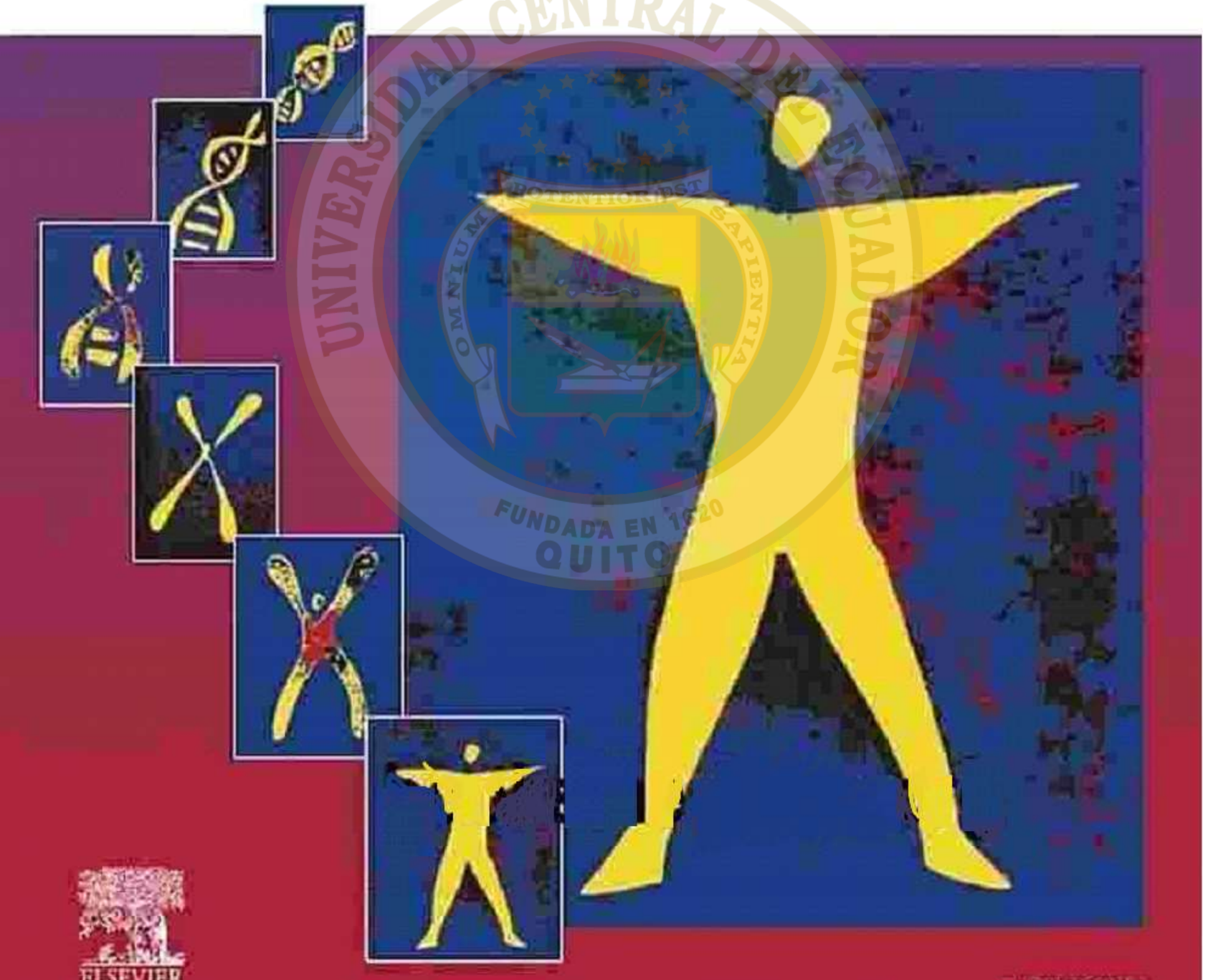
Thompson & Thompson

GENÉTICA EN MEDICINA

R.L. Nussbaum R.R. McInnes H.F. Willard

7ª ed.



UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
FUNDADA EN 1620
QUITO

ELSEVIER MASSON

SAUNDERS

Sistema Integrado de Bibliotecas
Biblioteca digital UCE
Calle Jerónimo Leyton y Gato Sobral – Cdla. Universitaria
+593 2230757 ext: 808 biblioteca.general@uce.edu.ec

BASE LEGAL PARA DIGITALIZACIÓN DE LIBROS CON DERECHOS DE AUTOR

El Sistema Integrado de Bibliotecas de la Universidad Central del Ecuador, digitalizará su acervo bibliográfico siempre y cuando sea para fines educativos y de investigación. No se permite la reproducción y distribución para la comercialización directa e indirecta del mismo.

La digitalización del material bibliográfico se lo realiza de acuerdo al Código Orgánico De La Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación Art. 212 numeral 9, Literal ii "(…) Una biblioteca o archivo podrá, además, realizar los siguientes actos (…) La reproducción electrónica y comunicación pública de obras de su colección para ser consultadas gratuita y simultáneamente hasta por un número razonable de usuarios, sólo en terminales de redes de la respectiva institución o para usuarios de esa institución bajo su control, en condiciones que garanticen que no se puedan hacer copias electrónicas de esas reproducciones" y literal vii "La reproducción, adaptación, traducción, transformación, arreglo, distribución y comunicación de una obra protegida por derechos de autor o una prestación protegida por derechos conexos, en uno o más formatos accesibles para el uso exclusivo de personas con discapacidad".

Este material se considera un producto intelectual a favor de su autor; por tanto, la titularidad de sus derechos se encuentra protegida por el Código Orgánico De La Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación. La violación a dichos derechos constituye un delito que será responsabilidad del usuario.

Este libro está disponible físicamente en:

BIBLIOTECA	Sistema integrado de bibliotecas	**PISO**	
		ESTANTE	
		BANDEJA	
CONVENIO INTERINSTITUCIONAL		**UNIVERSIDAD**	

Thompson & Thompson

GENÉTICA EN MEDICINA

7.ª Edición



Thompson & Thompson

GENÉTICA EN MEDICINA

7.ª Edición

Robert L. Nussbaum, MD
Holly Smith Distinguished Professor in Science and Medicine
Chief, Division of Medical Genetics
Department of Medicine and The Institute for Human Genetics
University of California, San Francisco
San Francisco, California

Roderick R. McInnes, MD, PhD, FRS(C)
University Professor
Anne and Max Tanenbaum Chair in Molecular Medicine
Professor of Pediatrics and Molecular and Medical Genetics
University of Toronto and The Hospital for Sick Children
Toronto, Ontario, Canadá
Scientific Director, Institute of Genetics
Canadian Institutes of Health Research

Huntington F. Willard, PhD
Director
Institute for Genome Sciences and Policy
Vice Chancellor for Genome Sciences
Nanaline H. Duke Professor of Genome Sciences
Duke University
Durham, North Carolina

Preparación de nuevos casos clínicos y actualización de los anteriores

Ada Hamosh, MD, MPH
Clinical Director
Institute of Genetic Medicine
Scientific Director, OMIM
Associate Professor, Pediatrics
Johns Hopkins University School of Medicine

ELSEVIER
MASSON

Ámsterdam Barcelona Beijing Boston Filadelfia Londres Madrid
México Milán Múnich Orlando París Roma Sídney Tokio Toronto

Índice de capítulos

Prefacio, IX

Agradecimientos, XI

Capítulo 1

Introducción, 1

Genética y genómica en medicina, 1
El futuro, 2

Capítulo 2

El genoma humano y las bases cromosómicas de la herencia, 5

El genoma humano y sus cromosomas, 6
División celular, 13
Gametogénesis y fecundación humanas, 19
Importancia médica de la mitosis y la meiosis, 22

Capítulo 3

El genoma humano: estructura y función de los genes, 25

Información contenida en el genoma humano, 25
El dogma central: DNA → RNA → proteína, 26
Estructura y organización de los genes, 28
Fundamentos de la expresión génica, 30
La expresión génica en acción: el gen de la β-globina, 33
Regulación de los genes y modificaciones en la actividad del genoma, 36
Variación de la expresión génica y su importancia en medicina, 38

Capítulo 4

Herramientas utilizadas por la genética molecular humana, 41

Análisis de secuencias individuales de DNA y RNA, 41
Métodos de análisis de los ácidos nucleicos, 48
Reacción en cadena de la polimerasa, 50
Análisis de secuencias de DNA, 52
Técnicas avanzadas con métodos de captura de imagen digital de los nucleótidos marcados con fluorescencia, 55
Análisis de transferencia Western de las proteínas, 57

Capítulo 5

Principios de citogenética clínica, 59

Introducción a la citogenética, 59
Anomalías cromosómicas, 64
Efectos originados a partir de los progenitores, 76
Estudio de los cromosomas en la meiosis humana, 81
Trastornos mendelianos con efectos citogenéticos, 81
Análisis citogenético en el cáncer, 82

Capítulo 6

Citogenética clínica: trastornos de los autosomas y de los cromosomas sexuales, 89

Trastornos autosómicos, 89
Los cromosomas sexuales y sus anomalías, 98
Trastornos del desarrollo gonadal y sexual, 109

Capítulo 7

Patrones de herencia monogénica, 115

Panorámica general y conceptos, 115
Herencia mendeliana, 118
Factores que influyen en los patrones de los árboles genealógicos, 119
Correlación entre genotipo y fenotipo, 121
Patrones autosómicos de herencia mendeliana, 122
Herencia ligada al cromosoma X, 129
Herencia seudoautosómica, 135
Mosaicismo, 136
Impronta genómica en los árboles genealógicos, 137
Expansión de repeticiones inestables, 139
Trastornos que imitan la herencia mendeliana de los trastornos monogénicos, 144
Herencia materna de trastornos causados por mutaciones en el genoma mitocondrial, 145
Los antecedentes familiares como medicina personalizada, 147

Capítulo 8

Genética de las enfermedades comunes con herencia compleja, 151
- Rasgos cualitativos y cuantitativos, 152
- Genética y modificadores ambientales en las enfermedades monogénicas, 159
- Ejemplos de rasgos multifactoriales con factores genéticos y ambientales conocidos, 159

Capítulo 9

Variación genética en los individuos y las poblaciones: mutación y polimorfismo, 175
- Mutación, 175
- Tipos de mutaciones y sus consecuencias, 177
- Diversidad genética humana, 183
- Variación heredada y polimorfismo en el DNA, 184
- Variación heredada y polimorfismos en las proteínas, 186
- Genotipos y fenotipos en poblaciones, 191
- Factores que alteran el equilibrio de Hardy-Weinberg, 194
- Diferencias étnicas en la frecuencia de varias enfermedades genéticas, 198

Capítulo 10

Mapeo de los genes humanos e identificación de los genes de enfermedades, 205
- Estructura genética del genoma humano, 205
- Mapeo de los genes humanos a través de análisis de ligamiento, 215
- Mapeo de rasgos complejos, 219
- Del mapeo génico a la identificación de genes, 224

Casos clínicos, 229

Capítulo 11

Principios de las enfermedades moleculares: la lección de las hemoglobinopatías, 321
- Efectos de la mutación sobre la función proteica, 321
- Cómo alteran las mutaciones la formación de proteínas biológicamente normales, 323
- Hemoglobinas, 323
- Hemoglobinopatías, 327

Capítulo 12

Bases moleculares, bioquímicas y celulares de las enfermedades genéticas, 341
- Enfermedades debidas a mutaciones en diferentes clases de proteínas, 341
- Enfermedades relacionadas con enzimas, 344
- Defectos de los receptores proteicos, 356
- Defectos en el transporte, 361
- Trastornos de las proteínas estructurales, 364
- Enfermedades neurodegenerativas, 373

Capítulo 13

Tratamiento de la enfermedad genética, 389
- Situación actual del tratamiento de la enfermedad genética, 389
- Consideraciones especiales en el tratamiento de las enfermedades genéticas, 391
- Estrategias terapéuticas, 392
- Tratamiento molecular de la enfermedad, 395

Capítulo 14

Genética del desarrollo y malformaciones congénitas, 415

(*con participación de Leslie G. Biesecker, MD*)
- Biología del desarrollo en medicina, 415
- Introducción a la biología del desarrollo, 418
- Influencia de los genes y el ambiente en el desarrollo, 420
- Conceptos básicos en biología del desarrollo, 422
- Mecanismos celulares y moleculares del desarrollo, 431
- Interacción de los mecanismos del desarrollo en la embriogénesis, 436

Capítulo 15

Diagnóstico prenatal, 439
- Indicaciones para el diagnóstico prenatal mediante pruebas invasivas, 439
- Métodos de diagnóstico prenatal, 441
- Pruebas de laboratorio, 449
- Nuevas tecnologías en el diagnóstico prenatal, 453
- Prevención prenatal y tratamiento de la enfermedad genética, 453
- Consejo genético en el diagnóstico prenatal, 454

Capítulo 16

Genética y genómica del cáncer, 457
- Bases genéticas del cáncer, 457
- Oncogenes, 460

Genes de supresión tumoral, 463
Progresión tumoral, 475
Aplicación de la genómica a la individualización del tratamiento del cáncer, 475
Cáncer y ambiente, 478

Capítulo 17

Medicina genética personalizada, 481

La historia familiar como medicina genética personalizada, 481
Pruebas de cribado genético en grupos de población, 483
Pruebas de cribado para la detección de la susceptibilidad genética frente a la enfermedad, 487

Capítulo 18

Farmacogenética y farmacogenómica, 493

Utilización de la información sobre el riesgo para mejorar la asistencia: la farmacogenética, 493
Farmacogenómica, 500
Función de la etnia y la raza en la medicina personalizada, 500

Capítulo 19

Consejo genético y evaluación del riesgo, 503

Proceso del consejo genético, 503
Determinación de los riesgos de recurrencia, 506
Aplicación de la genética molecular a la determinación de los riesgos de recurrencia, 513
Riesgos de recurrencia empíricos, 516

Capítulo 20

Aspectos éticos en genética médica, 519

Dilemas éticos en genética médica, 519
Efectos eugenésicos y disgenésicos de la genética médica, 524
Genética en medicina, 525

Glosario, 527

Respuestas a los problemas, 547

Índice alfabético, 565

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
OMNIUM POTENTIORUM SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

Prefacio

En su prefacio a la primera edición de *Genética en medicina,* publicado hace 35 años, James y Margaret Thompson escribieron:

> *La genética es fundamental para la educación básica en medicina preclínica y tiene aplicaciones importantes en la medicina clínica, la salud pública y la investigación médica. Al reconocerle a la genética su importancia en la medicina, se ha producido un problema para ubicarla en los currículos de esta carrera, un problema que incluso en la actualidad sólo se ha resuelto de forma parcial en la mayor parte de las facultades de medicina. Este libro se ha redactado para introducir al estudiante de medicina en los principios de la genética y para ofrecerle una base sobre la que pueda avanzar en la extensa y rápidamente creciente bibliografía que se publica en este campo. Si sus colegas de mayor edad también lo encuentran útil estaremos doblemente satisfechos.*

Lo que era cierto entonces lo es incluso más en la actualidad, a medida que nuestros conocimientos sobre la genética y el genoma humano están empezando a formar parte integral de la salud pública y de la práctica de la medicina. En esta nueva edición de *Genética en medicina*, la séptima, se han pretendido alcanzar los objetivos de las seis ediciones previas a través de una exposición precisa de los principios fundamentales de la genética humana y médica. Mediante ejemplos ilustrativos extraídos de la práctica de la medicina, se siguen destacando los genes y los mecanismos moleculares que actúan en las enfermedades humanas.

Sin embargo, desde la última edición de este libro han cambiado muchas cosas. La finalización del Proyecto Genoma Humano nos ha proporcionado un catálogo de la totalidad de los genes del ser humano, su secuencia y una amplia base de datos (todavía en fase de construcción) sobre las variaciones genéticas humanas. La información genómica ha estimulado la creación de herramientas nuevas y robustas que están cambiando la investigación en genética humana y la práctica de la genética médica. Por estas razones se ha ampliado el objetivo de este libro para incorporar el concepto de «medicina personalizada», incluyendo un número mayor de ejemplos relativos al modo en que se está utilizando la genómica para identificar la contribución de la variación génica al conocimiento de la susceptibilidad frente a las enfermedades y a su tratamiento.

Este libro no pretende ser un compendio de enfermedades génicas ni tampoco un tratado enciclopédico de la genética y la genómica humanas en general. En lugar de ello, los autores esperan que esta séptima edición de *Genética en medicina* ofrezca al estudiante un marco genérico para el conocimiento de la especialidad de la genética médica, al tiempo que le proporciona los fundamentos sobre los cuales establecer un programa de educación continuada en esta especialidad. Los casos clínicos, que fueron introducidos por primera vez en la edición anterior para la demostración y el refuerzo de los principios generales de la herencia, la patogenia, el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades, así como para el conocimiento de todo lo relativo al consejo genético, siguen constituyendo una característica importante de este libro. En esta nueva edición se ha ampliado el número de casos para incluir los trastornos complejos más habituales, entre los cuales destacan enfermedades importantes de herencia mendeliana. Con el objetivo de potenciar aún más el valor docente de la sección de casos clínicos, se ha añadido una característica adicional: en partes específicas del texto se ofrecen llamadas a los diversos casos (marcadas en azul) para que el lector pueda consultar aquel que sea relevante a los conceptos que se están exponiendo en ese momento en el texto.

Cualquier estudiante de asesoramiento genético, pregraduados o graduados en genética, residentes en cualquier campo de la medicina clínica, médicos u otros profesionales sanitarios, como enfermeros o terapeutas, descubrirán que este libro es una completa, aunque no exhaustiva (ni extenuante) presentación de los fundamentos de la genética humana aplicada a la salud y la enfermedad.

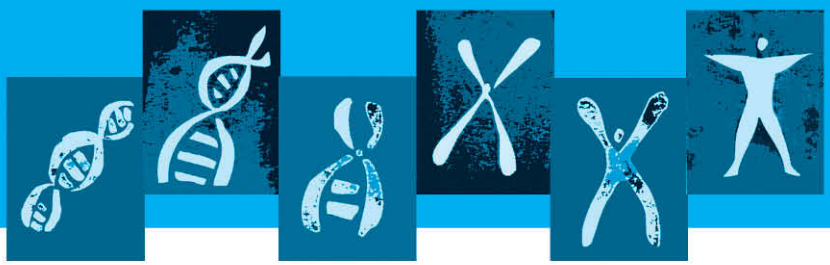
Robert L. Nussbaum, MD
Roderick R. McInnes, MD, PhD
Huntington F. Willard, PhD

Agradecimientos

Los autores desean expresar su reconocimiento y gratitud a los muchos colegas que, a través de sus ideas, sugerencias y críticas, han mejorado la séptima edición de *Genética en medicina*. En concreto, estamos agradecidos a Leslie Biesecker por haber compartido sus conocimientos y experiencia en dismorfología molecular y genética en la redacción del capítulo 14, «Genética del desarrollo y malformaciones congénitas». También queremos dar las gracias a Win Arias de los National Institutes of Health; Peter Byers y George Stamatoyannopoulos de la University of Washington; Diane Cox de la University of Alberta; Gary Cutting y David Valle de la Johns Hopkins School of Medicine; Robert Desnick de la Mount Sinai School of Medicine; Curt Harris del National Cancer Institute; Douglas R. Higgs del Weatherall Institute of Molecular Medicine; Katherine High del Children's Hospital de Filadelfia; Jennifer Jennings del Institute of Genetics de los Canadian Institutes of Health Research; Mark Kay de Stanford University; Muin Khoury de los Centers for Disease Control; Joe Clarke, Don Mahuran, Chris Pearson, Peter Ray y Steve Scherer del Hospital for Sick Children, Toronto; Joseph Nevins y Hutton Kearney de Duke University; John Phillips III de la Vanderbilt University School of Medicine; Jennifer Puck y Mel Grumbach de University of California, San Francisco; Eric Shoubridge de McGill University; Richard Spielman de University of Pennsylvania; Peter St. George-Hyslop de University of Toronto; Lyuba Varticovski del National Cancer Institute; Paula Waters de University of British Columbia; Huda Zoghbi y Arthur Beaudet del Baylor College of Medicine, y David Ledbetter y Christa Lees Martin de Emory University. Además, deseamos dar las gracias a los numerosos estudiantes del Johns Hopkins/NIH Genetic Counseling Training Program que han ofrecido críticas constructivas a la edición anterior de este libro y cuyos comentarios han servido para mejorar la nueva edición.

Una vez más, expresamos nuestra más profunda gratitud a la Dra. Margaret Thompson por ofrecernos la oportunidad de mantener el legado de este libro de texto, que fue creado por ella hace 40 años junto con su marido, James S. Thompson, ya difunto. Por último, queremos dar las gracias también a nuestras familias por su paciencia y comprensión ante las muchas horas que hemos tenido que dedicar a la creación de esta séptima edición de *Genética en medicina*.

FUNDADA EN 1620
QUITO



Capítulo 1

Introducción

GENÉTICA Y GENÓMICA EN MEDICINA

La genética en medicina tuvo su origen a comienzos del siglo XX, tras el reconocimiento por parte de Garrod y de otros investigadores de que las leyes de la herencia de Mendel podían explicar la recurrencia de ciertas enfermedades en grupos familiares. Durante los 100 años siguientes, la genética médica ha pasado de ser una pequeña subespecialidad implicada en tan sólo unos pocos trastornos hereditarios infrecuentes, a convertirse en una especialidad médica reconocida cuyos conceptos y enfoques constituyen un componente importante en el diagnóstico y el tratamiento de muchas enfermedades, tanto frecuentes como infrecuentes. Esta situación es todavía más llamativa a comienzos del siglo XXI, tras la finalización del **Proyecto Genoma Humano**, una iniciativa de carácter internacional para determinar el contenido completo del genoma humano, definido como la suma total de la información genética correspondiente a nuestra especie. En la actualidad podemos estudiar el genoma humano en su totalidad, más que un gen en cada momento. La genética médica se ha convertido en una parte del campo más amplio de la medicina genómica, que persigue la aplicación a gran escala del análisis del genoma humano, incluyendo el control de la expresión genética, la variación de los genes humanos y las interacciones entre los genes y el ambiente, con objetivo de mejorar la asistencia médica.

La genética médica no solamente está centrada en el paciente individual sino en toda su familia. La elaboración de una historia familiar detallada es un primer paso importante en el análisis de cualquier enfermedad, con independencia de que se conozca o no que dicha enfermedad sea genética. Tal como ha señalado Childs: «La no obtención de una historia familiar apropiada es una mala praxis médica». La historia familiar es importante debido a que puede tener un valor clave para el diagnóstico, puede demostrar que una enfermedad concreta es hereditaria, puede ofrecer información respecto a la evolución de una enfermedad y a las variaciones en su expresión, y puede aclarar el patrón de herencia. Además, el reconocimiento del componente familiar de una enfermedad médica permite la determinación del riesgo de padecimiento de dicha enfermedad que presentan otros familiares, de manera que el paciente y la familia puedan recibir el tratamiento, las medidas preventivas y la orientación adecuados.

Durante los últimos años, el Proyecto Genoma Humano ha determinado la secuencia completa de todo el DNA humano; el conocimiento de la secuencia completa permite la identificación de todos los genes humanos, la determinación de las variaciones de estos genes en las diferentes poblaciones y, en última instancia, la definición de la manera con la que las variaciones en estos genes contribuyen a la salud y a la enfermedad. Con la participación del resto de las disciplinas de la biología moderna, el Proyecto Genoma Humano ha revolucionado la genética humana y médica mediante la aportación de información fundamental para el conocimiento de muchas enfermedades y para el desarrollo de herramientas diagnósticas mucho mejores, así como para la aplicación de medidas preventivas y el diseño de métodos terapéuticos fundamentados en una consideración global del genoma.

La genética se está convirtiendo rápidamente en un fundamento organizativo clave en la práctica médica. A continuación, se exponen unos pocos ejemplos de la amplia gama de aplicaciones de la genética y la genómica en la medicina actual:

- Un niño que sufre múltiples malformaciones congénitas y que muestra un análisis cromosómico convencional normal, en el que se realiza un estudio genómico de alta resolución para la detección de deleciones o duplicaciones cromosómica submicroscópicas.
- Una mujer joven con antecedentes de cáncer de mama que recibe asesoramiento, información para la interpretación de las pruebas y apoyo por parte de un asesor genético especializado en cáncer de mama hereditario.
- Un ginecólogo envía una muestra de vellosidades coriales (obtenida en una mujer de 38 años de edad, embarazada) a un laboratorio de citogenética para que descarte la existencia de alteraciones en el número o la estructura de los cromosomas fetales.
- Un hematólogo que combina los antecedentes familiares y médicos con las pruebas genéticas de un adulto joven que sufre una trombosis venosa profunda, con objeto de determinar los efectos beneficiosos y los riesgos de iniciar y mantener un tratamiento anticoagulante.

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

- El análisis de la expresión génica de una muestra tumoral se utiliza para determinar el pronóstico y para guiar el proceso de toma de decisiones terapéuticas.
- Un oncólogo estudia en sus pacientes las variaciones genéticas que pueden predecir una buena respuesta o una reacción adversa frente a un fármaco de quimioterapia.
- Un patólogo forense utiliza las bases de datos de los polimorfismos genéticos en su análisis de las muestras de DNA obtenidas en los objetos personales de las víctimas y en los familiares de las mismas, con objeto de identificar los restos humanos recogidos tras el ataque del 11 de septiembre de 2001 al World Trade Center.
- El descubrimiento de un mecanismo de señal oncogénica reactivada de manera inapropiada por una mutación somática, con aparición de un tumor maligno, permite el desarrollo de un inhibidor específico y potente de este mecanismo para tratar el cáncer.

Los principios y fundamentos genéticos no están limitados a una sola especialidad o subespecialidad médicas, sino que alcanzan a muchas áreas de la medicina. Para que los pacientes y sus familias puedan beneficiarse plenamente de los nuevos avances en los conocimientos genéticos, todos los médicos y profesionales sanitarios deben conocer los fundamentos básicos de la genética humana. Estos fundamentos incluyen la existencia de formas alternativas de un gen (**alelos**) en las poblaciones; la aparición de **fenotipos** similares a partir de mutaciones y variaciones en loci diferentes; el reconocimiento de que las enfermedades de carácter familiar pueden originarse a partir de variantes genéticas que causan susceptibilidad frente a las enfermedades en el contexto de las interacciones genes-genes y genes-ambiente; la función de las mutaciones somáticas en el cáncer y el envejecimiento; la posibilidad del diagnóstico prenatal, de la realización de pruebas presintomáticas y de la aplicación de pruebas de cribado poblacional, y la posibilidad de que se puedan conseguir tratamientos potentes fundamentados en los aspectos genéticos. En la actualidad, estos conceptos influyen en toda la práctica médica y van a adquirir una importancia todavía mayor en el futuro.

Clasificación de las enfermedades genéticas

En la práctica clínica, el principal objetivo de la genética es identificar el significado de las variaciones y mutaciones genéticas que predisponen a la enfermedad, para modificar su evolución o impedir, incluso, su aparición. Casi todas las enfermedades son el resultado de una acción combinada de los genes y el ambiente, pero el papel relativo desempeñado por el componente genético puede ser mayor o menor. Entre los trastornos causados total o parcialmente por factores genéticos se reconocen tres tipos principales: cromosómicos, monogénicos y multifactoriales.

En los trastornos **cromosómicos** el defecto no se debe a un error simple en la secuencia genética, sino a un exceso o un defecto de los genes contenidos en cromosomas enteros o fragmentos cromosómicos. Por ejemplo, la presencia de una copia extra de un cromosoma, el 21, produce un trastorno específico, el síndrome de Down, aunque ninguno de los genes del cromosoma sea anómalo. Como grupo, los trastornos cromosómicos son bastante comunes: afectan a 7 de cada 1.000 nacidos vivos y producen alrededor de la mitad de los abortos espontáneos del primer trimestre. Estos trastornos se exponen en el capítulo 6.

Los **defectos monogénicos** están causados por genes mutantes individuales. La mutación puede estar presente sólo en un cromosoma del par génico (emparejada con un alelo normal en el cromosoma homólogo) o en ambos cromosomas del par génico. En unos pocos casos la mutación se encuentra en el genoma mitocondrial en lugar de en el genoma nuclear. En cualquier caso, la causa es un error crítico en la información genética contenida en un solo gen. Los trastornos monogénicos como la fibrosis quística, la anemia de células falciformes y el síndrome de Marfan suelen mostrar patrones genealógicos obvios y característicos. La mayoría de estos defectos son raros, con frecuencias que como mucho llegan a ser de un paciente por cada 500 individuos, aunque generalmente son muy inferiores. A pesar de que individualmente son raros, como grupo, los trastornos monogénicos son responsables de una importante proporción de enfermedades y muertes. La prevalencia de los trastornos monogénicos en la población general es de un 2% en cualquier momento dado de tiempo. En un estudio poblacional sobre más de 1 millón de recién nacidos vivos, la incidencia de trastornos monogénicos graves en la población pediátrica general se estimó en un 0,36%. En la población de niños hospitalizados, probablemente el 6-8% presenta trastornos monogénicos. Estos trastornos se exponen en el capítulo 7.

La **herencia multifactorial** es responsable de la mayor parte de las enfermedades, todas las cuales poseen una contribución genética, según se demuestra por el aumento en el riesgo de recurrencia en los familiares de los pacientes y también por el incremento en la frecuencia de la enfermedad en gemelos idénticos. Además, la agregación familiar en este tipo de enfermedades no sigue ninguno de los patrones característicos que se observan en los defectos monogénicos. Entre las enfermedades multifactoriales están los trastornos del desarrollo prenatales, que dan lugar a malformaciones congénitas, la enfermedad de Hirschsprung, el labio y el paladar hendidos, las cardiopatías congénitas y numerosas enfermedades frecuentes en la vida adulta como la enfermedad de Alzheimer, la diabetes y la hipertensión. En muchas de estas enfermedades no parece existir un error único en la información genética, sino que la enfermedad es el resultado de uno, dos o más genes diferentes que, en conjunto, pueden causar un defecto grave o predisponer al mismo, a menudo en una acción conjunta con diversos factores ambientales. Las estimaciones acerca del impacto de las enfermedades multifactoriales oscilan entre el 5% en la población pediátrica y más del 60% en la población general. Estas enfermedades se exponen con detalle en el capítulo 8.

EL FUTURO

Durante los 40 años de vida profesional que les esperan a los actuales estudiantes de medicina y consejo genético, se prevén importantes cambios en el descubrimiento, el desarrollo y el uso de los conocimientos y herramientas genéticos y genómicos en medicina. Es difícil imaginar un período con mayores cambios que los acaecidos durante los últimos 50 años, en los que hemos pasado de reconocer la identidad del DNA como el agente activo de la herencia a descubrir su estructura molecular

y la de los cromosomas, o a determinar el código completo del genoma humano. Pero, aún inmersos en la vorágine de descubrimientos de la última década, podemos afirmar que sólo estamos al principio de una revolución que integrará el conocimiento de la genética y del genoma en la salud pública y la práctica de la medicina. El conocimiento del lenguaje y los conceptos de la genética humana y médica, así como la valoración de la perspectiva genética y genómica sobre la salud y la enfermedad, establecerán un marco de aprendizaje continuado que debe formar parte de cualquier carrera profesional sobre la salud.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

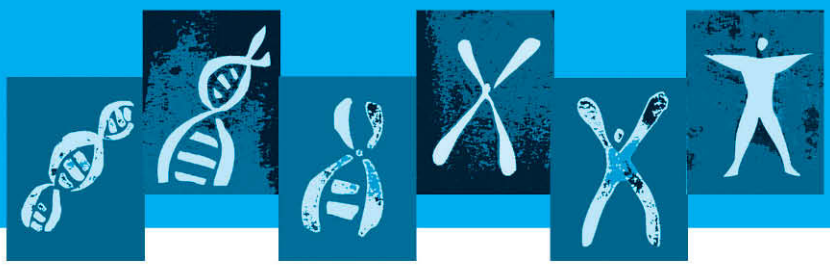
Guttmacher AE, Collins FS: Genomic medicine—a primer. N Engl J Med 347:1512-1520, 2002.

Peltonen L, McKusick VA: Genomics and medicine. Dissecting human disease in the postgenomic era. Science 291:1224-1229, 2001.

Willard HF, Angrist M, Ginsburg GS: Genomic medicine: genetic variation and its impact on the future of health care. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 360:1543-1550, 2005.

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST OMNIUM SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.



Capítulo 2

El genoma humano y las bases cromosómicas de la herencia

La apreciación de la importancia de la genética para la medicina requiere un conocimiento de la naturaleza del material hereditario, cómo se almacena en el genoma humano y cómo se transmite de célula a célula durante la división celular y de generación en generación durante la reproducción. El genoma humano se compone de grandes cantidades de ácido desoxirribonucleico (**DNA**), que contiene en su estructura la información genética necesaria para especificar todos los aspectos de la embriogénesis, el desarrollo, el crecimiento, el metabolismo y la reproducción: esencialmente, todos los aspectos que hacen que un ser humano sea un organismo funcional. Toda célula nucleada del cuerpo contiene su propia copia del genoma humano, que –según las últimas estimaciones– posee alrededor de 25.000 genes. Los genes, que por ahora definiremos simplemente como unidades de información genética están codificados en el DNA, que se estructura en una serie de orgánulos con forma de bastón denominados **cromosomas**, que se localizan a su vez en el núcleo de cada célula. La influencia de los genes y de la genética en los estados de salud y enfermedad es muy amplia, y sus raíces están en la información codificada en el DNA del genoma humano. Nuestros conocimientos de la naturaleza y la identidad de los genes, así como de la composición del genoma humano, han aumentado de manera exponencial durante los últimos decenios, en un proceso que culminó en 2003 con la determinación de la secuencia del DNA de la práctica totalidad del genoma humano.

Cada especie tiene un complemento cromosómico característico (**cariotipo**) en lo que respecta al número y a la morfología de sus cromosomas. Los genes se alinean a lo largo de los cromosomas y cada uno ocupa un lugar preciso o **locus**. El **mapa génico** es el mapa de la localización cromosómica de los genes, y también es característico de cada especie y de los individuos de una especie.

El estudio de los cromosomas, su estructura y su herencia se denomina **citogenética**. La citogenética humana moderna data de 1956, cuando se demostró por primera vez que el número normal de cromosomas humanos es 46. Desde entonces, se ha aprendido mucho sobre los cromosomas humanos, su estructura, su composición molecular, la localización de los genes que contienen y sus numerosas y variadas anomalías.

El análisis cromosómico se ha convertido en un importante procedimiento diagnóstico en medicina clínica. Tal como se describirá con detalle en capítulos posteriores, algunas de sus aplicaciones son las siguientes:

Diagnóstico clínico. Numerosos trastornos médicos, entre los que se incluyen algunos bastante comunes, como el síndrome de Down, se asocian con cambios microscópicamente visibles en el número o la estructura de los cromosomas, por lo que requieren un análisis cromosómico para el diagnóstico y el consejo genético (v. caps. 5 y 6).

Mapeo génico. Un objetivo importante de la genética médica actual es el mapeo de genes en los cromosomas, y la determinación de sus funciones en la salud y la enfermedad. Esta cuestión se aborda repetidamente a lo largo del libro y con mayor detalle en el capítulo 10.

Citogenética del cáncer. En el inicio y la progresión de muchos tipos de cáncer están implicados cambios cromosómicos y genómicos en las células somáticas (v. cap. 16).

Diagnóstico prenatal. El análisis cromosómico y del genoma es un procedimiento esencial en diagnóstico prenatal (v. capítulo 15).

Saber interpretar un informe cromosómico y poseer algunos conocimientos sobre la metodología, el alcance y las limitaciones de los estudios cromosómicos resulta esencial para los médicos y otros profesionales que trabajan con pacientes que presentan malformaciones congénitas, retraso mental, trastornos del desarrollo sexual y muchos tipos de cáncer.

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

EL GENOMA HUMANO Y SUS CROMOSOMAS

Con excepción de las células que se transforman en gametos (la **línea germinal**), todas las células que contribuyen a la formación de las estructuras corporales se denominan somáticas (*soma*, cuerpo). El genoma contenido en el núcleo de las células somáticas humanas está constituido por 46 cromosomas, dispuestos en 23 pares (fig. 2-1). De estos 23 pares, 22 son semejantes en los hombres y las mujeres, y se denominan **autosomas**; su numeración va desde el más grande al más pequeño. El par restante está constituido por los **cromosomas sexuales**: dos cromosomas X en las mujeres y la combinación de un cromosoma X y un cromosoma Y en los hombres. Cada cromosoma contiene un conjunto diferente de genes dispuestos linealmente a lo largo de su DNA. Los miembros de un par de cromosomas (denominados **cromosomas homólogos** o, simplemente, **homólogos**) contienen información genética congruente entre sí; es decir, poseen los mismos genes y en la misma secuencia. Sin embargo, en un locus específico pueden existir formas idénticas o ligeramente diferentes del mismo gen, denominadas **alelos**. Uno de los miembros de cada par de cromosomas se hereda del padre y el otro de la madre. Por lo general, los miembros de un par de autosomas son indistinguibles microscópicamente entre sí. En las mujeres, los cromosomas sexuales (los dos **cromosomas X**) son también prácticamen-

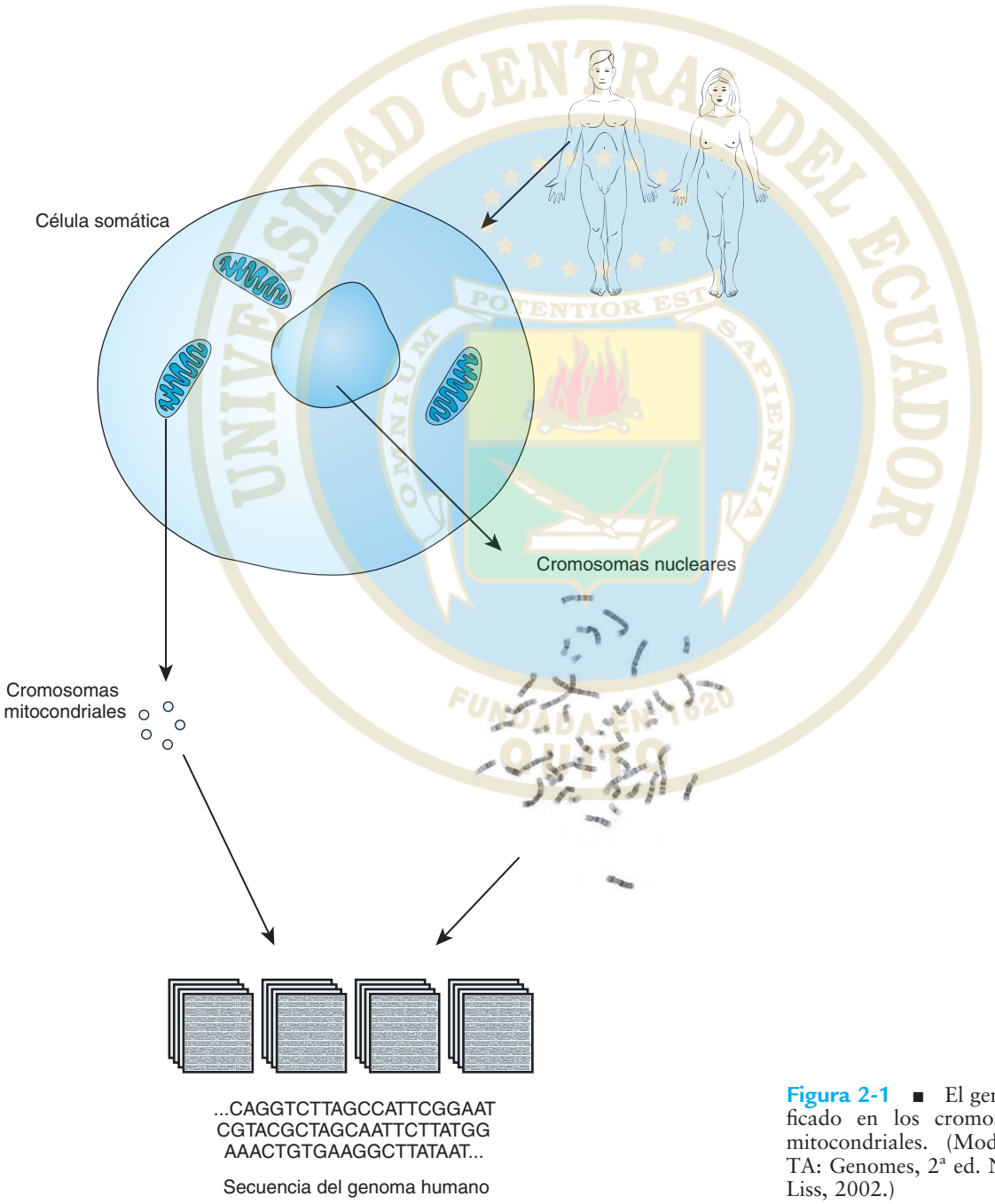


Figura 2-1 ■ El genoma humano codificado en los cromosomas nucleares y mitocondriales. (Modificada de Brown TA: Genomes, 2ª ed. Nueva York, Wiley-Liss, 2002.)

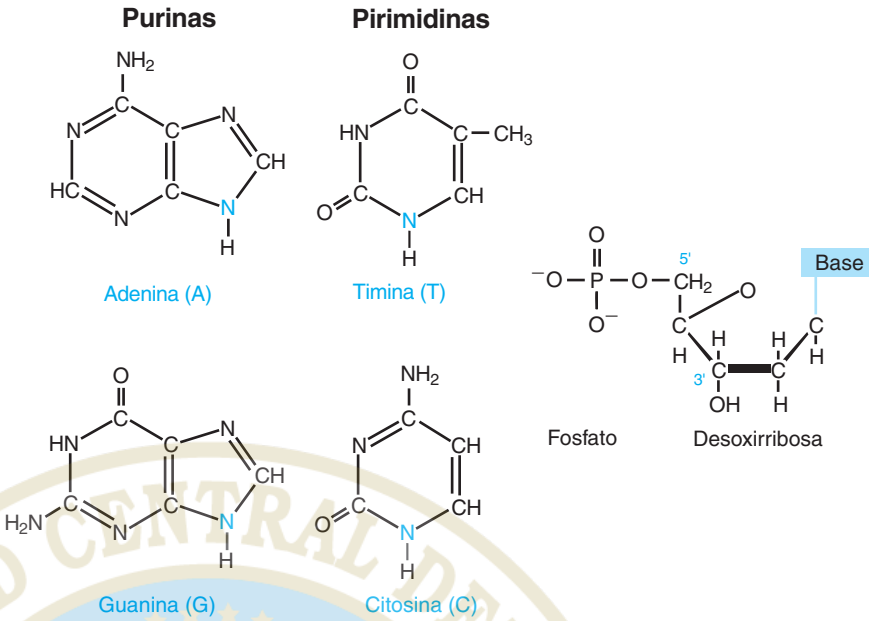


Figura 2-2 ■ Las cuatro bases del DNA y la estructura general de un nucleósido en el DNA. Cada una de las cuatro bases establece enlaces con la desoxirribosa (a través del nitrógeno, mostrado en azul) y con un grupo fosfato, formando los nucleótidos correspondientes.

te indistinguibles entre sí. Sin embargo, en los hombres, los cromosomas sexuales son diferentes uno de otro. Uno de ellos es un cromosoma X, idéntico a los dos cromosomas X de la mujer; el hombre hereda este cromosoma X de su madre y lo transmite a sus hijas. El otro miembro del par de cromosomas sexuales en el hombre es el **cromosoma Y**, que el hombre hereda de su padre y que transmite a sus hijos. En el capítulo 6 se exponen algunas excepciones a esta regla sencilla y casi universal que indica que las mujeres poseen cromosomas sexuales XX y los hombres XY.

Además del genoma nuclear, hay una parte pequeña pero importante del genoma humano que se localiza en las mitocondrias existentes en el citoplasma (v. fig. 2-1). El cromosoma mitocondrial (que se detalla más adelante en este capítulo) posee diversas características poco habituales que le diferencian del resto del genoma humano.

Estructura del DNA: una revisión sucinta

Antes de considerar con detalle la organización del genoma humano y los cromosomas, es necesario revisar las características del DNA que constituye el genoma. El DNA es una macromolécula de ácido nucleico polimérico constituida por tres tipos de unidades: un azúcar con cinco carbonos, la desoxirribosa; una base que contiene nitrógeno, y un grupo fosfato (fig. 2-2). Las bases son de dos tipos, **purinas** y **pirimidinas**. En el DNA hay dos bases de purina, **adenina** (A) y **guanina** (G), y dos bases de pirimidina, **timina** (T) y **citosina** (C). Los nucleótidos están constituidos por una base, un grupo fosfato y un azúcar, y se polimerizan en cadenas largas de polinucleótidos debido a los enlaces 5'-3' fosfodiéster que se forman entre las unidades adyacentes de desoxirribosa (fig. 2-3). En el genoma humano, estas cadenas de polinucleótidos (que conforman una doble hélice, fig. 2-4) están constituidas por millones de nucleótidos y su tamaño oscila entre aproximadamente 50 (el cromosoma más pequeño, el 21) y 250 millones de pares de bases (el cromosoma más grande, el 1).

La estructura anatómica del DNA transporta la información química que permite la transmisión exacta de la información genética desde una célula hasta sus células hijas, y de una generación a la siguiente. Al mismo tiempo, la estructura primaria del DNA especifica las secuencias de aminoácidos de las cadenas de polipéptidos de las proteínas, tal como se describe en el capítulo siguiente. El DNA presenta características idóneas que le permiten poseer estas propiedades. La configuración original del DNA, descrita por James Watson y Francis Crick, es la de una doble hélice (v. fig. 2-4). Esta estructura helicoidal tiene un cierto parecido con una escalera en espiral de dirección en el sentido de las agujas del reloj, en la que las dos cadenas de polinucleótidos siguen direcciones opuestas y se mantienen unidas por los enlaces de hidrógeno existentes entre los pares de bases: la A de una de las cadenas se une a la T de la otra, y la G se une a la C. La naturaleza específica de la información genética codificada en el genoma humano se corresponde a la secuencia de las bases C, G, A y T existentes en las dos cadenas de la doble hélice que se disponen en cada uno de los cromosomas, tanto en el núcleo celular como en las mitocondrias (v. fig. 2-1). Dada la naturaleza complementaria de las dos cadenas de DNA, el conocimiento de la secuencia de las bases de nucleótidos existentes en una de las cadenas permite automáticamente la determinación de la secuencia de las bases existentes en la otra cadena. La estructura de cadena doble de las moléculas de DNA las permite llevar a cabo una replicación precisa mediante la separación de las dos cadenas, seguida por la síntesis de dos nuevas cadenas complementarias, según la secuencia de las cadenas originales que actúan como una plantilla (fig. 2-5). Asimismo, siempre que es necesario, la complementariedad de las bases permite una reparación eficiente y correcta de las moléculas de DNA que han sufrido alteraciones.

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

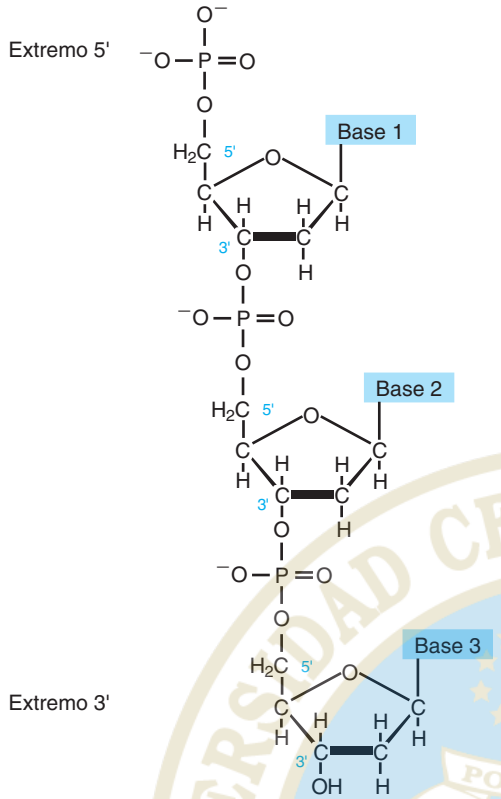


Figura 2-3 ■ Porción de una cadena de polinucleótidos del DNA en la que se muestran los enlaces fosfodiéster 3'-5' que enlazan nucleótidos contiguos.

Organización de los cromosomas humanos

La composición de los genes existentes en el genoma humano, así como los determinantes de su expresión, queda especificada en el DNA de los 46 cromosomas humanos existentes en el núcleo, así como en el DNA del cromosoma mitocondrial. *Cada cromosoma humano está constituido por una única doble hélice de DNA continuo*; esto quiere decir que cada cromosoma nuclear es una única molécula larga y lineal de DNA dispuesta en forma de cadena doble, de manera que el genoma nuclear está formado por 46 moléculas de DNA que suman en total más de 6.000 millones de nucleótidos (v. fig. 2-1).

En cualquier caso, los cromosomas no son simples dobles hélices de DNA. En el interior de cada célula, el genoma se dispone formando la **cromatina**, en la que el DNA genómico forma complejos con varias clases de proteínas cromosómicas. Excepto durante la división celular, la cromatina se distribuye en todo el núcleo y tiene un aspecto relativamente homogéneo bajo el microscopio. Sin embargo, cuando la célula se divide su genoma se condensa y aparece formando los cromosomas que son microscópicamente visibles. Por tanto, los cromosomas sólo son visibles en forma de estructuras bien delimitadas cuando las células se están dividiendo, aunque vuelven a recuperar su integridad entre las divisiones celulares.

En la cromatina, las moléculas de DNA de un cromosoma forman un complejo con una familia de proteínas cromosómicas básicas denominadas histonas, y con un grupo heterogéneo de proteínas no histona que no están tan bien caracterizadas pero que parecen desempeñar un papel clave en el establecimiento de un entorno apropiado que permita el comportamiento normal de los cromosomas y la expresión genética adecuada.

