomías nos autosomas son, na súa maior parte, letais. Soamente son compatibles coa vida as que afectan aos cromosomas 13, 18 e 21 que orixinan as síndromes de Patau, Edwards e Down, respectivamente (táboa 3).

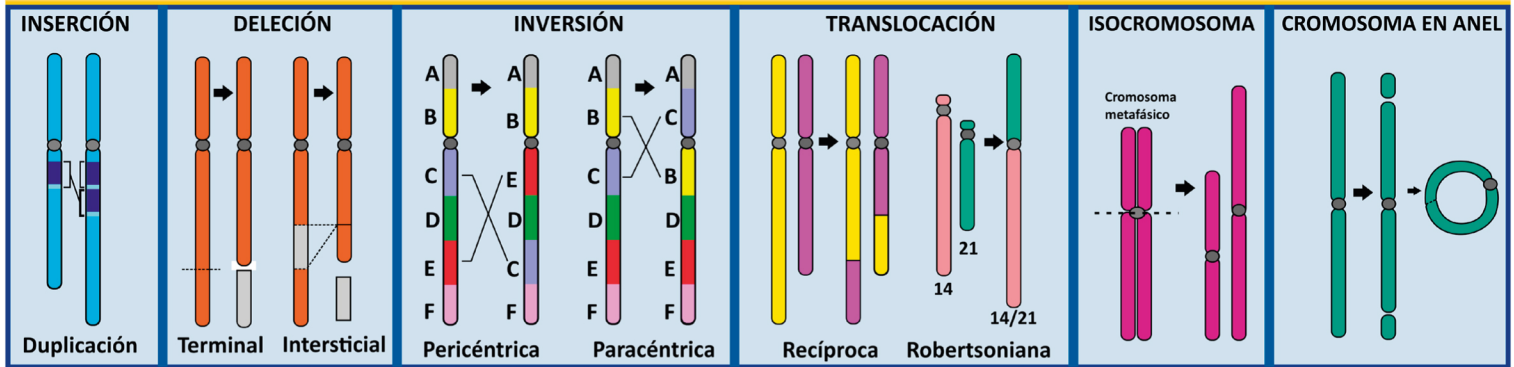
As trisomías que afectan aos cromosomas sexuais son máis leves que as dos autosomas, isto explícase xa que o cromosoma Y é pequeno e posúe poucos xenes polo que non é grave ter un cromosoma Y a maiores. Para o cromosoma X dáse un proceso de inactivación de todos os cromosomas X en exceso, garantindo que en cada célula só un sexa funcional.

Táboa 3. Principais aneuploidías humanas

Síndrome de Turner (monosomía do X)	Fórmula cromosómica: 45X
	Fenotipo asociado <ul style="list-style-type: none"> Baixa estatura Infertilidade Anomalías esqueléticas
Síndrome de Klinefelter (trisomía nos cromosomas sexuais)	Fórmula cromosómica: 47XXY
	Fenotipo asociado <ul style="list-style-type: none"> Alta estatura Infertilidade Feminización do corpo
Síndrome de Down (trisomía do 21)	Fórmula cromosómica: 47XX +21; 47XY +21
	Fenotipo asociado <ul style="list-style-type: none"> Discapacidade intelectual leve Hipotonía muscular Baixa estatura Defectos cardíacos
Síndrome de Edwards (trisomía do 18)	Fórmula cromosómica: 47XX +18; 47XY +18
	Fenotipo asociado <ul style="list-style-type: none"> Atraso grave no desenvolvemento Problemas de crecemento Malformacións cardíacas
Síndrome de Patau (trisomía do 13)	Fórmula cromosómica: 47XX +13; 47XY +13
	Fenotipo asociado <ul style="list-style-type: none"> Atraso grave no desenvolvemento Problemas de crecemento Malformacións do sistema nervioso

As **anomalías estruturais** consisten na reorganización do ADN nos cromosomas, e clasifícanse en distintos tipos (Figura 10). O reordenamento do ADN pode estar equilibrado se non hai perda nin ganancia de material xenético e desequilibrado no caso contrario. A miúdo estas alteracións non teñen efectos nas persoas portadoras, mais poden aparecer trastornos xenéticos na súa descendencia. Así, os portadores dunha translocación robertsoniana que afecte ao cromosoma 21 provocan na súa descendencia casos de síndrome de Down familiar.

Figura 10. Tipos de alteracións estruturais dos cromosomas



3.4. Herdanza polixénica e multifactorial

Os caracteres monoxénicos son descontinuos ou cualitativos (poucos fenotipos) e para unha patoloxía téñense ou non. As características que seguen unha distribución continua descríbense en termos cuantitativos e, aínda que moitas teñen un forte compoñente xenético, non cumpren as leis de Mendel. A herdanza de moitas características continuas, como é o caso da estatura, explícase polos efectos acumulativos de varios xenes que, en conxunto, determinan un fenotipo. Estes trazos denomínanse polixénicos e soen mostrar unha distribución normal (campá de Gauss).

As patoloxías xenéticas máis frecuentes son as consideradas multifactoriais, e nelas interveñen tanto a contorna como xenes específicos. Seguen tamén unha distribución continua pero a enfermidade maniféstase soamente cando se acumulan un número de alelos mutados e/ou un conxunto de factores ambientais adversos. Determinar a influencia relativa dos factores xenéticos e ambientais é importante de cara a comprender a etioloxía do trastorno ou enfermidade, así como para orientar as estratexias terapéuticas. Os estudos en xemelgos e de adopción permiten determinar o peso relativo dos xenes nas patoloxías multifactoriais.

Os xemelgos monocigóticos (MZ) proveñen dun mesmo embrión e comparten o 100% dos xenes. Os xemelgos dicigóticos (DZ) prodúcense trala fecundación de dous óvulos por dous espermatozoides e comparten aproximadamente o 50% dos seus xenes. Cando dous irmáns xemelgos comparten unha patoloxía ou característica dicimos que son concordantes, e se non a comparten serán discordantes. A taxa de concordancia (C) mide a porcentaxe ou razón de xemelgos concordantes, e a súa análise e comparación nos dous tipos de xemelgos axuda a estimar a importancia relativa dos xenes e do

ambiente (táboa 4). Unha elevada C en xemelgos MZ, e aproximadamente o dobre que en DZ, indícanos gran relevancia dos xenes (índice de masa corporal). Taxas de concordancia similares en ambos os tipos de xemelgos (xarampón) indican pouca relevancia dos xenes, xa que compartir o 100% dos xenes ou o 50% non supón diferenza.

Outra forma de determinar a importancia relativa dos xenes é mediante o estudo da herdabilidade (H), que podemos definir como o grao en que a variación na distribución dun trazo é debida a causas xenéticas. H é un concepto estatístico que oscila entre 1 e 0 e que pode calcularse con diferentes fórmulas. Unha das máis sinxelas é: $H=2(CMZ-CDZ)$.

Un $H=0.6$ para unha característica significa que o 60% da variabilidade dese trazo na poboación é debido aos xenes.

Táboa 4. Concordancia en xemelgos

	Concordancia	
	MZ	DZ
Infarto miocardio (homes)	0.36	0.26
Infarto miocardio (mulleres)	0.44	0.14
Xarampón	0.95	0.87
Diabetes tipo 1	0.35-0.5	0.05-0.1
Diabetes tipo 2	0.7-0.9	0.25-0.40
Índice de masa corporal	0.95	0.53