Existen cinco clases principales de histonas que desempeñan un papel fundamental en el correcto empaquetamiento

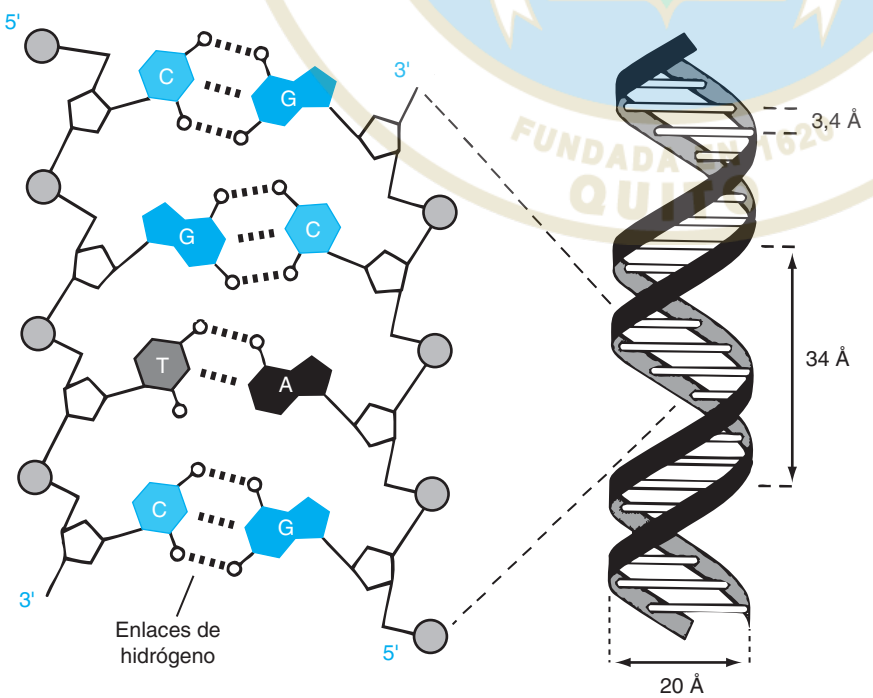


Figura 2-4 ■ Estructura del DNA. **Izquierda:** Representación bidimensional de las dos cadenas complementarias de DNA, con los pares de bases AT y GC. Se puede observar que la orientación de las dos cadenas es antiparalela. **Derecha:** El modelo de doble hélice del DNA según lo propusieron Watson y Crick. Los «peldaños» horizontales representan las bases emparejadas. Se dice que la hélice sigue el sentido de las agujas del reloj debido a que la cadena que va desde la parte inferior izquierda hasta la parte superior derecha cruza a la otra cadena. (Basada en Watson JD, Crick FHC: Molecular structure of nucleic acids – a structure for deoxyribose nucleic acid. Nature 171:737-738, 1953.)

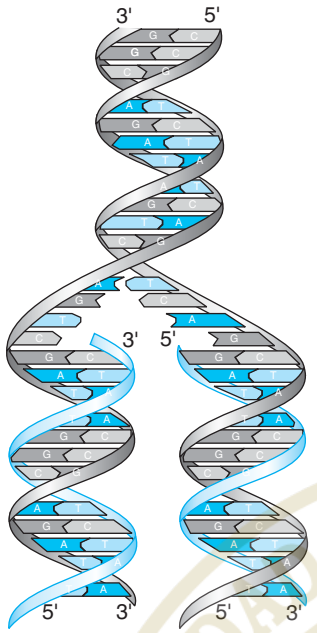


Figura 2-5 ■ Replicación de una doble hélice de DNA, con formación de dos moléculas hijas idénticas constituida cada una de ellas por una cadena madre (*en gris*) y por una cadena recién sintetizada (*en azul*).

de la fibra de cromatina. Dos copias de cada una de las histonas nucleares H2A, H2B, H3 y H4 constituyen un octámero, alrededor del cual se enrolla un segmento de doble hélice de DNA, como el hilo al carrete (fig. 2-6). Con cada octámero se asocian aproximadamente 140 pares de bases a su alrededor dando al menos dos vueltas. Tras un corto segmento «espaciador» de DNA (entre 20 y 60 pares de bases) se forma el siguiente complejo DNA-octámero y así sucesivamente, lo que confiere a la cromatina un aspecto de collar de perlas. Cada complejo de DNA con su núcleo de histonas se denomina **nucleosoma**, que es la unidad estructural básica de la cromatina; cada uno de los 46 cromosomas humanos contiene entre varios cientos de miles y bastante más de 1 millón de nucleosomas. La quinta histona, H1, se enlaza con el DNA en el margen de cada nucleosoma, en la región espaciadora internucleosómica. La cantidad de DNA asociado con la partícula núcleo de un nucleosoma, junto con su región espaciadora, es de alrededor de 200 pares de bases.

Además de los tipos principales de histonas, hay varias histonas especializadas que pueden sustituir a las histonas H3 y H2A dando lugar a la aparición de características específicas del DNA genómico en esas localizaciones. Las histonas H3 y H4 también pueden ser modificadas por cambios químicos. Estas denominadas modificaciones postraslacionales (v. cap. 3) pueden modificar las propiedades de los nucleosomas que las contienen. El patrón de los tipos principales y especializados de histonas, junto con sus modificaciones, se denomina a menudo él **código de histonas**. Este código puede variar en cada tipo celular, y se considera que es responsable de la manera en que es empaquetado el DNA, de forma que quede accesible a las moléculas reguladoras que determinan la expresión génica y otras funciones del genoma.

Tal como veremos más adelante en este capítulo, durante el ciclo celular los cromosomas pasan a través de una serie de fases ordenadas de condensación y descondensación. Sin embargo, incluso cuando los cromosomas están en su estado de mayor descondensación (en una fase del ciclo celular de-

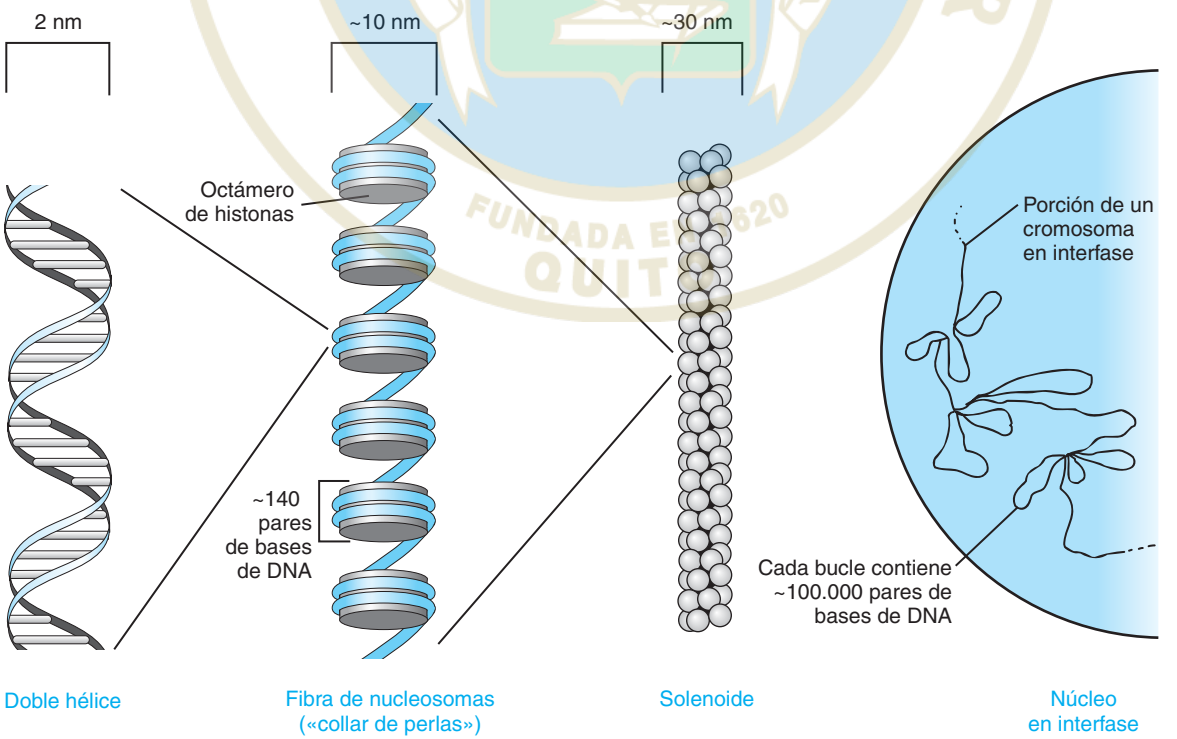


Figura 2-6 ■ Niveles jerárquicos de empaquetamiento de la cromatina en un cromosoma humano.

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

nominada **interfase**), el DNA empaquetado en la cromatina se mantiene en un grado de empaquetamiento sustancialmente mayor de lo que tendría lugar en su forma nativa de doble hélice en ausencia de proteínas. Además, las largas hebras de nucleosomas están, a su vez, empaquetadas en una estructura cromatínica helicoidal secundaria que aparece al microscopio electrónico como una gruesa fibra de 30 nm de diámetro (casi tres veces más gruesa que la fibra nucleosómica; v. fig. 2-6). Esta fibra «solenoide» (del griego *solenoides,* «con forma de tubo») cilíndrica parece ser la unidad fundamental de la organización de la cromatina. A su vez, los solenoides se organizan en forma de **bucles** o dominios y se acoplan, a intervalos de alrededor de 100 kb, a un conjunto de proteínas no histonas que forman la **matriz nuclear**, o matriz, situado en el interior del núcleo. Se ha especulado con la posibilidad de que los bucles sean, de hecho, unidades funcionales de replicación del DNA o de transcripción génica, o ambas, y que los puntos de acoplamiento de cada bucle estén fijados a lo largo del DNA cromosómico. Así, uno de los niveles de control de la expresión génica podría depender de la forma en que están empaquetados el DNA y los genes en los cromosomas y de sus asociaciones con las proteínas de la cromatina durante el proceso de empaquetamiento.

La enorme cantidad de DNA empaquetado en un cromosoma puede apreciarse cuando los cromosomas son tratados para liberar el DNA de las proteínas de la cromatina con el fin de observar el andamio proteico subyacente (fig. 2-7). Cuando el DNA es liberado de los cromosomas tratados de esta forma, pueden visualizarse largos bucles de DNA, así como el andamiaje residual, que reproduce el perfil de un cromosoma típico.

Cromosoma mitocondrial

Tal como ya se ha señalado, un pequeño pero importante subconjunto de genes codificados en el genoma humano reside en el citoplasma de la mitocondria (v. fig. 2-1). Los genes mitocondriales se heredan exclusivamente por vía materna (v. cap. 7). Las células humanas tienen entre cientos y miles de mitocondrias que contienen cada una varias copias de una pequeña molécula de DNA circular, el cromosoma mitocondrial. La molécula de DNA mitocondrial sólo tiene 16 kb de largo (menos del 0,03% de la longitud del cromosoma nuclear más pequeño) y codifica sólo 37 genes. Aunque los productos de estos genes realizan su función en la mitocondria, debe señalarse que la inmensa mayoría de las proteínas que se encuentran en la mitocondria son, de hecho, productos de genes nucleares. Se han descrito mutaciones en genes mitocondriales en varios trastornos de herencia materna y esporádicos **(Caso 28)** (v. caps. 7 y 12).

Organización del genoma humano

Las regiones del genoma con características similares (de organización, replicación o expresión) no están repartidas de manera aleatoria sino que tienden a agruparse. Esta organización funcional del genoma se correlaciona a la perfección con su organización estructural, como revelan los métodos de análisis cromosómico (introducidos al final de este capítulo y expuestos con más detalle en el cap. 5). El significado de esta organización funcional es que los cromosomas no son sólo una colección aleatoria de diferentes tipos de genes y otras secuencias de DNA. Algunas regiones cromosómicas, o incluso cromosomas enteros, tienen un elevado contenido en genes («ricos en genes»), mientras otras lo tienen bajo («pobres en genes») (fig. 2-8). Ciertos tipos de secuencias son típicos de las características estructurales diferenciales de los cromosomas humanos. Las consecuencias clínicas de las anomalías de la estructura del genoma reflejan la naturaleza específica de los genes y las secuencias implicadas. Por tanto, las anomalías de los cromosomas o las regiones cromosómicas ricas en genes tienden a ser mucho más graves clínicamente que los defectos de extensión similar en partes del genoma pobres en genes.

Como resultado de los conocimientos adquiridos mediante el Proyecto Genoma Humano, parece claro que la organización del DNA en el genoma humano es mucho más compleja de lo que se creía. De los 3.000 millones de pares de bases del DNA existentes en el genoma, realmente menos del 1,5% codifica proteínas, y tan sólo alrededor del 5% parece contener elementos reguladores que influyen o determinan los patrones de expresión genética durante el desarrollo de los diferentes tejidos. Tan sólo alrededor de la mitad de la longitud lineal total del genoma se compone del denominado **DNA de copia simple** o **única**, es decir, DNA cuya secuencia de nucleótidos está representada una sola vez (o como mucho algunas veces). El resto del genoma consiste en varias clases de DNA repetitivo, e incluye DNA con secuencias de nucleótidos repetidas, ya sea de forma idéntica o con pocas variaciones, de cientos a millones de veces en el genoma. La mayoría de los genes (aunque no todos) de los 25.000 estimados que existen en el genoma están representados por DNA de copia única, mientras que las secuencias de la fracción de DNA repetitivo contribuyen a mantener la estructura cromosómica y son una fuente importante de variación entre los diferentes individuos; parte de esta variación puede predisponer a procesos patológicos en el genoma, tal como veremos más adelante, en el capítulo 6.

Secuencias de DNA de copia única

El DNA de copia única constituye al menos la mitad del DNA del genoma, pero su función sigue siendo un misterio porque, como hemos mencionado con anterioridad, las secuencias que realmente codifican proteínas (es decir, la región codificante de los genes) constituyen una pequeña proporción de todo el DNA de copia única. La mayor parte del DNA de copia única se encuentra en cortos tramos (varios kb o menos), entremezclados con miembros de varias familias de DNA repetitivo. La organización de los genes de DNA de copia única se explica en profundidad en el capítulo 3.

Secuencias de DNA repetitivo

Se han reconocido varias categorías diferentes de DNA repetitivo. Una característica distintiva útil consiste en determinar si las secuencias repetidas («repeticiones») están agrupadas en una o unas pocas localizaciones, o bien se hallan dispersas por el genoma, mezcladas con secuencias de copia única a lo largo del cromosoma. Se estima que las secuencias repetidas agrupadas constituyen entre un 10 y un 15% del genoma, y que forman conjuntos de varias repeticiones cortas organizadas en tándem y ordenadas en una sucesión de la cabeza a la cola. Los diferentes tipos de estas



Figura 2-7 ■ Imagen ultraestructural de un cromosoma de la metafase humana carente de proteínas; se pueden observar el andamio y las asas cromosómicas residuales del DNA. Las fibras individuales del DNA se aprecian mejor en los bordes de los bucles de DNA. Barra = 2 µm. (Tomada de Paulson JR, Laemmli UK: The structure of histone-depleted metaphase chromosomes. Cell 12:817-828, 1977. Reproducida con permiso de los autores y de Cell Press.)

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

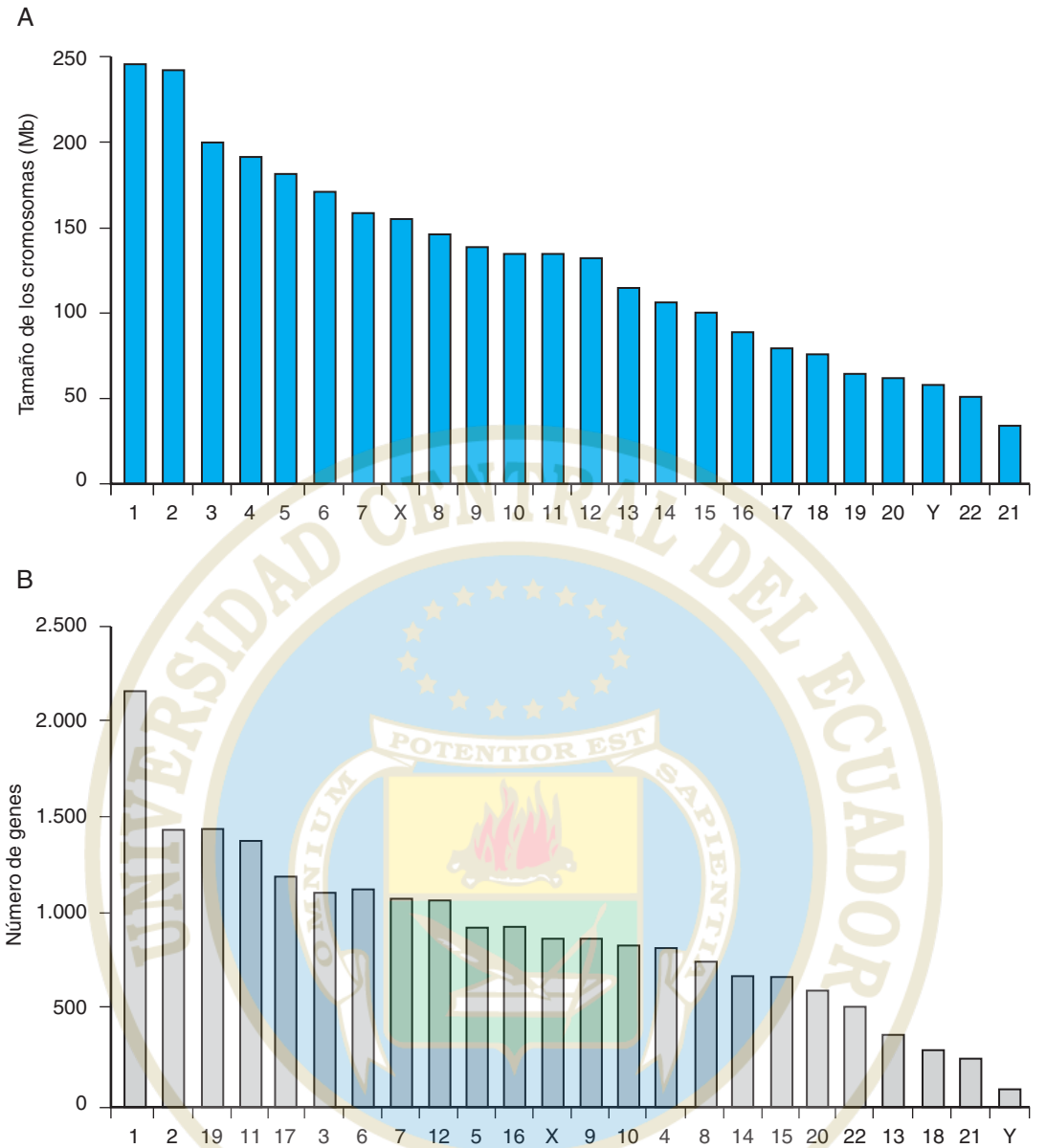


Figura 2-8 ■ Tamaño y contenido en genes de los 24 cromosomas humanos. **A:** Tamaño de cada cromosoma humano, en millones de pares de bases (un millón de pares de bases = 1 Mb). Los cromosomas aparecen ordenados de izquierda a derecha según su tamaño. **B:** Número de genes identificados en cada cromosoma humano. Los cromosomas aparecen ordenados de izquierda a derecha según su contenido en genes. (Basada en datos tomados de *www.ensembl.org*, v36.)

repeticiones en tándem se denominan genéricamente DNA satélites, denominadas así porque muchas de las familias originales de repeticiones en tándem fueron purificadas por centrifugación y separadas del resto del genoma como fracciones («satélite») de DNA.

Las familias de DNA en tándem varían con respecto a su localización en el genoma, la longitud total de su formación en tándem y la longitud de las unidades de repetición que integran su formación. En general, las formaciones satélite pueden extenderse varios millones de pares de bases o más, y constituyen varias unidades de porcentaje del contenido en DNA de un cromosoma humano. Muchas secuencias satélite son importantes como herramientas moleculares que han revolucionado la citogenética clínica porque son reconocibles fácilmente (v. cap. 5). Algunas secuencias satélite se basan en repeticiones (con algunas variaciones) de una secuencia corta, como un pentanucleótido. En las regiones heterocromáticas proximales de los brazos largos de los cromosomas 1, 9 y 16, y en casi todo el brazo largo del cromosoma Y, se encuentran largas formaciones de estas repeticiones (v. cap. 5). Otros DNA satélite se basan en repeticiones básicas más largas. Por ejemplo, la familia de DNA satélite α está compuesta por formaciones en tándem de copias diferentes de una unidad de aproximadamente 171 pares de bases que se encuentra en el **centrómero** de cada cromosoma humano una estruc-

tura clave para la inserción de los cromosomas en los microtúbulos del huso mitótico durante la división celular. Se cree que esta familia de repeticiones desempeña un papel en la función del **centrómero**, asegurando una adecuada segregación cromosómica en mitosis y en meiosis, tal como se describe más adelante en este capítulo.

Además del DNA satélite, existe otro gran grupo de DNA repetitivo en el genoma que se compone de secuencias relacionadas dispersas por el genoma, más que localizadas. Aunque esta descripción general se ajusta a muchas pequeñas familias de DNA, hay dos en particular que merecen mayor atención debido a que, en conjunto, constituyen una importante proporción del genoma, y a que han sido implicadas en enfermedades genéticas. Entre los elementos repetitivos dispersos mejor estudiados está la denominada **familia *Alu***. Los miembros de esta familia tienen una longitud aproximada de 300 pares de bases y presentan secuencias de DNA parecidas, aunque no idénticas. En total hay más de 1 millón de miembros de la familia *Alu* en el genoma y constituyen al menos el 10% del DNA humano. Sin embargo, en algunas regiones del genoma integran un porcentaje mucho mayor del DNA. Una segunda familia importante de DNA repetitivo y disperso es la denominada familia de elementos nucleares entremezclados largos (**LINE**, *long interspersed nuclear element*, en ocasiones denominada L1). Los LINE son secuencias repetitivas largas (de hasta 6 kb) que se encuentran en alrededor de 850.000 copias por genoma y constituyen el 20% del mismo. Algunas regiones del genoma están llenas de ellos y en otras son muy escasos.

DNA repetitivo y enfermedad. Las familias de repeticiones dispersas tienen una evidente importancia médica. Tanto las secuencias *Alu* como las LINE han sido implicadas como causa de mutaciones en enfermedades hereditarias. Al menos unas cuantas copias de las familias LINE y *Alu* generan copias de sí mismas que pueden integrarse en cualquier lugar del genoma, causando en ocasiones inactivación por inserción en un gen médicamente importante. En la actualidad se desconoce la frecuencia de los eventos de este tipo que causan enfermedades genéticas en humanos, pero podrían suponer hasta una de cada 500 mutaciones. Además, los eventos de recombinación aberrante entre diferentes repeticiones LINE o *Alu* pueden ser también causa de mutación en algunas enfermedades genéticas (v. cap. 9).

Una clase adicional importante de DNA repetitivo es la constituida por secuencias que están duplicadas, a menudo con un grado extraordinariamente elevado de conservación, y que se sitúan en muchas localizaciones diferentes alrededor del genoma. Las duplicaciones que afectan a segmentos sustanciales de un cromosoma, denominadas **duplicaciones segmentarias**, pueden abarcar cientos de pares de kilobases constituyendo al menos el 5% del genoma. Cuando las regiones duplicadas contienen genes, los reagrupamientos genómicos que afectan a las secuencias duplicadas pueden dar lugar a la deleción de la región (y de los genes) existente entre las copias, lo que causa una enfermedad (v. cap. 6). Además, los reagrupamientos entre distintos segmentos del genoma constituyen una fuente de variación significativa entre las personas respecto al número de copias de estas secuencias de DNA, tal como se expone en el capítulo 9.

DIVISIÓN CELULAR

Existen dos tipos de división celular: la mitosis y la meiosis. La **mitosis** es la división normal de las células somáticas gracias a la cual el cuerpo crece, se diferencia y lleva a cabo la regeneración tisular. La división mitótica suele dar lugar a dos células hijas, cada una de ellas con los mismos cromosomas y genes que los de la célula originaria. Pueden producirse docenas o incluso centenares de mitosis sucesivas en una línea de células somáticas. Por el contrario, la **meiosis** sólo se produce en células de la línea germinal. La meiosis ocasiona la formación de células reproductoras (gametos), cada una con sólo 23 cromosomas: uno de cada clase de autosomas y un X o un Y. Por tanto, mientras que las células somáticas tienen el complemento **diploide** *(diploos*, doble) o 2n (es decir, 46 cromosomas), los gametos tienen el complemento **haploide** *(haploos*, simple) o n (es decir, 23 cromosomas). Por errores en la división celular pueden producirse anomalías en el número de cromosomas o en su estructura que suelen ser clínicamente importantes, tanto en células somáticas como en células de la línea germinal.

Ciclo celular

El ser humano comienza la vida como un óvulo fecundado (**cigoto**), una célula diploide de la que se derivarán todas las células del cuerpo (se estiman en alrededor de 100 billones) a través de una serie de docenas o incluso centenares de mitosis. Obviamente, la mitosis es crucial para el crecimiento y la diferenciación, pero sólo abarca una pequeña parte del ciclo de una célula. El período entre dos mitosis sucesivas se denomina **interfase** y es el estado en el que la célula pasa la mayor parte de su ciclo vital. Inmediatamente después de la mitosis, la célula entra en una fase denominada G_1 en la cual no hay síntesis de DNA (fig. 2-9). Algunas células atraviesan esta fase en cuestión de horas; otras pueden permanecer durante días o años en G_1. De hecho, algunos tipos celulares como las neuronas y los eritrocitos no se dividen en absoluto una vez que están plenamente diferenciados, sino que permanecen detenidos permanentemente durante la fase G_1 en una fase específica de ausencia de división denominada G_0 («G cero»). Otras células, como los hepatocitos, puden entrar en la fase G_0 pero, tras la lesión del hígado, vuelven a la fase G_1 y siguen después el ciclo celular.

Aunque no se conocen por completo los mecanismos moleculares que controlan la progresión del ciclo celular, se sabe que están gobernados por una serie de **puntos de control** que determinan la cronología de cada paso de la mitosis. Además, estos puntos de control vigilan y comprueban la precisión de la síntesis de DNA, así como el ensamblaje de una elaborada red de microtúbulos que facilitan los movimientos de los cromosomas. Si se detecta daño en el genoma, estos controles mitóticos detienen la progresión del ciclo celular hasta que se repara o, si el daño es excesivo, la célula recibe instrucciones de morir por muerte celular programada (un proceso denominado **apoptosis**).

Durante la fase G_1 cada célula contiene una copia diploide del genoma. La fase G_1 se continúa con la **fase S**, en la que tiene lugar la síntesis del DNA. Durante esta etapa, cada cromosoma, que durante la etapa G_1 es una molécula simple de DNA se replica y se convierte en un cromosoma bipartido

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

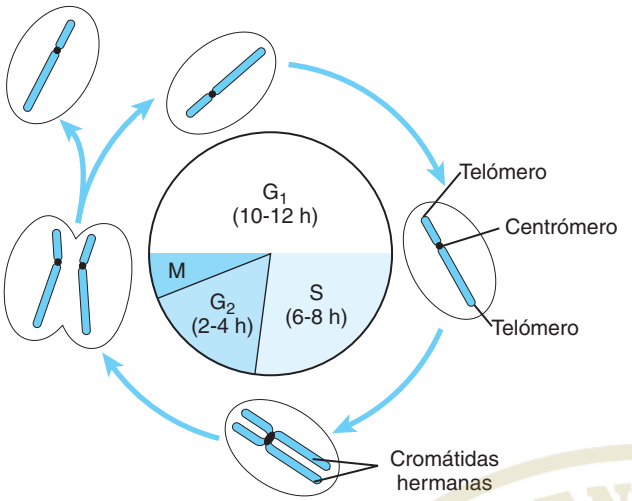


Figura 2-9 ■ Un ciclo celular de mitosis típico, descrito en el texto. Aparecen indicados los telómeros, el centrómero y las cromátidas hermanas.

compuesto por dos **cromátidas hermanas** (v. fig. 2-9), cada una de las cuales contiene una copia idéntica de la molécula original lineal de DNA. Los extremos de cada cromosoma (o cromátide) están formados por **telómeros**, compuestos por secuencias de DNA especializadas que aseguran la integridad del cromosoma durante la división celular. El mantenimiento correcto de los extremos de los cromosomas requiere la participación de una enzima especial denominada **telomerasa**, que garantiza que la síntesis de DNA incluye los extremos finales de cada cromosoma. En ausencia de la telomerasa, los extremos de los cromosomas se hacen cada vez más cortos, lo que –en última instancia– da lugar a la muerte celular. Las dos cromátides hermanas están físicamente unidas en el **centrómero**, una región de DNA que se asocia con una serie de proteínas específicas para formar el **cinetocoro**. Esta compleja estructura sirve para acoplar cada cromosoma a los microtúbulos del huso mitótico y gobernar los movimientos cromosómicos durante la mitosis. La síntesis de DNA durante la fase S no está sincronizada en todos los cromosomas ni en un mismo cromosoma, sino que a lo largo de cada cromosoma comienza en cientos o miles de sitios, denominados **orígenes de replicación de DNA**. Cada segmento cromosómico individual tiene su tiempo de replicación característico durante las 6-8 h que dura la fase S.

Al final de la fase S, el contenido de DNA de la célula se ha duplicado y ahora la célula contiene dos copias del genoma diploide. Después de la fase S, la célula entra en una breve etapa denominada G_2. Durante el ciclo se producen ácidos ribonucleicos y proteínas, y la célula va creciendo para, finalmente, doblar su masa total antes de la siguiente mitosis. La etapa G_2 termina cuando la célula entra en mitosis, que empieza cuando los cromosomas comienzan a condensarse y se hacen visibles al microscopio en forma de finos hilos extendidos, un proceso que se expondrá con mayor detalle en el siguiente apartado.

Las fases G_1, S y G_2 constituyen la interfase. En células humanas típicas, las tres fases duran entre 16 y 24 h, mientras que la mitosis dura 1 o 2 h (v. fig. 2-9). Sin embargo, hay una gran variación en la duración del ciclo celular, que oscila entre unas pocas horas en células en rápida división, como las de la dermis o la mucosa intestinal, y varios meses en otros tipos de células.

Mitosis

Durante la fase mitótica del ciclo celular entra en juego un elaborado aparato que asegura que cada una de las células hijas reciba un juego completo de la información genética. Esto se consigue mediante un mecanismo que distribuye una cromátide de cada cromosoma en cada célula hija (fig. 2-10). El proceso de distribuir una copia de cada cromosoma a cada célula hija se denomina **segregación cromosómica**. La importancia de este proceso para el crecimiento celular normal se ilustra con la observación de que muchos tumores se caracterizan por un estado de desequilibrio genético resultante de errores mitóticos en la distribución de los cromosomas en las células hijas.

El proceso de la mitosis es continuo, pero se distinguen cinco etapas: profase, prometafase, metafase, anafase y telofase.

Profase. Esta etapa inicia la mitosis y se caracteriza por la condensación gradual de los cromosomas y el comienzo de la formación del **huso mitótico**. Un par de centros de organización de microtúbulos denominados **centrosomas** forman focos de los que irradian microtúbulos. Los centrosomas se mueven gradualmente hacia los polos de la célula.

Prometafase. La célula entra en prometafase cuando se rompe la membrana nuclear, lo que permite a los cromosomas dispersarse por la célula y acoplarse, mediante sus cinetocoros, a los microtúbulos del huso mitótico. Los cromosomas empiezan a moverse hacia un punto situado a medio camino entre los polos del huso, en un proceso denominado **reunión**. Los cromosomas continúan condensándose durante toda esta etapa.

Metafase. En la metafase, los cromosomas alcanzan su máxima condensación. Se disponen en el plano ecuatorial de la célula, equilibrados por las idénticas fuerzas ejercidas sobre los cinetocoros de cada cromosoma por los microtúbulos que surgen de los dos polos del huso. Los cromosomas de una célula humana en división pueden ser analizados con más facilidad durante la metafase o la prometafase (v. comentarios más adelante y cap. 5).

Anafase. La anafase comienza de forma abrupta cuando los cromosomas se separan por su centrómero. Las cromátidas hermanas de cada cromosoma se convierten en **cromosomas hijos** independientes que se mueven hacia los polos opuestos de la célula (v. fig. 2-10).

Telofase. Los cromosomas comienzan a descondensarse a partir de su estado altamente condensado, se empieza a formar una membrana nuclear alrededor de cada núcleo hijo y cada núcleo vuelve de forma gradual a su estado de interfase.

Para completar el proceso de la división celular, el citoplasma se escinde por un proceso denominado **citocinesis**, que comienza cuando los cromosomas se acercan a los polos del huso. Por último, tenemos dos células hijas completas, cada una con un núcleo que contiene toda la información genética de la célula original.

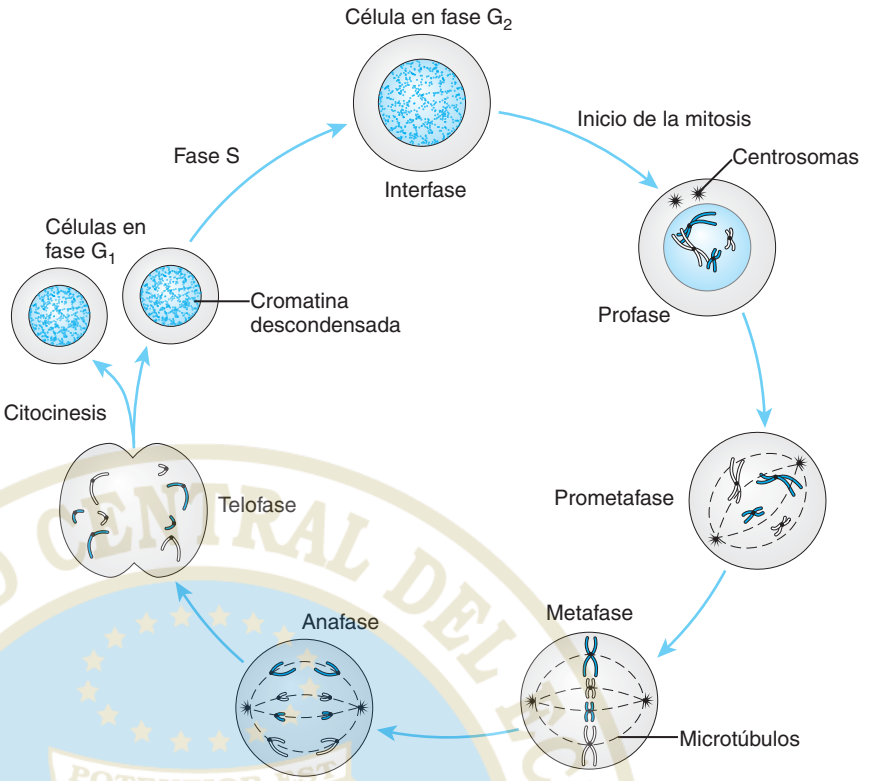


Figura 2-10 ■ Mitosis. Solamente se muestran 2 pares de cromosomas. Para los detalles adicionales, véase texto.

Existe una diferencia importante entre una célula que entra en mitosis y otra que acaba de completar el proceso. Cada uno de los cromosomas de la célula original en G_2 tienen un par de cromátidas, mientras que los cromosomas de la célula hija sólo tienen una copia del material genético. Esta copia no será duplicada hasta que la célula hija alcance a su vez la fase S de su siguiente ciclo celular (v. fig. 2-9). Por tanto, todo el proceso de la mitosis asegura la duplicación y distribución ordenada del genoma a través de sucesivas divisiones celulares.

Cariotipo humano

Los cromosomas condensados de una célula humana en división pueden analizarse con más facilidad en metafase o en prometafase. En estas etapas, los cromosomas son visibles al microscopio en una **extensión cromosómica** y se puede observar que cada cromosoma se compone de sus cromátidas hermanas unidas por el centrómero, a pesar de que en la mayor parte de las preparaciones cromosómicas las dos cromátidas están unidas entre sí tan estrechamente que no es fácil observarlas como entidades diferenciadas.

La mayoría de los cromosomas pueden distinguirse no sólo por su longitud, sino también por la localización de su centrómero. Éste presenta una **constricción primaria**, una especie de estrechamiento o pellizcamiento de las cromátidas hermanas debido a la formación del cinetocoro. El centrómero es un marcador citogenético reconocible que divide el cromosoma en dos **brazos:** un brazo corto denominado p (por *petit*) y un brazo largo o **q**. Los 24 tipos de cromosomas (22 autosomas, X e Y) pueden ser identificados individualmente mediante las técnicas citogenéticas y moleculares actuales.

La figura 2-11 muestra una célula en prometafase con los cromosomas teñidos con el método de tinción Giemsa (**bandas G**), la técnica más utilizada por los laboratorios de citogenética clínica. Los cromosomas se tratan primero con tripsina para digerir las proteínas y después con tinción Giemsa. Cada par de cromosomas se tiñe con un patrón característico de bandas claras y oscuras (bandas G) que se correlaciona aproximadamente con las características de la secuencia del DNA subyacente, tal como la composición en bases (es decir, el porcentaje de pares de bases GC o AT) o la distribución de los elementos de DNA repetitivos. Con el método de las bandas G y otras técnicas de bandeo se pueden identificar individualmente todos los cromosomas, así como la naturaleza de las anomalías numéricas y estructurales, como se expone con mayor detalle en los capítulos 5 y 6.

Aunque los expertos pueden analizar a menudo los cromosomas en metafase directamente al microscopio, un procedimiento usual es cortar los cromosomas de una microfotografía y ordenarlos en parejas en una clasificación estándar (fig. 2-12). El conjunto completo se denomina **cariotipo**. Este término se utiliza también para referirse a la serie cromosómica estándar de un individuo («un cariotipo normal de varón») o de una especie («el cariotipo humano»). Así, cariotipar es el proceso de preparar el cariotipo.

Al contrario de lo observado en preparaciones con tinción al microscopio o en fotografías, los cromosomas de las células vivas son estructuras fluidas y dinámicas. Durante la mitosis, la cromatina de cada cromosoma en interfase se condensa de forma sustancial (v. fig. 2-12). En la profase, cuando los cromosomas se hacen visibles al microscopio óptico, el cromosoma 1 (que contiene aproximadamente 250 millones de pares de bases) se ha condensado hasta una longitud

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.



Figura 2-11 ■ Extensión cromosómica preparada a partir de un cultivo de linfocitos teñido con la técnica de bandeo Giemsa (bandas G). El núcleo oscuro adyacente a los cromosomas es de otra célula en interfase, cuando el material cromosómico se encuentra de forma difusa por todo el núcleo. (Cortesía de Stuart Schwartz, Universitary Hospitals of Cleveland, Ohio.)

total de cerca de 50 µm. Cuando los cromosomas alcanzan su máxima condensación en la metafase, su DNA ocupa la diezmilésima parte de su estado completamente extendido. Cuando los cromosomas son preparados para observar sus bandas (v. figs. 2-11 y 2-12) pueden reconocerse hasta 1.000 o más bandas en las preparaciones teñidas de todos los cromosomas, y cada banda citogenética contiene 50 o más genes, aunque –tal como ya se ha señalado– la densidad de genes en el genoma es variable. Tras la metafase, a medida que la célula completa la mitosis, los cromosomas se descondensan y vuelven a su estado relajado como cromatina en el núcleo interfásico, listos para empezar de nuevo el ciclo (v. fig. 2-13).

Meiosis

La meiosis es el tipo de división celular por el que las células diploides de la línea germinal dan lugar a gametos haploides; es un tipo de división celular específico de las células germinales. La meiosis consiste en una ronda de síntesis de DNA seguida de dos rondas de segregación cromosómica y división celular (fig. 2-12). Las células de la línea germinal que sufren mitosis, los espermatocitos primarios y los ovocitos primarios, derivan del cigoto por una larga serie de mitosis antes de entrar en mitosis.

Los gametos masculinos y femeninos se diferencian a un ritmo diferente. Aunque la secuencia de acontecimientos es la misma, su cronología es muy distinta. Las dos divisiones meióticas sucesivas se denominan meiosis I y meiosis II. La meiosis I también se conoce como **división reduccional** porque en ella se reduce el número de cromosomas de diploide a haploide mediante apareamiento de los homólogos en la profase y su segregación a diferentes células en la anafase de la meiosis I. Los cromosomas X e Y no son homólogos en sentido estricto, pero tienen segmentos homólogos en los extremos de sus brazos corto y largo, respectivamente, y se aparean por esas regiones durante la meiosis I.

La meiosis I es asimismo notable debido a que es la etapa en la que se produce **recombinación** genética (también denominada **entrecruzamiento meiótico**). En este proceso se intercambian segmentos homólogos del DNA entre cromátidas no hermanas de las parejas de cromosomas homólogos, lo que asegura que ninguno de los gametos producidos por meiosis sea idéntico a otro. El concepto de recombinación es fundamental para el proceso de mapeo de genes responsables de trastornos heredados, tal como se expone con detalle en el capítulo 10. La recombinación, que implica un proceso de entrelazamiento físico de una intensidad apropiada entre los cromosomas homólogos durante la meiosis I, tambien es crucial para asegurar una segregación cromosómica correcta durante la meiosis. Si no se produce una apropiada recombinación pueden aparecer errores en la segregación de los cromosomas en meiosis I, que es una causa frecuente de anomalías cromosómicas, como el síndrome de Down (v. caps. 5 y 6).

La meiosis II se produce tras la meiosis I sin que haya replicación del DNA. Como en una mitosis normal, las cromátides se separan y una cromátida de cada cromosoma pasa a cada célula hija (fig. 2-14).

Primera división meiótica (meiosis I)

Profase I. La profase de la meiosis I es un complicado proceso que difiere de la profase mitótica en varios aspectos de consecuencias genéticas importantes. Se definen varias etapas. Durante todas estas etapas, los cromosomas se van condensando, haciéndose más cortos y gruesos (fig. 2-15).

Leptoteno. Los cromosomas, que se han replicado durante la fase S precedente, se hacen visibles como finos filamentos que empiezan a condensarse. En esta etapa incipiente, las dos cromátidas hermanas de cada cromosoma están tan estrechamente alineadas que no pueden distinguirse.

Cigoteno. En esta etapa, los cromosomas homólogos comienzan a emparejarse a lo largo de toda su longitud. El proceso de emparejamiento o **sinapsis** es generalmente muy preciso y alinea las secuencias de DNA en todo el cromosoma.

Aunque la base molecular de la sinapsis no se conoce por completo, la microscopia electrónica revela que los cromosomas permanecen juntos por un **complejo sinaptonémico**, una estructura en forma de cinta que contiene proteínas (fig. 2-16). El complejo sinaptonémico es esencial para el proceso de recombinación.

Paquiteno. Durante esta etapa, los cromosomas se enrollan de manera mucho más estrecha. La sinapsis es completa y cada par de homólogos aparece como un **bivalente** (también llamado **tétrada** debido a que contiene cuatro cromátidas). El paquiteno es la etapa en la que se produce el entrecruzamiento meiótico (v. fig. 2-15).

Diploteno. Después de la recombinación desaparece el complejo sinaptonémico y los dos componentes de cada bivalente

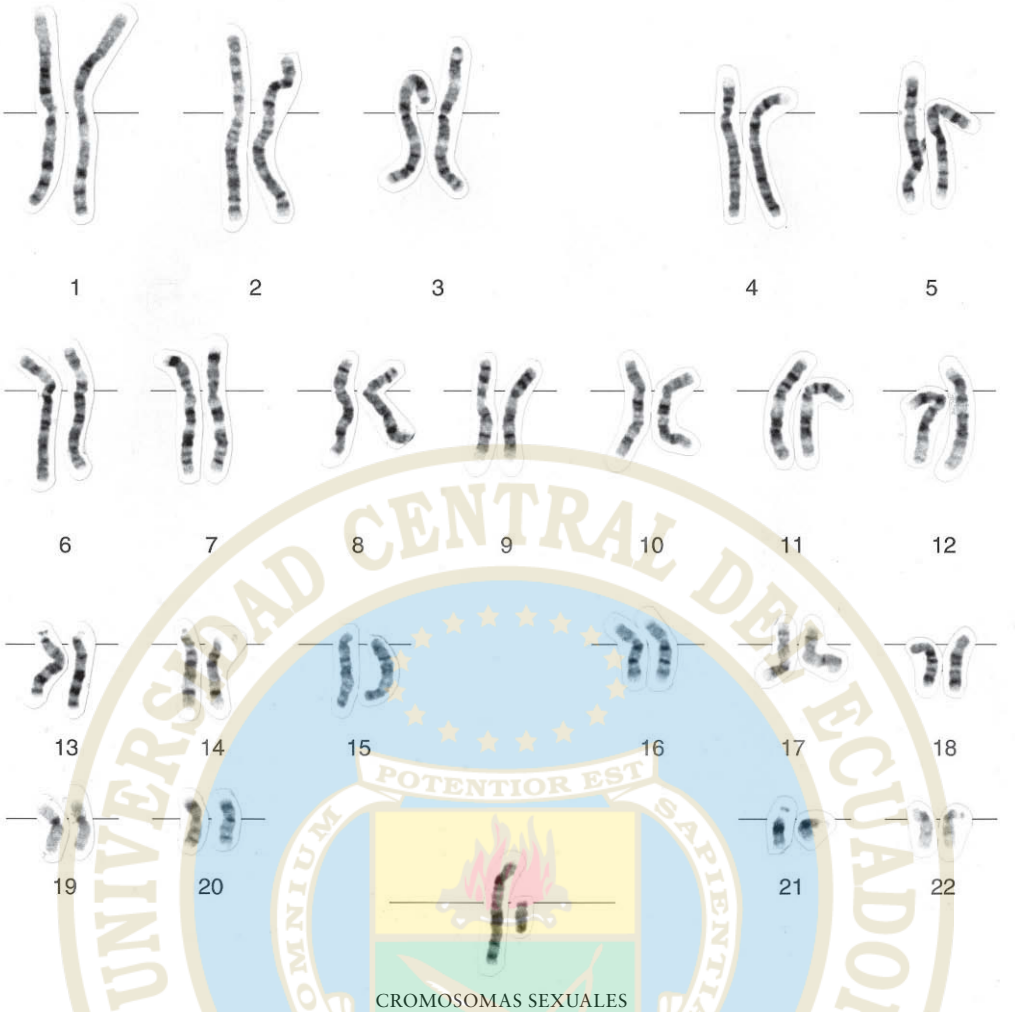


Figura 2-12 ■ Un cariotipo masculino humano teñido con la técnica de Giemsa (bandas G). Los cromosomas corresponden a la prometafase de la mitosis y están dispuestos en una clasificación estándar en la que aparecen numerados de 1 a 22 en orden de longitud, con los cromosomas X e Y separados. (Cortesía de Stuart Schwartz, University Hospitals of Cleveland, Ohio.)

empiezan a separarse uno del otro. Por último, los dos homólogos de cada bivalente sólo permanecen unidos en puntos llamados **quiasmas** (cruces), que se cree que son los puntos de entrecruzamiento. El número medio de quiasmas observado en espermatocitos humanos es de alrededor de 50, es decir, varios por bivalente.

Diacinesis. En esta etapa los cromosomas alcanzan su máxima condensación.

Metafase I. Como en la mitosis, la metafase I empieza cuando desaparece la membrana nuclear. Se ha formado un huso y los cromosomas apareados se alinean en el plano ecuatorial, con sus centrómeros orientados hacia polos diferentes.

Anafase I. Los dos miembros de cada bivalente se separan y sus respectivos centrómeros con sus cromátidas hermanas prendidas son dirigidos a los polos opuestos de la célula, un proceso denominado **disyunción** (v. fig. 2-15). Así, el número de cromosomas se reduce a la mitad y cada célula resultante de la meiosis I tiene el número haploide de cromosomas. Los diferentes bivalentes se reparten de forma independiente unos de otros, de manera que los conjuntos maternos y paternos originales se distribuyen en combinaciones aleatorias. El número de combinaciones posibles de los 23 pares de cromosomas que puede estar presente en los gametos es de 2^{23} (más de 8 millones). De hecho, la variación en el material genético que se transmite de padres a hijos es, en realidad, mucho mayor debido al proceso de entrecruzamiento. Como resultado de este proceso, cada cromátide contiene segmentos derivados de ambos cromosomas de cada par de los progenitores; por ejemplo, en esta etapa, un cromosoma 1 típico se compone de tres a cinco segmentos de origen paterno y materno alternativamente (v. la exposición adicional en el cap. 10).

En la división celular pueden producirse muchos errores. Algunos de ellos dan lugar a una parada meiótica con muerte de la célula, mientras que otros causan alteraciones en la agregación de los cromosomas durante la anafase. Por ejemplo, los dos homólogos de un par de cromosomas pueden desplazarse al mismo polo, más que a polos distintos, durante la anafase I. Este proceso patogénico se denomina

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

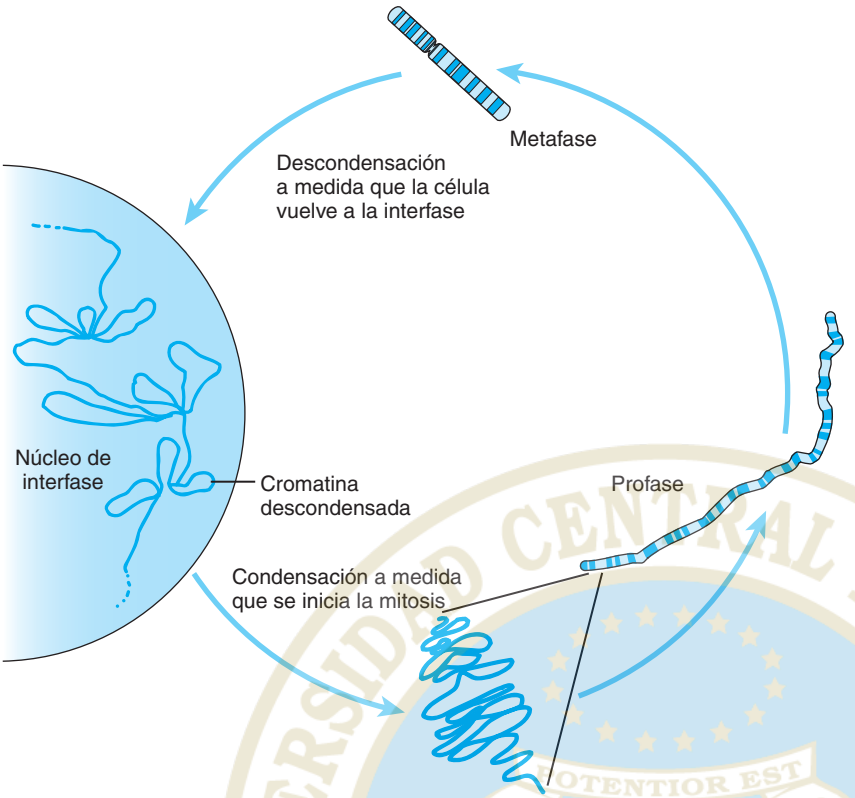


Figura 2-13 ■ Ciclo de condensación y descondensación de un cromosoma a través del ciclo celular.

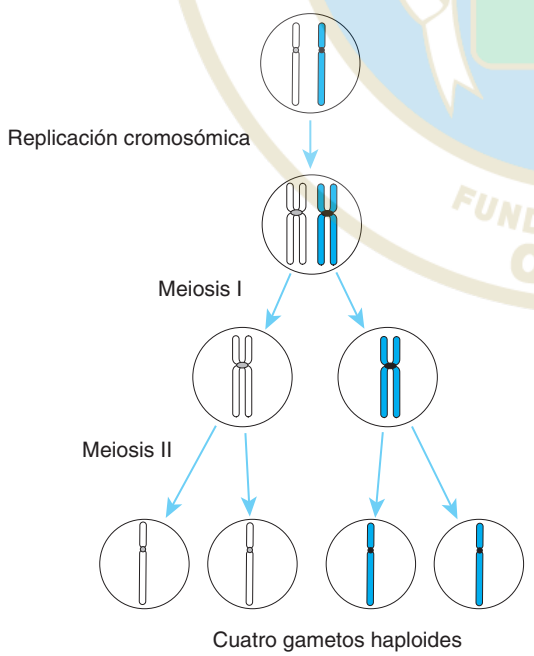


Figura 2-14 ■ Representación esquemática de los pasos básicos de la meiosis, con un ciclo de replicación del DNA seguido de dos ciclos de segregación cromosómica, meiosis I y meiosis II.

no disyunción. Algunas de las consecuencias de las irregularidades meióticas se exponen en los capítulos 5 y 6.

Telofase I. En la telofase, los dos conjuntos haploides de cromosomas se hallan agrupados en los polos opuestos de la célula.

Citocinesis

Después de la telofase I la célula se divide en dos células hijas haploides y entra en la interfase meiótica. En la espermatogénesis, el citoplasma se divide en partes más o menos iguales entre las dos células hijas (fig. 2-17), pero en la ovogénesis, un producto (el ovocito secundario) recibe casi todo el citoplasma, mientras que el otro se convierte en el primer corpúsculo polar (fig. 2-18). Al contrario de lo que ocurre en la mitosis, la interfase es breve y enseguida comienza la meiosis II. El aspecto más importante que distingue la interfase meiótica de la mitótica es que la primera no tiene fase S (es decir, no se produce síntesis de DNA) entre la primera y la segunda divisiones meióticas.

Segunda división meiótica (meiosis II)

La segunda división meiótica es similar a una mitosis normal excepto en que el número de cromosomas de la célula que entra en meiosis II es haploide. El resultado final son cuatro células haploides, cada una con 23 cromosomas (v. fig. 2-15). Tal como se ha mencionado con anterioridad, debido al entrecruzamiento producido en la meiosis I, los cromosomas de

los gametos resultantes no son idénticos. De la misma manera que cada cromosoma paterno y materno de un par homólogo se segrega aleatoriamente hacia una de las células hijas durante la meiosis I, la segregación de los diferentes alelos paternos y maternos de cada gen también tiene lugar durante la meiosis. Sin embargo, el hecho de que la segregación de los diferentes alelos paternos y maternos de cada gen tenga lugar durante la primera o la segunda división meiótica (v. cuadro, pág. 20) depende de si se han visto implicados en un entrecruzamiento en la meiosis I.

GAMETOGÉNESIS Y FECUNDACIÓN HUMANAS

Las células germinales humanas primordiales pueden reconocerse hacia la cuarta semana de desarrollo fuera del embrión propiamente dicho, en el endodermo de la vesícula vitelina. Desde allí migran, durante la sexta semana, a las crestas genitales, y se asocian con células somáticas para formar las gónadas primitivas, que al poco tiempo se diferencian en testículos u ovarios, dependiendo de la constitución cromosómica de las células (XY o XX), tal como se expone con mayor detalle en el capítulo 10. Tanto la espermatogénesis como la ovogénesis requieren meiosis, pero presentan importantes diferencias de proceso y cronología que pueden tener consecuencias clínicas y genéticas para la descendencia. La meiosis femenina se inicia en un momento determinado durante la vida fetal incipiente en un número limitado de células. Por el contrario, la meiosis masculina se va iniciando de manera continuada en muchas células de una población celular durante de la vida adulta del varón.

Es difícil estudiar la meiosis humana de manera directa. Las sucesivas etapas de la meiosis en la mujer se producen en el ovario fetal, en el ovocito cuando se acerca la ovulación y después de la fecundación. Aunque las etapas posfecundación pueden estudiarse *in vitro*, el acceso a las primeras etapas es limitado. El material testicular para el estudio de la meiosis masculina es más fácil de conseguir, ya que en la evaluación de muchos varones que visitan clínicas de infertilidad se incluye la biopsia testicular. Queda mucho por aprender sobre los mecanismos citogenéticos, bioquímicos y moleculares implicados en la meiosis, así como sobre las causas y consecuencias de sus irregularidades.

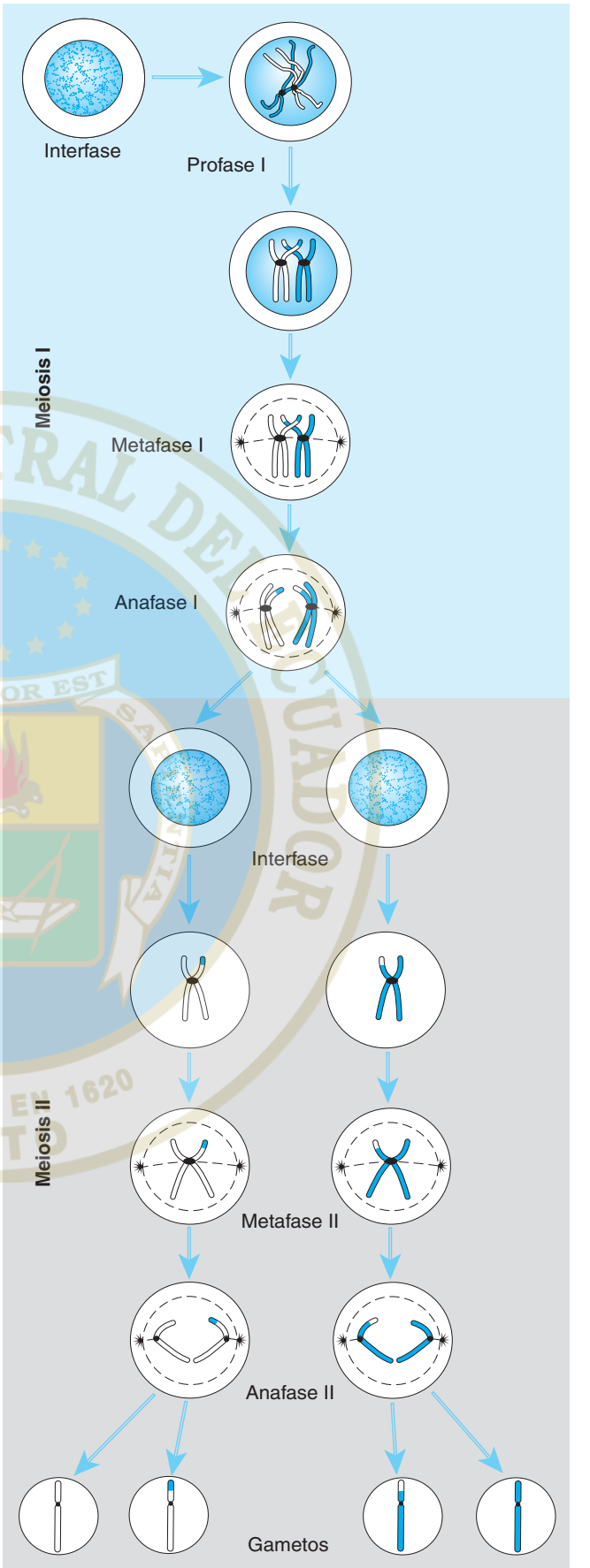


Figura 2-15 ■ Representación esquemática de la meiosis y sus consecuencias. Se muestran un solo cromosoma y un solo entrecruzamiento que conducen a la formación de cuatro gametos distintos. Los cromosomas se replican durante la inferfase y comienzan a condensarse a medida que la célula entra en la profase de la meiosis I. En la meiosis I, los cromosomas efectúan la sinapsis y se recombinan. Cuando los homólogos se alinean en metafase I pueden observarse los quiasmas y los centrómeros se orientan hacia polos opuestos. En la anafase I se puede apreciar el intercambio de DNA entre los homólogos, mientras los cromosomas son atraídos hacia los polos opuestos. Cuando han acabado la meiosis I y la citocinesis se produce la meiosis II, con una división parecida a la de la mitosis. Los cinetocoros hermanos se separan y se mueven a polos opuestos en la anafase II, produciendo cuatro productos haploides.

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.



Figura 2-16 ■ Fotomicrografía al microscopio electrónico de un espermatocito primario humano en meiosis que muestra los 22 complejos sinaptonémicos autosómicos y el par XY *(flecha)*. El DNA de cada bivalente no es visible, pero se extiende lateralmente a cada lado de los complejos sinaptonémicos. (Fotomicrografía por cortesía de AC Chandley, Western General Hospital, Edimburgo, Escocia.)

Espermatogénesis

Las etapas de la espermatogénesis se muestran en la figura 2-17. Los **espermatozoides** se forman en los túbulos seminíferos de los testículos una vez alcanzada la madurez sexual. Los túbulos están revestidos con **espermatogonias**, que se encuentran en diferentes estados de diferenciación. Estas células se han desarrollado a partir de células germinales primordiales mediante una larga serie de mitosis. El último tipo celular en la secuencia de desarrollo es el **espermatocito primario**, que sufre meiosis I para formar dos **espermatocitos secundarios** haploides. Los espermatocitos secundarios entran rápidamente en meiosis II y cada uno forma dos espermátides, que se diferencian sin dividirse más en espermatozoides. En el ser humano todo el proceso dura 64 días. El enorme número de espermatozoides formados, alrededor de 200 millones por eyaculación y 10^{12} en toda la vida, requiere varios cientos de mitosis sucesivas.

Consecuencias genéticas de la meiosis

- **Reducción del número de cromosomas** de diploide a haploide, paso esencial en la formación de los gametos.
- **Segregación de alelos**, en la meiosis I o II, de acuerdo con la primera ley de Mendel.
- Distribución del material genético por **reparto aleatorio de los homólogos**, de acuerdo con la segunda ley de Mendel.
- Distribución adicional del material genético por **entrecruzamiento**; se cree que este método ha evolucionado como un mecanismo para incrementar sustancialmente la variación genética y, además, es determinante para asegurar una normal disyunción cromosómica.

Ovogénesis

Al contrario que la espermatogénesis, que se produce de manera constante durante la vida adulta, la mayor parte de la ovogénesis se concentra en el período de desarrollo prenatal (v. fig. 2-18). Los óvulos se desarrollan a partir de **ovogonias**, células de la corteza ovárica que descienden de las células germinales primitivas por una serie de alrededor de 20 mitosis. Cada ovogonia ocupa el centro de un folículo en desarrollo. Hacia el tercer mes de gestación las ovogonias del embrión han comenzado a desarrollarse como **ovocitos primarios**, la mayoría de los cuales ya han entrado en la profase de la meiosis I. El proceso de ovogénesis no está sincronizado, de manera que en el ovario fetal coexisten estadios incipientes y tardíos. En el momento del nacimiento hay varios millones de ovocitos, pero la mayoría degeneran y, finalmente, sólo maduran unos 400, que son expulsados mediante la ovulación. En el momento del nacimiento todos los ovocitos primarios han alcanzado la profase I y los que no han degenerado permanecerán en esta etapa durante

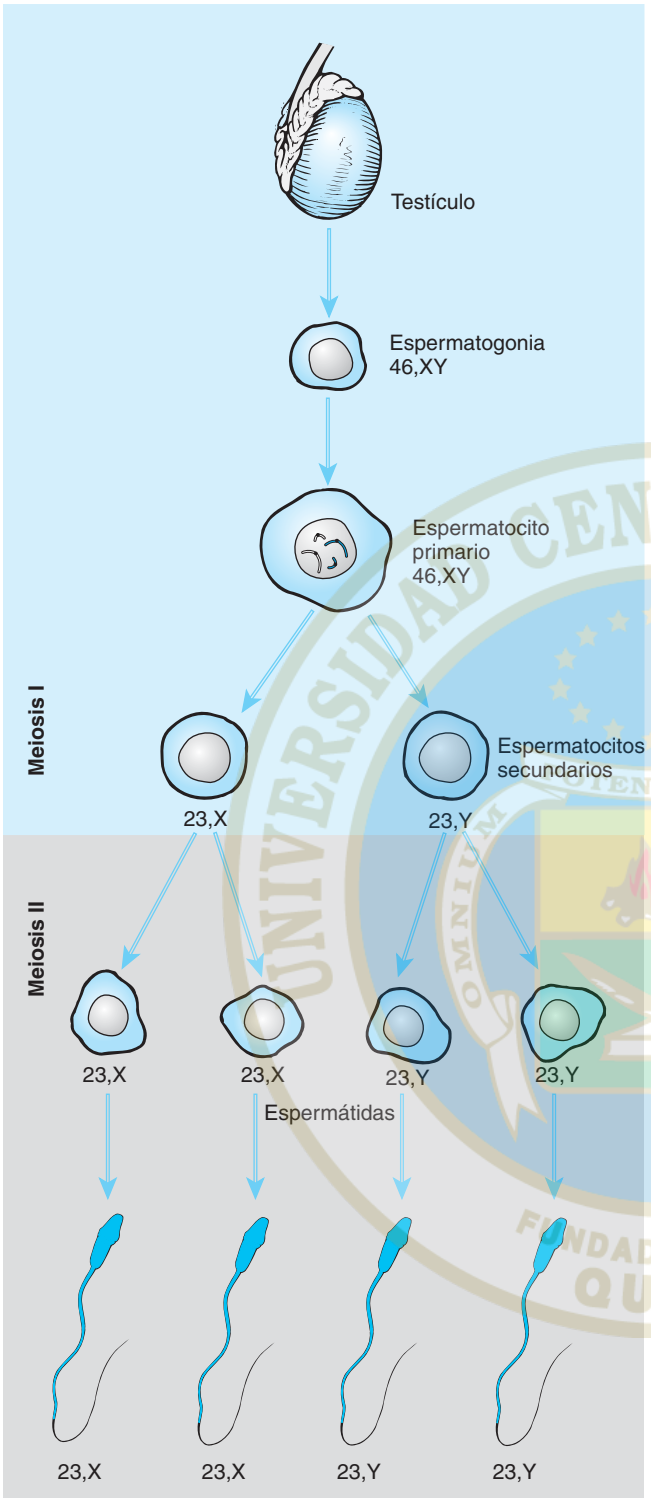


Figura 2-17 ■ Esquema que ilustra la espermatogénesis humana con sus dos divisiones meióticas. La secuencia de acontecimientos comienza en la pubertad y dura aproximadamente 64 días. Se muestran el número de cromosomas (46 o 23) y la constitución de los cromosomas sexuales (X o Y) de cada célula. (Modificada de Moore KL, Persaud TVN: The Developing Human: Clinically Oriented Embriology, 6ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 1998.)

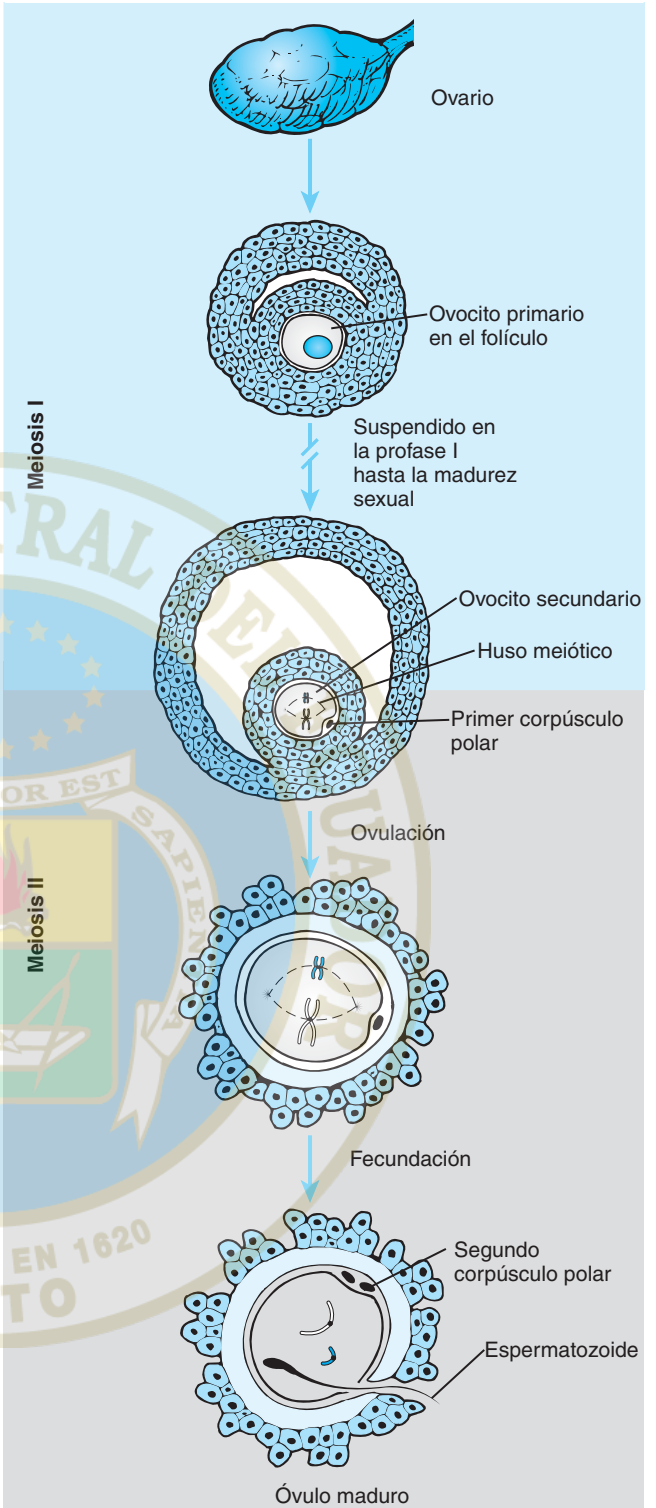


Figura 2-18 ■ Esquema que ilustra la ovogénesis humana y la fecundación en relación con las dos divisiones meióticas. Los ovocitos primarios se forman antes del nacimiento y permanecen suspendidos en profase de la meiosis I durante décadas, hasta que comienza la pubertad. Un ovocito completa la meiosis I cuando madura su folículo, produciendo un ovocito secundario y el primer corpúsculo polar. Después de la ovulación cada ovocito continúa hasta la metafase de la meiosis II. La meiosis II se completa sólo si se produce fecundación, lo que resulta en un óvulo maduro fecundado y el segundo corpúsculo polar.

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

años, hasta que se incia la ovulación como parte del ciclo menstrual de la mujer.

Después de que la mujer alcanza la madurez sexual, cada folículo crece y madura, y unos pocos son expulsados con la ovulación (en promedio, uno cada mes). Cada ovocito completa la meiosis I con rapidez inmediatamente antes de la ovulación, dividiéndose de forma que una célula se convierte en el ovocito secundario (un huevo u **óvulo**), que contiene la mayor parte del citoplasma con sus orgánulos, y la otra se convierte en el primer corpúsculo polar (v. fig. 2-18). La meiosis II comienza inmediatamente y prosigue hasta la etapa de metafase durante la ovulación, pero sólo se completa si se produce fecundación.

Fecundación

Generalmente, la fecundación de un óvulo se produce en la trompa de Falopio en las 24 h siguientes a la ovulación. Aunque pueden estar presentes grandes cantidades de espermatozoides, la penetración de uno solo en el óvulo desencadena una serie de acontecimientos bioquímicos que impiden la entrada de otro espermatozoide.

La fecundación es seguida por la finalización de la meiosis II con la formación del segundo corpúsculo polar (v. fig. 2-18). Los cromosomas del óvulo fecundado y del espermatozoide se convierten en **pronúcleos**, cada uno rodeado de una membrana nuclear. Los cromosomas del **cigoto** diploide se replican pronto tras la fecundación, y el cigoto se divide por mitosis para formar dos células hijas diploides. Esta mitosis es la primera de una serie de divisiones que inician el proceso de desarrollo embrionario (v. cap. 14).

Aunque el desarrollo comienza con la formación del cigoto (concepción), en medicina clínica la etapa y duración de la gestación se miden generalmente por la «edad menstrual», contando a partir del inicio del último período menstrual, alrededor de 14 días antes de la concepción.

IMPORTANCIA MÉDICA DE LA MITOSIS Y LA MEIOSIS

Desde el punto de vista biológico, la mitosis y la meiosis son importantes porque garantizan la constancia del número de cromosomas de una célula a su progenie, y de una generación a la siguiente. La importancia médica de estos procesos se basa en los errores de la división celular que pueden provocar la formación de un individuo o una línea celular con un número anómalo de cromosomas y, por tanto, con una cantidad anómala de material genómico.

Como veremos con detalle en el capítulo 5, la no disyunción meiótica, especialmente en la ovogénesis, es el mecanismo mutagénico más frecuente en nuestra especie, responsable de una proporción apreciable de fetos con anormalidades cromosómicas entre las gestaciones reconocidas. En las gestaciones que llegan a término, las anomalías cromosómicas son una de las principales causas de defectos del desarrollo, limitación del crecimiento neonatal y retraso mental.

La no disyunción mitótica también puede producir enfermedades genéticas. Si se produce no disyunción en las primeras etapas posfecundación, en el embrión o en los tejidos extraembrionarios como la placenta, se produce un mosaicismo cromosómico que puede causar algunas patologías, como una proporción de pacientes con síndrome de Down. Además, una segregación anómala de los cromosomas de tejidos en rápida división, como las células del colon, es con frecuencia un paso en el desarrollo de tumores cromosómicamente anómalos y, por lo tanto, la evaluación del equilibrio cromosómico es una importante prueba diagnóstica y pronóstica en muchos tipos de cáncer.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Brown TA: Genomes, 3.ª ed. Nueva York, Garland, 2007.
Miller OJ, Therman E: Human Chromosomes, 4.ª ed. Nueva York, Springer-Verlag, 2001.
Moore KL, Persaud TVN: Developing Human: Clinically Oriented Embryology, 7.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 2003

BIBLIOGRAFÍA ESPECÍFICA

Deininger PL, Batzer MA: Alu repeats and human disease. Mol Genet Metab 67:183-193, 1999.
International Human Genome Sequencing Consortium: Initial sequencing and analysis of the human genome. Nature 409:860-921, 2001.
International Human Genome Sequencing Consortium: Finishing the euchromatic sequence of the human genome. Nature 431:931-945, 2004.
Kazazian HH, Moran JV: The impact of L1 retrotransposons on the human genome. Nat Genet 19:19-24, 1998.
Trask BJ: Human cytogenetics: 46 chromosomes, 46 years and counting. Nat Rev Genet 3:769-778, 2002.
Venter JC, Adams MD, Myers EW, et al: The sequence of the human genome. Science 291:1304-1351, 2001.

DIRECCIONES DE INTERNET

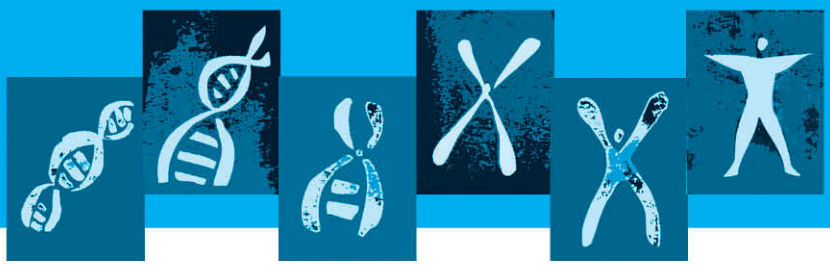
Human Genome Resources: A compilation of useful websites for the study of genes, genomes and medicine. *http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/guide/human/*
University of California, Santa Cruz: Genome Bioinformatics. *http://genome.ucsc.edu/*
Ensembl genome browser: European Bioinformatics Institute/Wellcome Trust Sanger Institute, Hinxton, Cambridge, United Kingdom. *http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/index.html*

PROBLEMAS

1. Una persona tiene dos alelos, *A* y *a*, en un cierto locus.
   a) ¿Cuáles son los genotipos de sus gametos?
   b) ¿Cuándo segregan *A* y *a* (i) ¿si no hay entrecruzamiento entre el locus y el centrómero del cromosoma?, (ii) ¿si se produce un entrecruzamiento entre el locus y el centrómero?
2. ¿Cuál es la causa principal de las anomalías cromosómicas en el ser humano?
3. Sin tener en cuenta el entrecruzamiento que incrementa la variabilidad genética, calcule la probabilidad de que todos sus cromosomas provengan de su abuela paterna y de su abuela materna. ¿Sería usted varón o mujer?
4. Un cromosoma que entra en meiosis se compone de dos cromátidas, cada una de las cuales es una molécula de DNA.
   a) En nuestra especie, al final de la meiosis I, ¿cuántos cromosomas hay en cada célula?, y ¿cuántas cromátidas?
   b) Al final de la meiosis II, ¿cuántos cromosomas hay en cada célula?, y ¿cuántas cromátidas?
   c) ¿Cuándo se restablece el número diploide de cromosomas? ¿Cuándo se restablece la estructura de dos cromátidas típica de una metafase cromosómica?
5. A partir de la figura 2-8, estimar el número de genes por millón de pares de bases en los cromosomas 1, 13, 18, 19, 21 y 22. ¿Tendría un impacto clínico mayor una alteración cromosómica de tamaño igual localizada en los cromosoma 18 o 19?, ¿en los cromosomas 21 o 22?

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST OMNIUM SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.



Capítulo 3

El genoma humano: estructura y función de los genes

Durante los últimos 20 años se ha producido un progreso considerable en el conocimiento de la estructura y la función de los genes y los cromosomas a nivel molecular. Recientemente, como resultado directo del Proyecto Genoma Humano, este conocimiento se ha visto complementado por la comprensión detallada de la organización del genoma humano a nivel de su secuencia de DNA. Estos avances se han producido en gran medida gracias a las aplicaciones de la genética molecular y la genómica en muchas situaciones clínicas, que han aportado las herramientas necesarias para un nuevo enfoque de la genética médica. En este capítulo se expone una panorámica general de la organización del genoma humano y de los aspectos de la genética molecular necesarios para comprender el enfoque genético de la medicina. Para completar la información que se ofrece en el mismo, en el capítulo 4 se describen muchos de los enfoques experimentales de la moderna genética molecular, que se han convertido en elementos clave para la práctica y el conocimiento de la genética humana y médica.

El conocimiento más detallado de los genes y de su organización en el genoma ha tenido un enorme impacto en la medicina y la comprensión de la fisiología humana. Tal como señaló el premio Nobel Paul Berg con presciencia en los albores de esta nueva era:

> *Así como nuestros actuales conocimientos y práctica de la medicina se basan en un sofisticado conocimiento de la anatomía, fisiología y bioquímica humanas, de la misma forma, en el futuro, el manejo de la enfermedad exigirá un detallado conocimiento de la anatomía, la fisiología y la bioquímica moleculares del genoma humano... Necesitaremos un conocimiento de la manera con la que se organizan los genes, de su funcionamiento y de su regulación. Asimismo, necesitaremos que nuestros médicos estén tan familiarizados con la anatomía y la fisiología moleculares de los cromosomas y los genes como lo están ahora los cirujanos cardíacos con la estructura y el funcionamiento del corazón.*

INFORMACIÓN CONTENIDA EN EL GENOMA HUMANO

¿Cómo es posible que el código digital de 3.000 millones de letras en que consiste el genoma humano pueda dirigir los complejos procesos de la anatomía, la fisiología y la bioquímica humanas a los que se refiere Berg? La respuesta radica en la enorme expansión de la información contenida en el genoma humano, que tiene lugar cuando pasamos de los genes del genoma a las proteínas del **proteoma** que orquestan numerosas funciones de las células, los órganos y todo el organismo, así como en sus interacciones con el ambiente. Incluso poseyendo la práctica totalidad de la secuencia completa del genoma humano, todavía desconocemos el número preciso de genes existentes en el genoma. Las estimaciones actuales indican que el genoma contiene alrededor de 25.000 genes, pero esta cifra sólo representa una indicación de los niveles de complejidad que alcanza la descodificación de esta información digital (fig. 3-1).

Tal como se ha expuesto en el capítulo 2, el producto de la mayor parte de los genes es una proteína cuya estructura determina en última instancia las funciones concretas que desempeña dicha proteína en la célula. Sin embargo, si existiera una correspondencia unívoca simple entre genes y proteínas, tendríamos como mucho 25.000 proteínas diferentes. Este número parece insuficiente para explicar la inmensa gama de funciones que tienen lugar en las células humanas. La respuesta a este dilema se encuentra en dos características de la estructura y la función de los genes. En primer lugar, muchos genes pueden producir múltiples proteínas distintas, no solamente una (v. fig. 3-1). Este proceso, que se expone más adelante en el capítulo presente, se consigue mediante el uso de segmentos de codificación alternativos en los genes y a través de la modificación bioquímica subsiguiente de la proteína codificada; ambas características de los genomas complejos facilitan una amplificación sustancial de la información contenida en el genoma. Así, se ha estimado que a través de este mecanismo los 25.000 genes humanos pueden

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

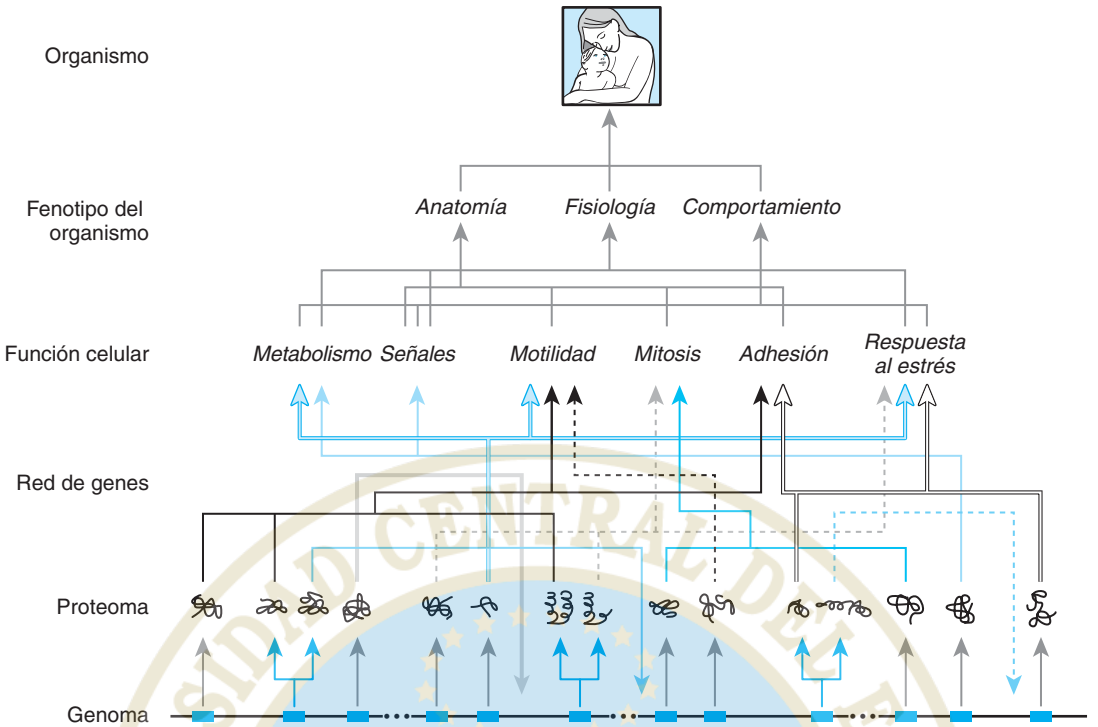


Figura 3-1 ■ Amplificación de la información genética desde el genoma al proteoma, desde el proteoma a las redes de genes y, en última instancia, desde las redes de genes a la función y el fenotipo celulares. Muchos genes del genoma utilizan información codificante alternativa para generar múltiples proteínas diferentes. Muchas proteínas participan en redes constituidas por genes múltiples que responden a las señales celulares de una forma coordinada y combinatoria, ampliando adicionalmente el rango de las funciones celulares asociadas a los fenotipos del organismo. (Basada en una figura original ofrecida por cortesía de Greg Wray, Duke University, Durham, North Carolina.)

codificar hasta 1 millón de proteínas diferentes. En segundo lugar, las proteínas individuales no actúan por sí mismas, sino que establecen complicadas redes funcionales en las que participan muchas proteínas distintas que responden de una manera coordinada frente a numerosas señales genéticas, del desarrollo y del ambiente. La naturaleza combinatoria de las redes de genes genera una diversidad incluso mayor en las posibles funciones celulares.

Los genes se localizan en todo el genoma, pero tienden a agruparse en algunas regiones y en algunos cromosomas, mientras que son relativamente escasos en otras regiones y en otros cromosomas. Como ejemplo de ello, podemos centrarnos en el cromosoma 11, que –tal como ya hemos visto en el capítulo 2– es un cromosoma relativamente rico en genes que posee aproximadamente 1.300 genes codificadores de proteínas (v. fig. 2-8). Estos genes no están distribuidos aleatoriamente en el cromosoma sino que se localizan de forma predominante en dos regiones cromosómicas en las que la densidad de genes llega a ser de un gen por cada 10 kilobases (fig. 3-2). Algunos de estos genes se organizan en familias de genes relacionados, tal como se describirá con mayor detalle en este capítulo. Otras regiones contienen pocos genes, y hay incluso varias regiones denominadas desiertos de genes en las que existe 1 millón o más de pares de bases sin que se hayan detectado genes conocidos.

En lo que se refiere a los genes localizados en los autosomas, cada gen posee dos copias, una en el cromosoma heredado de la madre y otra en el cromosoma heredado del padre. Con respecto a la mayor parte de los genes autosómicos, ambas copias presentan expresión y generan un producto. No obstante, hay un pequeño número de genes en el genoma que constituyen una excepción a esta regla general y que únicamente se expresan a partir de una de las dos copias. Más adelante en este capítulo, así como en los capítulos 5 y 7, se exponen ejemplos de esta forma infrecuente de regulación genética, denominada impronta genómica, y de su significación médica.

EL DOGMA CENTRAL: DNA → RNA → PROTEÍNA

¿Cómo especifica el genoma la diversidad funcional que es evidente en la figura 3-1? Tal como hemos visto en el capítulo anterior, la información genética está contenida en el DNA de los cromosomas, en el núcleo celular; sin embargo, la síntesis de proteínas, durante la que se utiliza la información codificada en el DNA para la especificación de las funciones celulares, tiene lugar en el citoplasma. Esta compartimentalización refleja el hecho de que el organismo humano es **eucariota**, lo que significa que las células humanas tienen un núcleo, que contiene el DNA, separado del citoplasma por una membrana nuclear. Por el contrario, en los organismos procariotas, como la bacteria intestinal *Escherichia coli*, el DNA no está contenido en un núcleo. Debido a la compartimentalización de las células eucariotas, la transferencia de información del núcleo al

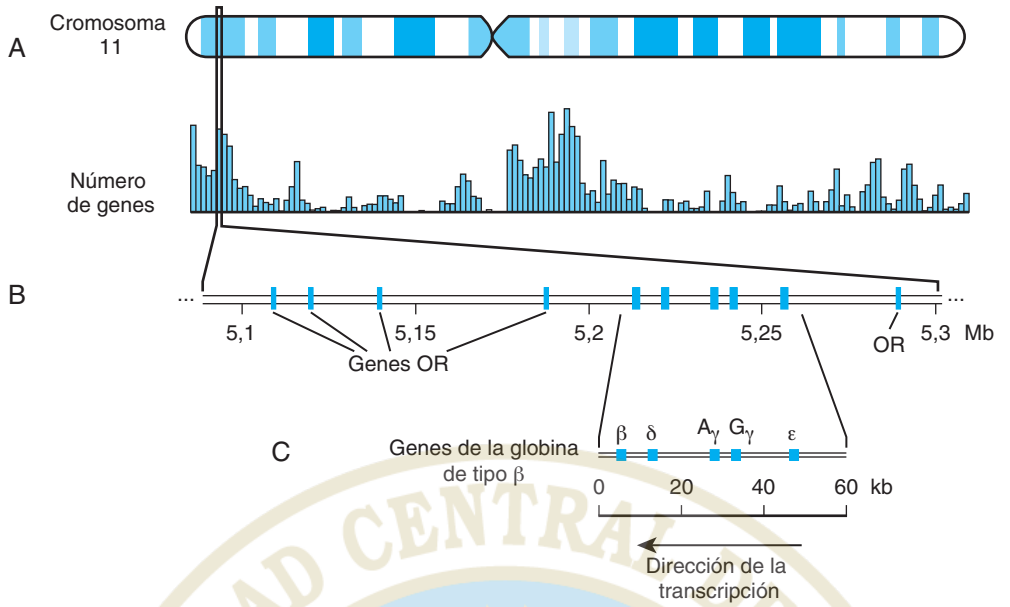


Figura 3-2 ■ Genes contenidos en el cromosoma 11, que está constituido por 134,45 Mb de DNA. **A:** La distribución de los genes queda indicada a lo largo del cromosoma y es mayor en dos regiones del cromosoma y menor en otras regiones. **B:** Una región ampliada desde 5,1 hasta 5,3 Mb (medida a partir del telómero del brazo corto), que contiene 10 genes; cinco de ellos pertenecen a la familia del gen del receptor olfatorio (OR, *olfactory receptor*) y los otros cinco pertenecen a la familia del gen de la globina. **C:** Los cinco genes de la globina de tipo β con una expansión adicional. (Datos tomados de European Bioinformatics Institute and Wellcome Trust Sanger Institute: Ensembl v37, febrero de 2006, *http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/mapview?chr = 11*.)

citoplasma es un proceso muy complejo que ha sido centro de atención para biólogos moleculares y celulares.

El enlace molecular entre estos dos tipos de información relacionados (el código de DNA de los genes y el código de aminoácidos de las proteínas) es el **ácido ribonucleico (RNA)**. La estructura química del RNA es similar a la del DNA, excepto por el hecho de que cada nucleótido del RNA tiene un azúcar de ribosa en lugar de desoxirribosa; además, el uracilo (U) reemplaza a la timina como una de las pirimidinas del RNA (fig. 3-3). Otra diferencia entre el RNA y el DNA es que el RNA que existe en la mayoría de los organismos es una molécula de una sola cadena, al contrario que el DNA, que es una doble hélice (v. cap. 2).

Las relaciones de información entre el DNA, el RNA y las proteínas están entremezcladas: el DNA genómico dirige la síntesis y la secuencia de RNA y éste dirige la síntesis y la secuencia de los polipéptidos. Asimismo, existen proteínas implicadas en la síntesis y el metabolismo del DNA y del RNA. Este flujo de información se conoce como el «dogma central» de la biología molecular.

La información genética es almacenada en el DNA del genoma mediante un código (el **código genético**, que se expone más adelante) en el que la secuencia de bases adyacentes determina en último extremo la secuencia de aminoácidos del polipéptido codificado. En primer lugar, se sintetiza RNA a partir de la plantilla de DNA mediante un proceso denominado **transcripción**. El RNA, portador de la información codificada en forma de **RNA mensajero (mRNA)**, es entonces transportado desde el núcleo al citoplasma, en el que la secuencia de RNA es descodificada, o traducida, para determinar la secuencia de aminoácidos de la proteína que se está sintetizando. El proceso de **traducción** tiene lugar en los **ribosomas**, unos orgánulos citoplasmáticos con puntos de unión para todas las moléculas que interactúan, incluido el mRNA, involucradas en la síntesis de proteínas. Los propios ribosomas están compuestos de muchas proteínas estructurales diferentes en asociación con un tipo de RNA especializado conocido como **RNA ribosómico (rRNA)**. La traducción implica un tercer tipo de RNA, el **RNA de transferencia (tRNA)**, que proporciona el enlace molecular entre el código contenido en la secuencia de bases del mRNA y la secuencia de aminoácidos de la proteína.

Debido al flujo interdependiente de información que implica el dogma central, la genética molecular de la expresión génica puede investigarse a partir de cualquiera de los tres niveles de información: DNA, RNA o proteína. Comenzaremos examinando la estructura de los genes como base del estudio del código genético, la transcripción y la traducción.

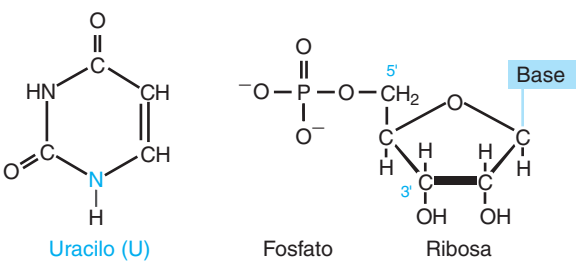


Figura 3-3 ■ La pirimidina uracilo y la estructura de un nucleótido en el RNA. Se puede observar que el azúcar ribosa sustituye al azúcar desoxirribosa del RNA. Esta figura se debe comparar con la figura 2-2.

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

ESTRUCTURA Y ORGANIZACIÓN DE LOS GENES

De forma simple, un gen puede ser representado como un segmento de una molécula de DNA que contiene el código para la secuencia de aminoácidos de una cadena de polipéptidos, así como las secuencias reguladoras necesarias para su expresión. Sin embargo, esta descripción es inadecuada para los genes del genoma humano (y para la mayoría de los genomas de organismos eucariotas) debido a que existen pocos genes que sean secuencias codificantes continuas. La inmensa mayoría de los genes están interrumpidos por secuencias no codificantes. Estas secuencias interpuestas, llamadas **intrones**, se transcriben inicialmente a RNA en el núcleo, pero no están presentes en el mRNA en el citoplasma. Por tanto, la información de las secuencias intrónicas no está representada en el producto proteico final. Los intrones alternan con secuencias codificantes, o **exones**, que al final codifican la secuencia de aminoácidos de la proteína, así como ciertas secuencias flanqueantes que contienen las regiones 5' y 3' no traducidas (fig. 3-4). Aunque algunos pocos genes del genoma humano carecen de intrones, la mayoría contiene al menos uno y, generalmente, varios. Resulta sorprendente que, en muchos genes, la longitud acumulada de los intrones representa una proporción mucho mayor de la longitud total del gen que la constituida por los exones. Mientras que algunos genes sólo tienen algunos pares de kilobases de longitud, otros se extienden a lo largo de cientos de pares de kilobases. Existen algunos genes excepcionalmente largos, como el gen de la distrofina ligado al cromosoma X (cuyas mutaciones dan lugar a la distrofia muscular de Duchenne [Caso 12]), con más de 2 millones de pares de bases (2.000 kilobases), de las cuales menos del 1% son exones codificantes.

Características estructurales de un gen humano típico

Los genes humanos presentan un rango de características (v. fig. 3-4). En los capítulos 1 y 2 definimos brevemente el concepto de «gen» en términos generales. Ahora podemos ofrecer una definición molecular de gen. En circunstancias normales, definimos gen como *una secuencia de DNA cromosómico necesaria para la elaboración de un producto funcional*, sea un polipéptido o una molécula de RNA funcional. Un gen incluye no sólo las secuencias codificantes, sino otras secuencias de nucleótidos adyacentes necesarias para la adecuada expresión del gen, es decir, para la producción de una molécula normal de mRNA en cantidad suficiente, en el lugar adecuado y en el momento preciso durante el desarrollo o el ciclo celular.

Las secuencias de nucleótidos adyacentes aportan las señales moleculares de «inicio» y «terminación» para la síntesis de mRNA transcrito del gen. En el extremo 5' del gen se encuentra la región del **promotor**, que incluye secuencias responsables del inicio adecuado de la transcripción. En la región 5' se encuentran varios elementos del DNA cuya secuencia se conserva en muchos genes diferentes. Esta conservación, junto con estudios funcionales sobre expresión génica, indica que dichas secuencias desempeñan un papel importante en la regulación génica. En cada tejido concreto sólo se expresa un subgrupo de genes del genoma. Existen varios tipos de promotores en el genoma humano, con propiedades reguladoras diferentes, que especifican los modelos de desarrollo, así como los niveles de expresión de un gen concreto en los diferentes tejidos y células. Las funciones de los elementos promotores conservados se exponen con mayor detalle en en el apartado «Fundamentos de la expresión génica». Tanto los promotores como otros **elementos reguladores** (localizados en los extremos 5' o 3' de un gen o en sus intrones) pueden ser sitios de mutación en enfermedades genéticas que pueden interferir con la normal expresión de un gen. Estos elementos reguladores, incluidos los **potenciadores**, los **silenciadores** y las **regiones de control de locus** se exponen con detalle más adelante en este capítulo. Algunos de estos elementos se sitúan a una distancia significativa de la porción codificadora de un gen, lo que refuerza el concepto de que el ambiente genómico en el que residen los genes es un elemento importante en su evolución y regulación, al tiempo que –en algunos casos– puede explicar el tipo de mutaciones que pueden interferir con su expresión y función normales. Mediante el análisis comparativo de muchos miles de genes que están siendo analizados en el momento presente como resultado del Proyecto Genoma Humano, se están identificando elementos genómicos adicionales importantes, y se está definiendo la función que desempeñan en el ser humano.

En el extremo 3' de un gen se encuentra una importante región no traducida que contiene una señal para añadir una secuencia de residuos de adenosina (la denominada cola poli-A) al extremo del mRNA maduro. Aunque, en general, se acepta que estas secuencias reguladoras tan cercanas son parte de lo que se denomina un «gen», las dimensiones precisas de cualquier gen serán inciertas hasta que sean completamente caracterizadas las funciones potenciales de las secuencias más alejadas.

Familias de genes

Muchos genes pertenecen a familias de secuencias de DNA estrechamente relacionadas, que se reconocen como tales debido a la similitud de la secuencia de nucleótidos de los mismos genes o de la secuencia de aminoácidos de los polipéptidos codificados.

Los miembros de dos de estas familias de genes se localizan en una pequeña región del cromosoma 11 (v. figura 3-2) e ilustran diversas características que definen a las familias de genes en general. Una familia de genes pequeña, pero médicamente importante, es la compuesta por los genes que codifican las cadenas de proteínas de las hemoglobinas. Los grupos de genes de las α y β-globinas, en los cromosomas 16 y 11, respectivamente, parecen haberse originado por duplicación de un gen precursor primitivo hace alrededor de 500 millones de años. Estos dos grupos contienen genes que codifican cadenas de globinas relacionadas que se expresan en diferentes etapas del desarrollo, desde el embrión al adulto. Los genes de cada grupo tienen secuencias más similares entre sí que entre cada uno y los del otro grupo, por lo que se cree que cada grupo ha evolucionado mediante una serie de duplicaciones génicas secuenciales a lo largo de los últimos 100 millones de años. Los patrones exón-intrón de los genes de las globinas parecen haber sido extremadamente conservados durante la

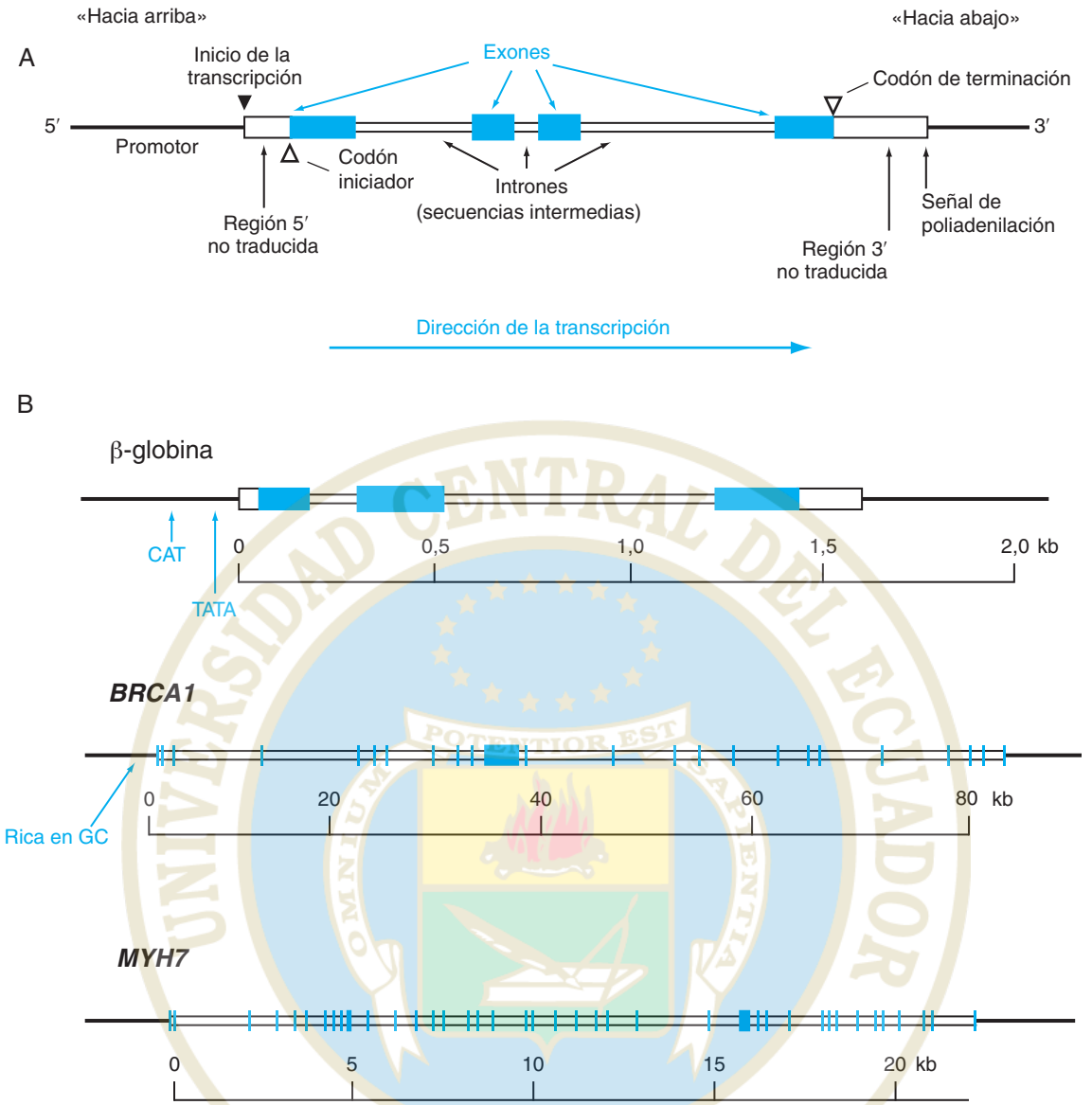


Figura 3-4 ■ **A:** Estructura general de un gen humano típico. Las características individuales resultantes se exponen en el texto. **B:** Ejemplos de tres genes humanos con importancia médica. Las diferentes mutaciones en el gen de la β-globina, que presenta tres exones, causan diversas alteraciones importantes de la hemoglobina **(Casos 37 y 39)**. Las mutaciones en el gen *BRCA1* (24 exones) son responsables de los muchos casos de carcinomas hereditarios de mama o de mama y ovario **(Caso 5)**. Las mutaciones en el gen de la cadena pesada de la β-miosina (*MYH7*) (40 exones) causan una miocardiopatía hipertrófica hereditaria.

evolución; cada uno de los genes funcionales de la globina (v. el gen de la β-globina en la fig. 3-4) tiene dos intrones en una localización similar, aunque las secuencias intrónicas han acumulado muchos más cambios de nucleótidos a lo largo del tiempo que las secuencias codificantes de cada gen. Más adelante en este capítulo y en el capítulo 11 se tratan de forma más detallada el control de la expresión de varios genes de globina, tanto en su estado normal como en muchas hemoglobinopatías heredadas.

La segunda familia de genes que se muestran en la figura 3-2 es la correspondiente a los genes del receptor olfatorio (OR, *olfactory receptor*). Se ha estimado que hay al menos 350 genes OR funcionales en el genoma y que estos genes son responsables de nuestro agudo sentido del olfato, que puede reconocer y diferenciar miles de compuestos químicos estructuralmente diversos. Los genes OR se localizan en todo el genoma y en casi todos los cromosomas, aunque más de la mitad de ellos se sitúan en el cromosoma 11, incluyendo los miembros de dicha familia localizados en la proximidad del conjunto de los genes de la β-globina. La familia de los genes OR forma parte realmente de una **superfamilia de genes** mucho mayor que codifica una gran variedad de lo que se han denominado receptores con acoplamiento a proteínas G, caracterizados por una parte proteica que abarca todo el

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

espesor de la membrana y que muestra un elevado grado de conservación, cuya presencia es clave para la función de un repertorio de receptores distintos. Los miembros de esta clase de proteínas presentan mutación en una amplia gama de enfermedades hereditarias, algunas de las cuales se describen en el capítulo 12.

Seudogenes

En las familias de genes de la β-globina y el OR hay secuencias relacionadas con genes funcionales de la globina y del OR, pero que no producen ninguna forma de RNA ni productos proteicos. Las secuencias de DNA que muestran una gran similitud con genes conocidos pero que carecen de función se denominan **pseudogenes**; existen muchos miles de pseudogenes relacionados con numerosos genes y familias de genes distintos. Los pseudogenes están distribuidos por todo el genoma y son de dos tipos generales, procesados y no procesados. Se considera que los **seudogenes no procesados** son productos intermedios de la evolución y representan genes «muertos» que en algún momento fueron funcionales pero que en la actualidad son un vestigio, tras haber sido inactivados por mutaciones en las secuencias de codificación o regulación. En algunos casos, como ocurre con los seudogenes de las α y β-globinas, los seudogenes se originan presumiblemente a través de una duplicación genética secundaria a la acumulación de numerosas mutaciones en las copias extra del gen que anteriormente era funcional. A diferencia de los no procesados, los **seudogenes procesados** son seudogenes que se han formado no a través de mutaciones sino mediante un proceso denominado **retrotransposición**, que conlleva la transcripción, la generación de una copia de DNA a partir del mRNA (transcripción inversa) y, finalmente, la reintegración de estas copias de DNA en el genoma. Dado que estos seudogenes son creados a través de la retrotransposición de una copia de DNA originada a partir de mRNA procesados, carecen de intrones y no necesariamente se localizan en el mismo cromosoma (o la misma región cromosómica) que su gen progenitor, que es precisamente lo que suele ocurrir. En muchas familias de genes el número de seudogenes es igual o superior al de genes funcionales. Por ejemplo, en la familia del gen OR se ha estimado que existen 600 o más seudogenes OR diseminados en todo el genoma humano.

Genes RNA no codificadores

No todos los genes del genoma humano codifican proteínas. Por ejemplo, el cromosoma 11 presenta –además de sus 1.300 genes codificadores de proteínas– alrededor de 200 **genes RNA no codificadores** cuyo producto final es un RNA, no una proteína. Aunque las funciones de estos genes todavía no se conocen con detalle, algunos de ellos están implicados en la regulación de otros genes, mientras que en otros casos pueden desempeñar funciones estructurales en diversos procesos nucleares y citoplásmicos. Una clase importante de genes RNA no codificadores es la constituida por los genes **microRNA** (miRNA), de los que en el genoma humano hay al menos 250; los miRNA son RNA cortos (con una longitud de 22 nucleótidos) no codificadores y al menos algunos de ellos controlan la expresión o la represión de otros genes durante el desarrollo.

FUNDAMENTOS DE LA EXPRESIÓN GÉNICA

Tal como ya se ha señalado, el flujo de información desde el gen al polipéptido implica varios pasos (fig. 3-5). El inicio de la transcripción de un gen se encuentra bajo la influencia de promotores y otros elementos reguladores, así como de otras proteínas específicas conocidas como **factores de transcripción**, que interactúan con secuencias específicas de esas regiones y determinan el patrón espacial y temporal de la expresión de un gen. La transcripción de un gen se inicia en el «lugar de inicio» de la transcripción en el DNA cromosómico, al comienzo de la región 5' transcrita pero *no* traducida (denominada UTR *[untranslated region]* 5'), inmediatamente hacia arriba de las secuencias codificantes; después, continúa a lo largo del cromosoma hasta algún lugar situado desde varios cientos a más de 1 millón de pares de bases, a través de intrones y exones, y más allá del final de las secuencias codificantes. Tras una modificación en los extremos 5' y 3' del transcrito primario de RNA, las porciones correspondientes a los intrones son separadas y los segmentos correspondientes a los exones son empalmados unos con otros. Después del **ensamblaje del RNA**, el mRNA resultante (que contiene un segmento central colineal con las porciones codificantes del gen) es transportado del núcleo al citoplasma, donde el mRNA es finalmente traducido a la secuencia de aminoácidos del polipéptido codificado. Cada uno de los pasos de este complejo proceso es susceptible de error, y las mutaciones que interfieren con cada paso son responsables de diversos trastornos genéticos heredados (v. caps. 7, 8, 11 y 12).

Transcripción

La transcripción de los genes que codifican proteínas mediante la RNA polimerasa II (uno de los tipos de RNA polimerasas) se inicia hacia arriba de la primera secuencia codificante, en el lugar de inicio de la transcripción, el punto que se corresponde con el extremo 5' del producto final de RNA (v. figs. 3-4 y 3-5). La síntesis del transcrito primario de RNA se desarrolla en sentido 5' a 3', mientras que la cadena del gen que está siendo transcrito y que sirve de plantilla para el RNA se lee en sentido 3' a 5' con respecto a la dirección del eje de desoxirribosa fosfodiéster (v. fig. 2-3). Debido a que el RNA sintetizado se corresponde, tanto en polaridad como en secuencia de bases (sustituyendo U por T), a la cadena 5' a 3' del DNA, esta cadena no transcrita de DNA es denominada algunas veces cadena de DNA *codificante* o «**con sentido**». La cadena de DNA 3' a 5' transcrita se denomina cadena *no codificante* o «**antisentido**». La transcripción continúa a través de intrones y exones del gen, más allá de la posición en el cromosoma que corresponde al extremo 3' del mRNA maduro. No sabemos si la transcripción finaliza en un punto de terminación 3' predeterminado.

El transcrito primario de RNA es procesado añadiendo una estructura química llamada «caperuza» al extremo 5' del RNA y cortando el extremo 3' en un punto específico hacia abajo del final de la información codificante. A este corte le

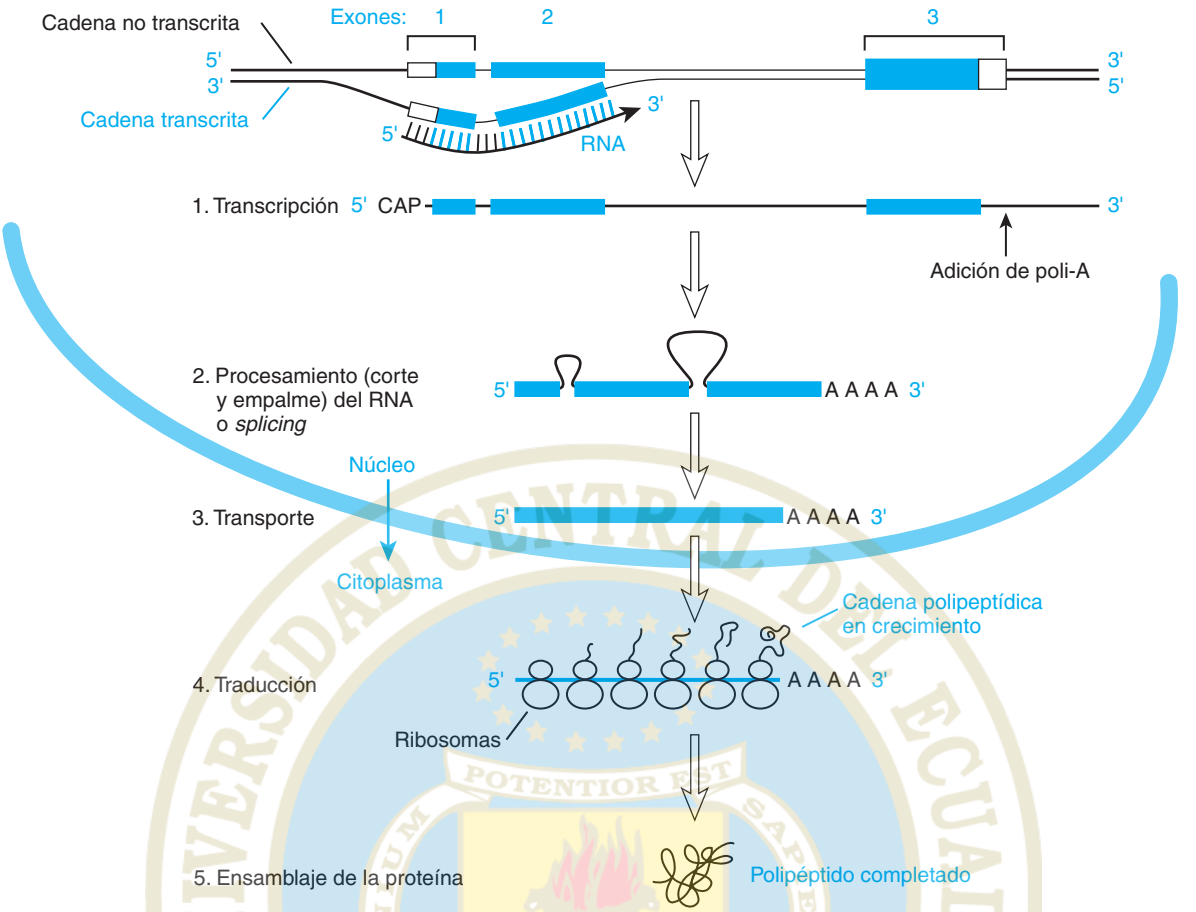


Figura 3-5 ■ Flujo de información DNA → RNA → proteína en un hipotético gen con tres exones y dos intrones. En los exones, la banda azul indica las secuencias codificantes. Los pasos incluyen la transcripción, el procesamiento y ensamblaje del RNA *(splicing)*, el transporte del RNA desde el núcleo al citoplasma y la traducción.

sigue la adición de una cola poli-A en el extremo 3' del RNA, lo que parece incrementar la estabilidad del RNA poliadenilado resultante. La localización del punto de poliadenilación está especificada en parte por la secuencia AAUAAA (o por alguna variante de la misma), que en general se encuentra en la porción 3' no traducida del transcrito de RNA. Todas estas modificaciones postranscripcionales tienen lugar en el núcleo, así como también el proceso de ensamblaje del RNA. El RNA del todo procesado, denominado ahora mRNA, es finalmente transportado al citoplasma, donde se produce la traducción (v. fig. 3-5).

Traducción y código genético

En el citoplasma, el mRNA es traducido a proteína mediante la acción de una variedad de moléculas de tRNA, cada una de las cuales es específica de un aminoácido concreto. Estas moléculas singulares, cada una de las cuales sólo tiene una longitud comprendida entre 70 y 100 nucleótidos, desempeñan la función de transferir el aminoácido correcto a su posición a lo largo de la plantilla de mRNA para ser añadido a la cadena polipeptídica en construcción. La síntesis de proteínas se produce en los ribosomas, unos complejos macromoleculares de rRNA (codificados por los genes de rRNA 18S y 28S) y varias docenas de proteínas ribosómicas (v. fig. 3-5).

La clave para la traducción es un código que relaciona aminoácidos específicos con combinaciones de tres bases contiguas a lo largo del mRNA. Cada serie de tres bases constituye un **codón**, que es específico para cada aminoácido (tabla 3-1). En teoría, las posibles variaciones en el orden de bases a lo largo de una cadena polinucleotídica son casi infinitas. En cualquier posición existen cuatro posibilidades (A, T, C o G); por tanto, para tres bases hay 4^3, o 64, combinaciones posibles de tripletes. Estos 64 codones constituyen el **código genético**.

Debido a que sólo existen 20 aminoácidos y 64 codones posibles, la mayoría de aminoácidos están especificados por más de un codón; de aquí que se diga que el código es **degenerado**. Por ejemplo, la base en tercera posición del triplete a menudo puede ser cualquier purina (A o G) o cualquier pirimidina (T o C) o –en algunos casos– cualquiera de las cuatro bases, sin que se altere el mensaje codificado (v. tabla 3-1). La leucina y la arginina están especificadas por seis codones cada una. Sólo la metionina y el triptófano están especificados por un solo codón. Tres de los codones se denominan **codones de terminación (o sin sentido)** porque indican el final de la traducción del mRNA en ese punto.

La traducción de un mRNA procesado se inicia siempre en un codón de metionina. La metionina es, por tan-

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 3-1

Código genético

Primera base	Segunda base U		C		A		G		Tercera base
U	UUU	phe	UCU	ser	UAU	tyr	UGU	cys	U
	UUC	phe	UCC	ser	UAC	tyr	UGC	cys	C
	UUA	leu	UCA	ser	UAA	stop	UGA	stop	A
	UUG	leu	UCG	ser	UAG	stop	UGG	trp	G
C	CUU	leu	CCU	pro	CAU	his	CGU	arg	U
	CUC	leu	CCC	pro	CAC	his	CGC	arg	C
	CUA	leu	CCA	pro	CAA	gln	CGA	arg	A
	CUG	leu	CCG	pro	CAG	gln	CGG	arg	G
A	AUU	ile	ACU	thr	AAU	asn	AGU	ser	U
	AUC	ile	ACC	thr	AAC	asn	AGC	ser	C
	AUA	ile	ACA	thr	AAA	lys	AGA	arg	A
	AUG	met	ACG	thr	AAG	lys	AGG	arg	G
G	GUU	val	GCU	ala	GAU	asp	GGU	gly	U
	GUC	val	GCC	ala	GAC	asp	GGC	gly	C
	GUA	val	GCA	ala	GAA	glu	GGA	gly	A
	GUG	val	GCG	ala	GAG	glu	GGG	gly	G

ABREVIATURAS DE LOS AMINOÁCIDOS

ala (A)	alanina	leu (L)	leucina
arg (R)	arginina	lys (K)	lisina
asn (N)	asparagina	met (M)	metionina
asp (D)	ácido aspártico	phe (F)	fenilalanina
cys (C)	cisteína	pro (P)	prolina
gln (Q)	glutamina	ser (S)	serina
glu (E)	ácido glutámico	thr (T)	treonina
gly (G)	glicina	trp (W)	triptófano
his (H)	histidina	tyr (Y)	tirosina
ile (I)	isoleucina	val (V)	valina

Stop = codón terminación.
Los codones se muestran en términos de RNA mensajero, que son complementarios con los codones correspondientes de DNA.

to, el primer aminoácido codificado (amino-terminal) de cada cadena polipeptídica, aunque generalmente es eliminada antes de que se complete la síntesis de la proteína. El codón de la metionina (el codón iniciador, AUG) establece el **marco de lectura** del mRNA; cada codón que le sigue se lee por turno para establecer la secuencia de aminoácidos de la proteína.

Los enlaces moleculares entre los codones y los aminoácidos son establecidos por moléculas específicas de tRNA. En cada tRNA existe un lugar determinado que forma un **anticodón** de tres bases complementario con un codón determinado del mRNA. El enlace entre el codón y el anticodón lleva el aminoácido apropiado a la siguiente posición en el ribosoma para su incorporación, mediante el establecimiento de un enlace peptídico con el extremo carboxilo de la cadena polipeptídica en formación. El ribosoma se desliza entonces a lo largo del mRNA exactamente tres bases, exponiendo el siguiente codón para que sea reconocido por otro tRNA con el siguiente aminoácido. Así, las proteínas se sintetizan desde el amino-terminal hasta el carboxilo-terminal, que corresponde a la traducción del mRNA en dirección 5' a 3'.

Según ya se ha señalado con anterioridad, la traducción termina cuando se encuentra un codón de terminación (UGA, UAA o UAG) en el mismo marco de lectura que el codón de inicio. (Los codones de terminación existentes en cualquiera de los otros dos marcos de lectura que no se utilizan no son leídos y, por tanto, no tienen efecto en la traducción.) El polipéptido completado es entonces liberado del ribosoma, que ahora está preparado para comenzar la síntesis de otra proteína.

Procesamiento postraducción

Muchas proteínas sufren grandes modificaciones postraducción. La cadena de polipéptidos que constituye el producto primario de la traducción se pliega y forma enlaces para formar una estructura tridimensional determinada por su propia secuencia de aminoácidos. Se pueden combinar dos o más cadenas de polipéptidos, productos del mismo o de diferentes genes, para formar un complejo proteico maduro. Por ejemplo, dos cadenas de globina α y dos de β-globina se asocian de forma no covalente para formar la molécula de hemoglobina tetramérica (v. cap. 11). Los productos proteicos puede ser modificados también químicamente, por ejemplo, por adición de fosfato o hidratos de carbono en lugares específicos. Estas modificaciones pueden tener una influencia significativa respecto a la función o la abundancia de la proteína modificada. Otras modificaciones pueden implicar la partición de la proteína para eliminar determinadas secuencia amino-terminales que han servido para dirigirla a su localización correcta dentro de la célula (p. ej., proteínas que actúan dentro del

núcleo o de las mitocondrias), o la división de la molécula en cadenas de polipéptidos más pequeñas. Por ejemplo, las dos cadenas que conforman la insulina madura, una de 21 aminoácidos y la otra de 30, son originalmente parte de un producto de traducción primario de 82 aminoácidos denominado proinsulina.

Transcripción del genoma mitocondrial

En los apartados previos se han descrito los aspectos fundamentales de la expresión genética correspondiente a los genes existentes en el genoma nuclear. El genoma mitocondrial presenta un sistema distinto de transcripción y de síntesis de proteínas. Para transcribir el genoma mitocondrial se utiliza una RNA polimerasa especializada (codificada en el genoma nuclear) que contiene dos secuencias promotor relacionadas, una para cada cadena del genoma circular. Cada cadena se transcribe en su totalidad y los transcritos mitocondriales son procesados después para generar los diferentes mRNA, tRNA y rRNA mitocondriales individuales.

LA EXPRESIÓN GÉNICA EN ACCIÓN: EL GEN DE LA β-GLOBINA

El flujo de información esbozado en la sección anterior puede apreciarse mejor en referencia a un determinado gen que haya sido bien estudiado, por ejemplo, el gen de la β-globina. La cadena de la β-globina es un polipéptido de 146 aminoácidos codificado por un gen de 1,6 kb situado en el brazo corto del cromosoma 11. El gen tiene tres exones y dos intrones (v. fig. 3-4). El gen de la β-globina, como otros genes cercanos en el grupo de la β-globina (v. fig. 3-2), se transcribe desde el centrómero hacia el telómero. Sin embargo, esta orientación es diferente para otros genes y depende de cuál sea la cadena codificante.

Las secuencias de DNA que se requieren para una apropiada iniciación de la transcripción del gen de la β-globina se localizan en el promotor, a unos 200 pares de bases hacia arriba del lugar de inicio de la transcripción. En la figura 3-6 se exponen la secuencia de DNA de doble cadena de esa región del gen de la β-globina, la secuencia de RNA correspondiente y la secuencia traducida de los 10 primeros aminoácidos, para ilustrar las relaciones entre estos tres niveles de información.

Tal como ya se ha mencionado con anterioridad, la cadena 3' a 5' del DNA es la que sirve de molde y se traduce, pero es la secuencia 5' a 3' la que se corresponde directamente con la secuencia 5' a 3' del mRNA (de hecho, es idéntica a esa cadena de DNA, excepto que U es sustituido por T). Debido a esta correspondencia, la cadena 5' a 3' del gen (es decir, la que *no* se transcribe) es la que en general se incluye en la bibliografía médica o en las bases de datos.

De acuerdo con esta convención, en la figura 3-7 se expone la secuencia completa de aproximadamente 2,0 kb en el cromosoma 11 que incluye el gen de la β-globina. (Da que pensar el hecho de que esa página de nucleótidos represente sólo el 0,000067% de la secuencia de todo el genoma humano.) En esas 2,0 kb está contenida la mayoría (aunque no todos) de los elementos de la secuencia que se requieren para codificar y regular la expresión de este gen. En la figura 3-7 se recogen muchas de las características estructurales importantes del gen de la β-globina, incluidos los elementos de la secuencia conservada del promotor, los límites entre intrones y exones, los sitios de corte y empalme de RNA, los codones de iniciación y terminación, y la señal de poliadenilación. Se conocen mutaciones de todos estos sitios que causan defectos hereditarios del gen de la β-globina (v. cap. 11).

Inicio de la transcripción

El promotor del gen de la β-globina, igual que otros muchos promotores, se compone de una serie de elementos funcionales cortos que se cree interactúan con proteínas específicas (denominadas genéricamente **factores de transcripción**) que regulan la transcripción, incluyendo –en el caso del gen de la β-globina– las proteínas que restringen la expresión de estos genes a las células eritroides, donde se produce la hemoglobina. La **caja TATA** es una importante secuencia promotora, una región conservada rica en adeninas y timinas, que se sitúa a unos 25-30 pares de bases hacia arriba del sitio de inicio de la transcripción (v. figs. 3-4 y 3-7). Parece que la caja TATA es importante para determinar la posición del inicio de la transcripción, que en el gen de la β-globina está aproximadamente 50 pares de bases hacia arriba del sitio de inicio de la traducción (v. fig. 3-6). Así, en este gen hay alrededor de 50 pares de bases de la secuencia que se transcriben pero no se traducen. En otros genes, esta región 5' transcrita pero no traducida (llamada UTR 5') puede ser mucho más larga y, de hecho, puede hallarse interrumpida por uno o más in-

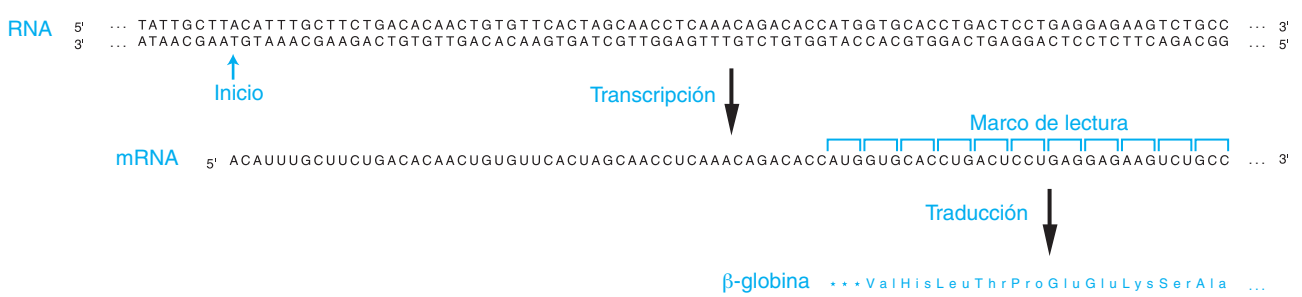


Figura 3-6 ■ Estructura y secuencia de nucleótidos del extremo 5' del gen de la β-globina humana en el brazo corto del cromosoma 11. La transcripción de la cadena 3' a 5' (*abajo*) comienza en el lugar de inicio indicado para producir mRNA de β-globina. El marco de lectura de la traducción es determinado por el codón iniciador AUG (***); los siguientes codones, que especifican aminoácidos, están indicados en azul. Los otros dos marcos de lectura potenciales no son utilizados.

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.



Figura 3-7 ■ Secuencia completa de nucleótidos del gen de la β-globina humana. Se muestra la secuencia de la cadena 5' a 3' del gen. Las áreas en azul claro y con letras mayúsculas representan secuencias exónicas correspondientes al mRNA maduro. Las letras minúsculas indican intrones y secuencias colindantes. Las secuencias de las cajas CAT y TATA en la región colindante 5' están indicadas en azul oscuro. Los dinucleótidos GT y AG importantes para el corte y empalme *(splicing)* del RNA en las uniones intrones-exones, así como la señal AATAAA importante para la adición de la cola poli-A, también están destacados. En letras azules se señalan el codón iniciador ATG (AUG en el mRNA) y el codón de terminación TAA (UAA en el mRNA). La secuencia de aminoácidos de la β-globina aparece encima de la secuencia codificante; se han utilizado las abreviaturas de tres letras de la tabla 3-1. (Modificada de Lawn RM, Efstratiadis A, O'Connell C, et al: The nucleotide sequence of the human β-globin gene. Cell 21:647-651, 1980.)

trones. Una segunda región conservada, la llamada caja CAT (en realidad es CCAAT), está situada a unas cuantas docenas de pares de bases más arriba (v. fig. 3-7). En cualquiera de estos elementos de la secuencia, así como en otras secuencias reguladoras incluso más arriba, se producen mutaciones, tanto inducidas de forma experimental como de forma natural, que provocan una fuerte reducción del nivel de transcripción, lo que demuestra la importancia de estos elementos para la expresión génica normal. Se han identificado muchas mutaciones en estos elementos reguladores en pacientes con β-talasemia (v. cap. 11).

No todos los promotores génicos contienen estos dos elementos descritos. Los genes que se expresan de forma constitutiva en la mayoría de los tejidos (denominados genes de mantenimiento) con frecuencia carecen de las cajas TATA y CAT, más típicas de los genes con especificidad tisular. Los promotores de muchos genes de mantenimiento suelen contener una elevada proporción de citosinas y guaninas, en comparación con el DNA que les rodea (v. el promotor del gen *BRCA1* en la fig. 3-4). Estos promotores ricos en CG se suelen localizar en regiones del genoma denominadas **islas CG** (o **CpG**), por la concentración inusualmente elevada del dinucleótido 5'-CG-3' en relación con el resto del cromosoma, más rico en AT. Se cree que algunos de los elementos de la secuencia ricos en CG que se encuentran en esos promotores sirven como sitios de enlace para determinados factores de transcripción. Las islas CpG también son importantes debido a que son objetivos para la modificación del DNA mediante la adición de un grupo metilo a uno de los carbonos existentes en la citosina (v. fig. 2-2). La metilación de las islas CpG se suele asociar a una represión de la transcripción génica. Este tipo de inactivación génica se observa en muchos tumores malignos (v. cap. 16) y es característico de algunos eventos importantes en el desarrollo, tal como la impronta genómica y la inactivación del cromosoma X (v. caps. 5 y 6).

Además de las secuencias que componen el promotor, existen otros elementos de la secuencia que pueden cambiar de forma sustancial la eficiencia de la transcripción. Los elementos mejor caracterizados de estas secuencias «activadoras» se llaman **potenciadores**. Los potenciadores son elementos de la secuencia que pueden actuar a cierta distancia de un gen (a menudo varias kilobases) para estimular la transcripción. Al contrario que los promotores, los potenciadores son independientes de la posición y de la orientación y pueden localizarse en 5' o 3' del lugar de inicio de la transcripción. Los elementos potenciadores funcionan sólo en ciertos tipos de células y parecen estar implicados en el establecimiento de la especificidad tisular o en el nivel de expresión de muchos genes, coordinados con uno o más factores de transcripción. El gen de la β-globina tiene varios potenciadores específicos de tejido, tanto dentro del gen como en las regiones colindantes. La interacción de los potenciadores con proteínas específicas incrementa los niveles de transcripción.

La expresión normal del gen de la β-globina durante el desarrollo embrionario requiere también la participación de secuencias más alejadas, denominadas **regiones de control de locus (LCR)**, localizadas hacia arriba del gen de la ε-globina (v. fig. 3-2), que son necesarias para establecer el contexto apropiado en la cromatina suficiente para un elevado nivel de expresión. Tal como era de esperar, las mutaciones que alteran o delecionan las secuencias potenciadoras o las RCL interfieren o impiden la expresión del gen de la β-globina (v. cap. 11).

Procesado del RNA a través de corte y empalme *(splicing)*

El transcrito primario de RNA del gen de la β-globina contiene dos exones, de cerca de 100 y 850 pares de bases, que deben ser eliminados a través de corte y empalme *(splicing)*. Este proceso de corte y empalme del RNA es exacto y muy eficiente; se calcula que el 95% de los transcritos de β-globina son ensamblados de forma correcta para producir el mRNA funcional de la globina. Las reacciones de corte y empalme son dirigidas por secuencias específicas de RNA en los dos extremos, 5' y 3', de los intrones. La secuencia 5' se compone de nueve nucleótidos, de los cuales dos (el dinucleótido GT [GU en el transcrito de RNA] localizado en el intrón inmediatamente adyacente al lugar de corte y empalme) son virtualmente invariables en los lugares de corte y empalme de los diferentes genes (v. fig. 3-7). La secuencia 3' se compone de alrededor de una docena de nucleótidos, de los cuales de nuevo dos, los AG localizados inmediatamente 5' del límite intrón/exón, son obligados para el corte y empalme normal. Estos lugares de corte y empalme son independientes del marco de lectura de un mRNA específico. En ocasiones, como en el caso del intrón 1 del gen de la β-globina, el intrón divide un codón (v. fig. 3-7).

Un hecho que ilustra la importancia médica del ensamblaje del RNA es que las mutaciones en las secuencias conservadas de los límites intrón/exón suelen dañar el proceso de corte y empalme del RNA, lo que ocasiona una reducción de la cantidad de mRNA de β-globina maduro y normal; las mutaciones en los dinucleótidos GT y AG mencionadas con anterioridad eliminan de forma invariable el proceso de corte y empalme normal del intrón que contiene la mutación. En el capítulo 11 se expone una serie de mutaciones del lugar de corte y empalme identificadas en pacientes con β-talasemia.

Ensamblaje alternativo

Tal como se acaba de señalar, cuando los intrones son eliminados del transcrito de RNA primario mediante el mecanismo del empalme del RNA, los exones restantes se empalman entre sí para generar el RNA maduro final. Sin embargo, en lo que se refiere a muchos genes, el transcrito primario puede seguir múltiples vías alternativas de empalme, dando lugar a la síntesis de numerosos mRNA relacionados pero distintos, cada uno de los cuales puede ser traducido posteriormente para generar productos proteicos diferentes (v. fig. 3-1). Al menos la tercera parte de todos los genes humanos presenta un corte y empalme alternativo, y se ha estimado que cada uno de los genes del genoma humano muestra un promedio de 2 a 3 transcritos alternativos, lo que amplía de manera importante la información contenida en el genoma humano, muy por encima de la correspondiente a los 25.000 genes que se estima existen en el mismo. Un ejemplo especialmente claro de este proceso es el del gen de un canal del potasio que presenta mutación en una forma hereditaria de epilepsia. Este gen contiene 35 exones, ocho de los cuales muestran un corte

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

y empalme alternativo. A partir de este gen se pueden generar más de 500 mRNA diferentes y cada uno de ellos codifica un canal con propiedades funcionales distintas.

Poliadenilación

El mRNA de β-globina madura contiene cerca de 130 pares de bases de material no traducido en la región 3' (la 3'UTR) entre el codón de terminación y sitio de inicio de la cola poli-A (v. fig. 3-7). Al igual que ocurre en otros genes, la escisión del extremo 3' y la adición de la cola poli-A están controladas, al menos en parte, por una secuencia AAUAAA de unos 20 pares de bases situada antes del sitio de poliadenilación. Las mutaciones en esta señal de poliadenilación en pacientes con β-talasemia (así como las mutaciones en la correspondiente señal de poliadenilación en el gen de la β-globina en pacientes con β-talasemia) documentan la importancia de esta señal para la correcta escisión en 3' y poliadenilación (v. cap. 11). La UTR 3' no traducida de algunos genes puede ser bastante larga, de hasta varios pares de kilobases. Otros genes tienen varios lugares de poliadenilación alternativos y, si la selección actúa en su contra, puede influir en la estabilidad del mRNA resultante y, por tanto, en el nivel estable de cada mRNA.

REGULACIÓN DE LOS GENES Y MODIFICACIONES EN LA ACTIVIDAD DEL GENOMA

La mayor parte de los ejemplos de modificaciones en la expresión de los genes está en relación con alteraciones en el nivel de la transcripción, con corte y empalmes alternativos o con modificaciones postraducción. La activación o represión de un gen concreto en un tejido o en un momento concretos durante el desarrollo implica generalmente modificaciones en el control de la transcripción, debidas a la combinación de factores específicos de la transcripción y a la presencia de otras proteínas que presentan interacción con los mecanismos reguladores de los genes en respuesta a factores o estímulos del desarrollo, topológicos o ambientales. En estos ejemplos, el genoma en sí mismo no sufre cambios y lo que tiene lugar es una modificación dinámica de la regulación –no de la estructura– de los genes.

Sin embargo, hay varios ejemplos importantes de cambios en la actividad del genoma en los que los genes en sí mismos *cambian* como consecuencia de un reordenamiento físico del genoma, tasas de mutaciones somáticas aumentadas en líneas celulares específicas.

Diversidad de los receptores de las inmunoglobulinas y del receptor de los linfocitos T

Los anticuerpos son inmunoglobulinas que se generan en respuesta a un estímulo provocado por un antígeno extraño, y que pueden reconocer dicho antígeno para eliminarlo a través de su unión al mismo. Hay varias enfermedades genéticas que se deben a deficiencias de inmunoglobulinas. No obstante, el sentido principal de las inmunoglobulinas desde la perspectiva del genoma es el hecho de que muestran una propiedad específica, la capacidad de reorganizarse en células somáticas (**reagrupamiento somático**), mediante la cual cortan y pegan secuencias de DNA en las células precursoras linfocitarias, de manera que dan lugar a un reagrupamiento de los genes de las inmunoglobulinas de las células somáticas con aparición de diversidad.

Se ha estimado que cada ser humano puede generar un repertorio de aproximadamente 10^{11} anticuerpos diferentes, aunque el genoma está constituido únicamente por 6.000 millones de pares de bases de DNA. Esta aparente disparidad ha sido explicada por la demostración de que los anticuerpos son codificados en la línea celular germinal por un pequeño número de genes que, durante el desarrollo de los linfocitos B, sufren un proceso específico de reagrupamiento somático y de mutaciones somáticas con generación de una enorme diversidad.

Las moléculas de inmunoglobulinas están constituidas por cuatro cadenas polipeptídicas, dos cadenas pesadas (H, *heavy*) idénticas y dos cadenas ligeras (L, *light*) también idénticas. Cada cadena H y L de una proteína de inmunoglobulina está constituida por dos segmentos, las regiones constante (C) y variable (V). La región constante determina la clase de las moléculas de inmunoglobulinas (M, G, A, E o D) y su secuencia de aminoácidos se mantiene relativamente conservada entre las inmunoglobulinas de la misma clase. Por el contrario, la secuencia de aminoácidos de la región V muestra una gran variación entre los diferentes anticuerpos. Las regiones V de las cadenas H y L forman la zona de unión al antígeno y determinan la especificidad de los anticuerpos.

Un aspecto a destacar es el hecho de que en el genoma humano no existen genes completos para las cadenas H y L de las inmunoglobulinas. En vez de ello, cada cadena H y L está codificada por múltiples genes separados de forma amplia por cientos de kilobases en el DNA de las células germinales. Por ejemplo, la región V de la cadenas H está constituida por tres dominios, los segmentos V, D y J (figura 3-8). En el locus de la cadena H hay más de 200 genes distintos que codifican segmentos V (aunque posiblemente algunos de ellos sean seudogenes); por otra parte, en el cromosoma hay aproximadamente 30 genes que codifican segmentos D y nueve genes que codifican segmentos J, además de los distintos genes que codifican los segmentos constantes de cada tipo de inmunoglobulina. En total, los conjuntos de genes relacionados con las cadenas H y L de las inmunoglobulinas abarcan muchos millones de pares de bases en el genoma.

Durante la diferenciación de las células productoras de anticuerpos (pero *no* de las correspondientes a otras líneas celulares), el DNA de los loci correspondientes a las inmunoglobulinas debe ser reagrupado para generar las cadenas H y L funcionales. En lo que se refiere al locus de la cadena H, se crea un gen para la región variable completa a través de la producción y las segmentaciones en el DNA de doble cadena con conexión de los extremos libres de los segmentos de DNA, lo que da lugar a la yuxtaposición de uno de los segmentos V con uno de los segmentos D; a su vez, el segmento D se une a una de las regiones J con deleción del DNA genómico que queda en la zona intermedia (v. fig. 3-8). Después, este segmento reagrupado presenta transcripción y –según el mecanismo habitual– son eliminadas, mediante los mecanismos de corte y empalme del RNA, las secuencias existentes entre el exón de fusión VDJ recién formado y los segmentos

C, con formación de un mRNA maduro para la traducción en una cadena H específica. Los loci de la cadena ligera sufren un proceso similar de reagrupamiento del DNA antes de la transcripción.

La diversidad adicional de los anticuerpos se debe a las deleciones causadas por las uniones imprecisas de los segmentos de los genes durante el proceso de reagrupamiento somático. Las inserciones en la zona de unión se pueden producir cuando los nucleótidos (denominados secuencias N que no están presentes en el DNA original de las células germinales) son insertados en la zona de religadura. La pérdida o la ganancia de unos pocos nucleótidos dan lugar a cambios de marco que codifican aminoácidos distintos en el gen que muestra el reagrupamiento final.

En última instancia, una vez que tiene lugar la estimulación antigénica, los linfocitos B que producen anticuerpos con una cierta afinidad por un antígeno concreto son estimulados para presentar proliferación y sufren frecuentes mutaciones puntuales en las secuencias codificantes reagrupadas. Esta tasa de mutaciones espontáneas (una mutación por cada 10^3 pares de bases de DNA y por cada división celular) es sorprendentemente elevada, es decir, entre 100 y 1.000 veces mayor que la tasa de mutación promedio existente en otras áreas del genoma (v. caps. 2 y 9). Estas mutaciones espontáneas pueden modificar la secuencia de aminoácidos en la región variable (de reconocimiento antigénico) de las moléculas de anticuerpos y constituyen un mecanismo de «ajuste fino» para incrementar la afini-

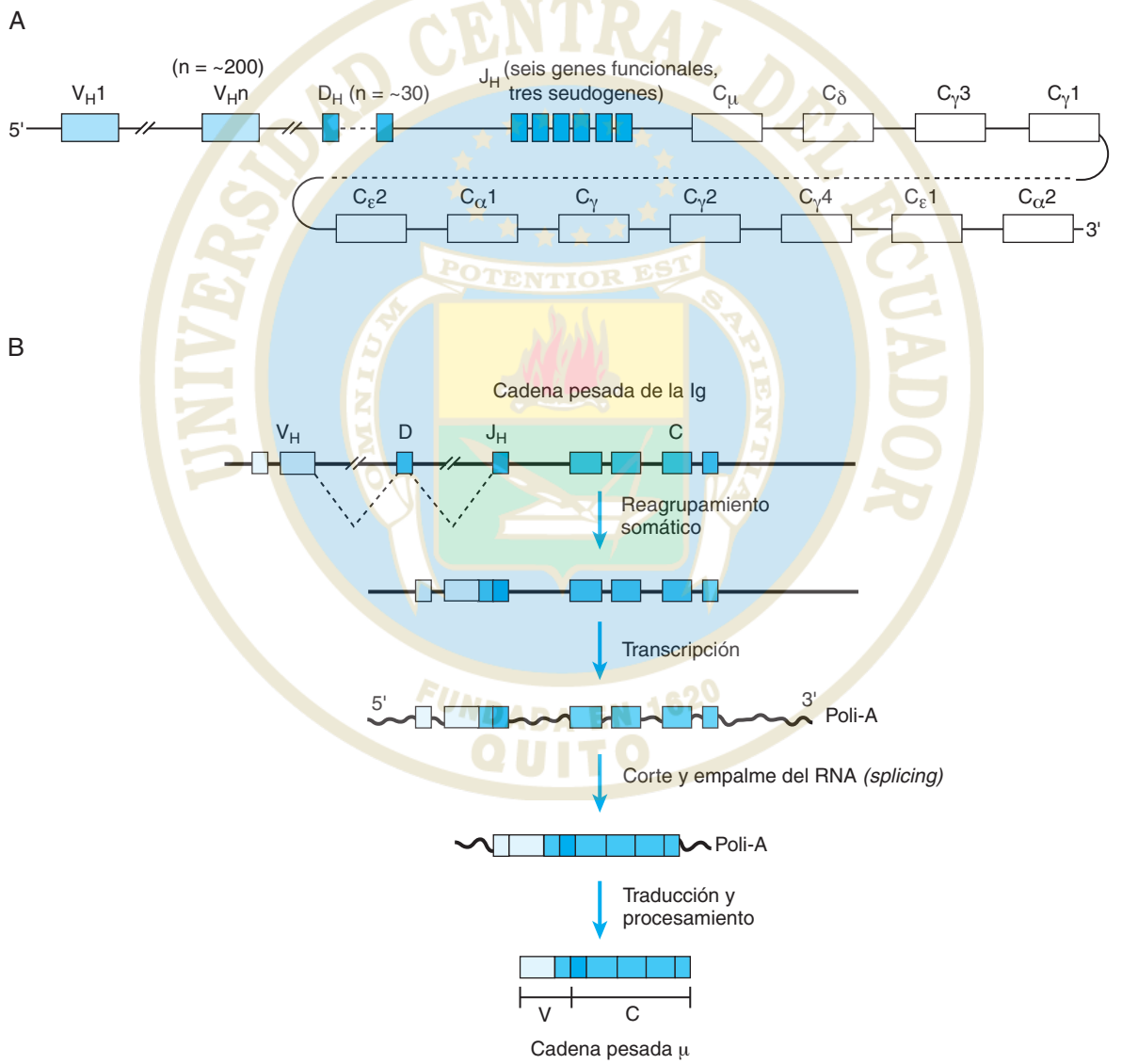


Figura 3-8 ■ Organización y reagrupamiento somático del gen de la inmunoglobulina para la generación de un gen funcional. **A:** Organización del locus de la cadena pesada en el cromosoma 14 del DNA genómico de la línea germinal, en el que numerosos segmentos V, D y J están distribuidos en una amplia región, junto con los diferentes genes relacionados con las regiones constantes (C). **B:** Reagrupamiento de los genes de la cadena pesada durante la formación de los anticuerpos. El esquema no está representado a escala. (Modificada de Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS: Cellular and Molecular Immunology, 5ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 2003.)

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

dad de un anticuerpo. La diversidad proporcionada por la combinación de cadenas H y L diferentes; los reagrupamientos del DNA que unen entre sí diferentes segmentos de genes V, D y J de las células germinales; la imprecisión en la unión de los segmentos VDJ, y –finalmente– la mutación somática de la región variable son todos ellos mecanismos importantes para explicar el incremento del repertorio potencial de las especificidades de los anticuerpos.

El mecanismo del reagrupamiento somático es compartido por otro miembro de la superfamilia de los genes de las inmunoglobulinas, el **receptor de los linfocitos T** (TCR, *T-cell receptor*). El TCR es una glucoproteína transmembrana de gran variabilidad que desempeña una función clave en el reconocimiento antigénico y en la función de los linfocitos T. El TCR tiene una estructura similar a la de la molécula de inmunoglobulina; todas las cadenas muestran secciones constantes y variables, y las secciones variables son generadas por un rico surtido de segmentos V, D y J. De la misma manera que ocurre con los genes de las inmunoglobulinas, la recombinación de múltiples elementos de las células germinales, la imprecisión de los cortes y empalmes y la posibilidad de diversas combinaciones de cadenas incrementan la diversidad en la expresión del gen TCR. Sin embargo, a diferencia de lo que ocurre con las inmunoglobulinas, la producción de los TCR no conlleva ninguna mutación somática.

El reagrupamiento somático sólo tiene lugar en los grupos de genes de las inmunoglobulinas y del TCR en los linfocitos B y T, respectivamente. Este comportamiento es específico para estas familias de genes y estas líneas celulares; el resto del genoma muestra una gran estabilidad a través del desarrollo y la diferenciación.

Exclusión alélica

Los reagrupamientos somáticos que se acaban de describir tienen lugar solamente en una de las dos copias de los loci de las inmunoglobulinas y del TCR en un linfocito B o T dado. Éste es un ejemplo de **exclusión alélica**, un proceso en el que los dos alelos de los loci autosómicos reciben un tratamiento distinto y cuyo fundamento todavía no ha sido bien determinado. Al tiempo que la mayor parte de los *loci* autosómicos se expresan a partir de ambas copias, hay algunos otros ejemplos de expresión monoalélica. Una forma extrema de exclusión alélica es la correspondiente a la familia del gen OR, ya comentada (v. fig. 3-2). En este caso, cada neurona sensitiva olfatoria solamente expresa un alelo de un gen OR, de manera que en cada neurona quedan reprimidos los varios cientos de las copias restantes de los genes de la familia OR.

En lo que se refiere a la exclusión alélica relativa a los loci de las inmunoglobulinas, el TCR y los genes OR, la selección del alelo que va a presentar expresión no depende de los progenitores; al igual que ocurre con los genes que sufren una inactivación del cromosoma X en la descendencia femenina (v. caps. 6 y 7), en las diferentes células se puede expresar de manera indistinta la copia materna o la copia paterna. Este hecho diferencia la exclusión alélica de la **impronta genómica**, en la que la selección del alelo que va a ser expresado está determinada únicamente por el origen paterno del mismo (v. cap. 5).

VARIACIÓN DE LA EXPRESIÓN GÉNICA Y SU IMPORTANCIA EN MEDICINA

La expresión regulada de los 25.000 genes que se estima están codificados en el genoma humano implica una serie de complejas interrelaciones entre diferentes niveles de control, incluida la dosis génica apropiada (controlada por mecanismos de replicación cromosómica y segregación), la estructura de los genes y, finalmente, la transcripción, la estabilidad del mRNA, la traducción, el procesamiento de proteínas y la degradación proteica. Con respecto a algunos genes, las fluctuaciones en el nivel de producto génico funcional, debidas a variaciones heredadas de la estructura del gen o a cambios inducidos por factores no genéticos, como la dieta o el ambiente, son de una importancia relativa escasa. En lo que se refiere a otros genes, los cambios en el nivel de expresión pueden tener consecuencias clínicas muy importantes, lo que refleja la importancia de estos productos génicos en determinadas vías metabólicas. La naturaleza de la variación heredada de la estructura y la función de los cromosomas y los genes, así como la influencia de esta variación en la expresión de rasgos específicos, es la verdadera esencia de la genética médica y molecular, y será abordada en capítulos posteriores.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Alberts B, Bray D, Lewis J, et al: Molecular Biology of the Cell, 4.ª ed. Nueva York, Garland Publishing, 2002.
Brown TA: Genomes, 3.ª ed. Nueva York, Garland, 2007.
Lewin B: Genes VIII. Nueva York, Prentice Hall, 2003.
Strachan T, Read A: Human Molecular Genetics, 3.ª ed. Nueva York, Garland Publishing, 2003.

BIBLIOGRAFÍA ESPECÍFICA

Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS: Cellular and Molecular Immunology, 5.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 2003.
Bartel DP: MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. Cell 116:281-297, 2004.
Berg P: Dissections and reconstructions of genes and chromosomes [Nobel Prize lecture]. Science 213:296-303, 1981.
International Human Genome Sequencing Consortium: The human genome: sequencing and initial analysis. Nature 409:860-921, 2001.
International Human Genome Sequencing Consortium: Finishing the euchromatic sequence of the human genome. Nature 431:931-945, 2004.
Matlin AJ, Clark F, Smith CW: Understanding alternative splicing: towards a cellular code. Nat Rev Mol Cell Biol 6:386-398, 2005.
Mostoslavsky R, Alt FW, Rajewsky K: The lingering enigma of the allelic exclusion mechanism. Cell 118:539-544, 2004.
Proudfoot NJ, Furger A, Dye MJ: Integrating mRNA processing with transcription. Cell 108:501-512, 2002.
Shykind BM: Regulation of odorant receptors: one allele at a time. Hum Mol Genet 14:R33-R39, 2005.
Stamatoyannopoulos G: Control of globin gene expression during development and erythroid differentiation. Exp Hematol 33:259-271, 2005.
Venter JC, Adams MD, Myers EW, et al: The sequence of the human genome. Science 291:1304-1351, 2001.
Xie X, Lu J, Kulbokas EJ, et al: Systematic discovery of regulatory motifs in human promoters and 3′ UTRs by comparison of several mammals. Nature 434:338-345, 2005.
Young JM, Trask BJ: The sense of smell: genomics of vertebrate odorant receptors. Hum Mol Genet 11:1153-1160, 2002.

PROBLEMAS

1. La secuencia de aminoácidos siguiente representa parte de una proteína. Se muestran la secuencia normal y cuatro formas mutantes. Según la información de la tabla 3-1, determinar la secuencia de la doble cadena de la sección correspondiente del gen normal. ¿Qué cadena es la cadena que «lee» la polimerasa del RNA?, ¿cuál sería la secuencia del mRNA resultante?, ¿qué tipo de mutación representa más probablemente cada proteína mutante?

   Normal: -lys-arg-his-his-tyr-leu-
   Mutante 1: -lys-arg-his-his-cys-leu-
   Mutante 2: -lys-arg-ile-ile-ile-
   Mutante 3: -lys-glu-thr-ser-leu-ser-
   Mutante 4: -asn-tyr-leu-

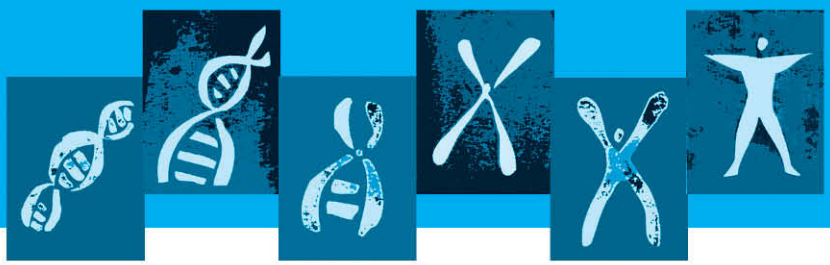
2. Los siguientes conceptos están relacionados entre sí de forma jerárquica. ¿Cuál es la relación entre ellos?: cromosoma, par de bases, nucleosoma, kilobases, intrón, gen, exón, cromatina, codón, nucleótido, promotor.

3. Describir la manera con la que se puede esperar que la mutación en cada uno de los elementos siguientes podría alterar el funcionamiento de un gen normal, o interferir en dicho funcionamiento, dando lugar así a una enfermedad humana: promotor, codón iniciador, zonas de corte y empalme en las uniones intrón-exón, una deleción en un par de bases en la secuencia codificante, codón de terminación.

4. La mayor parte del genoma humano está constituido por secuencias que no se transcriben y que no codifican directamente productos genéticos. Para cada uno de los elementos del genoma siguientes, considere los mecanismos a través de los cuales dichos elementos podrían contribuir a la aparición de enfermedades humanas: intrones, secuencias repetitivas *Alu* o LINE, regiones de control de locus, seudogenes.

5. Comparar los mecanismos y las consecuencias del corte y empalme del RNA y del reagrupamiento somático.

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.



Capítulo 4

Herramientas utilizadas por la genética molecular humana

Uno de los principales objetivos de la genética médica moderna es el de caracterizar la base molecular de las mutaciones que provocan enfermedades génicas y utilizar esa información para mejorar los métodos de diagnóstico y tratamiento. El avance de nuestro conocimiento de la genética molecular ha permitido el desarrollo de tecnologías nuevas y revolucionarias que facilitan el análisis detallado de los genes normales y anómalos, así como la determinación de la expresión de miles de genes en los estados de salud y enfermedad. La aplicación de estas técnicas ha incrementado la comprensión de los procesos moleculares a todos los niveles, del gen al organismo completo.

Este capítulo no pretende ser un «libro de cocina» con protocolos detallados para experimentos genéticos o métodos de diagnóstico de laboratorio, sino que intenta ser introducción a las técnicas que han sido y continúan siendo responsables de los avances en la investigación genética básica y aplicada. El contenido de este capítulo complementa el material básico que se recoge en los capítulos 2 y 3, y proporciona una base para entender gran parte de la información génica contenida en los capítulos posteriores. Los lectores que hayan efectuado algún curso o tengan experiencia de laboratorio en genética humana molecular pueden utilizar este capítulo como revisión o pueden dejarlo de lado por completo, sin que con ello se resienta la comprensión del resto del texto. Con respecto a los lectores que consideren demasiado sucinto el material de este capítulo, en la referencias de la bibliografía general al final del mismo pueden encontrar series mucho más detalladas de las técnicas modernas, así como referencias completas.

ANÁLISIS DE SECUENCIAS INDIVIDUALES DE DNA Y RNA

Los genetistas moleculares se enfrentan a dos obstáculos fundamentales para llevar a cabo sus investigaciones sobre la base molecular de las enfermedades génicas. El primero es obtener una cantidad suficiente del DNA o RNA de interés que va a ser analizado. La razón es que que cada célula posee generalmente dos copias de un gen y algunos genes pueden ser transcritos sólo en algunos tejidos o en niveles muy bajos, lo que sólo proporciona un reducido número de moléculas de RNA mensajero (mRNA). El segundo obstáculo se refiere al aislamiento de la secuencia de interés respecto a todo el resto de segmentos de DNA y moléculas de mRNA presentes en la célula. La **clonación molecular** y la **reacción en cadena de la polimerasa** (**PCR**, *polymerase chain reaction*) representan revoluciones tecnológicas que han resuelto el problema de la obtención del DNA y el RNA en cantidades y con un grado de pureza suficientes como para que sea posible su análisis detallado (fig. 4-1). Tal como ha ocurrido con muchos avances tecnológicos, éstos se presentan con su propia jerga (v. recuadro «El lenguaje de la genómica y de la genética molecular», pág. 42).

Clonación molecular

El objetivo de la clonación molecular es aislar un gen o cualquier otra secuencia concreta de DNA y amplificarlo en cantidades suficientes que permitan su estudio. El proceso de la clonación molecular implica la transferencia de una secuencia de DNA de interés a una célula de un microorganismo. A continuación se cultiva el microorganismo para que reproduzca la secuencia de DNA junto con su propio DNA. Dado que cada microorganismo individual de una colonia procede de una única célula original y contiene el mismo segmento idéntico transferido de DNA, se denomina **clon**; por su parte, todo el proceso de generación de grandes cantidades de la secuencia de interés se denomina clonación molecular. A partir de un clon individual se pueden aislar grandes cantidades de la secuencia de interés en forma pura para un análisis molecular detallado.

Enzimas de restricción

Uno de los avances clave en el desarrollo de la clonación molecular fue el descubrimiento, al inicio de los años setenta, de las **endonucleasas de restricción** bacterianas (a menudo

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

El lenguaje de la genómica y de la genética molecular

Clon: molécula de DNA recombinante que contiene un gen u otra secuencia de DNA de interés.

Clonar: acción de generar un clon. Uso: «Aislar un clon», «Clonar un gen».

DNA complementario (cDNA): DNA sintético sintetizado por una enzima DNA polimerasa conocida como transcriptasa inversa, que utiliza RNA mensajero (mRNA) como plantilla; se usa para referirse tanto a la copia de cadena simple como a su derivado de doble cadena. Uso: «Un clon de cDNA», «Una genoteca de cDNA», «Aislar un cDNA».

Huésped: el organismo en el que se aisla y crece una molécula de DNA recombinante, generalmente una cepa de la bacteria *Escherichia coli* o la levadura *Saccharomices cerevisiae*. Uso: «¿En qué huésped clonaron el cDNA?».

Hibridación: enlace de dos moléculas de ácido nucleico de cadena simple complementarias de acuerdo con las reglas de emparejamiento de bases (A con T o U, G con C) para formar una molécula de doble cadena. Uso: «La sonda se hibridó a una secuencia génica».

Inserto: fragmento de DNA de otro organismo clonado en un vector. Uso: «Purificaron el inserto».

Genoteca: colección de clones recombinantes que se sabe que contienen un gen, cDNA u otra secuencia de DNA de interés. En principio, una genoteca puede contener todas las secuencia de DNA o cDNA representadas en la célula original, tejido o cromosoma. Uso: «Una genoteca de cDNA de músculo», «una genoteca genómica humana».

Ligación: acción de formar enlaces fosfodiéster para juntar dos moléculas de DNA de doble cadena mediante la enzima DNA ligasa. Uso: «Los fragmentos están ligados conjuntamente».

Micromatriz: fina lámina u oblea de cristal, plástico o silicona sobre la que se ha colocado un elevado número de ácidos nucleicos individuales y diferentes con una disposición matricial; a menudo se denomina micromatriz multigénica o genochip. Se usa como diana u objetivo para la hibridación con sondas constituidas por mezclas complejas de cDNA o de DNA genómico, para medir la expresión génica diferencial o el número de copias de DNA.

Transferencia Northern: filtro al que se ha transferido RNA tras electroforesis en gel para separar las moléculas de RNA según su tamaño; su denominación hace referencia al punto cardinal y es un juego de palabras con la transferencia Southern (v. más adelante). También, el acto de generar dicho filtro e hibridarlo con una sonda específica. Uso: «Sondearon una transferencia Northern», «Hicieron una Northern».

Oligonucleótido: cadena corta de ácido nucleico, de entre unos pocos pares de bases a unas pocas docenas, a menudo sintetizada químicamente. Suele denominarse simplemente oligo u oligómero. En inglés, el número de bases se indica con el sufijo -mer (p. ej., 20-mer).

Reacción en cadena de la polimerasa (PCR): amplificación enzimática de un fragmento de DNA localizado entre un par de cebadores. Uso: «Hice una PCR del fragmento», «Aislé el fragmento con PCR».

Cebadores (para PCR): dos oligonucleótidos, uno a cada lado de una secuencia diana, diseñados de forma que uno de ellos sea complementario a un segmento de DNA en una cadena, y el otro sea complementario a otro segmento de DNA en la otra cadena de una molécula de DNA de doble cadena. Un par específico de cebadores sirve para preparar la síntesis de DNA en una PCR. Uso: «Diseñé cebadores para PCR».

Sonda: molécula clonada de DNA o RNA marcada con radiactividad u otro trazador detectable, utilizada para identificar sus secuencias complementarias mediante hibridación molecular. Uso: «La sonda de la β-globina».

PCR cuantitativa: técnica que determina en tiempo real el incremento en la cantidad del producto PCR generado durante la reacción PCR. La tasa de incremento se puede utilizar como parámetro de la cantidad de plantilla presente al inicio de la PCR; a menudo se denomina qPCR.

Endonucleasas de restricción (enzimas de restricción): enzimas que reconocen secuencias específicas de DNA de doble cadena y rompen el DNA en el lugar de reconocimiento o cerca de él. Uso: «Una digestión con enzima de restricción» (o «una digestión de restricción»), «la enzima de restricción *Eco*RI».

Transferencia Southern: filtro al que se ha transferido DNA, generalmente tras digestión con enzima de restricción y electroforesis en gel, para separar las moléculas de DNA por tamaño (denominado así por Ed Southern, su descubridor). También, el acto de generar este filtro e hibridarlo con una sonda específica. Uso: «Sondear una transferencia Southern», «Hicieron una Southern».

Vector: molécula de DNA en la que se clona el gen o una secuencia de DNA de interés; la molécula de DNA recombinante que resulta es capaz de replicarse en un huésped determinado. Por ejemplo, los plásmidos, el bacteriófago lambda y los cromosomas artificiales bacterianos (BAC). Uso: «Un vector de clonado».

Transferencia Western: filtro al que se han transferido moléculas de proteína tras electroforesis en gel para separar las moléculas de proteína según su tamaño (denominado así, irónicamente, por el punto cardinal, diferente al Northern y al Southern). También, el acto de generar dicho filtro y exponerlo a un anticuerpo específico. Uso: «Sondear una transferencia Western», «Hicieron una Western».

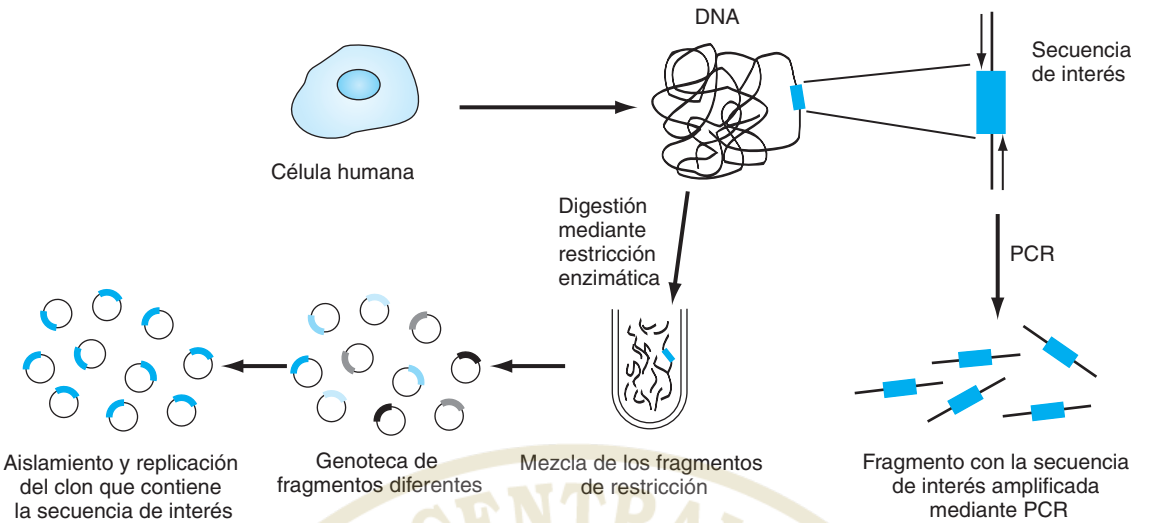


Figura 4-1 ■ Dos estrategias para aislar arbitrariamente grandes cantidades de una secuencia concreta de DNA en forma pura: la clonación molecular y la amplificación mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

denominadas enzimas de restricción), enzimas que reconocen secuencias de doble cadena específicas en el DNA y las escinden a nivel de los elementos fosfodiéster de la doble hélice del DNA en el lugar de reconocimiento o cerca de éste (v. cap. 3). Los sitios de corte pueden estar localizados de manera inmediatamente opuesta entre sí, en cuyo caso dan lugar a cadenas de DNA con extremos romos, o bien puede ocurrir que las zonas de fragmentación queden desfasadas por unas pocas bases en cualquier dirección, dando lugar a la aparición de resaltes laterales en los extremos 5' o 3' de la cadena de DNA denominados extremos cohesivos.

En la actualidad se conocen más de 3.500 enzimas de restricción, cada una de las cuales posee su propio sitio de reconocimiento constituido generalmente por cuatro o seis pares de bases, aunque algunas tienen sitios de reconocimiento de mayor tamaño. Las secuencias son generalmente **palíndromos**, lo que quiere decir que la secuencia de bases del sitio de reconocimiento es la misma en ambas cadenas cuando se lee en dirección 5' a 3'. Por ejemplo, la enzima de restricción *Eco*RI reconoce la secuencia específica de seis bases 5'-GAATTC-3' allí donde la encuentra en una molécula de DNA de doble cadena (fig. 4-2). La enzima corta el DNA en este sitio de restricción entre la G y la A, en la secuencia de reconocimiento GAATTC. El corte genera dos fragmentos, cada uno con un segmento de cadena simple 5'-AATT-3' de cuatro bases en su extremo.

La digestión de una molécula de DNA con una enzima de restricción determinada fragmenta el DNA en un conjunto de fragmentos característico y reproducible, que refleja la frecuencia y la localización de los lugares de corte específicos. Por ejemplo, la enzima *Eco*RI rompe específicamente el DNA bicatenario en la secuencia de seis bases 5'-GAATTC-3'. La digestión del DNA de todo el genoma humano con la enzima *Eco*RI genera una colección de aproximadamente 1 millón de fragmentos *Eco*RI de longitudes variables, cada uno de ellos correspondiente a un lugar específico en el genoma. En promedio, una enzima con un lugar de reconocimiento de seis pares de bases, como *Eco*RI, debería cortar el DNA cada 4^6 pares de bases, es decir, una vez cada 4.096 pares de bases. Sin embargo, en realidad, esos lugares no están localizados de manera uniforme, lo que refleja la distinta composición de bases y secuencias de diferentes regiones del genoma. Por ello, se observan fragmentos *Eco*RI cuyo tamaño oscila entre una docena de pares de bases y muchos cientos de miles de pares de bases; la longitud de cada fragmento queda determinada por la cantidad de DNA existente entre dos sitios *Eco*RI consecutivos.

Dado que todas las moléculas de DNA digeridas con *Eco*RI, con independencia de su origen, tienen extremos cohesivos de cadena simple idénticos, en *cualquier* par de moléculas de DNA generado por digestión *Eco*RI las dos cadenas se pueden unir *in vitro* mediante la hibridación de los extremos complementarios o cohesivos de cuatro bases, seguido de la ligación de los elementos fosfodiéster de cada cadena por acción de una enzima denominada DNA **ligasa**. Este paso de ligación crea una molécula de DNA **recombinante** con uno de sus extremos derivado de procedencia y el otro extremo derivado de otra (v. fig. 4-2). Cuando una enzima de restricción corta ambas cadenas en el mismo punto generando extremos romos, la DNA ligasa puede unirlos sin necesidad de que exista una compatibilidad entre dichos extremos.

Vectores

Un vector es una molécula de DNA que puede replicarse de manera autónoma en un huésped, como las células de levadura o bacterias, y que posteriormente puede ser aislado en forma pura para ser analizado. Tras la inserción de un fragmento de DNA humano en un vector por acción de la DNA ligasa, la nueva molécula que resulta puede ser introducida en un huésped bacteriano para la propagación del fragmento insertado junto con la molécula vector. Los vectores que se replican pueden formar un gran número de copias por célula y los huéspedes bacterianos pueden cultivarse de forma indefinida en el laboratorio, por lo que se pueden obtener grandes cantidades de las secuencias del DNA insertado. La ligación

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

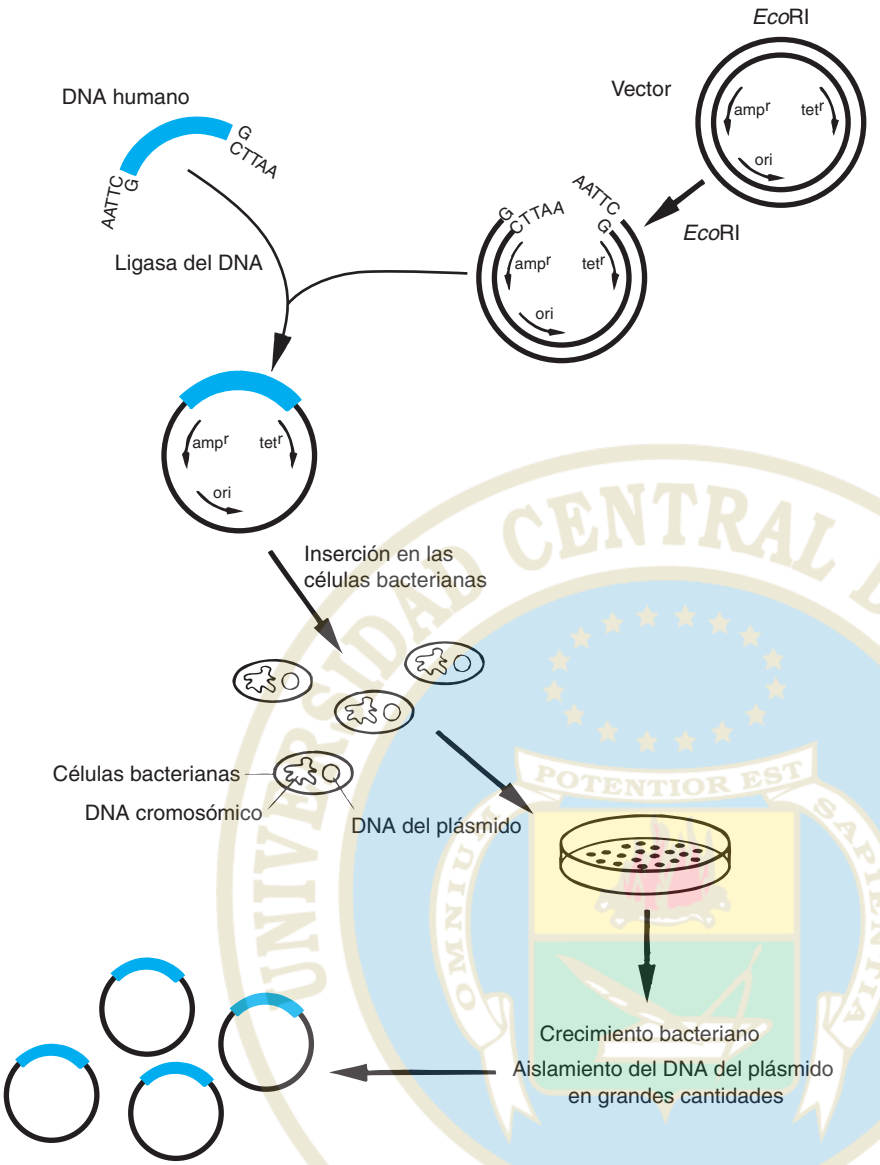


Figura 4-2 ■ Proceso de clonación de un fragmento de DNA humano (entre dos sitios *Eco*RI) en un vector de clonación plásmido. *ori* indica un origen de replicación para replicar el plásmido en células bacterianas. *amp*^{r} y *tet*^{r} señalan los genes bacterianos que confieren resistencia a la ampicilina y la tetraciclina. Si se hacen crecer las bacterias en placas que contienen antibióticos, se seleccionan las células que contienen copias del plásmido con su inserto clonado humano. (Modificada de Fritsch EF, Wozney JM: Methods of molecular genetics. En: Stamatoyannopoulos G, Nienhuis AW, Majerus PW, Varmus H [eds.] The molecular basis of blood diseases, 2ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 1994.)

de moléculas de DNA de orígenes distintos, tal como un fragmento de DNA humano y un vector, se denomina **tecnología del DNA recombinante**. Para este objetivo se suelen utilizar distintos vectores, cada uno de ellos con sus propias ventajas y limitaciones, sin embargo, nuestra exposición se limitará al vector más utilizado, el plásmido.

Plásmidos

Los plásmidos son moléculas naturales de DNA circular de doble cadena presentes en bacterias y levaduras, y que se mantienen separados y se replican de forma independiente de los cromosomas del propio microorganismo. Los plásmidos utilizados como vectores derivan de moléculas naturales que se descubrieron en bacterias debido a que contienen genes que confieren resistencia a los antibióticos y pueden transmitirse con facilidad de una bacteria a otra, por lo que extienden la resistencia rápidamente a toda la población microbiana. Los plásmidos que se diseñan de manera específica para la clonación molecular suelen ser pequeños (varios pares de kilobases) y contienen tres componentes fundamentales: un origen de replicación (para replicarse en *Escherichia coli* o en levaduras), uno o más marcadores (como un gen que confiere resistencia a antibióticos) y uno o más sitios de restricción que pueden ser cortados y utilizados para la ligación de moléculas extrañas de DNA. La figura 4-2 muestra un esquema de los pasos de la clonación de un DNA extraño en el sitio *Eco*RI de un plásmido. La identificación de colonias que contienen el plásmido recombinante en cuestión, seguido del crecimiento masivo y aislamiento del DNA plásmido puro, permite aislar grandes cantidades del inserto clonado.

Algunos de los plásmidos especialmente útiles para la clonación molecular son los que utilizan como vector el cromosoma bacteriano artificial (BAC, *bacterial artificial chromosome*). El desarrollo de la tecnología BAC exigió numerosas modificaciones en los genes de los plásmidos y en las bacterias huésped, con el objetivo de conseguir que insertos grandes pudieran permanecer estables y se replicaran fielmente al pro-

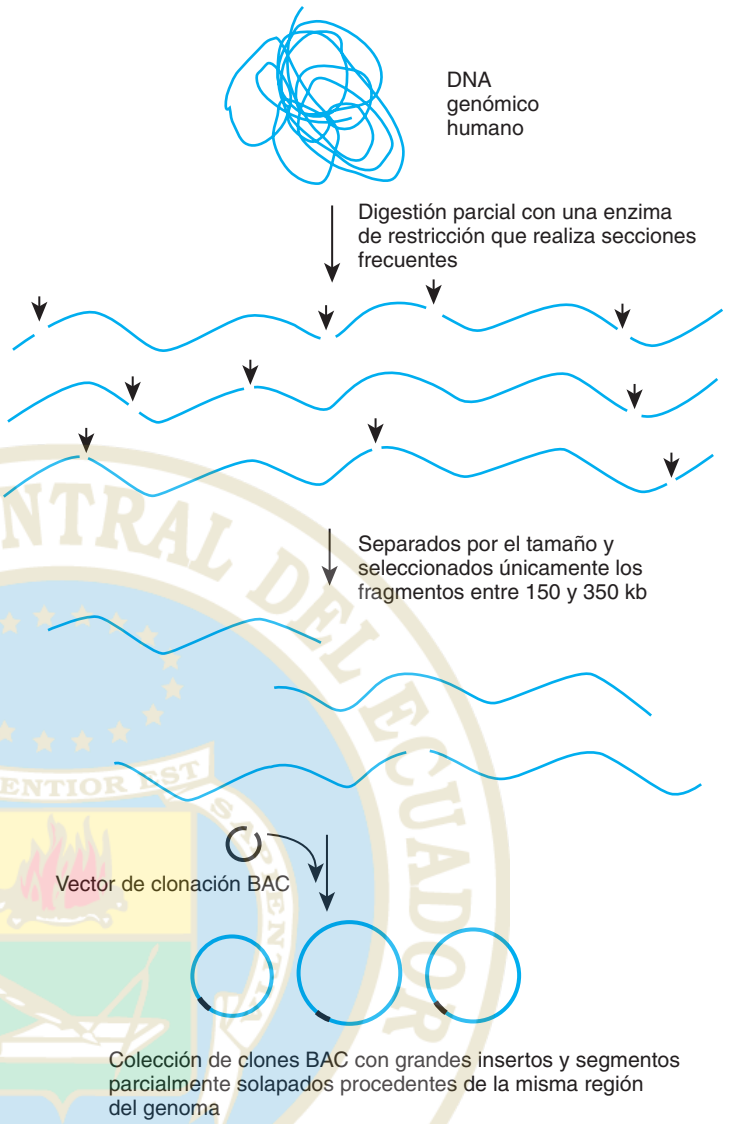


Figura 4-3 ■ Construcción de una «genoteca» de DNA a partir del genoma humano en un vector de cromosoma artificial bacteriano (BAC, *bacterial artificial chromosome*). En el esquema se muestran tres moléculas de DNA procedentes del mismo segmento del genoma, seleccionadas al azar *(flechas)* en sitios diferentes y con una digestión parcial, lo que genera una serie de fragmentos solapados. Cada uno de los clones BAC resultantes que aparecen en la parte baja del esquema contiene un fragmento diferente pero solapado de DNA humano. Una colección de varias decenas de miles de estos BAC podría representar todo el DNA del genoma humano. En la colección final de clones BAC, el vector aparece en negro mientras que los insertos de DNA genómico aparecen en azul.

pagarse en el huésped bacteriano. Los BAC desempeñaron un papel clave en el Proyecto Genoma Humano al permitir la partición del genoma humano completo en fragmentos de tamaño manejable y adecuado para la secuenciación.

Genotecas

Una genoteca (*library* en inglés) es una colección de clones cada uno de los cuales contiene un vector al que se ha insertado un fragmento diferente del DNA derivado del DNA o el RNA totales de una célula o tejido. Si la colección de clones tiene el tamaño suficiente, teóricamente debería contener todas las secuencias existentes en la fuente original de DNA. Es posible identificar en la genoteca un clon que contenga un fragmento del DNA de interés utilizando para ello métodos sensibles de detección que son capaces de detectarlo en un conjunto de millones de fragmentos clonados diferentes.

Genotecas genómicas

Un tipo útil de genoteca es el que contiene fragmentos del DNA genómico generados mediante la digestión parcial con cantidades limitantes de una enzima de restricción que efectúa cortes en los sitios presentes con una frecuencia elevada en el genoma. La consecuencia del uso de cantidades limitantes de la enzima de restricción es una digestión parcial del DNA, de manera que sólo tiene lugar la fragmentación de unos pocos de los sitios de restricción, mientras que en la mayor parte de estos sitios no se produce la digestión (fig. 4-3). Esta estrategia genera una colección de fragmentos superpuestos cuya longitud es idónea para la clonación en un vector de clonación. Por ejemplo, se prepara un plásmido especialmente diseñado para crear cromosomas bacterianos artificiales, de manera que los fragmentos del DNA humano de 100 a 350 kb de longitud (generados a partir de una digestión parcial por la enzima de restricción) se pueden ligar en el vector (fig. 4-3). Después de que se introducen en la bacteria los plásmidos recombinantes que contienen los fragmentos grandes de DNA humano, la genoteca (que contiene muchos miles de clones, cada uno de ellos con un fragmento diferente del DNA genómico con solapamiento parcial) puede ser almacenada para el aislamiento futuro de muchos genes. Si la genoteca tiene el tamaño suficiente, todos los segmentos del genoma quedan represen-

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

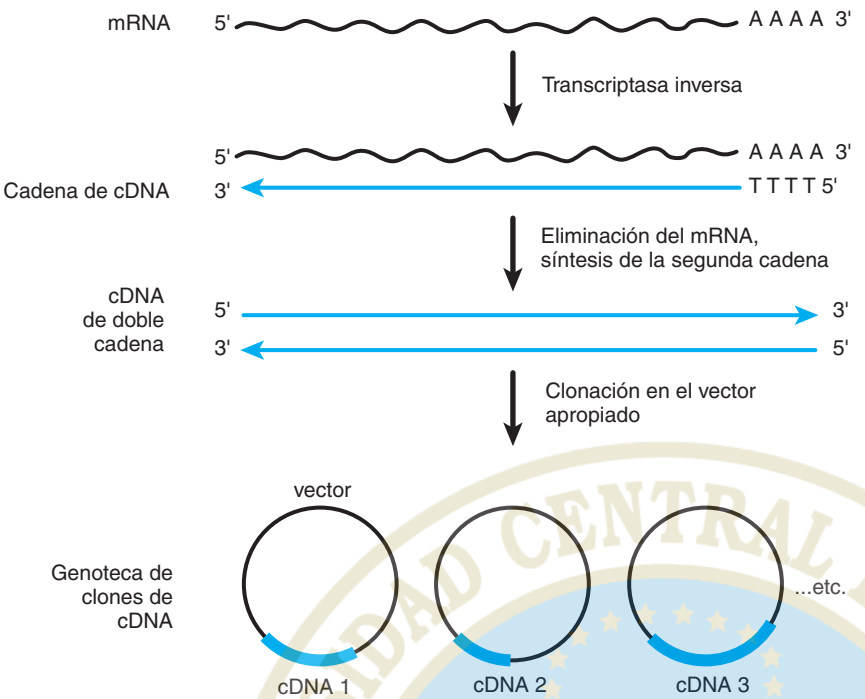


Figura 4-4 ■ Construcción de una genoteca de cDNA en un vector plásmido. El RNA procedente de una fuente tisular concreta es copiado en el DNA por efecto de la enzima transcriptasa inversa. La transcriptasa inversa requiere un cebador para iniciar la síntesis de DNA, tal como un oligonucleótido constituido por timidinas (oligo-dT); este corto copolímero se une a la cola poli-A en el extremo 3' de las moléculas de mRNA (v. cap. 3) y proporciona un cebador que es ampliado por la transcriptasa inversa para la síntesis de una copia complementaria. Tras la síntesis de la segunda cadena complementaria tiene lugar la clonación del cDNA de doble cadena.

tados en al menos alguno de estos fragmentos con solapamiento parcial.

Genotecas de DNA complementario (cDNA)

Otro tipo frecuente de genoteca utilizado para aislar genes es el de DNA complementario (cDNA), que contiene copias de cDNA de la población de mRNA presente en un determinado tejido. Estas secuencias de cDNA son a menudo preferibles a las genotecas genómicas como fuente de genes clonados debido a que: *a)* el clon obtenido contiene solamente los exones de un gen y, por tanto, es una representación directa de la secuencia codificante de un gen, sin los intrones ni otras secuencias promotoras; *b)* los diversos conjuntos de cDNA que representan los transcritos de un único gen pueden presentar diferencias entre sí, lo que indica que se están utilizando promotores o sitios de poliadenilación alternativos, o bien que se está produciendo un corte y empalme en sitios diferentes («*splicing* alternativo»), de manera que algunos exones pueden quedar incluidos o excluidos en algunos transcritos, y *c)* el uso de una fuente específica de mRNA a menudo enriquece sustancialmente por las secuencias derivadas de un gen específico que se sabe que se expresan de manera selectiva en un tejido concreto. Por ejemplo, los pocos pares de bases del gen de la β-globina están representados sólo en una parte por millón en una genoteca de DNA genómico, pero constituyen uno de los transcritos de mRNA más abundantes en los hematíes. Por tanto, una genoteca de cDNA preparada a partir de hematíes es una excelente fuente de clonación para aislar segmentos de cDNA correspondientes al mRNA de la β-globina. De igual forma, una genoteca de cDNA de hígado, o de músculo, es una buena fuente de clones para genes de los que se sabe que se expresan de manera preferente o exclusiva en esos tejidos. Sin embargo, un cDNA sólo contiene los exones de un gen, pero no las secuencias de los intrones o el promotor. Además, un cDNA no proporciona ninguna indicación sobre el tamaño o el número de los exones ni de la secuencia de los lugares de empalme 3' y 5' (v. cap. 3).

La clonación del cDNA está basada en la acción de la **transcriptasa inversa**, una DNA polimerasa dependiente de RNA derivada de retrovirus, que puede sintetizar una cadena de cDNA complementaria de una plantilla de RNA (fig. 4-4). Después, esta cadena única de cDNA se usa como plantilla para la DNA polimerasa, que convierte la molécula de cadena única en una molécula de doble cadena que, a su vez, se puede ligar en un vector apropiado para crear una genoteca de cDNA representativa de todos los transcritos originales de mRNA que se encuentran en la célula o el tejido originales (v. fig. 4-4). Un cDNA que represente a un mRNA individual en su totalidad tiene una utilidad especial debido a que ofrece la longitud completa de la secuencia de codificación de un gen. Algunos vectores hábilmente construidos, denominados **vectores de expresión**, contienen señales de transcripción y de traducción adyacentes al lugar de inserción del cDNA, de manera que es posible transcribir y traducir en bacterias, hongos o células en cultivo un cDNA de longitud completa para que produzca la proteína que codifica.

Hasta el momento se han construido miles de genotecas de cDNA a partir de muchos tejidos distintos o de fases diferentes del desarrollo de muchos organismos diferentes, y estas genotecas han demostrado ser una fuente de enorme valor de cDNA para una amplia gama de transcritos de mRNA. La construcción de una genoteca de gran tamaño incrementa las posibilidades de que cualquier mRNA de interés, con independencia de que sea muy infrecuente, esté representado al menos una vez en dicha genoteca.

Cribado de genotecas a través de hibridación con sondas de ácidos nucleicos

Una vez que se ha construido la genoteca, el paso siguiente es la identificación del clon que contiene la secuencia de interés,

entre los millones de otros clones que contienen otros fragmentos. El proceso que permite la identificación del clon que contiene el inserto de interés se denomina **cribado de la genoteca**. El cribado de la genoteca se suele realizar mediante la técnica de **hibridación de ácidos nucleicos**. En su forma más general, una reacción de hibridación se lleva a cabo mediante la mezcla de ácidos nucleicos de cadena única en condiciones de temperatura y de concentración de sales que sólo permiten una hibridación correcta de las bases (A con T, G con C) entre las cadenas del DNA (v. cap. 3). Sólo las cadenas con un emparejamiento de bases correcto pueden formar ácidos nucleicos de *doble cadena* estable; entre las secuencias no complementarias existentes en la mezcla se forman moléculas no estables de doble cadena (fig. 4-5). El concepto de hibridación de los ácidos nucleicos es fundamental en biología molecular. Esta técnica no solamente se utiliza para el cribado de las genotecas de DNA clonado, sino también –de manera más general– para el análisis del DNA o el RNA en las células de los tejidos, tal como se describe en apartados posteriores de este capítulo.

La utilidad de las sondas de ácidos nucleicos reside en la especificidad de la hibridación de los ácidos nucleicos entre las cadenas complementarias. Una de las secuencias (la secuencia «diana») existente en una mezcla de ácidos nucleicos es evaluada respecto a su capacidad para formar emparejamientos estables de bases con un fragmento de DNA o RNA cuya secuencia es reconocida (la «sonda»); esta secuencia es marcada con un trazador radiactivo, un compuesto histoquímico o un colorante fluorescente, de manera que después es posible detectar la sonda. Si la sonda es complementaria con la secuencia diana, forma una molécula estable de doble cadena. La secuencia diana existente en las muestras originales de DNA o RNA es identificada después mediante el marcaje de la sonda, lo que facilita su detección, aislamiento y análisis subsiguientes.

Para el marcaje de una sonda con un trazador radiactivo, se puede utilizar fósforo-32 (^{32}P), cuya energía puede ser detectada mediante su exposición de una placa de rayos X. El ^{32}P se introduce en una sonda mediante diversos métodos que hacen que sustituya a los elementos fosfodiéster de una cadena de DNA. Las sondas también se pueden marcar con colorantes fluorescentes. La sonda se genera mediante su síntesis con nucleótidos que se pueden unir a un colorante fluorescente. Se han comercializado numerosos colorantes fluorescentes distintos. Cada colorante es estimulado por una longitud de onda específica de luz y emite posteriormente luz con una longitud de onda característica de dicho colorante. La fluorescencia emitida por la sonda es capturada mediante fotografía digital y, de esta manera, queda disponible para el procesamiento de la señal digital con un ordenador.

Las sondas pueden proceder de diferentes fuentes: pueden ser moléculas clonadas de DNA genómico o cDNA, fragmentos de DNA generados mediante PCR (v. más adelante) o moléculas de ácido nucleico (DNA o RNA) obtenidas mediante síntesis química. La sondas derivadas de DNA clonado o generadas por PCR tienen, en general, una longitud de entre varios cientos y varios miles de nucleótidos. También pueden utilizarse como sondas moléculas de DNA de cadena simple sintetizadas mediante procedimientos químicos, de 18 a 60 nucleótidos de longitud, conocidas como **sondas oligonucleotídicas** o, simplemente, **oligonucleótidos**.

Recursos de bases de datos genómicas

A pesar de que la construcción de genotecas y las técnicas de cribado son herramientas importantes para el descubrimiento y la caracterización de los genes, el Proyecto Genoma Humano y sus numerosas aplicaciones (v. cap. 10) están influyendo de manera profunda en el estudio de la genética humana. Por ejemplo, la rápida expansión de las inmensas bases de datos que recogen información sobre las secuencias y que son accesibles a través de Internet, está haciendo que sean innecesarias la construcción y el cribado de las genotecas. En la actualidad se utilizan con frecuencia números cada vez mayores de genotecas de BAC y de cDNA de longitud completa procedentes de la especie humana y de otras especies, y en las bases de datos públicas y con herramientas de búsqueda se recoge la secuencia completa de muchos clones BAC y cDNA individuales

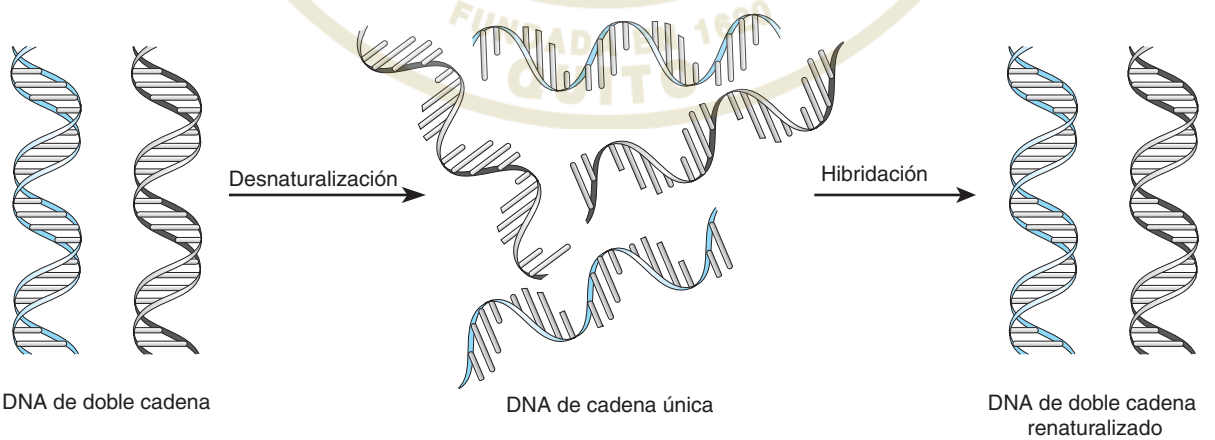


Figura 4-5 ■ Principio de la hibridación de los ácidos nucleicos. Las dos cadenas complementarias de una doble hélice de Watson y Crick pueden ser «desnaturalizadas» mediante varios tratamientos (como altas temperaturas, pH elevado o condiciones de salinidad muy bajas) para producir una colección de moléculas de DNA de cadena simple. En condiciones que favorecen la formación o renaturalización del DNA de doble cadena, las cadenas complementarias se «hibridan» entre sí, pero no con otros fragmentos de DNA que tengan una secuencia de nucleótidos diferente.

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

procedentes de estas genotecas (al final de este capítulo se recogen las direcciones web de algunas de estas bases de datos genómicas exhaustivas). Un clon BAC o cDNA con una secuencia completa de interés puede ser identificado por medios electrónicos mediante el uso de programas informáticos que comparan la secuencia problema con todas las secuencias almacenadas en las bases de datos de secuencias. Muchas de las genotecas reales en las que se ha llevado a cabo una secuenciación intensiva de clones individuales están almacenadas en depósitos comerciales y centralizados de clones a partir de los cuales se puede obtener con facilidad cualquier clon detectado por los métodos de búsqueda en la base de datos y que contenga la secuencia de interés.

MÉTODOS DE ANÁLISIS DE LOS ÁCIDOS NUCLEICOS

El análisis de DNA o RNA de un gen concreto requiere la detección de segmentos de DNA o moléculas de RNA determinados entre otros muchos segmentos de DNA o moléculas de RNA presentes en una muestra celular o tisular. Cuando se analiza DNA genómico, el problema es encontrar y examinar el fragmento de DNA de interés entre una mezcla compleja de DNA genómico que contiene varios millones de fragmentos de DNA generados por la digestión del DNA genómico humano total mediante digestión por una enzima de restricción. Con muestras de RNA, el problema es detectar y medir la cantidad y la calidad de un mRNA específico en una muestra de RNA de un tejido en el que el mRNA de interés puede representar sólo 1/1.000 o menos del total de los transcritos de RNA. La solución a este problema de detectar una secuencia rara entre muchas conlleva la aplicación de la electroforesis en gel para separar las moléculas de DNA o de RNA según su tamaño y, después, realizar una hibridación de ácido nucleico con una sonda para identificar la molécula de interés.

Transferencia Southern

La técnica de transferencia Southern permite la detección y el análisis de un subconjunto de fragmentos de DNA de interés existentes en un conjunto aparentemente poco informativo de aproximadamente 1 millón de fragmentos obtenidos por acción de las enzimas de restricción. Así, la técnica de transferencia Southern, desarrollada a mediados de los años setenta, es el método estándar para analizar fragmentos de DNA generados a través de la digestión con enzimas de restricción. En este procedimiento, primero se aísla el DNA de una fuente accesible (fig. 4-6). Cualquier célula del cuerpo puede utilizarse como fuente de DNA, excepto los eritrocitos maduros, que carecen de núcleo. Para analizar muestras de DNA de un paciente, generalmente se prepara DNA genómico de linfocitos obtenidos mediante punción venosa. Una muestra de 10 ml de sangre periférica contiene cerca de 10^8 células sanguíneas de la serie blanca y proporciona más de 100 µg de DNA, suficiente para realizar docenas de digestiones con enzimas de restricción. Sin embargo, el DNA genómico también puede ser preparado a partir de otros tejidos, como los fibroblastos de la piel en cultivo, las células del líquido amniótico o de las vellosidades coriales obtenidas para el diagnóstico prenatal (v. cap. 15), o las biopsias de cualquier órgano (p. ej., hígado, riñón, placenta). Los millones de fragmentos distintos de DNA generados a través de la digestión de un DNA genómico con enzimas de restricción son colocados en primer lugar en un pocillo en la agarosa de la parte superior del gel. Después son separados por su tamaño mediante electroforesis en gel de agarosa, en la que los fragmentos pequeños se mueven a través de un campo eléctrico con más rapidez que los grandes. Cuando el DNA digerido se ha separado y teñido con un colorante fluorescente, como el bromuro de etidio, los fragmentos de DNA genómico aparecen como una extensión uniforme de material fluorescente en uno de los carriles del gel, con los fragmentos más pequeños en la parte inferior y los más grandes en la superior. El DNA aparece como una extensión debido a que hay demasiados fragmentos como para separarse unos de otros (fig. 4-7, *izquierda*). En primer lugar, los fragmentos de DNA de doble cadena son desnaturalizados con una potente base para separar las cadenas complementarias de DNA (v. fig. 4-5). Las moléculas de DNA, ahora de cadena simple, son transferidas desde el gel a un trozo de papel de filtro por transferencia y capilaridad (de aquí el nombre de transferencia Southern).

Para identificar uno o más fragmentos de interés entre los millones de fragmentos del filtro, se incuba con el filtro una sonda de cadena única marcada, en condiciones que favorecen la formación de emparejamientos de moléculas complementarias de DNA de doble cadena (tal como se puede observar en la fig. 4-5). Después del lavado para la eliminación de la sonda que no ha presentado unión, el filtro (con la sonda radiactiva fijada) se expone a una placa de rayos X para revelar la posición del o los fragmentos con los que se ha hibridado la sonda. Así, en la placa de rayos X se pueden detectar bandas radiactivas específicas de cada banda del DNA humano existente en el gel de agarosa original (fig. 4-7, *derecha*).

La capacidad de la transferencia Southern para identificar la presencia de mutaciones es limitada, debido a que una sonda sólo puede detectar mutaciones que dan lugar a un efecto apreciable sobre el tamaño de un fragmento, tal como pueden ser una deleción o una inserción de tamaño grande. Una mutación que modifica una única base o inserto, o bien que da lugar a la deleción de un número pequeño de bases, escapa a su detección a menos que la mutación dé lugar a la destrucción o la creación de un sitio de restricción, de manera que se altera sustancialmente el tamaño del fragmento detectado por la sonda. No obstante, hay otras muchas técnicas distintas de la transferencia Southern que permiten la detección de mutaciones que afectan a tan sólo uno o a unos pocos pares de bases de un gen; algunas de estas técnicas se exponen en el capítulo presente y en el capítulo 19.

Análisis con sondas de oligonucleótidos con especificidad de alelo

En algunas enfermedades génicas, una misma mutación que afecta a tan sólo uno o a unos pocos pares de bases es responsable de una proporción significativa de casos de la enfermedad. Son ejemplos de ello la mutación que causa la **anemia de células falciformes**, en la que la modificación de una sola base convierte un glutamato en valina en la β-globina (v. cap. 11) (Caso 37), y la deleción en marco de tres bases en el gen que codifica el regulador de la conductancia transmembrana de

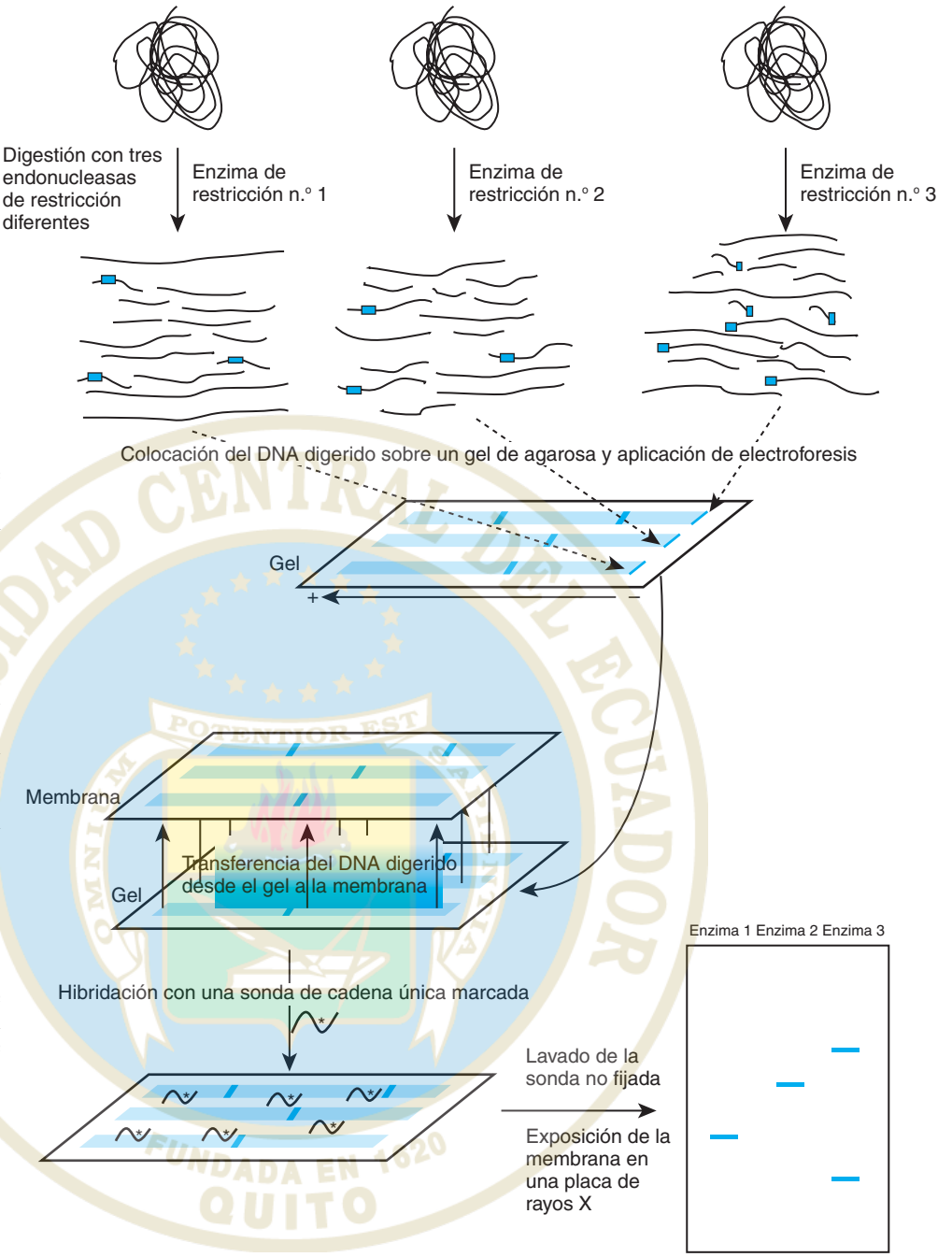


Figura 4-6 ■ Procedimiento de transferencia Southern para el análisis de secuencias específicas de DNA en una mezcla compleja de secuencias distintas, tal como secuencias de DNA genómico. En este ejemplo, una muestra de DNA es digerida con tres enzimas de restricción diferentes. Los fragmentos son separados según su tamaño en un gel de agarosa y bajo un campo eléctrico (los fragmentos que contienen una secuencia de interés sólo se muestran por motivos de ilustración, en forma de bandas azules en cada banda de DNA). Tras la electroforesis, los fragmentos son convertidos en cadenas únicas y trasladados a una membrana por acción capilar. La sonda de cadena única marcada se aplica a la membrana y, después, se permite que la sonda presente hibridación con sus secuencias complementarias de DNA. Después del lavado de la sonda no hibridada, la membrana se coloca sobre una placa de rayos X. Así, se revela el patrón de los fragmentos que contienen la secuencias complementarias a la sonda generada con cada enzima de restricción.

la fibrosis quística (gen CFTR), que constituye aproximadamente el 60% de todas las mutaciones que dan lugar a la **fibrosis quística** grave en las personas de raza blanca (v. cap. 12) (Caso 10). En otras situaciones se plantea el estudio de una mutación menos habitual en un familiar de un paciente en el que ya se ha definido la presencia de la mutación. En estos casos, el análisis del DNA se puede realizar para determinar si en una persona concreta hay o no hay una mutación específica. La sonda de elección a utilizar para la detección de una mutación que afecta a una sola base, o bien que resulte en una pequeña inserción o deleción, es un oligonucleótido sintético debido a que su menor longitud lo hace mucho más sensible, siendo posible incluso llegar a detectar el cambio de un solo par de bases entre la sonda y la muestra analizada. Así, una sonda de oligonucleótidos sintetizada para corresponder de manera precisa con la secuencia normal del DNA de un gen (un **oligonucleótido con especificidad de alelo** [**ASO,** ***allele-specific oligonucleotide***]) presenta hibridación únicamente con la secuencia complementaria normal, pero no con una secuencia complementaria imperfecta en la que pueden existir una o más bases desapareadas entre la secuencia diana y la de la sonda (fig. 4-8). De la misma manera, un ASO creado para corresponder a la secuencia de un gen mutante presenta hibridación únicamente con la secuencia complementaria mutante, pero no con la secuencia de un gen normal.

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

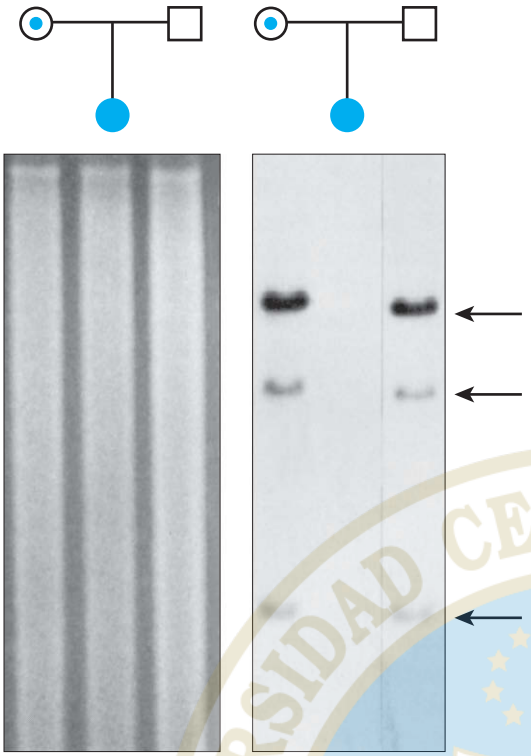


Figura 4-7 ■ Detección por transferencia Southern de una deleción en el gen del receptor androgénico ligado al cromosoma X. *Izquierda*: Cuando el DNA genómico de los miembros de una familia es digerido con una enzima de restricción, y el DNA se tiñe con técnica de DNA fluorescente (como el bromuro de etidio), tras electroforesis todas las muestras parecen iguales. *Derecha*: Tras una transferencia Southern e hibridación con una sonda de cDNA para el gen del receptor androgénico humano, puede observarse que el individuo con síndrome de insensibilidad androgénica (v. cap. 6) presenta una deleción en ese gen *(banda media)*. El individuo con insensibilidad androgénica tiene un cariotipo 46,XY, pero presenta un fenotipo femenino. (Cortesía de R. Lafreniere, Stanford University, Stanford, California.)

Es importante reconocer la distinción entre el análisis ASO y el análisis de transferencia Southern convencional con sondas de DNA. En la mayor parte de los casos, los genes mutantes debidos a modificaciones de bases únicas o a cambios pequeños en el DNA (p. ej., deleciones o inserciones pequeñas) son indistinguibles de los genes normales cuando se realiza el análisis de transferencia Southern con sondas de DNA clonado estándar. Únicamente las sondas ASO pequeñas tienen capacidad para detectar fiablemente modificaciones en nucleótidos únicos.

El análisis con sondas ASO permite la identificación precisa de una determinada secuencia de DNA y puede distinguir entre individuos portadores de la secuencia normal de DNA en ambos cromosomas, portadores de la secuencia mutante en ambos cromosomas, e individuos portadores de la secuencia normal en un cromosoma y de la secuencia mutante en el otro (v. fig. 4-8). Sin embargo, los resultados del análisis con ASO deben interpretarse con cuidado, ya que no todos los genes mutantes en un locus determinado comparten exactamente la misma alteración en la secuencia de DNA. Por tanto, un fallo en la hibridación con el gen mutante ASO no necesariamente significa que el gen del paciente sea normal a lo largo de toda su secuencia: podría existir una mutación en otro lugar del gen que no sea el examinado por el ASO utilizado.

Transferencia Northern o de RNA

La técnica de análisis de muestras de RNA equivalente a la transferencia Southern es la denominada transferencia Northern o transferencia de RNA. La transferencia Northern es el método estándar para determinar el tamaño y la abundancia de un mRNA derivado de un determinado gen en una muestra de RNA. El RNA no puede ser cortado con las enzimas de restricción utilizadas en el análisis del DNA. No obstante, los diferentes transcritos de RNA son de distinta longitud, dependiendo del tamaño y número de exones existentes en los distintos genes (v. cap. 3). Por tanto, el RNA celular total (o el mRNA purificado) obtenido de un determinado tipo celular se separa según su tamaño mediante electroforesis en gel de agarosa. Aunque el RNA tiene de forma natural una sola cadena, puede ser necesaria su desnaturalización antes de la electroforesis en gel para prevenir el emparejamiento de bases entre segmentos cortos de bases complementarias dentro de la misma molécula; el emparejamiento de bases da lugar a una estructura secundaria que hace que la molécula presente una migración aberrante en el gel. Tras la electroforesis, el RNA se transfiere a un filtro. Igual que en la transferencia Southern, el filtro se incuba con una sonda desnaturalizada y marcada que se hibrida a uno o más de los transcritos de RNA. Tras la exposición del filtro lavado a una película de rayos X, pueden aparecer una o más bandas que revelan la posición y la abundancia del transcrito de interés. A pesar de que la transferencia Northern desempeña todavía una función en el análisis de los transcritos de mRNA, ha sido sustituida en algunas de sus aplicaciones por técnicas fundamentadas en la reacción en cadena de la polimerasa, una técnica que se describe a continuación.

REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) es una alternativa a la clonación para generar cantidades ilimitadas de una secuencia de interés (v. fig. 4-1). La PCR puede amplificar selectivamente una sola molécula de DNA o RNA varios miles de millones de veces en pocas horas, y ha revolucionado el diagnóstico y el análisis molecular de las enfermedades génicas. La PCR consiste en una amplificación enzimática de un fragmento de DNA (la diana) localizado entre dos oligonucleótidos «cebadores» (fig. 4-9). Estos cebadores están diseñados de forma que uno de ellos es complementario a una cadena de una molécula de DNA en uno de los lados de la secuencia diana, y el otro es complementario a la otra cadena de la molécula de DNA en el lugar opuesto de la secuencia diana. Por tanto, los oligonucleótidos cebadores flanquean la secuencia diana y sus extremos 3' están dirigidos hacia la secuencia diana a amplificar. Después, se usa la DNA polimerasa para sintetizar dos nuevas cadenas de DNA usando como plantilla la secuencia que se localiza entre los cebadores. Las cadenas recién sintetizadas de DNA son en sí mismas complementarias

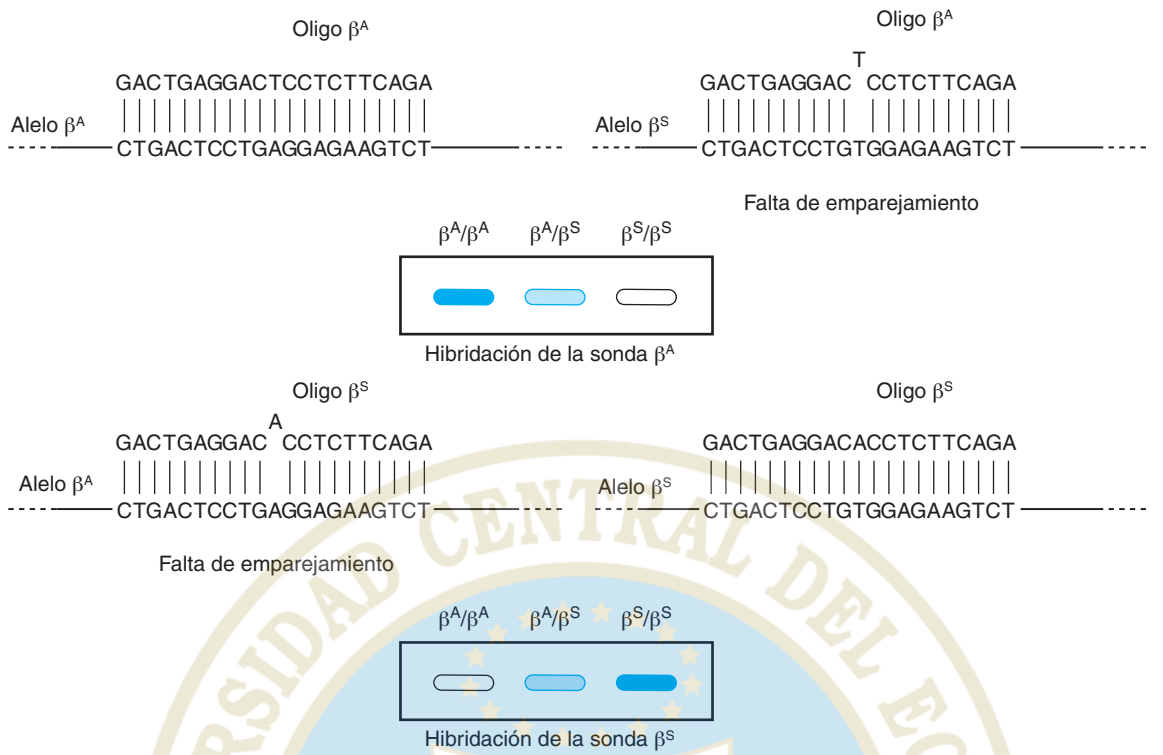


Figura 4-8 ■ Detección de la mutación de un par de bases único en el gen de la β-globina que causa la anemia de células falciformes, mediante el uso de sondas de oligonucleótidos con especificidad alélica (ASO, *allele-specific oligonucleotide*). *Parte superior izquierda*: La sonda β^A «normal» sólo se une a pares de bases de las secuencias de cadena que son idénticas a la propia sonda. *Parte inferior derecha*: La sonda β^S «mutante» sólo se une a pares de bases de secuencias de DNA que contienen la mutación de la hemoglobina falciforme y que difieren de la secuencia normal en una mutación en un único par de bases específicos. La sonda β^A no presenta emparejamiento con la secuencia de la β^S-globina, y viceversa. Bajo cada secuencia aparece un esquema de la hibridación de cada sonda marcada con muestras de DNA obtenidas de individuos con los tres fenotipos. La intensidad de la hibridación diferencia a cada uno de los tres fenotipos.

y pueden formar una segunda copia de la secuencia diana original (fig. 4-9). Repetidos ciclos de desnaturalización con calor, hibridación de los cebadores y síntesis enzimática de DNA dan como resultado una amplificación exponencial (2, 4, 8, 16, 32... copias) de la secuencia diana de DNA (v. fig. 4-9). El resultado es la generación de un número asombroso de copias del segmento de DNA existente entre los cebadores, hasta que desaparecen por completo los sustratos (cebador, desoxinucleótidos). Utilizando termocicladores «o máquinas de PCR» diseñados al efecto, una ronda de amplificación requiere sólo unos minutos. De este modo, en pocas horas pueden crearse muchos billones de copias de una molécula de DNA.

La rápida amplificación mediante PCR de secuencias específicas puede utilizarse para facilitar la clonación de genes a partir de muestras de DNA y para analizar sus mutaciones (v. fig. 4-1). Pueden amplificarse determinadas porciones de un gen (generalmente los exones) utilizando cebadores específicos del gen normal. Después, el gen mutante puede ser secuenciado con facilidad (v. más adelante) o analizado mediante métodos de hibridación con ASO. El análisis del DNA generado mediante PCR se puede llevar a cabo en menos de 1 día, facilitando en gran medida el desarrollo y la aplicación clínica de muchas pruebas diagnósticas de DNA.

La PCR puede aplicarse también al análisis de muestras pequeñas de RNA, un método denominado **PCR con transcriptasa inversa** (**RT-PCR**, ***reverse transcriptase PCR***). Primero se sintetiza un cDNA de cadena única a partir del mRNA de interés con la misma transcriptasa inversa utilizada para preparar genotecas de clones de cDNA (v. fig. 4-5). Después se añaden cebadores de PCR y DNA polimerasa, como en el caso de la PCR para DNA. Uno de los oligonucleótidos ceba la síntesis de la segunda cadena de cDNA que, en su forma de doble cadena, sirve como diana para la amplificación con PCR.

La PCR es una técnica extraordinariamente sensible, que además es más rápida, barata, sensible y sencilla que cualquier otro método de análisis de los ácidos nucleicos. Permite la detección y el análisis de determinadas secuencias de un gen en una muestra de un paciente sin necesidad de clonación ni de transferencias Southern o Northern. Pueden efectuarse análisis incluso a partir de las pocas células obtenidas de un enjuague bucal, de una única célula obtenida en un embrión de 3 días constituido por 4-8 células, del esperma recuperado de la vagina de una víctima de violación o de una gota de sangre seca en la escena de un crimen. De esta forma, la PCR ha eliminado la necesidad de preparar grandes cantidades de DNA o RNA a partir de muestras de tejidos. La PCR se está convirtiendo rápidamente en un método estándar para el análisis de muestras de DNA o de RNA en laboratorios de investigación, de diagnóstico clínico molecular y forense. En el capítulo 19 se muestran ejemplos de su utilización para la

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

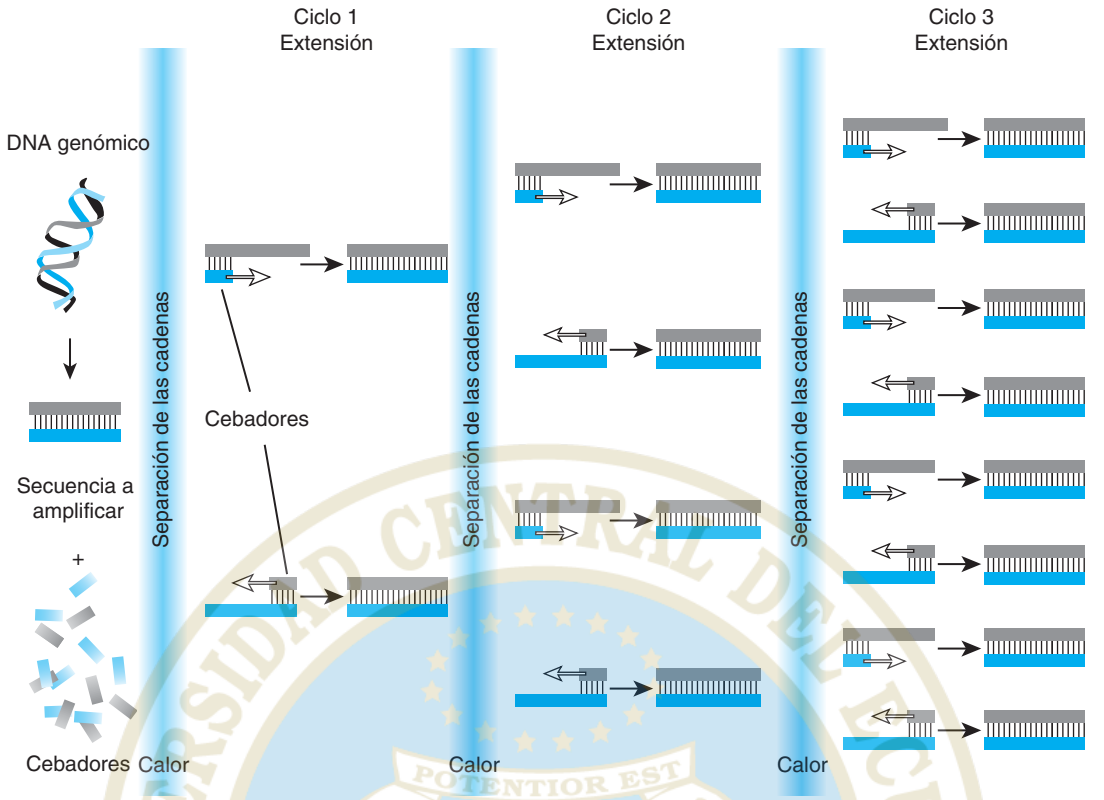


Figura 4-9 ■ Reacción en cadena de la polimerasa. Mediante repetidas síntesis de una región de DNA localizada entre dos cebadores de DNA, esta región es amplificada selectivamente de forma exponencial. Se muestran tres rondas sucesivas de amplificación que producen ocho copias de la secuencia sondeada. Tras 30 rondas de amplificación se generan más de mil millones de copias de la secuencia. (Tomada de Eisenstein BI: The polymerase chain reaction. A new method of using molecular genetics for medical diagnosis. N Engl J Med 322[3]:178-183, 1990.)

detección de mutaciones en determinados trastornos genéticos.

PCR cuantitativa

La PCR también se puede utilizar como una técnica cuantitativa para determinar la cantidad de una secuencia de DNA concreta existente en una muestra. En las fases iniciales de una reacción PCR, el número de moléculas de la región de DNA que está siendo amplificada se duplica con cada ciclo de desnaturalización, hibridación de los cebadores y síntesis del DNA. Si realizamos un seguimiento de la cantidad de material sintetizado en las fases iniciales de la reacción PCR, se obtiene una línea recta en una gráfica semilogarítmica cuando la cantidad del producto se duplica en cada ciclo (figura 4-10). El número de ciclos necesarios para alcanzar un umbral arbitrario es una medida de la cantidad de partida que existía inicialmente al comienzo de la reacción PCR: cuantos menos ciclos son necesarios para alcanzar un umbral dado, más material de partida tiene que haber existido desde el comienzo. Esta técnica, denominada PCR en tiempo real, se utiliza con mayor frecuencia para cuantificar cantidades pequeñas de un DNA o un RNA concretos existentes en una muestra (muestra A), en relación con la cantidad de un RNA o un DNA control existentes en otra muestra (muestra B). Es importante que sea comparable la eficiencia de la amplificación de las muestras A y B; es decir, los dos segmentos lineales rectos deben ser paralelos.

ANÁLISIS DE SECUENCIAS DE DNA

La técnica más utilizada para el análisis de secuencias de DNA es la **secuenciación Sanger** (por Fred Sanger que, con Walter Gilbert, recibió el premio Nobel en 1980 por desarrollar la secuenciación de DNA). En la actualidad puede determinarse la secuencia de cualquier segmento de DNA purificado, tanto si es un fragmento clonado como si se trata de una secuencia diana amplificada por PCR. El método de la secuenciación Sanger aprovecha ciertos análogos químicos de los cuatro nucleótidos conocidos como dideoxi nucleótidos (ddA, ddC, ddG y ddT) debido a que carecen de un grupo hidroxilo 3' terminal en su desoxirribosa (además del 2'-hidroxilo que normalmente no existe en el DNA). Si se incorporan en una cadena creciente de DNA, los nucleótidos dideoxi no permiten que la enzima DNA polimerasa se una a la siguiente base complementaria al DNA molde original que está siendo secuenciada, interrumpiendo así la cadena de DNA en formación (fig. 4-11).

En la secuenciación Sanger, un fragmento de DNA que va a ser secuenciado se usa como plantilla para la síntesis de DNA cebado por un oligonucleótido corto, y la DNA polime-

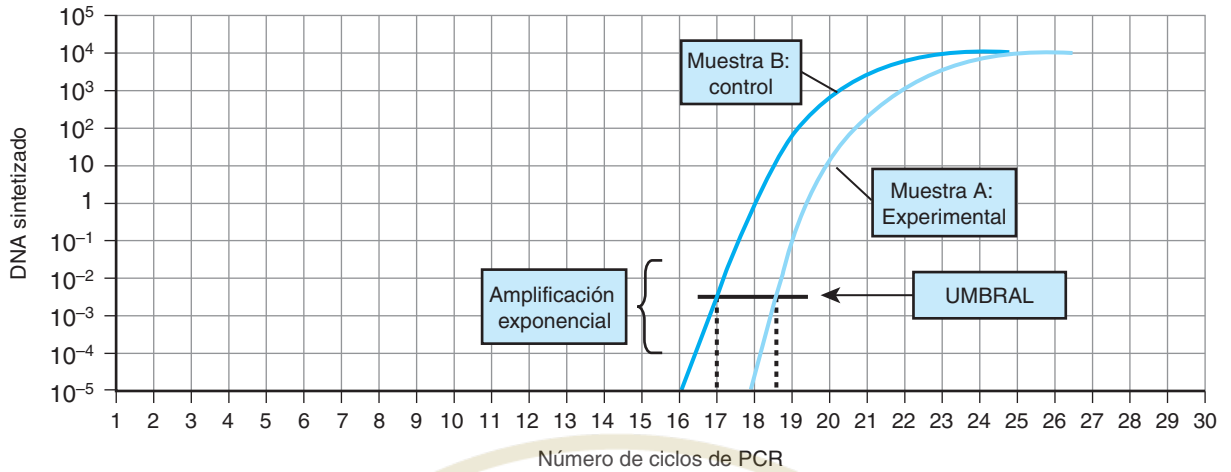


Figura 4-10 ■ PCR cuantitativa. El número de ciclos de PCR necesarios para alcanzar un umbral arbitrario seleccionado en la porción exponencial de la amplificación PCR es una medida de la cantidad de plantilla presente inicialmente cuando se inicia la reacción PCR. En este ejemplo, la muestra experimental alcanza el umbral de 1,5 ciclos después que la muestra control, lo que significa que al comienzo de la reacción PCR hay una cantidad $1/(2^{1,5})$ (29%) mayor de la muestra experimental que de la muestra control.

••• Análisis molecular de una mutación humana

¿Qué procedimiento se sigue para identificar una mutación de un gen del que se sospecha que causa el trastorno genético que sufre un paciente?

Consideremos un paciente con diagnóstico de β-talasemia, un defecto autosómico recesivo en el gen de la β-globina (v. cap. 11) (Caso 39). El diagnóstico inicial suele efectuarse basándose sólo en los hallazgos clínicos y hematológicos. Sin embargo, es importante examinar el gen, primero para confirmar el diagnóstico clínico y, segundo, para determinar la mutación específica en el locus de la β-globina. Esto último es importante, tanto para detección de portadores como para diagnóstico prenatal en miembros de la familia del paciente. Además, identificar la mutación incrementa nuestro conocimiento de la relación entre mutaciones específicas de un gen y la fisiopatología resultante.

Inicialmente pueden utilizarse varias pruebas para examinar de forma grosera la integridad del gen de la β-globina y de su mRNA. ¿Tiene el paciente las dos copias del gen y su estructura es normal, o una o las dos copias del gen presentan una deleción como la descrita en algunos casos de β-talasemia? La **transferencia Southern** del gen de la β-globina puede contestar a grandes rasgos a la pregunta sobre si el gen está presente y si su estructura es groseramente normal. Con este método pueden detectarse grandes defectos moleculares (p. ej., deleciones, reagrupamientos) que se sitúan muy por debajo de la sensibilidad del análisis cromosómico. Sin embargo, la transferencia Southern no puede detectar la mayoría de las mutaciones puntuales, como los cambios de un par de bases o deleciones muy pequeñas de sólo unos pocos pares de bases, a no ser que se hayan producido en un sitio de acción de una endonucleasa de restricción.

Si el gen mutado está presente, ¿se ha transcrito? Para saber si un determinado transcrito está presente, se utiliza la **transferencia Northern**. Este método también permite detectar cambios importantes en el mRNA o en la estructura del gen, pero no alteraciones pequeñas (p. ej., una mutación que altera un codón de un exón).

Una vez contestada la pregunta sobre si existen grandes cambios en el gen o en su mRNA, puede procederse a examinar con más detalle la estructura y la expresión génicas. Actualmente sabemos que la β-talasemia, como otros muchos trastornos genéticos, puede estar producida por muchas mutaciones (v. fig. 11-11). Para determinar si un caso particular de β-talasemia es producido por una de las mutaciones conocidas, se puede utilizar la técnica de los **oligonucleótidos con especificidad de alelo** (**ASO, *allele-specific oligonucleotides***), que permite detectar mutaciones específicas de un solo par de bases (v. fig. 4-8). Si el análisis con ASO no revela una mutación conocida, puede ser necesario comparar la secuencia del gen mutante de la β-globina (o su cDNA) del paciente con un gen normal de β-globina mediante la **reacción en cadena de la polimerasa** (**PCR**) para generar múltiples copias de un fragmento específico de un gen y secuenciarlo. De esta forma, puede identificarse la mutación responsable del trastorno genético del paciente y se pueden desarrollar pruebas de cribado para esa mutación en la familia del paciente.

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

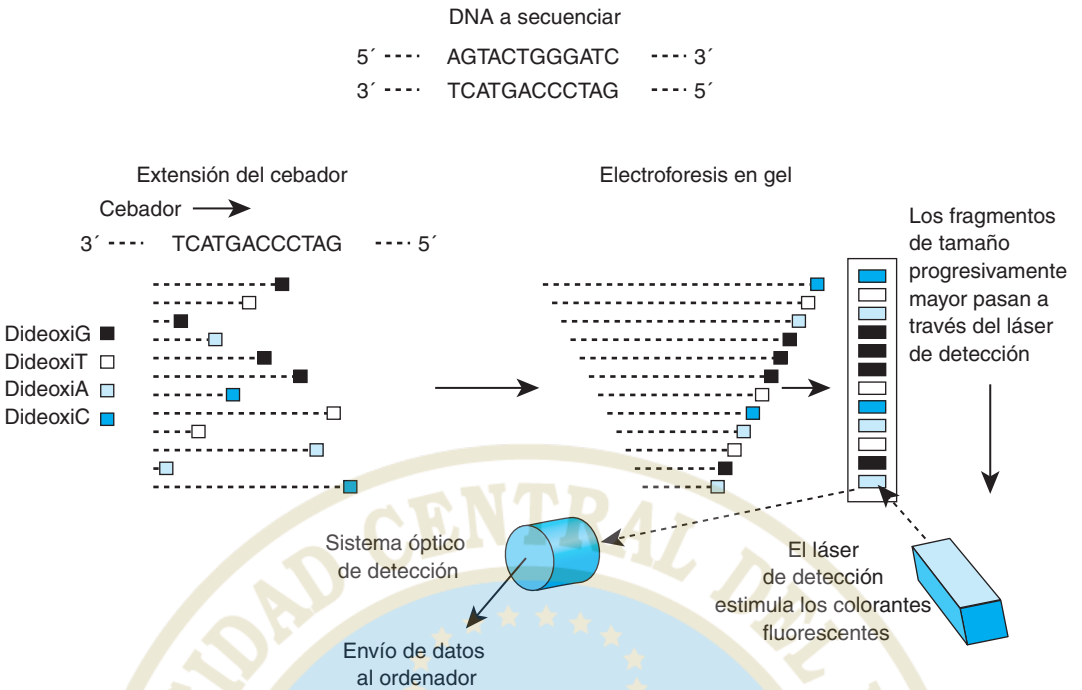


Figura 4-11 ■ Método Sanger para determinar la secuencia de nucleótidos de un fragmento clonado de DNA. Con objeto de definir la localización de los residuos C (p. ej., en un segmento de DNA), se incluye en la reacción un análogo dideoxiG, de manera que una parte de las moléculas individuales no presenta ampliación cuando la DNA polimerasa incorpora el análogo. Las cantidades relativas del nucleótido G normal y del análogo G en esta reacción están ajustadas de manera que la polimerasa incorpora el análogo de G en algunas de las cadenas recién sintetizadas la primera vez que incorpora un nucleótido G, mientras que en otras cadenas se incorpora un análogo G en el segundo nucleótido G, en el tercero, en el cuarto, etc. Cuando la electroforesis separa los fragmentos de tamaño diferente, se observan muchos fragmentos; cada uno de estos fragmentos se corresponde con la localización de cada residuo G en el que se ha incorporado un análogo dideoxiG, lo que da lugar a una terminación de cadena. Las reacciones similares respecto a los residuos A, T y G proporcionan series correspondientes de fragmentos. Los fragmentos generados con las cuatro reacciones constituyen una serie de fragmentos que sólo se diferencian en una base. Después, los fragmentos se separan según su tamaño mediante electroforesis y el nucleótido dideoxi concreto que es responsable de la terminación de cada fragmento se identifica a través de la longitud de onda de la emisión luminosa emitida por el colorante fluorescente correspondiente a dicho nucleótido dideoxi. La secuencia se lee en forma de una serie de fragmentos, cada uno de los cuales finaliza con una base dideoxi en su extremo 3'. (Modificada de una figura original de Eric D. Green, National Human Genome Research Institute.)

rasa sigue la secuencia de la plantilla, ampliando el cebador e incorporando nucleótidos. Para obtener información de la secuencia, en primer lugar, se añaden a las reacciones de secuenciación análogos dideoxi junto con los cuatro nucleótidos normales. Cada análogo se marca con un colorante fluorescente diferente que presenta su propia emisión lumínica distintiva. La polimerasa incorpora un nucleótido normal, de manera que sigue extendiendo la cadena, o bien una base dideoxi, lo que interrumpe la síntesis. Las cadenas finalizadas son separadas mediante electroforesis y el nucleótido dideoxi concreto que fue responsable de la terminación es identificado a través de la molécula concreta del colorante fluorescente que es incorporada. Se han diseñado máquinas para automatizar el procedimiento de la secuenciación del DNA.

La información ofrecida por la secuencia de DNA es esencial para determinar la secuencia de aminoácidos codificada por un gen, para la detección de mutaciones individuales en las enfermedades génicas y para el diseño de las sondas ASO o de los cebadores para PCR utilizados en los procedimientos de diagnóstico molecular. La secuenciación automatizada se ha utilizado mucho en el contexto del Proyecto Genoma Humano para obtener la secuencia de nucleótidos de los 3.000 millones de pares de bases del genoma humano (v. cap. 10), así como para determinar la secuencia completa de otros organismos de interés médico y científico, tal como *E. coli* y otras bacterias patógenas, la levadura *Saccharomyces cerevisiae*, el parásito de la malaria y el mosquito *Anopheles* que lo transporta, el helminto *Caenorhabditis elegans*, la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster*, diversas especies de peces, el pollo, la rata y el ratón, el chimpancé y un buen número de organismos que ocupan diferentes ramas y subramas del árbol evolutivo. Se están compilando con una gran rapidez catálogos de similitudes en las secuencias de estos organismos que codifican y que no codifican proteínas. La secuencia de un genoma completo, con el catálogo detallado de los genes existentes en el organismo del que proceden los datos de dicha secuencia, es una fuente clave de información para comprender los sistemas metabólicos completos de las células y también para detectar puntos de vulnerabilidad en los microorganismos patógenos, lo que se puede utilizar para destruirlos mediante vacunas y antibióticos. Además, la comparación del 99% de la secuencia genómica humana no codi-

ficante con las secuencias de otras especies (con objeto de detectar similitudes en los segmentos de DNA conservados a lo largo de cientos de millones de años de evolución) es una herramienta importante para identificar elementos funcionales clave existentes en el genoma humano.

TÉCNICAS AVANZADAS CON MÉTODOS DE CAPTURA DE IMAGEN DIGITAL DE LOS NUCLEÓTIDOS MARCADOS CON FLUORESCENCIA

Los métodos de hibridación Southern y Northern son técnicas útiles para el estudio simultáneo de un pequeño número de genes o de transcritos de genes. Sin embargo, en la actualidad se han desarrollado nuevos métodos más potentes fundamentados en la hibridación de los ácidos nucleicos y que permiten el estudio de genoma completo o de grandes cantidades de transcritos de mRNA en un solo experimento. Estos nuevos métodos están fundamentados en los avances que han tenido lugar en dos áreas de la tecnología. El primero es la detección y el procesamiento de señales fluorescentes e imágenes de alta resolución. Con esta tecnología, se pueden determinar los niveles de fluorescencia emitidos por cada parte de una imagen, pixel a pixel, en un campo microscópico completo. La segunda área en la que se han producido avances rápidos es la correspondiente a la tecnología de **micromatrices** ***(microarrays)***. Utilizando como modelo las técnicas que se aplican en la industria de semiconductores, los investigadores han diseñado y producido placas o micromatrices multigénicas (genochips) en miniatura sobre los que se fijan cantidades pequeñas de ácidos nucleicos en una micromatriz bidimensional densa con cientos de miles de pocillos en un área que, como mucho, tiene unos pocos centímetros cuadrados. El ácido nucleico de cada pocillo puede tener desde oligonucleótidos de tan sólo 25 bases hasta corresponder a clones BAC con insertos de hasta 350 kb. Tras la hibridación de secuencias específicas de sondas marcadas con colorantes fluorescentes, cada zona de la micromatriz se examina con un microscopio de fluorescencia y se cuantifica la luz emitida por la sonda unida a cada una de estas zonas. Si la sonda contiene una mezcla de dos colorantes fluorescentes que emiten luz con longitudes de onda distintas, es posible determinar el grado de brillo de cada longitud de onda y las contribuciones relativas de cada colorante a la luz total emitida, lo que permite que los investigadores determinen las contribuciones relativas al espectro de emisión global de cada uno de los colorantes fluorescentes existentes en la sonda.

Hibridación *in situ* fluorescente en los cromosomas

De la misma manera que las sondas de hibridación de ácidos nucleicos se utilizan para identificar fragmentos de DNA en la transferencia Southern, los especialistas en citogenética pueden hibridar sondas marcadas con colorantes fluorescentes con el DNA contenido en los cromosomas e inmovilizado en portaobjetos de microscopio para la visualización de aberraciones cromosómicas (v. caps. 5 y 6). Esta técnica se denomina **hibridación *in situ* fluorescente (FISH, *fluorescence in situ hybridization*)** debido a que el DNA de los cromosomas en metafase fijados en los portaobjetos es desnaturalizado allí mismo (de aquí la denominación «*in situ*») para exponer las dos cadenas de DNA, lo que permite que una sonda marcada se hibride con el DNA cromosómico. La sonda hibridada emite fluorescencia cuando los cromosomas son visualizados con una luz cuya longitud de onda estimula el colorante fluorescente. A continuación, la localización de la señal de hibridación y, por tanto, la localización del segmento de DNA con el que la sonda presenta hibridación, se determina al microscopio.

Una clase de sondas utilizadas con mucha frecuencia para la FISH es un fragmento de DNA procedente de una localización específica de un cromosoma. Estas sondas dan lugar a hibridación con marcaje del sitio en cada cromosoma homólogo correspondiente a la localización normal de la secuencia que constituye la sonda. Una sonda de FISH también puede ser una mezcla compleja de DNA obtenido de todo o parte de un brazo de un cromosoma, o incluso de un cromosoma completo. Según la constitución de la sonda, se producirá la tinción de todo o parte de un cromosoma con la sonda hibridada fluorescente. Estas sondas mezcla se denominan **sondas de «pintado» cromosómico** (hay ejemplos de ello en los capítulos 5 y 6). Finalmente, se pueden combinar 24 sondas de pintado cromosómico distintas, una por cada uno de los 24 cromosomas humanos; cada una de estas sondas está marcada con una combinación diferente de colorantes fluorescentes que emiten luz con distintas longitudes de onda. Cualquier cromosoma humano puede ser marcado con una sonda que emite fluorescencia con su propia combinación característica de longitudes de onda luminosas. Después, se pueden combinar las 24 sondas correspondientes a los cromosomas humanos para aplicarlas en la FISH de los cromosomas en metafase, una técnica que se denomina **cariotipado espectral (SKY, *spectral karyotyping***; v. fig. 5-B, *láminas en color*). Dado que cada sonda específica de cromosoma emite su propia combinación de longitudes de onda de fluorescencia, con la SKY es fácil detectar los cromosomas anómalos constituidos por fragmentos de cromosomas diferentes, y también se pueden identificar fácilmente los cromosomas implicados en el reordenamiento. La FISH con aplicación de una única secuencia genómica contigua, de una sonda de pintado cromosómico específica o de una SKY con sondas de pintado para la combinación de todos los cromosomas, es una técnica que se utiliza con mucha frecuencia en citogenética clínica diagnóstica para la detección de aberraciones cromosómicas como deleciones, duplicaciones y translocaciones (v. caps. 5 y 6).

Hibridación genómica comparativa

Las deleciones y duplicaciones de los segmentos individuales de DNA que son demasiado pequeños (inferiores a aproximadamente 1 a 2 Mb) como para ser observados en las preparaciones habituales de cromosomas en metafase son aberraciones importantes que pueden dar lugar a síndromes de malformaciones congénitas y a cáncer. Estas pequeñas modificaciones en el número de copias de un segmento de DNA se pueden identificar y caracterizar mediante otra técnica de imagen fluorescente, la **hibridación genómica comparativa (CGH, *comparative genome hybridization***; fig. 4-12). La CGH se utiliza para determinar la diferencia entre dos muestras de DNA

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

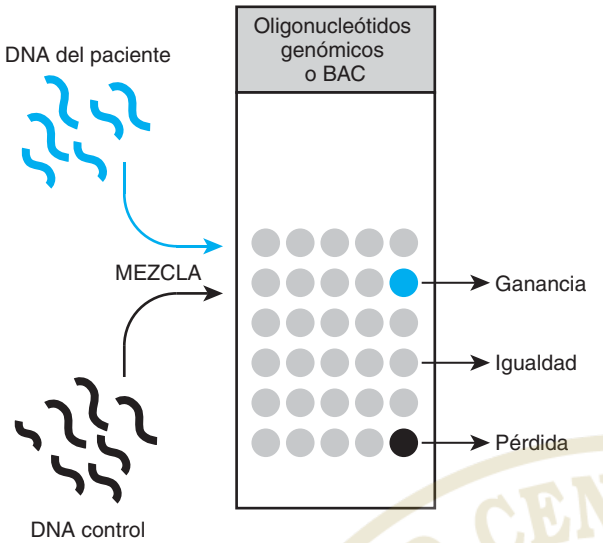


Figura 4-12 ■ Hibridación genómica comparativa. El DNA del paciente, marcado con un colorante verde (en la imagen aparece en azul) y el DNA control marcado con un colorante rojo (en la imagen aparece en negro), se mezclan en proporciones iguales y se hibridan en una matriz de secuencias de DNA genómico específicas que se colocan en grupos individuales sobre una superficie. Los grupos que contienen una secuencia presente en cantidades iguales en el paciente y en el control emiten una señal amarilla (en la imagen aparece en gris), que indica que en estos grupos ha tenido lugar la hibridación de cantidades iguales del DNA del paciente y del DNA control (v. *Igualdad*). Cualquier grupo correspondiente a las secuencias que están incrementadas en el paciente, en comparación con el control, muestra una hibridación desproporcionadamente mayor del DNA del paciente en la sonda, en comparación con el DNA control, lo que hace que el grupo correspondiente presente una coloración más verde (en la imagen aparece en azul) (v. *Ganancia*). Por el contrario, cualquier grupo correspondiente a secuencias que están disminuidas en el paciente, en comparación con el control, presenta una hibridación desproporcionadamente menor del DNA del paciente en comparación con el DNA control, lo que hace que el grupo correspondiente presente una coloración más roja (en la imagen aparece en negro) (v. *Pérdida*).

distintas en cuanto a su número de copias, o dosis, de un segmento de DNA concreto.

Una técnica que está adquiriendo una gran popularidad y que permite una CGH de alta resolución es la denominada **CGH con matrices** ***(array CGH)***. En este método, el DNA total de una de las muestras (la muestra de prueba) se marca con un colorante fluorescente rojo y la otra muestra (la de control) se marca con un colorante verde. Las dos muestras marcadas de DNA se mezclan en cantidades iguales y se hibridan con una micromatriz multigénica que contiene aproximadamente 100.000 o más oligonucleótidos dispuestos en cadenas cortas y únicas, cada uno de ellos correspondiente a una secuencia diferente y específica del genoma humano. Estas secuencias específicas se seleccionan de manera que quedan distribuidas uniformemente en todo el genoma, y separadas por menos de 30 kb. El cociente de fluorescencia rojo:verde emitido por la sonda en cada localización de oligonucleótidos es una medida de la cantidad del segmento concreto del DNA representado por dicho oligonucleótido que está presente en la muestra de prueba, en comparación con la cantidad existente en la muestra control.

Cuando el DNA de una región concreta de un cromosoma está representado por igual en las dos muestras que constituyen la sonda CGH, el cociente de fluorescencia rojo:verde en la señal fluorescente será 1:1. Sin embargo, si –por ejemplo– el DNA marcado con la fluorescencia verde procede de una línea celular normal, al tiempo que el DNA marcado con la fluorescencia roja procede de células que sólo muestran una copia única o bien tres copias de una región genómica, el cociente de fluorescencia rojo:verde en todos los oligonucleótidos correspondientes a la secuencias que proceden de la región de dosificación anómala pasa de 1:1 a 0,5:1, en el caso de una sola copia, y de 1:1 a 1,5:1, en el caso de que existan tres copias de dicha región (v. fig. 4-12).

La CGH es especialmente útil para detectar modificaciones en la dosis génicas existente en los tejidos neoplásicos, en comparación con los tejidos no neoplásicos del mismo individuo (v. cap. 16). La CGH también se está utilizando con buenos resultados para detectar deleciones y duplicaciones que no se pueden observar mediante técnicas citogenéticas, en algunos pacientes atendidos en consultas de genética y que sufren cuadros malformativos o retraso mental de origen desconocido, y cuyo análisis cromosómico es aparentemente normal en el análisis citogenético convencional (v. cap. 5). Esta técnica también ha revelado una variación normal en el número de copias de ciertos segmentos de DNA que previamente era desconocida en poblaciones humanas, y que se denominaba polimorfismo en el número de copias (v. cap. 9).

Matrices de expresión de RNA

Tal como ya se ha señalado, el análisis de transferencia Northern permite a los investigadores evaluar el tamaño y la abundancia de uno o un pequeño conjunto de transcritos detectados mediante una sonda con especificidad para dichos RNA. Sin embargo, las enfermedades como el cáncer o los trastornos autoinmunitarios sistémicos pueden presentar alteraciones en la abundancia de cientos de mRNA o de microRNA reguladores, al tiempo que el análisis Northern de un pequeño número de genes no ofrece una información suficientemente detallada de estas situaciones. Por el contrario, las micromatrices de expresión del RNA sí ofrecen dicha información y constituyen una poderosa herramienta para el análisis (en un solo experimento) de la abundancia de un elevado número (quizá todos) de los transcritos elaborados en un tipo concreto de células, tejido o estado patológico, en relación con los elaborados por otros tipos de células, tejidos o estados patológicos. Las muestras de RNA a analizar pueden proceder de pacientes y de controles, de muestras de diferentes tipos histológicos de cáncer o de líneas celulares tratadas o no tratadas con un fármaco concreto.

En lo que se refiere al análisis de la expresión del RNA con uso de matrices, el RNA se obtiene en primer lugar de las células o el tejido a evaluar y también de una fuente estándar de RNA. Cada RNA es sometido a una transcripción inversa en cDNA. Las muestras de cDNA de prueba y estándar se marcan de manera distinta con colorantes fluorescentes rojos o verdes, se mezclan en proporciones iguales y se hibridan en

un genochip utilizando para ello la misma estrategia de hibridación comparativa que la ilustrada respecto a las muestras de DNA genómico. Sin embargo, en este caso, la matriz de expresión contiene secuencias de nucleótidos que se corresponden de manera específica con cada RNA. La secuencia específica de un RNA concreto puede ser un oligonucleótido de 25 bases (25-mer) o bien un clon de cDNA parcial o completo. El cociente de intensidad de la fluorescencia de los dos colorantes distintos en cada punto de la matriz es una medida de la abundancia relativa en cada una de las dos muestras del transcrito de RNA representado por la secuencia en la matriz (fig. 4-A; *v. láminas en color*).

Aplicaciones clínicas de las micromatrices de expresión para la fenotipificación y el análisis de vías funcionales

La aplicación más sencilla de los datos obtenidos mediante las matrices de expresión es el abordaje del patrón de cambios en una muestra de RNA de prueba, en comparación con una muestra estándar, como si fuera una huella dactilar característica de la fuente del RNA de prueba, sin prestar demasiada atención a la identidad o función de los genes concretos cuyos transcritos están aumentados o disminuidos, o se mantienen sin modificaciones, en comparación con la muestra de RNA estándar. Estos patrones de expresión de genes son **fenotipos moleculares** que pueden caracterizar diferentes estados patológicos. La fenotipificación molecular de los mRNA y los microRNA (v. cap. 3) se está utilizando en la actualidad en oncología para diferenciar tumores histológicamente similares y para conseguir una predicción más precisa de las características clínicamente relevantes, tal como la tendencia a la producción de metástasis o la respuesta a los tratamientos (cap. 16). También se está intentando un análisis más sofisticado de las matrices de expresión en el que las proteínas codificadas por transcritos específicos que muestran modificaciones en un proceso patológico se colocan (inicialmente de manera teórica y después con una experimentación real) en **vías funcionales**. De esta manera, los investigadores pueden empezar a establecer inferencias relativas a la patogenia molecular de la enfermedad en función del conocimiento de la manera con la que los transcritos de los genes de una función conocida o sospechada quedan alterados por dicha enfermedad. El uso de las matrices de expresión de RNA está revolucionando el estudio del cáncer y, en la actualidad, esta técnica se está aplicando de manera genérica a todas las áreas de la enfermedad humana.

ANÁLISIS DE TRANSFERENCIA WESTERN DE LAS PROTEÍNAS

El análisis de la función normal y patológica de los genes requiere a menudo el estudio de la proteínas codificadas por un gen normal o mutante de interés. En la mayor parte de los casos se pretende conocer no solamente el defecto molecular existente en el DNA sino también la manera con la que dicho defecto altera la proteína codificada y da lugar a un fenotipo clínico concreto. La técnica más utilizada para la evaluación de una o más proteínas en una muestra de células o tejidos es la transferencia Western.

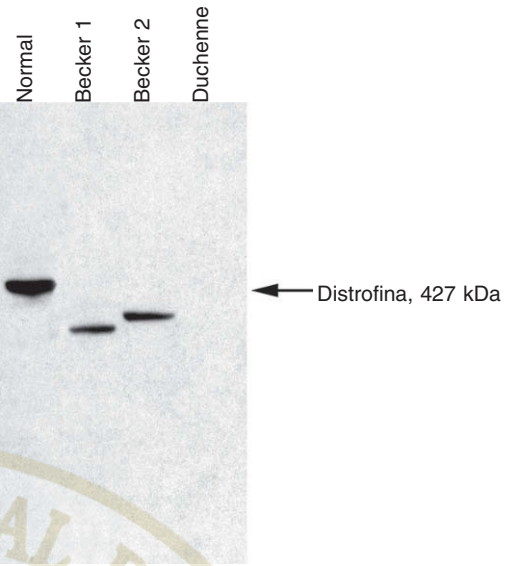


Figura 4-13 ■ Transferencia Western que demuestra la presencia o ausencia de la proteína muscular distrofina *(flecha)* en extractos de proteínas de pacientes con distrofia muscular ligada al cromosoma X en sus formas grave de Duchenne y leve de Becker. Véase el capítulo 12 para más detalles. (Fotografía original cortesía de P Ray, The Hospital for Sick Children, Toronto, Ontario, Canadá.)

Para la transferencia Western, las proteínas aisladas en un determinado tipo de células son separadas en función de su tamaño o su carga mediante electroforesis en gel de poliacrilamida, y después son transferidas a una membrana. La membrana que contiene las proteínas separadas se incuba después con anticuerpos que reconocen específicamente la proteína que va a ser analizada. Un segundo anticuerpo dirigido contra el primero, y marcado con una sustancia que se puede detectar por medios histoquímicos, fluorescentes o radioactivos, puede poner en evidencia después la interacción específica entre el primer anticuerpo y la proteína objetivo. Por ejemplo, se puede utilizar la transferencia Western para detectar la presencia y el tamaño de la proteína muscular distrofina en pacientes con los cuadros de distrofia muscular de Duchenne o Becker ligados al cromosoma X (fig. 4-13).

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Dieffenbach C, Dveksler G: PCR Primer: A Laboratory Manual. Cold Spring Harbor, NY, Cold Spring Harbor Laboratory, 2003.
Elles R, Mountford R: Molecular Diagnosis of Genetic Diseases, 2.ª ed. Totowa, NJ, Humana Press, 2003.
Gibson G, Muse SV: A Primer of Genome Science, 2.ª ed. Sunderland, Mass, Sinauer Publishers, 2004.
Sambrook J, Russell DW, Sambrook J: Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 3.ª ed. Cold Spring Harbor, NY, Cold Spring Harbor Laboratory, 2001.

BIBLIOGRAFÍA ESPECÍFICA

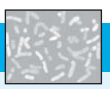
Choi S, Kim UJ: Construction of a bacterial artificial chromosome library. Methods Mol Biol 175:57-68, 2001.

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Fan Y-S: Molecular Cytogenetics: Protocols and Applications. Methods in Cell Biology, vol 204. Totowa, NJ, Humana Press, 2002.
Freeman WM, Robertson DJ, Vrana KE: Fundamentals of DNA hybridization arrays for gene expression analysis. Biotechniques 29:1042-1055, 2000.
Handyside AH: Clinical evaluation of preimplantation genetic diagnosis. Prenat Diagn 18:1345-1348, 1998.
Jobanputra V, Sebat J, Troge J, et al: Application of ROMA (representational oligonucleotide microarray analysis) to patients with cytogenetic rearrangements. Genet Med 7:111-118, 2005.
Lockhart DJ, Winzeler EA: Genomics, gene expression and DNA arrays. Nature 405:827-836, 2000.
Lucito R, Healy J, Alexander J, et al: Representational oligonucleotide microarray analysis: a high-resolution method to detect genome copy number variation. Genome Res 13:2291-2305, 2003.
Pagon RA: Molecular genetic testing for inherited disorders. Expert Rev Mol Diagn 4:135-140, 2004.
Sebat J, Lakshmi B, Troge J: Large scale copy number polymorphism in the human genome. Science 305:525-528, 2004.
Slater HR, Bailey DK, Ren H, et al: High-resolution identification of chromosomal abnormalities using oligonucleotide arrays containing 116,204 SNPs. Am J Hum Genet 77:709-726, 2005.
Weedn VW: Forensic DNA tests. Clin Lab Med 16:187-196, 1996.

DIRECCIONES DE INTERNET

Children's Hospital Oakland Research Institute, Oakland, California: Bacterial Artificial Chromosome (BAC) Resource Database. *http://bacpac.chori.org/*
European Bioinformatics Institute/Wellcome Trust Sanger Institute, Hinxton, Cambridge, United Kingdom: Ensembl (genome browser). *http://www.ensembl.org/index.html*
National Center for Biotechnology Information/National Library of Medicine, Bethesda, Maryland: Entrez, The Life Sciences Search Engine. *http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gquery/gquery.fcgi*
University of California, Santa Cruz: Genome Bioinformatics. *http://genome.ucsc.edu/*



PROBLEMAS

1. Considere las siguientes situaciones diagnósticas. ¿Qué método o métodos de laboratorio serían más apropiados?
   a) Diagnóstico prenatal de un feto varón con riesgo para distrofia muscular de Duchenne (DMD). Estudios previos en esta familia han mostrado una deleción génica completa.
   b) Desea calcular la cantidad de mRNA de distrofina presente en una muestra de músculo de un portador obligado de DMD levemente afectado.
   c) Diagnóstico prenatal de un feto varón con riesgo para DMD. Estudios previos han documentado un cambio de nucleótidos en un par de bases que es responsable del defecto en esta familia.

2. Enumere algunas de las ventajas y desventajas de la PCR para el diagnóstico de defectos genéticos comparada con la transferencia Southern y con las pruebas bioquímicas de valores de enzimas para diagnosticar deficiencias enzimáticas.

3. ¿De cuáles de los siguientes tejidos puede obtenerse DNA para procedimientos diagnósticos?: biopsia de tejido, linfocitos, cultivo de líquido amniótico, eritrocitos.

4. ¿Por qué se considera la clonación génica un importante avance para la genética médica?, ¿qué permite la clonación de un gen que no podíamos hacer antes?

5. Un paciente con una enfermedad génica tiene una mutación (**T** por **C**, subrayada) en el exón 18 de un gen. La secuencia normal es:

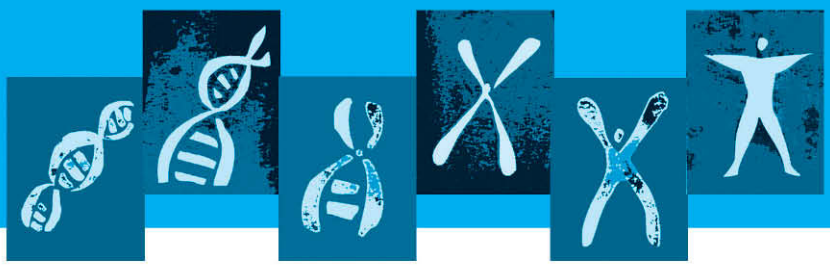
   CTGTGCCGTATGAAAAGACCAATC**C**GAGA
   AGTTCCTGTTACCAAACTCATAGAC

   La secuencia en el paciente es:

   CTGTGCCGTATGAAAAGACCAATC**T**GAGAAGTT
   CCTGTTACCAAACTCATAGAC

   a) ¿Qué consecuencia tiene esta mutación en la función génica? (Los primeros tres nucleótidos de cada secuencia constituyen un codón del gen.)
   b) Necesita hacer una técnica con ASO para detectar la mutación en el DNA genómico. ¿Cuál de los siguientes oligonucleótidos sería útil en un ASO para la secuencia normal?, ¿y para la secuencia mutante? Explique las razones para elegir o rechazar cada oligonucleótido.

   1. 5' GCCGTATGAAAAGACCAATCTG
   2. 5' GACCAATCCGAGAAGTTCC
   3. 5' GACCAATCTGAGAAGTTCC
   4. 5' GGAACTTCTCAGATTGGTC
   5. 5' ATCTGAG



Capítulo 5

Principios de citogenética clínica

La citogenética clínica consiste en el estudio de los cromosomas, su estructura y su herencia, aplicado a la práctica de la genética médica. Desde hace casi 50 años sabemos que los cambios microscópicamente visibles en el número o la estructura de los cromosomas pueden producir trastornos clínicos, que –por esta razón– se denominan **trastornos cromosómicos**. Al dirigir su atención básicamente al conjunto completo del material cromosómico, la citogenética fue la primera de las ciencias en ofrecer una perspectiva de la genética médica basada en el genoma completo. En la actualidad, el análisis cromosómico –actualmente con una mejora espectacular en su resolución y precisión a niveles citológico y genómico– es un procedimiento de importancia creciente en numerosas áreas de la medicina clínica.

Los trastornos cromosómicos constituyen una entidad propia dentro de las enfermedades génicas. Representan una gran proporción del conjunto de problemas reproductivos, malformaciones congénitas y retraso mental, y desempeñan un importante papel en la patogenia del cáncer. Las anomalías cromosómicas específicas son responsables de cientos de síndromes identificables que, en conjunto, son más frecuentes que todos los trastornos monogénicos mendelianos juntos. Los trastornos citogenéticos están presentes en cerca del 1% de los nacidos vivos, en alrededor del 2% de las gestaciones de mujeres mayores de 35 años que se someten a diagnóstico prenatal y aproximadamente la mitad de todos los abortos espontáneos del primer trimestre de la gestación.

En este capítulo se van a exponer los principios generales de la citogenética clínica y los diversos tipos de anomalías numéricas y estructurales observadas en cariotipos humanos. Algunas de las anomalías más frecuentes y mejor conocidas de los autosomas y de los cromosomas sexuales se abordan en el capítulo siguiente.

INTRODUCCIÓN A LA CITOGENÉTICA

En los capítulos 2 y 3 se introdujeron la estructura y organización generales de los cromosomas humanos, así como su composición molecular y genómica. Para el análisis cromosómico sistemático que se lleva a cabo por motivos clínicos, las células tienen que ser capaces de crecer y dividirse rápidamente en cultivo. Las células más accesibles que cumplen estos requisitos son los leucocitos de la sangre, en especial los linfocitos T. Para preparar un cultivo a corto plazo de estas células que permita su análisis citogenético, se obtiene una muestra de sangre periférica, en general por venopunción, y se mezcla con heparina para impedir su coagulación. Después, se recogen los leucocitos, se colocan en un medio de cultivo tisular y se estimulan para que se dividan. Al cabo de unos cuantos días, las células en división se detienen en la **metafase** mediante la aplicación de agentes químicos que inhiben el huso mitótico; más tarde, se recogen y se tratan con una solución hipotónica para liberar los cromosomas. Entonces se fijan los cromosomas, se extienden sobre un porta y se tiñen con una de las técnicas disponibles, según el procedimiento diagnóstico concreto que se vaya a realizar. En este momento los cromosomas ya están listos para su análisis.

Un aspecto interesante es que el análisis sistemático del cariotipo a nivel citológico está siendo complementado por lo que podríamos denominar cariotipado molecular, es decir, la aplicación de las técnicas genómicas para la evaluación de la integridad y las características del cariotipo a nivel del genoma completo. La determinación de las estrategias más apropiadas para los distintos objetivos diagnósticos o de investigación concretos es un área en evolución rápida y cada vez son mayores los niveles de resolución, sensibilidad y facilidad del análisis de los cromosomas y del genoma.

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Indicaciones clínicas para el análisis cromosómico

El análisis cromosómico está indicado como un procedimiento diagnóstico sistemático para la evaluación de una serie de fenotipos que se presentan en medicina clínica y que se describen en este y en el capítulo 6. Además, existen una serie de situaciones clínicas y hallazgos inespecíficos en los que conviene efectuar un análisis citogenético:

- *Problemas en el crecimiento y desarrollo tempranos*. Los problemas de crecimiento, el retraso del desarrollo, la dismorfología facial, las malformaciones múltiples, la baja estatura, los genitales ambiguos y el retraso mental son hallazgos frecuentes en niños con anomalías cromosómicas, aunque no sólo se observan en este tipo de alteraciones. A menos que ya exista un diagnóstico no cromosómico definitivo, debería realizarse un análisis cromosómico en los pacientes que presentan cualquier combinación de estos problemas.
- *Nacidos muertos y muerte neonatal*. La incidencia de anomalías cromosómicas es mucho mayor entre los nacidos muertos (hasta el 10%) que entre los nacidos vivos (alrededor de 0,7%). También es elevada entre los niños que mueren durante el período neonatal (alrededor del 10%). Es necesario el análisis cromosómico en todos los casos de nacidos muertos y de muerte neonatal para identificar su causa o, en caso contrario, para descartar las anomalías cromosómicas como causa de la pérdida. En estos casos, el cariotipo es esencial para un consejo genético adecuado, y puede proporcionar información importante para el diagnóstico prenatal en gestaciones futuras.
- *Problemas de fertilidad*. Los estudios cromosómicos están indicados en mujeres con amenorrea y en parejas con antecedentes de infertilidad o de aborto recurrente. En una proporción considerable (del 3 al 6%) de los casos con infertilidad o de dos o más abortos, uno de los dos miembros de la pareja sufre una anomalía cromosómica.
- *Antecedentes familiares*. En determinadas circunstancias, la detección o la sospecha de una anomalía cromosómica en un familiar de primer grado es una indicación para realizar el análisis cromosómico.
- *Tumores*. La práctica totalidad de los cánceres está asociada a una o más anomalías cromosómicas (v. cap. 16). La evaluación cromosómica genómica en una muestra del tejido apropiado (del mismo tumor o de médula ósea en casos de tumores malignos hematológicos) puede proporcionar información útil sobre el diagnóstico y el pronóstico.
- *Embarazo en una mujer de edad avanzada*. Existe un incremento en el riesgo de anomalías cromosómicas en fetos concebidos por mujeres con edades superiores a los 30-35 años (v. cap. 15). En estas gestaciones se debe ofrecer un análisis cromosómico fetal como parte de la asistencia prenatal.

Aunque idóneos para el análisis clínico rápido, los cultivos celulares preparados a partir de sangre periférica tienen la desventaja de que su duración es breve (3 a 4 días). Hay varios tejidos que se mantiene en cultivo a largo plazo, lo que permite su almacenamiento y la realización de estudios moleculares. La biopsia de piel, que es un procedimiento quirúrgico menor, puede proporcionar muestras de tejido que en cultivo producen **fibroblastos**. Estas células pueden utilizarse para varios tipos de estudios bioquímicos y moleculares, así como para los análisis cromosómicos y genómicos. Los leucocitos de la sangre pueden transformarse en cultivo formando células **linfoblastoides**, que son potencialmente inmortales. La **médula ósea** sólo se puede obtener mediante biopsia, una técnica relativamente invasora que, sin embargo, tiene la ventaja de que contiene una elevada proporción de células en división, de manera que requieren poco o ningún cultivo. Su utilidad principal es el diagnóstico en los casos de sospecha de tumores malignos hematológicos. Su desventaja es que las preparaciones cromosómicas que se obtienen son relativamente pobres, con cromosomas cortos de baja resolución, más difíciles de analizar que los de las células de la sangre periférica. Las **células fetales** obtenidas del líquido amniótico (amniocitos) o mediante biopsia de las vellosidades coriales también pueden cultivarse para análisis citogenéticos, genómicos, bioquímicos o moleculares. Las células obtenidas mediante biopsia de las vellosidades coriales pueden ser analizadas directamente sin necesidad de cultivo (hay una exposición más detallada en el cap. 15).

El análisis molecular del genoma se puede llevar a cabo sobre cualquier material clínico apropiado, siempre y cuando sea posible obtener DNA de buena calidad para este objetivo, no es necesario que las células estén en fase de división, por lo que es posible realizar pruebas sobre muestras de tejidos y tumores, así como también sobre muestras de sangre periférica.

Identificación de los cromosomas

Los 24 tipos de cromosomas existentes en el genoma humano se pueden identificar fácilmente a nivel citológico mediante diversas técnicas de tinción. Hay tres métodos de tinción muy utilizados que pueden diferenciar los distintos cromosomas humanos En el capítulo 2 nos hemos referido a los cromosomas examinados en función de las bandas que muestran al ser teñidos con el método de Giemsa (**bandas G**), que es el más común de los utilizados en los laboratorios clínicos. Otros métodos empleados en algunos laboratorios o para otros propósitos son los siguientes:

Bandas Q. Este método utiliza la tinción con mostaza de quinacrina o compuestos similares, y las preparaciones se visualizan con microscopia de fluorescencia. Los cromosomas se tiñen con un patrón específico de bandas brillantes y oscuras (**bandas Q**). Las bandas Q brillantes se corresponden casi exactamente con las bandas G oscuras. Las bandas Q, así como las bandas C (v. apartado siguiente), son particularmente útiles para detectar variantes ocasionales de la morfología o la tinción de los cromosomas denominadas **heteromorfismos**. Estas variantes son generalmente benignas y reflejan diferencias en la cantidad o el tipo de secuencias de DNA satélite (v. cap. 2) en una determinada localización del cromosoma.

Bandas R. Si los cromosomas reciben un tratamiento especial (p. ej., calor) antes de la tinción, las bandas oscuras y claras resultantes son las inversas de las obtenidas mediante los métodos de bandas G o Q. Cuando se examinan regiones que se tiñen mal con las bandas G o Q, las bandas R ofrecen un patrón más fácil de analizar. Éste es el método estándar en algunos laboratorios, sobre todo de Europa.

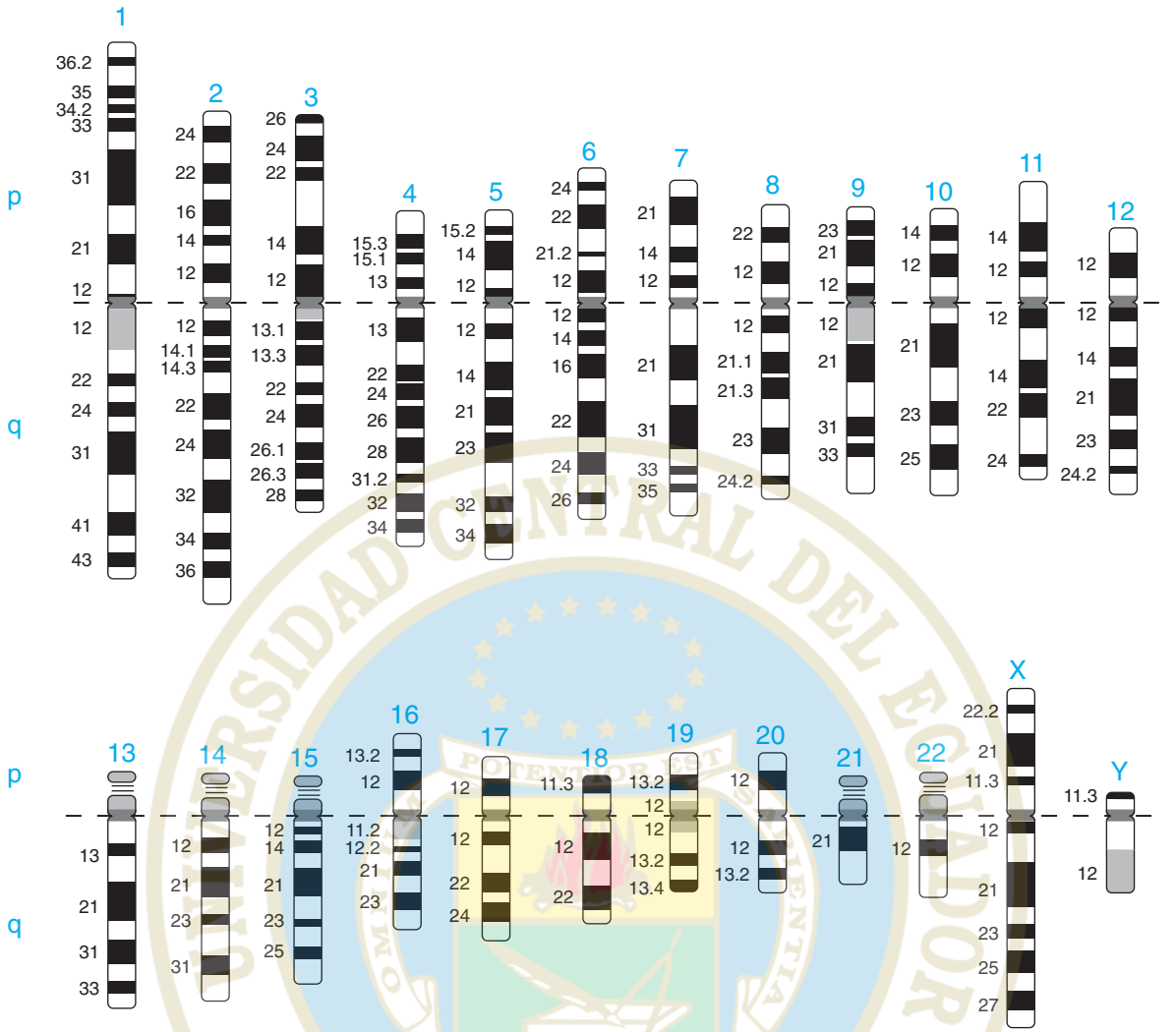


Figura 5-1 ■ Esquema de los patrones de bandas G de los cromosomas humanos en metafase, con aproximadamente 400 bandas por cariotipo haploide. Los cromosomas se representan con las cromátidas hermanas juntas y no se visualizan como estructuras separadas. Los centrómeros se representan en color gris y separan los brazos p y q. Por conveniencia y claridad sólo se han numerado las bandas G-positivas. En la figura 5-2 aparecen numeradas todas las bandas. (Redibujada de ISCN, 2005.)

Existe un sistema uniforme de clasificación de los cromosomas que está aceptado internacionalmente y que sirve para identificar los cromosomas humanos teñidos con cualquiera de los tres procedimientos de tinción mencionados. En la figura 5-1 se expone un esquema del patrón de bandas de un conjunto de cromosomas humanos en metafase que ilustra la distribución de bandas claras y oscuras alternas utilizadas para la identificación cromosómica. El patrón de bandas de cada cromosoma se numera en cada brazo desde el centrómero hacia el telómero, tal como se observa con detalle en la figura 5-2 respecto a varios cromosomas. Cuando se usa este sistema de numeración pueden describirse de forma precisa y sin ambigüedad la localización de cualquier banda concreta, las secuencias de DNA y los genes, así como su implicación en las anomalías cromosómicas.

Según la posición de su **centrómero**, los cromosomas humanos se clasifican a menudo en tres tipos claramente distinguibles en la metafase (v. fig. 5-1): **metacéntricos**, con el centrómero más o menos central y los brazos de una longitud más o menos similar; **submetacéntricos**, con el centrómero desplazado hacia un lado y los brazos de longitud claramente desigual, y **acrocéntricos**, con el centrómero cerca de un extremo. Un posible cuarto tipo, el **telocéntrico**, con el centrómero en un extremo y sólo un brazo, no existe en el cariotipo humano normal, pero se observa en algunas reordenaciones cromosómicas y es frecuente en otras especies. Los cromosomas humanos acrocéntricos (cromosomas 13, 14, 15, 21 y 22) poseen pequeñas masas de cromatina, denominadas **satélites**, unidas a sus brazos cortos por estrechos pedículos (constricciones secundarias). Los satélites de estos cinco pares de cromosomas contienen cientos de copias de genes que codifican RNA ribosómico (el componente principal de los ribosomas; v. cap. 3), así como una cierta variedad de secuencias repetitivas.

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

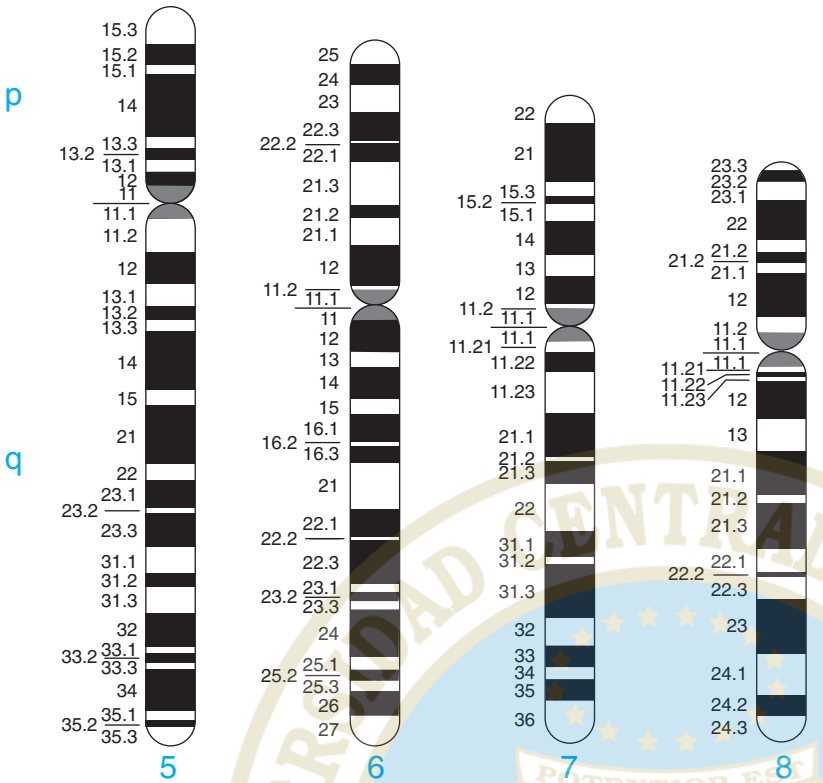


Figura 5-2 ■ Ejemplos de patrones de bandas G para los cromosomas 5, 6, 7 y 8 en el estado de condensación de 550 bandas. La numeración de las bandas permite la identificación sin ambigüedad de cada banda G clara y oscura; por ejemplo, la 5p15.2 o la 8q24.1. (Redibujada de ISCN, 2005.)

Técnicas citológicas especiales

En determinadas circunstancias se utiliza una serie de técnicas específicas.

Bandas C. Esta técnica tiñe específicamente la región centromérica de cada cromosoma y otras regiones que contienen **heterocromatina constitutiva**, es decir, las secciones de los cromosomas 1q, 9q y 16q adyacentes al centrómero y la parte distal de Yq. La heterocromatina es el tipo de cromatina que permanece en estado condensado y que se tiñe de oscuro en las células en interfase.

Bandas de alta resolución. Este tipo de bandas (también denominado **bandas de prometafase**) se obtiene con técnicas de bandeo G o R en etapas más precoces de la mitosis (profase o prometafase), cuando los cromosomas todavía están en un estado relativamente descondensados (v. cap. 2). Las bandas de alta resolución son especialmente útiles cuando se sospecha que existe una pequeña anomalía estructural en un cromosoma; no obstante, algunos laboratorios realizan la técnica de las bandas de prometafase sistemáticamente, tal como se muestra en las figuras 2-11 y 2-12. Los cromosomas en prometafase revelan entre 550 y 850 bandas, o más, en una serie haploide, mientras que las preparaciones metafásicas estándar sólo muestran alrededor de 450. En la figura 5-3 se recoge una comparación de los patrones de bandas del cromosoma X en tres niveles de resolución. Es evidente el incremento de la precisión diagnóstica que se consigue con estos cromosomas más largos.

Sitios frágiles. Los sitios frágiles son lugares que no se tiñen y que ocasionalmente se observan en determinadas localizaciones de varios cromosomas. Para visualizar estos sitios suele ser necesario exponer las células a condiciones de crecimiento o químicas que alteran o inhiben la síntesis de DNA. Muchos sitios frágiles son variantes heredables. El que tiene más importancia clínica se localiza cerca del extremo de Xq, tanto en los hombres que sufren una forma específica bastante común de retraso mental ligado al cromosoma X (v. la exposición del **síndrome del cromosoma X frágil**, en el cap. 7 y en el **(Caso 15)** como en las mujeres portadoras de este mismo trastorno genético. La detección de este sitio frágil en el cromosoma X es un método diagnóstico específico para el síndrome del cromosoma X frágil, aunque en la mayoría de los laboratorios ha sido sustituida (o complementada) por el análisis molecular para detectar la expansión de la repetición CGG en el gen *FMR1*, característica de este síndrome (v. cap. 7).

Hibridación *in situ* fluorescente

Según ya se ha mencionado en el capítulo 4, el desarrollo de las técnicas de hibridación *in situ* fluorescente (**FISH**, *fluorescence in situ hybridization*) para examinar la presencia o ausencia de una determinada secuencia de DNA, o para evaluar el número o la organización de un cromosoma o de una región cromosómica, ha revolucionado tanto la investigación citogenética como la citogenética clínica. Esta confluencia de los enfoques genómico y citogenético (**citogenética molecular**) ha aumentado de manera sustancial tanto el rango como la precisión de los análisis cromosómicos sistemáticos.

En la FISH pueden utilizarse sondas específicas de DNA para cromosomas, regiones cromosómicas o genes con las que identificar reordenamientos o diagnosticar rápidamente



Figura 5-3 ■ El cromosoma X. Dibujos y fotomicrografías en metafase, prometafase y profase *(de izquierda a derecha)*. (Redibujada de ISCN, 2005; fotomicrografía cortesía de Yim Kwan Ng, The Hospital for Sick Children, Toronto.)

la existencia de un número anómalo de cromosomas en el material clínico (fig. 5-4). Pueden prepararse sondas apropiadas mediante cualquiera de las técnicas descritas en el capítulo 4. Se pueden usar sondas específicas de genes o de locus para detectar la presencia, la ausencia o la localización de un determinado gen, tanto en cromosomas en metafase como en células en interfase. Las sondas de DNA repetitivo permiten la detección de DNA satélite u otros elementos repetitivos del DNA en loci cromosómicos específicos, tal como centrómeros (v. fig. 5-4), telómeros o regiones de heterocromatina. Las sondas de DNA satelite, especialmente las que pertenecen a la familia de satélites α de las repeticiones centroméricas (v. cap. 2), son muy útiles para determinar el número de copias de un determinado cromosoma (fig. 5-A; *v. láminas en color*). Por último, las sondas para cromosomas enteros o para brazos de cromosomas contienen una mezcla de secuencias de DNA de copia simple que hibridan a lo largo de todo un cromosoma (o de un brazo). Estas sondas «pintan» el cromosoma diana (tanto en metafase como en interfase), según se puede observar en la figura 5-4, en la que se documenta de manera visual la naturaleza dinámica de la condensación y descondensación cromosómica durante el ciclo celular, que se describe en el capítulo 2 (compárese con la fig. 2-13).

Una de las aplicaciones más importantes de la tecnología FISH en citogenética clínica implica el uso de fluorocromos para detectar múltiples sondas de manera simultánea. De forma sistemática se utilizan aplicaciones de dos, tres o incluso cuatro colores para diagnosticar deleciones, duplicaciones o reordenamientos en preparaciones en prometafase, en metafase o en interfase. Mediante sofisticadas técnicas de

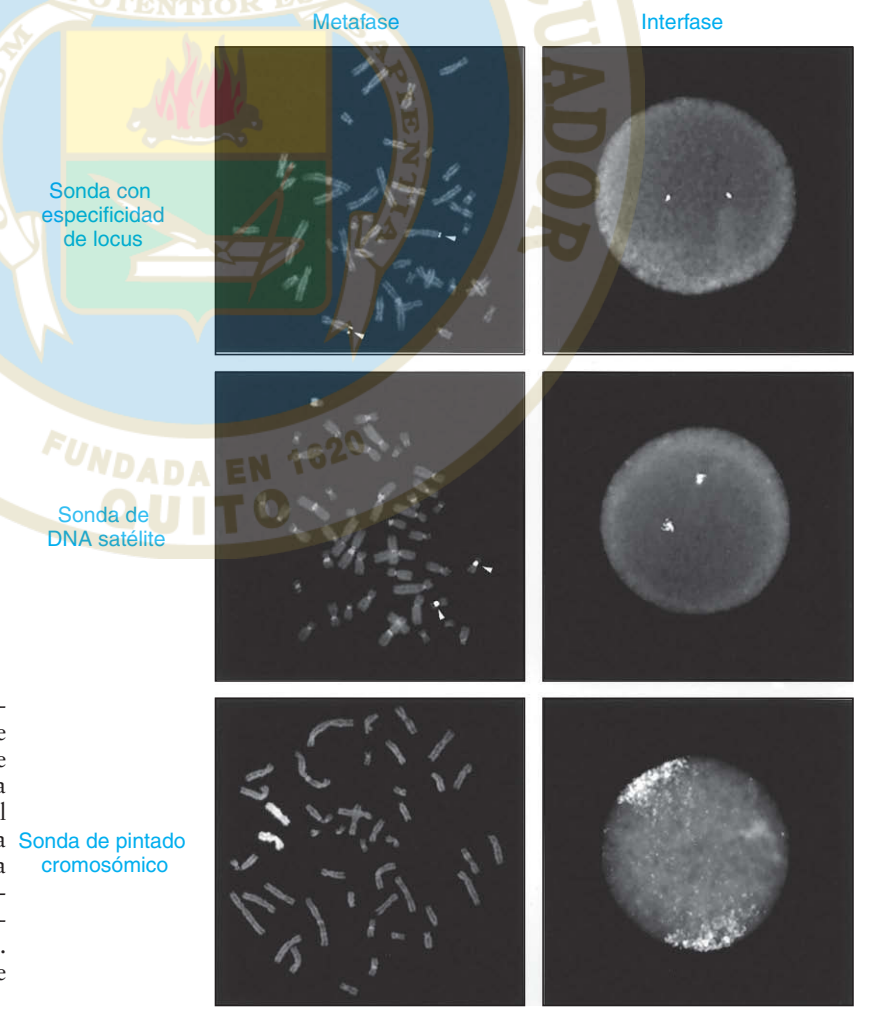


Figura 5-4 ■ Hibridación *in situ* fluorescente de cromosomas humanos en metafase e interfase, utilizando tres tipos de sondas de DNA diferentes. *Superior:* Una sonda de copia simple de DNA específica para el gen del factor VIII en el cromosoma X. *Central:* Una sonda de DNA repetitivo α satélite específica para el centrómero del cromosoma 17. *Inferior:* Una sonda de «pintado» de todo un cromosoma específica para el cromosoma X. (Imágenes cortesía de Karen Gustashaw, Case Western Reserve University.)

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

tratamiento de imágenes es posible detectar y distinguir simultáneamente hasta 24 colores distintos mediante cariotipado espectral (SKY, *spectral karyotyping*; v. cap. 4), lo que permite un análisis muy detallado del cariotipo en una sola vez (figs. 5-B y 5-C; *v. láminas en color).*

Análisis cromosómico y genómico mediante micromatrices

A través de la disponibilidad de los recursos derivados del Proyecto Genoma Humano, el análisis cromosómico también se puede llevar a cabo a nivel genómico mediante el uso de métodos basados en matrices en los que se utiliza la técnica de hibridación genómica comparativa (**CGH,** *comparative genome hybridization*; v. cap. 4). Para la evaluación del número relativo de copias de secuencias de DNA genómico de una manera global y en todo el genoma, las micromatrices contienen una representación completa del genoma o una serie de fragmentos clonados que aparecen a intervalos diferentes en todo el genoma y que pueden ser clonados con muestras control y pertenecientes al paciente (fig. 5-5). Esta estrategia, que se está aplicando en un número cada vez mayor de laboratorios clínicos, complementa el cariotipado convencional y puede facilitar una evaluación del genoma con niveles mucho mayores de sensibilidad y resolución. Sin embargo, los métodos de CGH fundamentados en matrices determinan el número relativo de copias de secuencias de DNA, pero no si estas secuencias han presentado translocación o reordenamiento con respecto a su posición normal en el genoma. Por tanto, la confirmación de las posibles alteraciones cromosómicas mediante cariotipado o FISH es importante con objeto de determinar la naturaleza de la alteración y su riesgo de recidiva, tanto en el individuo como en los miembros de su familia.

El análisis genómico y cromosómico de alta resolución puede revelar la existencia de variantes, en concreto, de diferencias pequeñas en el número de copias entre las distintas muestras, cuya significado clínico es incierto. Incluso en la población fenotípicamente normal se está documentando y catalogando un número cada vez mayor de estas variaciones. El tamaño de las variantes genómicas puede oscilar entre unos pocos pares de kilobases y varios millones de pares de bases, y –a pesar de que se pueden encontrar en todo el cariotipo– son especialmente frecuentes en las regiones subteloméricas y centroméricas de los cromosomas. Posiblemente, muchas de las variantes genómicas son **polimorfismos o variantes en el número de copias**, lo que, en conjunto, indica la naturaleza específica de cada genoma individual (v. cap. 9) y subraya las dificultades diagnósticas en la interpretación de lo que se considera un cariotipo «normal» y de lo que posiblemente es un genoma patológico.

ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS

Las anomalías de los cromosomas pueden ser numéricas o estructurales, y pueden afectar a uno o a más autosomas,

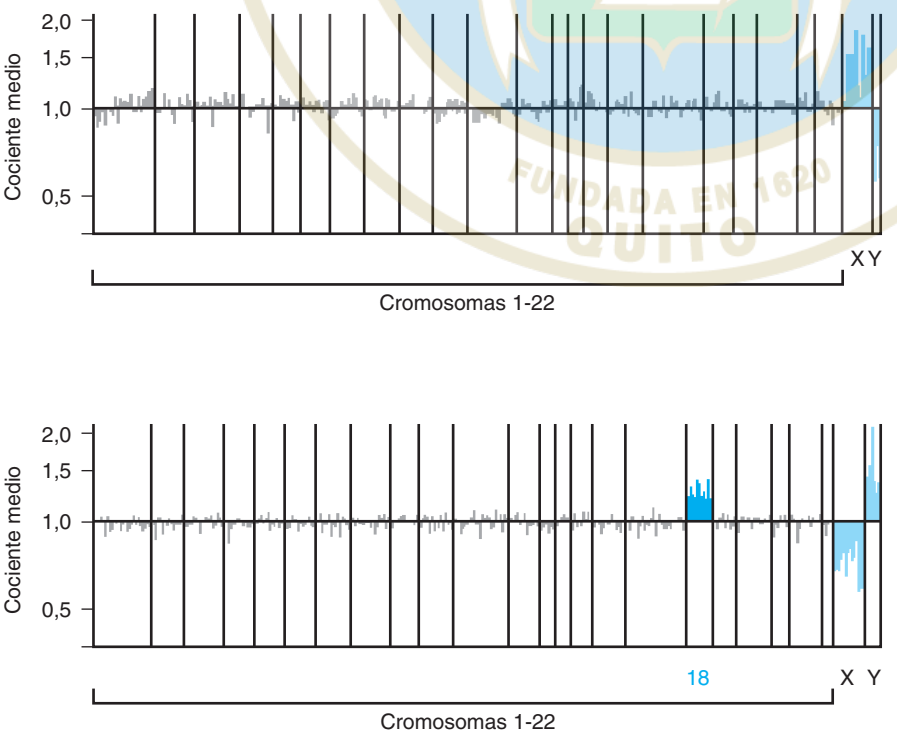


Figura 5-5 ■ Análisis mediante CGH sobre matrices en dos individuos, con uso de matrices de BAC. Las intensidades de las señales de hibridación se representan de forma habitual como el cociente sobre una escala logarítmica en base 2 ($\log_2$), en la que un cociente de 1,0 indica una señal equivalente a la de la muestra control. La trisomía de un autosoma va a dar lugar a una intensidad media de señal de 1,5 (es decir, un cociente caso-control de 3:2); la monosomía va a dar lugar a un cociente medio de 0,5 (es decir, un cociente caso-control de 1:2). Las muestras son hibridadas sistemáticamente con un control del sexo contrario, de manera que una muestra procedente de un individuo masculino muestra un cociente reducido para los BAC del cromosoma X y un cociente elevado para los BAC del cromosoma Y (en comparación con un control 46,XX). La muestra de un individuo femenino presenta un incremento del cociente relativo a los BAC del cromosoma X y una disminución del cociente correspondiente a los BAC del cromosoma Y (en comparación con un control 46,XY). *Parte superior:* Muestra de una mujer normal. *Parte inferior:* Muestra de un hombre con trisomía 18, en la que se observan cocientes aumentados respecto a los BAC del cromosoma 18. (Datos originales cortesía de Emory Genetics Laboratory.)

Tabla 5-1

Incidencia de alteraciones cromosómicas en diferentes fases de la vida fetal o posnatal

Cariotipo anómalo	Abortos del primer trimestre	Fetos de mujeres mayores de 35 años*	Nacidos vivos
Incidencia total	1/2	1/50	1/160
Porcentaje de anomalías			
Anomalías numéricas	96%	85%	60%
Anomalías estructurales			
Equilibradas	0%	10%	30%
Desequilibradas	4%	5%	10%

*Estudiados mediante amniocentesis; los datos representan un resumen de Hsu LYF: Prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities through amniocentesis. En: Milunsky A (ed.): Genetic Disorders and the Fetus, 4.ª ed. Baltimore, Johns Hopkins University Press, 1998, págs. 179-248.

cromosomas sexuales o a ambos simultáneamente. El impacto clínico y social de las anomalías cromosómicas es enorme. Con mucha diferencia, el tipo más frecuente de anomalía cromosómica con repercusión clínica es la **aneuploidía**, un número de cromosomas anormal debido a un cromosoma extra o ausente, que siempre se asocia con una deficiencia en el desarrollo físico, mental o ambos. Las **translocaciones recíprocas** (un intercambio de segmentos entre cromosomas no homólogos) son también relativamente frecuentes, pero en general no tienen efecto fenotípico aunque, como se explicará más adelante, pueden suponer un incremento del riesgo de que la descendencia presente problemas. En la tabla 5-1 se exponen las frecuencias relativas de las anomalías numéricas y estructurales observadas en abortos espontáneos, en fetos de madres mayores de 35 años analizados mediante amniocentesis y en nacidos vivos.

Las anomalías cromosómicas se describen utilizando una serie de abreviaturas y una nomenclatura estandarizada que indican la naturaleza de la alteración y (en el caso de los análisis realizados mediante FISH o micromatrices) la tecnología utilizada para detectarla. Algunas de las abreviaturas y ejemplos de los cariotipos anómalos y de las alteraciones que se pueden descartar se recogen en la tabla 5-2.

Las consecuencias fenotípicas de una alteración cromosómica dependen de su naturaleza específica, del desequilibrio resultante de las partes implicadas del genoma, de los genes específicos contenidos o afectados por la alteración y de la probabilidad de su transmisión a la generación siguiente. La predicción de la evolución puede constituir un reto de enorme dificultad en el contexto del consejo genético, especialmente en lo que se refiere al consejo genético prenatal. Muchos dilemas diagnósticos de este tipo se presentan más adelante en este capítulo y también en los capítulos 6 y 15, pero hay varios principios generales que deben ser tenidos en cuenta a la hora de evaluar los tipos específicos de alteraciones cromosómicas (v. recuadro).

Anomalías en el número de cromosomas

Un complemento cromosómico con un número de cromosomas que no sea 46 se dice que es **heteroploide**. Un múltiplo exacto del número haploide de cromosomas (n) se dice que es **euploide** y cualquier otro número es **aneuploide**.

Triploidía y tetraploidía

Además del número diploide (2n) característico de las células somáticas normales, en ocasiones se observan en el material clínico otros complementos cromosómicos euploides: el **triploide** (3n) y el **tetraploide** (4n). Tanto la triploidía como la tetraploidía se han observado en fetos y, aunque los niños triploides pueden nacer vivos, no llegan a sobrevivir mucho tiempo. La triploidía se observa en el 1-3% de las fecundaciones reconocidas y, entre los embriones que sobreviven hasta el final del primer trimestre de la gestación, la mayor parte es el resultado de una fecundación con dos espermatozoides (dispermia). No obstante, una cierta proporción de casos se debe a fallos en una de las divisiones meióticas, que producen un óvulo o un espermatozoide diploides. La expresión fenotípica de un cariotipo triploide depende de la fuente del conjunto cromosómico extra; los triploides con un conjunto extra de cromosomas paternos

Cariotipos desequilibrados en nacidos vivos: directrices generales para el consejo genético

Las monosomías son más perjudiciales que las trisomías.
- Las monosomías completas no suelen ser viables, excepto la monosomía X.
- Las trisomías completas son viables respecto a los cromosomas 13, 18, 21, X e Y.

En las aneusomías parciales, el fenotipo depende de:
- El tamaño del segmento desequilibrado.
- El hecho de que el desequilibrio sea una monosomía o una trisomía.
- Las regiones afectadas del genoma, así como los genes implicados.

En un cariotipo mosaico, no es posible hacer predicciones.

Los cromosomas en anillo dan lugar a un fenotipo específico de la región genómica afectada, pero habitualmente son mosaicos.

Inversiones:
- Pericéntricas: el riesgo de malformaciones congénitas en la descendencia aumenta con el tamaño de la inversión.
- Paracéntricas: riesgo muy bajo de alteraciones en el fenotipo.

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 5-2

Algunas abreviaturas utilizadas para la descripción de los cromosomas y de sus alteraciones, con ejemplos representativos

Abreviatura	Significado	Ejemplo	Características
		46,XX	Cariotipo femenino normal
		46,XY	Cariotipo masculino normal
cen	centrómero		
del	deleción	46,XX,del(5p)	Mujer con síndrome del maullido de gato (v. cap. 6), debido a a la deleción de parte del brazo corto de un cromosoma 5
der	derivado cromosómico	der(1)	Cromosoma por translocación derivado del cromosoma 1 y que contiene el centrómero del cromosoma 1
dic	cromosomas dicéntrico	dic(X;Y)	Cromosoma por translocación que contiene los centrómeros de los cromosomas X e Y
dup	duplicación		
fra	sitio frágil	46,Y,fra(X)(q27.3)	Varón con cromosoma X frágil
i	isocromosoma	46,X,i(X)(q10)	Mujer con isocromosoma respecto al brazo largo del cromosoma X
ins	inserción		
inv	inversión	inv(3)(p25q21)	Inversión pericéntrica del cromosoma 3
mar	cromosoma marcador	47,XX,+mar	Mujer con un cromosoma extra no identificado
mat	origen materno	47,XY,+der(1)mat	Varón con un cromosoma extra der(1) heredado de su madre
p	brazo corto del cromosoma		
pat	origen paterno		
q	brazo largo del cromosoma		
r	cromosomas en anillo	46,X,r(X)	Mujer con un cromosoma X en anillo
rcp	translocación recíproca		
rob	translocación robertsoniana	rob(13;21)(q10;q10)	La fragmentación y la reunión se han producido en la banda 3q10 y la banda 21q10 de las regiones centroméricas de los cromosomas 13 y 21
t	translocación	46,XX,t(2;8)(q22;p21)	Mujer con una translocación equilibrada entre los cromosomas 2 y 8, con fragmentaciones en 2q22 y 8p21
ter	terminal o telómero	46,X,del(X)(pter → q21:)	Mujer con una deleción parcial del cromosoma X distal a la banda Xq21 (la nomenclatura indica la porción del cromosoma que está presente)
+	ganancia de	47,XX,+21	Mujer con trisomía 21
–	pérdida de	45,XX,–22	Mujer con monosomía 22
:	fragmentación	5qter → 5p15:	Deleción en el cromosoma 5, con el punto de deleción en 5p15
::	fragmentación y unión	2pter → 2q22::8p21 → 8pter	Descripción de la porción der(2) de t(2;8)
/	mosaicismo	46,XX/47,XX,+8	Mujer con dos poblaciones de células, una de ellas con con cariotipo normal y la otra con una trisomía 8
ish	hibridación *in situ*	ish 22q11.2(D22S75 × 2)	FISH con una sonda de la región del cromosoma 22 (locus D22S75 en 22q11.2) del síndrome de DiGeorge (v. cap. 6), con aparición de un patrón de hibridación normal (dos señales = x2) en los cromosomas en metafase 54
		46,XX.ish del(22)(q11.2q11.2) (D22S75–)	Mujer con cariotipo normal en el análisis de bandas G, con una deleción en la región proximal del cromosoma 22q (dentro de la banda 22q11.2) identificada mediante FISH con una sonda para el locus D22S75
arr	matriz		
cgh	hibridación genómica comparativa	arr cgh 1-22(nº de BAC testados) × 2, X(nº de BAC) × 2, Y(nº de BAC) × 0	Patrón femenino normal en la CGH sobre matriz, detectada mediante el uso del número indicado de clones BAC procedentes de autosomas y de los cromosomas X e Y; el patrón mostró el nivel de hibridación esperado para dos copias (x2) de autosomas y del cromosoma X, pero ausencia de copias (x0) del cromosoma Y
		arr cgh 1-22(nº de BAC) x 2, X(nº de BAC) x 1, Y(nº de BAC) x 1	Patrón masculino normal en la CGH sobre matriz mediante el uso del número indicado de clones BAC
		arr cgh 22q11.2(nombre del BAC) x 1 *o bien* arr cgh 22q11.2(D22S75) × 1	Pérdida de la región crítica del síndrome de DiGeorge en el cromosoma 22q11.1, identificada mediante CGH sobre matriz

Abreviaturas tomadas de ISCN, 2005: An International System for Human Cytogenetic Nomenclature. Basilea, Karger, 2005.

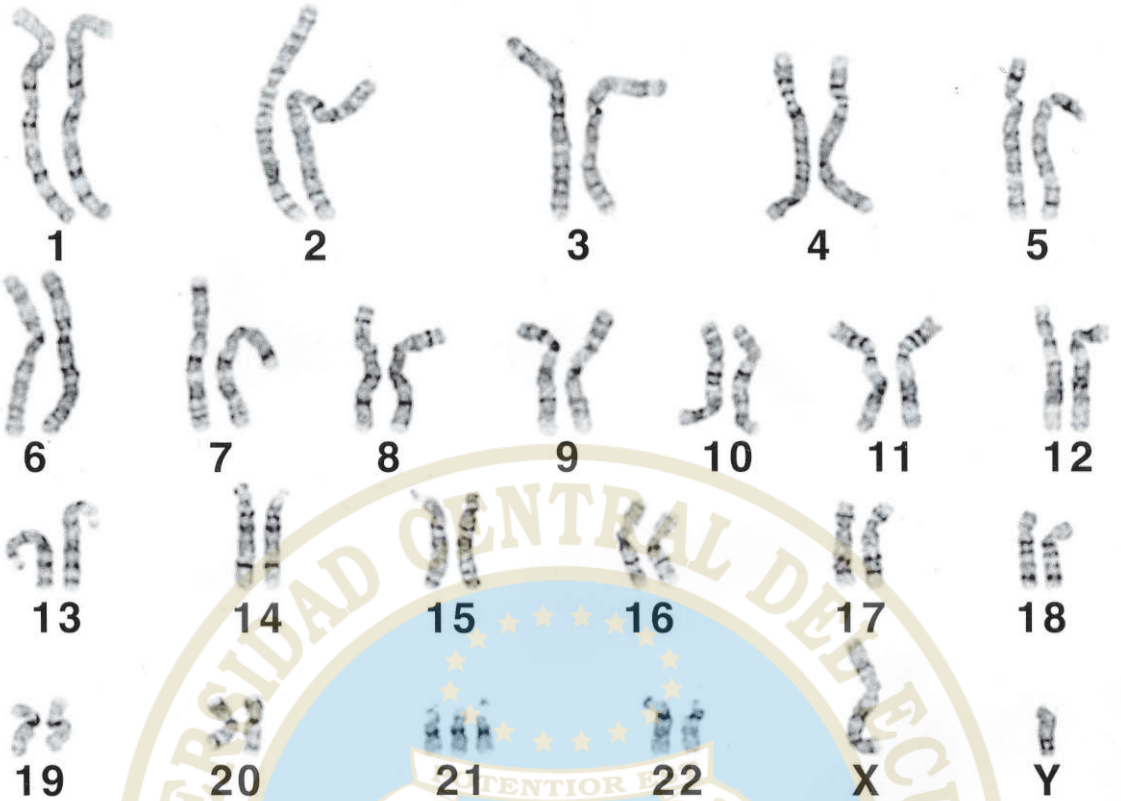


Figura 5-6 ■ Cariotipo de un hombre con trisomía 21 en el que se muestran las tres copias del cromosoma 21. (Cortesía del Center for Human Genetics Laboratory, University Hospital of Cleveland.)

tienen anomalías de la placenta y se clasifican como **molas hidatidiformes parciales** (v. apartado siguiente), pero los que tienen un conjunto extra de cromosomas maternos son abortados precozmente de forma espontánea durante la gestación. Los tetraploides son siempre 92,XXXX o 92,XXYY, lo que sugiere que la tetraploidía es el resultado de un fallo en la finalización de una división temprana del cigoto.

Aneuploidía

La aneuploidía es el trastorno cromosómico humano más común y el de mayor importancia clínica, y tiene lugar en al menos el 5% de todas las gestaciones reconocidas. La mayoría de los pacientes aneuploides presenta una **trisomía** (tres copias de un cromosoma en lugar del par normal) o, con menos frecuencia, una **monosomía** (una sola copia en lugar del par normal). Tanto la trisomía como la monosomía pueden ocasionar consecuencias fenotípicas graves.

Puede producirse trisomía de cualquier parte del genoma, pero la trisomía de todo un cromosoma suele ser incompatible con la vida. La trisomía más frecuente en nacidos vivos es, con mucho, la **trisomía 21** (cariotipo 47,XX o XY, +21), la constitución cromosómica existente en el 95% de los pacientes con síndrome de Down (fig. 5-6). Otras trisomías observadas en nacidos vivos son la trisomía 18 (v. fig. 5-5) y la trisomía 13. Es notable el hecho de que estos autosomas (13, 18 y 21) son los tres con un número menor de genes en su interior (v. fig. 2-8); presumiblemente, la trisomía de los autosomas portadores de un número mayor de genes es letal en la mayor parte de los casos La monosomía de todo un cromosoma es casi siempre letal, aunque una importante excepción es la monosomía del cromosoma X, que causa el síndrome de Turner. Estos trastornos se describen con mayor detalle en el capítulo 6.

Aunque no se conocen bien las causas de la aneuploidía, sí sabemos que el mecanismo implicado con mayor frecuencia es la **no disyunción**. Se trata de un fallo en la separación de un par de cromosomas durante una de las dos divisiones meióticas, en general durante la meiosis I. Las consecuencias de la no disyunción durante la meiosis I o la meiosis II son diferentes (fig. 5-7). Si se produce un error durante la meiosis I, el gameto con 24 cromosomas contiene los miembros paterno y materno del par cromosómico. Si ocurre durante la meiosis II, el gameto con el cromosoma extra contiene ambas copias del cromosoma paterno o ambas del materno. (En sentido estricto, la consecuencia de un error en meiosis II se refiere sólo al centrómero paterno o materno, ya que en general se ha producido recombinación entre cromosomas homólogos en la meiosis I precedente que produce diferencias entre las cromátidas y, por tanto, entre los correspondientes cromosomas hijos; v. cap. 2.) La tendencia de un par cromosómico a la no disyunción se ha asociado con alteraciones de la frecuencia o del lugar de las recombinaciones en meiosis I. Un par cromosómico con pocas recombinaciones o con recombinaciones demasiado cercanas al centrómero o a un telómero puede ser más susceptible a la no disyunción que un par con un número y una distribución de los acontecimientos de recombinación más comunes.

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

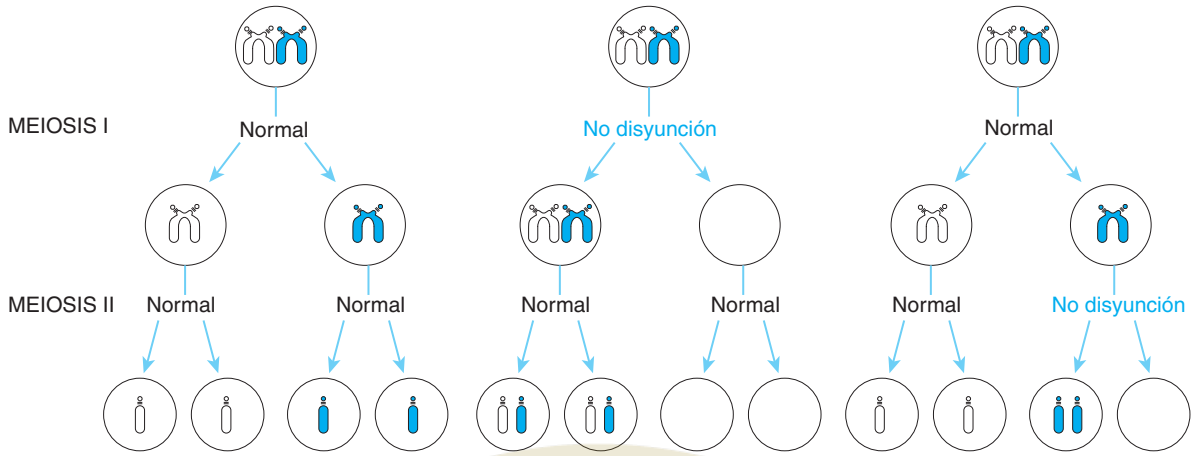


Figura 5-7 ■ Las diferentes consecuencias de la no disyunción en la meiosis I *(centro)* y en la meiosis II *(derecha)*, comparadas con la disyunción normal *(izquierda)*. Si el error se produce en la meiosis I, los gametos contienen un representante de ambos cromosomas del par 21 o carecen por completo de un cromosoma 21. Si la no disyunción ocurre en la meiosis II, los gametos anormales contienen dos copias de uno de los cromosomas 21 parentales (y no tienen copia del otro) o no tienen cromosoma 21.

Además de la no disyunción clásica, en la que como resultado de errores en el emparejamiento, en la recombinación o en ambas se produce una inadecuada segregación de los cromosomas, existe otro mecanismo que implica una separación prematura de las cromátidas hermanas en meiosis I en lugar de meiosis II. Si esto ocurre, las cromátidas separadas pueden segregar por azar a un óvulo o a un corpúsculo polar, produciendo un gameto desequilibrado.

Se han observado formas más complicadas de aneuploidía múltiple. En ocasiones, un gameto es portador de un representante extra de más de un cromosoma. Se puede producir no disyunción en dos divisiones meióticas sucesivas o, por azar, en ambos gametos, masculino y femenino, de manera simultánea, lo que origina cigotos con un número de cromosomas extremadamente raro, excepto para los cromosomas sexuales (fig. 5-D, *v. láminas en color*). También se puede producir una no disyunción en una división mitótica tras la formación del cigoto. Si ocurre esto en una etapa temprana, puede dar lugar a un **mosaicismo** clínicamente significativo (v. apartado siguiente). En algunas líneas celulares de tumores malignos y en algunos cultivos celulares, la no disyunción mitótica puede ocasionar cariotipos extremadamente anormales.

La aplicación de la FISH multicolor a células en interfase ha supuesto un importante avance en el diagnóstico de aneuploidías, en especial en el diagnóstico prenatal (fig. 5-E, *v. láminas en color*). Este método permite un diagnóstico rápido sin necesidad de cultivar las células. Muchos laboratorios que hacen citogenética prenatal están utilizando este análisis prenatal con células en interfase para detectar las aneuploidías de los cromosomas 13, 18, 21, X e Y, que son los cinco cromosomas que aportan la inmensa mayoría de aneuploidías en nacidos vivos (v. caps. 6 y 15).

Anomalías de la estructura de los cromosomas

Las reordenaciones estructurales se producen como consecuencia de roturas cromosómicas seguidas de reconstitución en una combinación anómala. Se pueden producir muchos tipos de reordenaciones que, en conjunto, son menos frecuentes que las aneuploidías; en total, las anomalías estructurales afectan a uno de cada 375 nacidos vivos. El intercambio de material cromosómico se produce de forma espontánea con una frecuencia baja y también puede ser inducido por agentes externos (clastogénicos), como la radiación ionizante, algunas infecciones víricas y muchos productos químicos. De la misma manera que las anomalías numéricas, las reordenaciones estructurales pueden estar presentes en todas las células de una persona o en forma de mosaico.

Las reordenaciones estructurales se denominan **equilibradas** si se mantiene el complemento cromosómico normal, y **desequilibradas** si existe pérdida o ganancia de material. Algunas reordenaciones son estables, capaces de pasar por las divisiones mitóticas y meióticas sin alterarse, mientras que otras son inestables. Para ser estable, un cromosoma reordenado debe contener elementos estructurales normales, incluidos un centrómero funcional y dos telómeros. En la figura 5-8 se muestran algunos tipos de reordenaciones estructurales observadas en cromosomas humanos.

Reordenamientos desequilibrados

El fenotipo en los reordenamientos desequilibrados suele ser anormal debido a la existencia de deleciones, duplicaciones o (en algunos casos) ambas. La duplicación de parte de un cromosoma origina una trisomía parcial, mientras que una deleción produce una monosomía parcial. Cualquier cambio que distorsione el equilibrio normal de genes funcionales puede ocasionar un desarrollo anormal. La existencia de deleciones o duplicaciones que conllevan el desequilibrio de al menos unos pocos millones de pares de bases se puede detectar mediante las técnicas de bandeo cromosómico convencional, incluyendo el cariotipado de alta resolución. La detección de deleciones o duplicaciones más pequeñas requiere generalmente el uso de técnicas más sofisticadas, como el FISH (fig. 5-F; *v. láminas en color*) o el análisis con micromatrices (fig. 5-9).

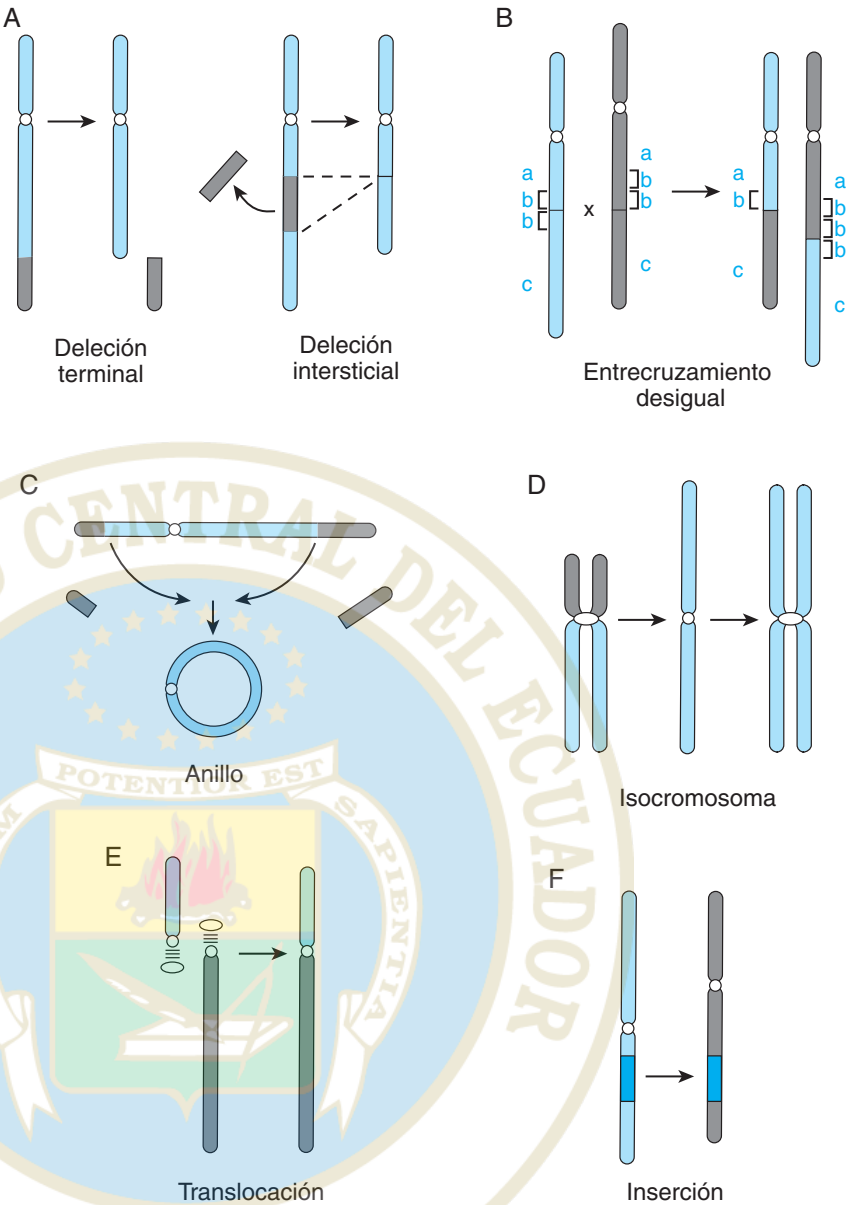


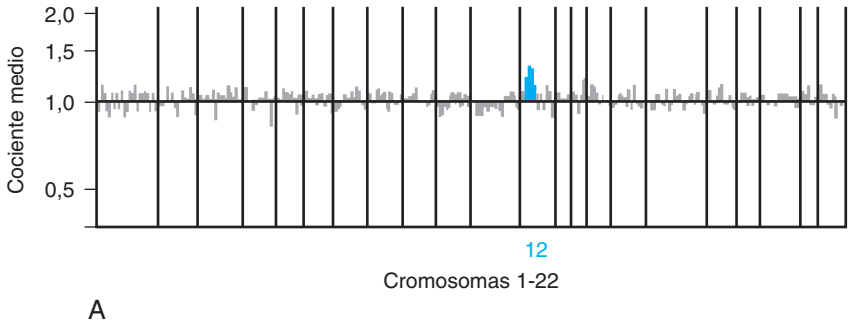
Figura 5-8 ■ Reordenamientos estructurales de los cromosomas descritos en el texto. **A:** Deleciones terminales e intersticiales que generan fragmentos acéntricos. **B:** Entrecruzamiento desigual entre segmentos de cromosomas homólogos o entre cromátidas hermanas (los corchetes indican los segmentos duplicados o delecionados). **C:** Cromosoma en anillo con dos fragmentos acéntricos. **D:** Generación de un isocromosoma del brazo largo de un cromosoma. **E:** Translocación robertsoniana entre dos cromosomas acrocéntricos. **F:** Inserción de un segmento de un cromosoma en un cromosoma no homólogo.

Un importante tipo de reordenamientos desequilibrados implica cambios submicroscópicos en los telómeros de muchos cromosomas en pacientes con retraso mental idiopático. Se han detectado pequeñas deleciones, duplicaciones y translocaciones en un cierto porcentaje de estos pacientes. En casos de retraso mental sin causa aparente puede estar indicado un análisis citogenético o genómico dirigido de las regiones teloméricas y subteloméricas mediante FISH, dadas las importantes implicaciones de un resultado positivo para el consejo genético.

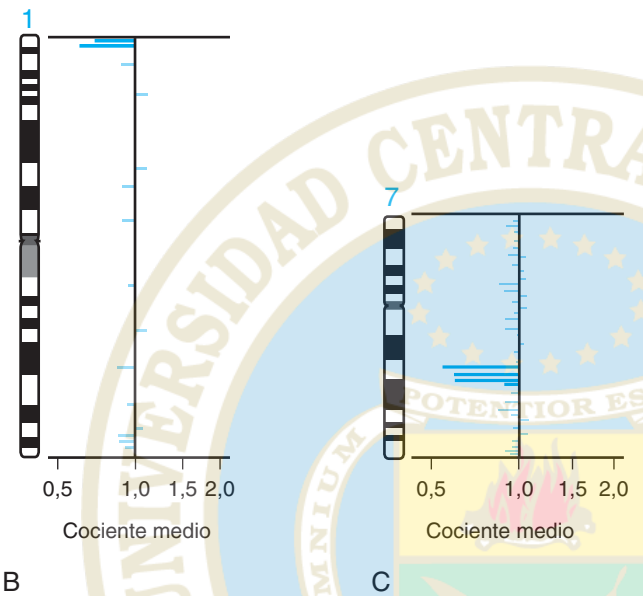
Deleciones. Las deleciones suponen la pérdida de un segmento de un cromosoma, lo que origina un desequilibrio (v. fig. 5-8A). Un portador de una deleción (con un homólogo normal y el otro con la deleción) es monosómico para la información génica del segmento correspondiente del homólogo normal. Las consecuencias clínicas suelen reflejar **haploinsuficiencia** (literalmente, la incapacidad de la copia única del material genético para llevar a cabo las funciones que normalmente efectúan las dos copias) y, cuando son evaluadas, parecen depender del tamaño del segmento delecionado, así como del número y las funciones de los genes que contiene. Las deleciones autosómicas citogenéticamente visibles tienen una incidencia aproximada de 1/7.000 nacidos vivos. Las deleciones submicroscópicas más pequeñas detectadas mediante análisis con micromatrices son mucho más frecuentes, pero –tal como ya se ha señalado– aún no se ha determinado el significado clínico de muchas de estas variantes.

Una deleción puede producirse en el extremo de un cromosoma (**deleción terminal**) o a lo largo de uno de sus brazos (**deleción intersticial**). Las deleciones pueden originarse por una simple rotura cromosómica y pérdida del segmento

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.



A



B C

Figura 5-9 ■ Análisis de las alteraciones cromosómicas mediante análisis CGH sobre matrices. **A:** Detección de una duplicación parcial del cromosoma 12p en un paciente con un cariotipo aparentemente normal en el estudio sistemático y con sintomatología de síndrome de Pallister-Killian. (No se muestran los cromosomas sexuales.) **B:** Detección de una deleción terminal del cromosoma 1p mediante CGH sobre matrices en un paciente con retraso mental. **C:** Detección de una deleción *de novo* de aproximadamente 5 Mb del cromosoma 7q22, mediante CGH sobre matrices, en un paciente con un fenotipo anómalo complejo; esta deleción no fue detectada originalmente en el estudio sistemático del cariotipo. (Datos originales cortesía de Arthur Beaudet, Baylor College of Medicine; Hutton Kearney, Duke University Medical Center; Stephen Scherer, The Hospital for Sick Children, Toronto, y Charles Lee, Brigham and Women's Hospital, Boston.)

acéntrico. En algunos casos, las deleciones son el resultado de un entrecruzamiento desigual entre cromosomas homólogos o cromátides hermanas mal alineados *(v.* fig. 5-8B). Según se describe más adelante, las deleciones también pueden producirse por segregación anormal de una translocación o una inversión equilibradas. En el estudio de pacientes dismórficos y en el contexto del diagnóstico prenatal se han detectado numerosas deleciones, y el conocimiento de los genes funcionales perdidos en los segmentos delecionados y su relación con las consecuencias fenotípicas se ha incrementado en gran medida a través del Proyecto Genoma Humano. En el capítulo 6 se presentan ejemplos específicos de estos síndromes.

Tanto las técnicas de bandeo de alta resolución como la FISH pueden detectar deleciones que son demasiado pequeñas para ser detectadas en extensiones metafásicas. Para ser detectada por bandeo de alta resolución, una deleción debe afectar al menos a varios millones de pares de bases, mientras que la FISH (figs. 5-F y 5-H; *v. láminas en color*) y las técnicas de micromatrices (v. figs. 5-9B y C) pueden detectar deleciones cariotípicamente indetectables o deleciones dudosas con consecuencias fenotípicas utilizando para ello sondas específicas de la región de interés.

Duplicaciones. Las duplicaciones, de la misma manera que las deleciones, pueden ser debidas a un entrecruzamiento desigual (v. fig. 5-8B) o a una segregación anormal en la meiosis en un portador de una translocación o una inversión. Sin embargo, generalmente las duplicaciones parecen menos peligrosas que las deleciones. Una duplicación en un gameto produce un desequilibrio cromosómico (una trisomía parcial) y, teniendo en cuenta que las roturas cromosómicas que generan puede alterar genes, las duplicaciones se acompañan a menudo de algunas anomalías fenotípicas.

Aunque se han descrito muchas duplicaciones, hasta el momento han sido pocas las que se han estudiado en profundidad. No obstante, ciertos fenotipos parecen asociarse con duplicaciones de determinadas regiones cromosómicas. Por ejemplo, la duplicación de todo o parte del cromosoma 12p (v. fig. 5-9A) da lugar al síndrome de Pallister-Killian, en el que los pacientes muestran características craneofaciales típicas, retraso mental y una amplia gama de otras malformaciones congénitas posiblemente relacionadas con la trisomía o tetrasomía de genes específicos localizados en la región duplicada.

Cromosomas marcadores y en anillo. En ocasiones pueden verse, en las preparaciones cromosómicas, unos cromosomas muy pequeños no identificados denominados «marcadores», que suelen presentarse en forma de mosaico. En general, constituyen un elemento extra en un complemento

cromosómico por otra parte normal, por lo que se denominan **cromosomas supernumerarios** o **cromosomas extra estructuralmente anómalos**. A los citogenetistas les cuesta identificar estos marcadores, incluso con técnicas de alta resolución, porque suelen ser tan pequeños que el patrón de bandas es ambiguo o inaparente. Para lograr una identificación precisa con frecuencia se utiliza la FISH con varias sondas; los cromosomas marcadores diminutos consisten en poco más que heterocromatina centromérica que puede identificarse con varias sondas FISH satelitales o de «pintado» de cromosomas específicos.

Los cromosomas marcadores más grandes contienen algún material de uno o ambos brazos de un cromosoma que crea un desequilibrio para los genes que contienen. La frecuencia prenatal de cromosomas marcadores supernumerarios *de novo* se ha estimado en aproximadamente 1 en 2.500. Debido al problema de identificación, es difícil evaluar la importancia clínica de un marcador, y el hallazgo de uno en un cariotipo fetal puede originar un serio problema en la evaluación y el consejo genético. Dependiendo del origen del marcador, el riesgo de que ocasione una anomalía fetal puede variar entre muy poco y el 100%. Una proporción relativamente alta de estos marcadores deriva del cromosoma 15 y de los cromosomas sexuales. Determinados síndromes se asocian con marcadores de material repetitivo bisatélite derivado del cromosoma 15 y con marcadores derivados de la porción centromérica del cromosoma X (v. cap. 6).

Una curiosa subclase de cromosomas marcadores carece de secuencias de DNA centromérico identificables, incluidos los satélites alfa, a pesar de ser mitóticamente estables. Estos marcadores son pequeños fragmentos de brazos de cromosomas (a menudo de regiones situadas a cierta distancia del centrómero) que, de alguna manera, han adquirido actividad centromérica. Se dice que estos marcadores contienen **neocentrómeros**.

Muchos cromosomas marcadores carecen de secuencias teloméricas identificables, por lo que es probable que se trate de pequeños anillos. Los cromosomas en anillo se forman cuando un cromosoma sufre dos roturas y los extremos rotos se unen en una estructura anular (v. fig. 5-8C). Los **cromosomas en anillo** son bastante raros, pero se han descrito para cada cromosoma humano. Si el anillo contiene el centrómero, se espera que el cromosoma en anillo sea mitóticamente estable. Sin embargo, muchos anillos presentan dificultades en la mitosis, cuando las dos cromátidas hermanas del cromosoma en anillo se enredan en su intento de separarse (disyunción) en la anafase. Puede producirse rotura del anillo seguida de fusión, y entonces se genera un anillo más grande y otro más pequeño. Debido a esta inestabilidad mitótica, no es infrecuente encontrar cromosomas en anillo en sólo una proporción de células.

Isocromosomas. Un isocromosoma (v. fig. 5-8D) es un cromosoma en el que se ha perdido un brazo y el otro se ha duplicado de forma especular. Por tanto, una persona con 46 cromosomas portadora de un isocromosoma tiene una sola copia del material genético de un brazo (monosomía parcial) y tres copias del material genético del otro brazo (trisomía parcial). Una persona con dos homólogos normales y un isocromosoma es tetrasómica para el brazo cromosómico implicado en el isocromosoma. Aunque no se ha determinado de forma precisa cómo se forman los isocromosomas, se han descrito al menos dos mecanismos: *a)* un error de división del centrómero en la meiosis II, y –con mayor frecuencia– *b)* un intercambio en un brazo de un cromosoma y su homólogo (o su cromátide hermana) en la porción proximal del brazo adyacente al centrómero. (Estos últimos isocromosomas son cromosomas dicéntricos aunque, en general, los dos centrómeros no pueden distinguirse citogenéticamente porque están muy juntos.)

El isocromosoma más común es el del brazo largo del cromosoma X, i(Xq), en algunas mujeres con síndrome de Turner (v. cap. 6). También se han descrito isocromosomas para varios autosomas, como el del brazo corto del cromosoma 18, i(18p), y el del brazo corto del cromosoma 12, i(12p). Asimismo se pueden observar isocromosomas con cierta frecuencia en cariotipos de tumores sólidos y de tumores hematológicos malignos (v. cap. 16).

Cromosomas dicéntricos. Un cromosoma dicéntrico es un tipo infrecuente de cromosoma anómalo en el que dos segmentos cromosómicos (de cromosomas diferentes o de dos cromátidas de un solo cromosoma), cada uno con un centrómero, se fusionan extremo con extremo y se pierden sus fragmentos acéntricos. A pesar de tener dos centrómeros, los cromosomas dicéntricos pueden ser mitóticamente estables si uno de los dos centrómeros se inactiva o si los dos centrómeros coordinan sus movimientos hacia uno de los polos durante la anafase. Estos cromosomas se denominan **seudodicéntricos**. Los cromosomas seudodicéntricos más comunes son los relacionados con los cromosomas sexuales y con los cromosomas acrocéntricos (translocaciones robertsonianas, v. más adelante).

Reordenamientos equilibrados

En general, los reordenamientos cromosómicos no tienen efectos fenotípicos, si están equilibrados, porque está presente todo el material cromosómico, aunque organizado de forma diferente. Es importante diferenciar en este punto entre reordenamientos verdaderamente equilibrados y reordenamientos que, aunque parezcan equilibrados citogenéticamente, en realidad están desequilibrados a nivel molecular. Además, dada la elevada frecuencia de polimorfismos relacionados con el número de copias en todo el genoma (v. cap. 9), lo que en conjunto introduce diferencias de muchos millones de pares de bases entre los genomas de individuos genéticamente no relacionados, el concepto de lo que está y no está equilibrado es, en cierta medida, arbitrario y depende en todo momento de las investigaciones que se van realizando.

Incluso cuando están verdaderamente equilibrados, los reordenamientos estructurales pueden suponer un riesgo para la siguiente generación, debido a que los portadores pueden producir una elevada proporción de gametos desequilibrados y presentar un riesgo incrementado de tener descendencia anormal con cariotipos desequilibrados; según el tipo de reordenamiento, el riesgo puede variar entre el 1 y el 20%. También existe la posibilidad de que una de las roturas cromosómicas afecte a un gen y produzca una mutación. Ésta es una causa bien documentada de enfermedades ligadas al X en mujeres portadoras de translocaciones equilibradas X:

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

autosoma (v. cap. 6), y estas translocaciones pueden ser una pista útil para localizar el gen responsable de una enfermedad génica.

Inversiones. Una inversión se produce cuando un cromosoma sufre dos roturas y vuelve a reconstituirse con el segmento entre las dos roturas invertido. Las inversiones son de dos tipos (fig. 5-10): **paracéntricas** (no incluyen el centrómero), en las que las dos roturas se producen en el mismo brazo, y **pericéntricas** (incluyen el centrómero), en las que existe una rotura en cada brazo. Dado que las inversiones paracéntricas no modifican la relación entre los brazos del cromosoma, sólo pueden identificarse, cuando se logra, por bandeo o FISH con sondas específicas de locus. Las inversiones pericéntricas son más fáciles de identificar citogenéticamente porque, además del patrón de bandas, pueden cambiar la longitud de los brazos del cromosoma.

En general, una inversión no causa un fenotipo anormal en portadores debido a que se trata de un reordenamiento equilibrado. Su importancia médica está en relación con la descendencia; un portador de cualquier tipo de inversión tiene un riesgo de producir gametos anormales que pueden originar descendientes con desequilibrios debido a que, cuando existe una inversión, se forma una asa cromosómica en el momento en que los cromosomas se aparean en la meiosis I (v. fig. 5-10). Aunque de alguna forma se suele suprimir la recombinación en la asas cromosómicas, cuando se produce puede originar gametos desequilibrados. Dependiendo de la localización de las recombinaciones, se producen gametos con complementos cromosómicos equilibrados (normales o portadores de la inversión) y gametos con complementos desequilibrados. Cuando la inversión es paracéntrica, los cromosomas recombinantes desequilibrados son típicamente acéntricos o dicéntricos y pueden originar descendencia no viable (v. fig. 5-10A), aunque existen raras excepciones. Por tanto, el riesgo de que un portador de una inversión paracéntrica tenga un hijo vivo con un cariotipo anormal es muy bajo.

Por otra parte, una inversión pericéntrica puede originar gametos desequilibrados con **duplicación** y **ausencia** de segmentos de cromosoma (v. fig. 5-10B). Los segmentos duplicados o ausentes son los distales a la inversión. Globalmente, el riesgo empírico de que un portador de una inversión pericéntrica tenga un hijo con un cariotipo anormal es del 5 al 10%. No obstante, cada inversión pericéntrica tiene su propia cifra de riesgo. Así, las inversiones pericéntricas extensas tienen más probabilidades de tener descendencia recombinante viable que las pequeñas porque los segmentos desequilibrados en la progenie recombinante son más pequeños en el caso de las inversiones extensas. Hay tres

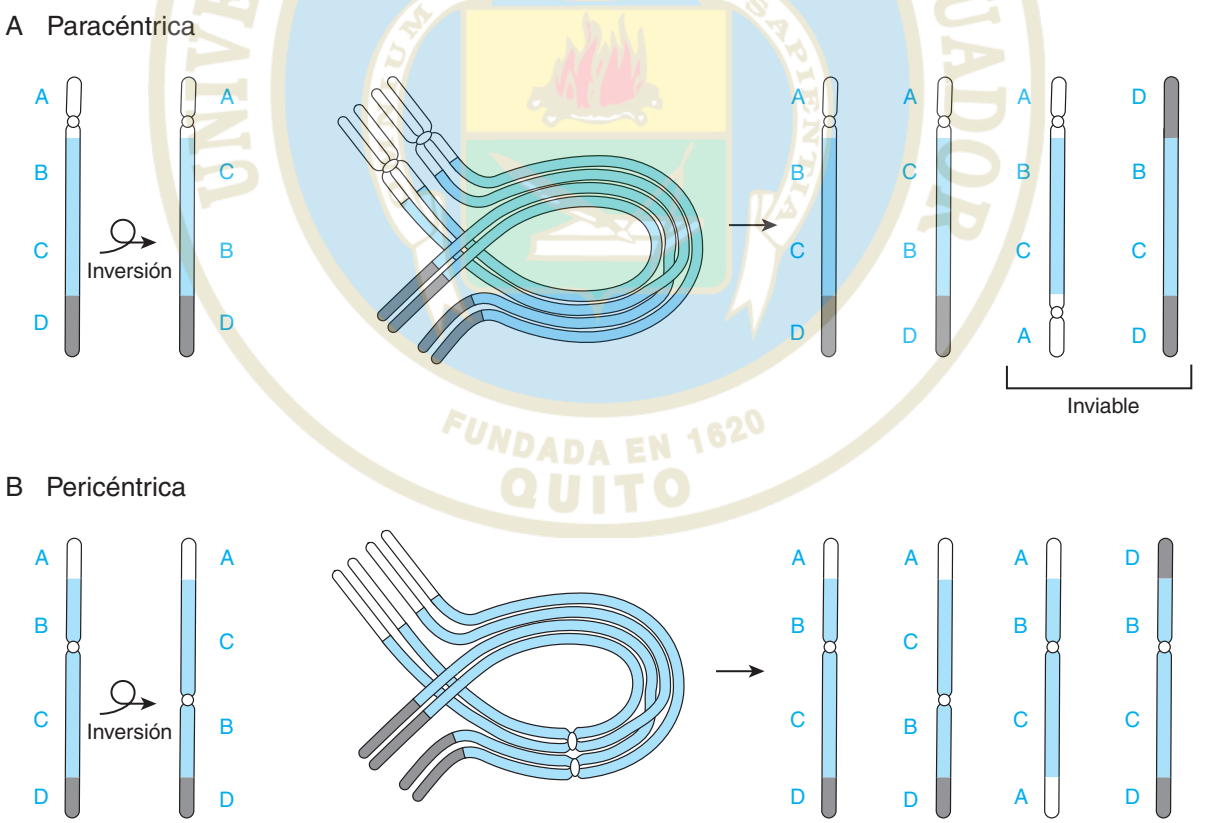


Figura 5-10 ■ Entrecruzamiento entre los bucles de inversión en meiosis I en portadores de un cromosoma con el segmento B-C invertido (el orden es A-C-B-D en lugar de A-B-C-D). **A:** Inversión paracéntrica. Los gametos que se forman tras la segunda división meiótica suelen contener una copia normal (A-B-C-D) o equilibrada (A-C-B-D) del cromosoma, ya que los productos acéntricos y dicéntricos del entrecruzamiento son inviables. **B:** Inversión pericéntrica. Los gametos que se forman tras la segunda división meiótica son normales, equilibrados o desequilibrados. Los gametos desequilibrados contienen una copia del cromosoma con una duplicación o una deleción del material que flanquea el segmento invertido (A-B-C-A o D-B-C-D).

inversiones que se han estudiado con detalle y que ilustran este punto.

Una inversión pericéntrica en el cromosoma 3, originada en una pareja de Newfoundland que se casó a principios de 1800, es una de las pocas de las que existen suficientes datos para efectuar una estimación de la segregación del cromosoma con la inversión en la descendencia de los portadores. La inv(3)(p25q21) se ha comunicado desde varios centros de Norteamérica en familias cuyos antecesores han podido ser trazados hasta las provincias marítimas de Canadá. Los portadores del cromosoma inv(3) son normales, pero algunos de sus hijos tienen un fenotipo anómalo característico (fig. 5-11) asociado con un cromosoma 3 recombinante, en el que se encuentran una duplicación del segmento distal a 3q21 y una deleción del segmento distal a 3p25. Se sabe que nueve individuos portadores de la inversión tuvieron 53 gestaciones. El elevado riesgo empírico (22/53, es decir, >40%) indica la importancia de los estudios cromosómicos en familias para identificar portadores y ofrecer consejo genético y diagnóstico prenatal.

Otra inversión pericéntrica asociada con un grave síndrome de duplicación/deleción en descendientes recombinantes es la inv(8)(p23.1q22.1), originaria de hispanos del sudoeste de Estados Unidos. Estudios empíricos han demostrado que los portadores de esta inv(8) tienen una probabilidad del 6% de tener un hijo con el síndrome del cromosoma 8 recombinante, un trastorno letal con graves anomalías cardíacas y retraso mental. El cromosoma recombinante tiene unas duplicaciones de la región distal a 8q22.1 y una deleción de la secuencia distal a 8p23.1.

La inversión observada con mayor frecuencia en cromosomas humanos es una pequeña inversión pericéntrica del cromosoma 9, que está presente en el 1% de todos los individuos evaluados en laboratorios de citogenética. La inv(9)(p11q12) no tiene efectos deletéreos en portadores y no parece estar asociada con un riesgo significativo de aborto espontáneo o descendencia desequilibrada, por lo que suele ser considerada como una variante normal.

Aparte de las inversiones citogenéticamente visibles, en los estudios genómicos se está detectando un número cada vez mayor de inversiones pequeñas. Muchas de estas inversiones parecen ser benignas desde el punto de vista clínico, sin efectos negativos sobre la reproducción.

Translocaciones. Las translocaciones consisten en un intercambio de segmentos entre dos cromosomas, generalmente no homólogos. Existen dos tipos principales, las recíprocas y las robertsonianas.

Translocaciones recíprocas. Este tipo de reordenamiento se produce como consecuencia de rotura de cromosomas no homólogos con intercambio recíproco de los segmentos desprendidos. En general, sólo hay dos cromosomas implicados, y como el intercambio es recíproco, el número de cromosomas no cambia (fig. 5-12A). (Las translocaciones complejas entre tres o más cromosomas son raras.) Las translocaciones recíprocas son relativamente frecuentes y se encuentran en uno de cada 600 recién nacidos. En general, estas translocaciones son inocuas, aunque son más comunes en individuos con retraso mental y atendidos en centros para enfermos crónicos que en la población general. Al igual que ocurre con otros reordenamientos estructurales equilibrados, se asocian a un

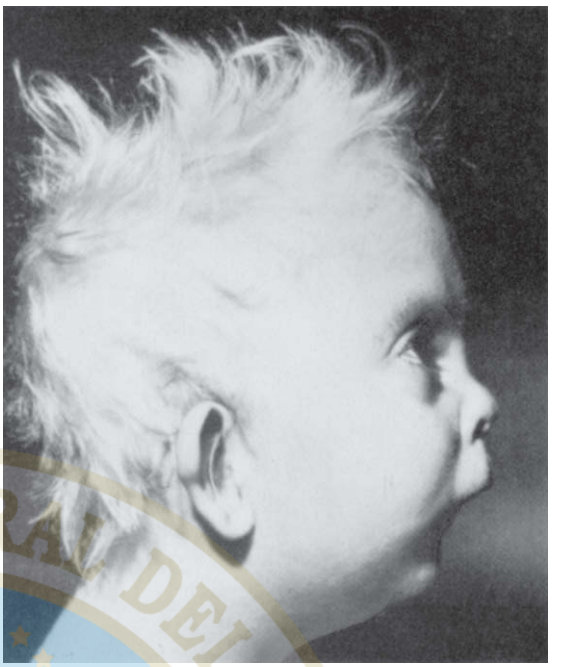


Figura 5-11 ■ Niño con un cariotipo anormal, hijo de un portador de una inversión pericéntrica. La descripción en el texto. (Tomada de Allderdice PW, Browne N, Murphy DP: Chromosome 3 duplication q21-qter, deletion p25-pter syndrome in children of carriers of a pericentric inversión inv [3] [p25q21]. Am J Hum Genet 27:699-718, 1975.)

elevado riesgo de gametos desequilibrados y progenie anormal. Suelen detectarse en el diagnóstico prenatal o cuando se realiza un cariotipo de los progenitores de un niño anormal con una translocación desequilibrada. Las translocaciones equilibradas son más frecuentes en las parejas que han tenido dos o más abortos espontáneos y en varones infértiles que en la población general.

Cuando los cromosomas de un portador de una translocación recíproca equilibrada se aparean en meiosis, se forma un **cuatrivalente** (una figura en forma de cruz), tal como se muestra en la figura 5-12B. En anafase, los cromosomas en general segregan de una de estas tres maneras: **segregación alternante, adyacente-1** y **adyacente-2.** La segregación alternante es la segregación meiótica usual, y produce gametos con el complemento cromosómico normal o con los dos cromosomas recíprocos: ambos tipos de gametos son equilibrados. En la segregación adyacente-1, los centrómeros homólogos van a diferentes células hijas (tal como ocurre normalmente en la meiosis I), mientras que en la adyacente-2 (que es rara) los centrómeros homólogos van a la misma célula hija. Las dos segregaciones adyacentes producen gametos desequilibrados (v. fig. 5-12B).

Además de los ejemplos mencionados de segregación 2:2 (es decir, dos cromosomas a cada polo), los cromosomas de translocaciones equilibradas pueden segregar en 3:1, lo que produce gametos con 22 y gametos con 24 cromosomas. Aunque la monosomía en un feto se observa, en raras ocasiones, sí puede detectarse trisomía. Este tipo de segregación 3:1 se observa, dependiendo de los cromosomas y de la longitud de los segmentos implicados, en el 5-20% de

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

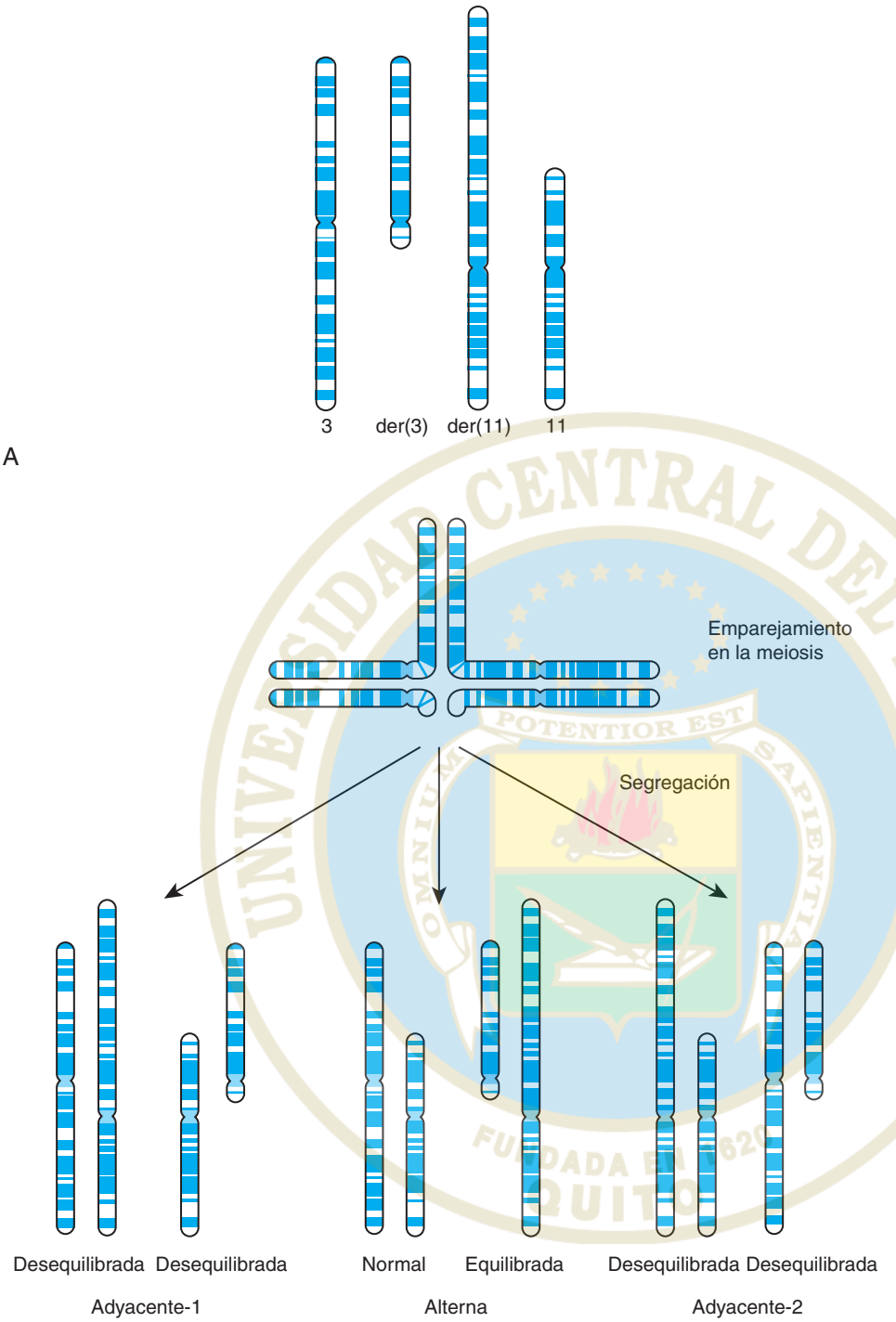


Figura 5-12 ■ **A:** Diagrama de una translocación equilibrada entre el cromosoma 3 y el cromosoma 11, t(3;11)(q12;p15.5). **B:** Formación de un cuatrivalente en meiosis y segregación 2:2 en un portador de la translocación t(3;11) que produce gametos equilibrados o desequilibrados. La descripción en el texto.

los espermatozoides de portadores de translocaciones equilibradas.

Translocaciones robertsonianas. Este tipo de translocación implica dos cromosomas acrocéntricos que se fusionan cerca de sus regiones centroméricas y pierden los brazos cortos (v. fig. 5-8E). El cariotipo equilibrado resultante tiene 45 cromosomas con el cromosoma translocado que, de hecho, está compuesto por los brazos largos de dos cromosomas. Como los brazos cortos de los cinco pares de cromosomas acrocéntricos tienen múltiples copias de genes de RNA ribosómico, la pérdida de dos de estos brazos cortos no es perjudicial. Las translocaciones robertsonianas pueden ser monocéntricas o seudodicéntricas, dependiendo de la localización del punto de rotura en cada cromosoma acrocéntrico.

Aunque se han detectado translocaciones robertsonianas de todas las combinaciones de cromosomas acrocéntricos, hay dos que son relativamente frecuentes: 13q14q y 14q21q.

La 13q14q se encuentra en alrededor de una de cada 1.300 personas, y por tanto es, con mucha diferencia, el reordenamiento cromosómico más común en nuestra especie. Se han descrito casos infrecuentes de homocigotos para la translocación robertsoniana 13q14q; estos individuos con fenotipo normal sólo presentan 44 cromosomas y carecen de los cromosomas 13 o 14 normales, que han sido sustituidos por dos copias de la translocación.

A pesar de que un portador de una translocación robertsoniana sea fenotípicamente normal, existe el riesgo de que produzca gametos desequilibrados y, por tanto, de que tenga descendencia anormal. El riesgo de que la descendencia esté afectada varía en función de la translocación robertsoniana concreta y del sexo del progenitor portador; en general, las mujeres portadoras muestran un riesgo mayor de transmitir la translocación a su descendencia. La situación clínica más significativa en este tipo de translocaciones se da en los portadores de una translocación robertsoniana que implique al cromosoma 21, ya que tienen riesgo de tener un hijo con síndrome de Down por translocación (se expone con mayor detalle en el cap. 6).

Inserciones. Una inserción es un tipo de translocación no recíproca que ocurre cuando un segmento desprendido de un cromosoma se inserta en otro cromosoma en su orientación usual o invertido (v. fig. 5-8F). Las inversiones son relativamente raras porque requieren tres roturas cromosómicas. La segregación anormal en un portador de una inserción puede producir descendencia con duplicación o deleción del segmento insertado, así como descendencia normal y portadores equilibrados. El riesgo promedio de tener un hijo anormal es bastante elevado, hasta del 50%, y está indicado el diagnóstico prenatal.

Mosaicismo

Cuando una persona tiene una anomalía cromosómica, ésta suele estar presente en todas sus células. Sin embargo, a veces se hallan en un mismo individuo dos o más complementos cromosómicos diferentes, y esta situación se denomina **mosaicismo**. El mosaicismo puede ser numérico (el tipo más común) o estructural. El mosaicismo se detecta característicamente mediante cariotipado convencional, pero también se puede sospechar según los resultados del análisis FISH en interfase y según los datos ofrecidos por la CGH sobre matrices.

Una causa frecuente de mosaicismo es la no disyunción en una división mitótica poscigótica temprana. Por ejemplo, un cigoto con un cromosoma 21 adicional puede perder este cromosoma extra en una división mitótica y continuar desarrollándose como un mosaico 46/47, +21. Con frecuencia es difícil evaluar la importancia del hallazgo de un mosaicismo, en especial si se identifica prenatalmente. Los efectos del mosaicismo sobre el desarrollo prenatal varían dependiendo del momento de la no disyunción, de la naturaleza de la anomalía cromosómica, de las proporciones de los diferentes complementos cromosómicos y de los tejidos afectados. Un problema adicional es que las proporciones de los diferentes complementos cromosómicos que se analizan (p. ej., amniocitos o linfocitos en cultivo) pueden no reflejar las proporciones presentes en otros tejidos o en el embrión durante sus etapas tempranas de desarrollo. En los estudios de laboratorio, los citogenetistas intentan diferenciar entre el mosaicismo verdadero, presente en el individuo, y el **seudomosaicismo**, que probablemente surge en cultivos celulares después de que las células han sido obtenidas del individuo. Distinguir entre ambos no es siempre fácil ni seguro. El mosaicismo se observa con relativa frecuencia en estudios citogenéticos de cultivos de biopsia coriónica y puede originar dificultades de interpretación en el diagnóstico prenatal (v. cap. 15).

Los estudios clínicos de los efectos fenotípicos del mosaicismo tienen dos inconvenientes. En primer lugar, es poco frecuente que la gente se haga un cariotipo sin ninguna indicación clínica, es decir, las personas clínicamente normales con mosaicismo no suelen ser detectadas; en segundo lugar, existen pocos estudios de seguimiento de mosaicismos diagnosticados de manera prenatal en fetos. No obstante, se suele aceptar la idea de que los individuos con un mosaico para una trisomía, como el mosaico de síndrome de Down o el de síndrome de Turner, están menos afectados que los individuos sin un mosaico.

Incidencia de las anomalías cromosómicas

En varios estudios poblacionales se ha determinado la incidencia de diferentes tipos de alteraciones cromosómicas (tablas 5-3 y 5-4). Los trastornos numéricos más frecuentes son tres trisomías autosómicas (las trisomías de los cromosomas 21, 18 y 13) y cuatro tipos de aneuploidías de los cromosomas sexuales: el síndrome de Turner (generalmente 45,X), el síndrome de Klinefelter (47,XXY), 47,XYY y 47,XXX (v. cap. 6). La triploidía y la tetraploidía se observan en un reducido porcentaje de casos, sobre todo en abortos espontáneos. La clasificación y la incidencia de los defectos cromosómicos medida en estos estudios poblacionales se puede utilizar para resumir la evolución de 10.000 embriones, tal como se muestra en la tabla 5-5.

Nacidos vivos

La incidencia global de anomalías cromosómicas en nacidos vivos se estima en alrededor de 1 en 160 (0,7%). Los hallazgos se muestran en la tabla 5-3 clasificados según el tipo de anomalía de los autosomas y de los cromosomas sexuales, y según el tipo de reordenamiento estructural equilibrado o desequilibrado. La mayoría de las anomalías autosómicas pueden diagnosticarse en el momento del nacimiento, pero la mayor parte de las de los cromosomas sexuales, a excepción del síndrome de Turner, no se reconocen clínicamente hasta la pubertad (v. cap. 6). Los reordenamientos equilibrados no se diagnostican clínicamente a no ser que un portador tenga un hijo con un complemento cromosómico desequilibrado y se estudie a la familia; los reordenamientos desequilibrados sí suelen llamar la atención desde el punto de vista clínico debido a que habitualmente cursan con rasgos dismórficos y retraso mental y físico en los individuos con anomalías cromosómicas.

Abortos espontáneos

La frecuencia global de anomalías cromosómicas en abortos espontáneos es al menos del 40-50% y los tipos difieren en varios sentidos de los que se observan en los nacidos vivos

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 5-3

Incidencia de alteraciones cromosómicas en estudios realizados sobre recién nacidos

Tipo de alteración	Número	Incidencia aproximada
ANEUPLOIDÍA DE LOS CROMOSOMAS SEXUALES		
Sexo masculino (43.612 recién nacidos)		
47,XXY	45	1/1.000
47,XYY	45	1/1.000
Otras formas de aneuploidía X o Y	32	1/1.350
Total	**122**	**1/360 nacidos vivos de sexo masculino**
Sexo femenino (24.547 recién nacidos)		
45,X	6	1/4.000
47,XXX	27	1/900
Otras formas de aneuploidía X	9	1/2.700
Total	**42**	**1/580 nacidos vivos de de sexo femenino**
ANEUPLOIDÍA DE LOS AUTOSOMAS (68.159 RECIÉN NACIDOS)		
Trisomía 21	82	1/830
Trisomía 18	9	1/7.500
Trisomía 13	3	1/22.700
Otras formas de aneuploidía	2	1/34.000
Total	**96**	**1/700 nacidos vivos**
ALTERACIONES ESTRUCTURALES (68.159 RECIÉN NACIDOS)		
Reordenamientos equilibrados		
Robertsonianos	62	1/1,100
Otros	77	1/885
Reordenamientos desequilibrados		
Robertsonianos	5	1/13.600
Otros	38	1/1.800
Total	**182**	**1/375 nacidos vivos**
Todas las alteraciones cromosómicas	**442**	**1/154 nacidos vivos**

Datos tomados de Hsu LYF: Prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities through amniocentesis. En: Milunsky A (ed.): Genetic Disorders and the Fetus, 4.ª ed. Baltimore, Johns Hopkins University Press, 1998, págs. 179-248.

(v. tabla 5-4). La anomalía más frecuente en los abortos es el síndrome de Turner (45,X), que supone casi el 20% de los abortos espontáneos cromosómicamente anormales y menos del 1% de los nacidos vivos con anomalías cromosómicas. El resto de anomalías de los cromosomas sexuales, que son bastante frecuentes en nacidos vivos, son raras en los abortos. Otra diferencia es la distribución de los tipos de trisomías. Por ejemplo, la trisomía 16 supone alrededor de una tercera parte de las trisomías en abortos y no se observa en absoluto en nacidos vivos.

Dado que son conocidas la tasa global de aborto espontáneo (alrededor del 15%) y la incidencia global de defectos cromosómicos específicos tanto en abortos espontáneos como en nacidos vivos, podemos estimar la proporción de todos los embarazos clínicamente reconocidos con un determinado cariotipo que se pierden en abortos espontáneos (v. tabla 5-5).

EFECTOS ORIGINADOS A PARTIR DE LOS PROGENITORES

Impronta genómica

Con respecto a algunos trastornos, la expresión del fenotipo de la enfermedad depende de si el alelo mutante o el cromosoma anómalo ha sido heredado del padre o de la madre. Las diferencias en la expresión génica entre los alelos heredados de la madre y los heredados del padre son el resultado de la **impronta genómica**. La impronta genómica es un proceso normal originado por los cambios de la cromatina que tienen lugar en las células germinales de uno de los progenitores, pero no en las del otro, en localizaciones características del genoma. Estas alteraciones incluyen la modificación covalente del DNA a través de la metilación de la citosina para la formación de **5-metilcitosina**, o la modificación o sustitución de tipos específicos de histonas en la cromatina (v. **código de histonas**, en el cap. 2), lo que puede influir en la expresión génica de una región cromosómica. Un aspecto notable es que la impronta genómica influye en la expresión de un gen, pero no en su secuencia primaria de DNA. Supone una forma reversible de inactivación génica, pero no una mutación, por lo que constituye un ejemplo de lo que se ha denominado efecto *epi*genético. La **epigenética** es un área de importancia creciente en la genética humana y médica, con una influencia significativa en la expresión génica y el fenotipo, tanto en los individuos normales como en las personas que sufren diversos trastornos, incluyendo las alteraciones citogenéticas (tal como se expone en éste y en el cap. 6), las anomalías hereditarias monogénicas (v. cap. 7) y el cáncer (v. cap. 16).

La impronta genómica tiene lugar durante la gametogénesis, antes de la fecundación, y marca ciertos genes como procedentes de la madre o del padre. Tras la fecundación, la impronta genómica controla la expresión génica en la región que presenta la impronta, en todos o en algunos de los tejidos somáticos del embrión. La impronta persiste tras el nacimiento y hasta la vida adulta, a través de cientos de divisiones celulares, de manera que sólo se expresa la copia materna o paterna del gen. No obstante, la impronta genó-

Tabla 5-4

Frecuencia de alteraciones cromosómicas en abortos espontáneos con cariotipos anómalos

Tipo	Proporción aproximada de cariotipos anómalos
Aneuploidía	
Trisomía en los autosomas	0,52
Monosomía en los autosomas	<0,01
45,X	0,19
Triploidía	0,16
Tetraploidía	0,06
Otros	0,07

Basada en un análisis de 8.841 abortos espontáneos no seleccionados, según los datos resumidos por Hsu LYF: Prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities through amniocentesis. En: Milunsky A (ed.): Genetic Disorders and the Fetus, 4.ª ed. Baltimore, Johns Hopkins University Press, 1998, págs. 179-248.

Tabla 5-5

Evolución de 10.000 embarazos*

Evolución	Embarazos	Abortos espontáneos (%)	Nacidos vivos
Total	10.000	1.500 (15)	8.500
Cromosomas normales	9.200	750 (8)	8.450
Cromosomas anómalos	800	750 (94)	50
Triploidía o tetraploidía	170	170 (100)	0
45,X	140	139 (99)	1
Trisomía 16	112	112 (100)	0
Trisomía 18	20	19 (95)	1
Trisomía 21	45	35 (78)	10
Otras trisomías	209	208 (99.5)	1
47,XXY, 47,XXX, 47,XYY	19	4 (21)	15
Reordenamientos desequilibrados	27	23 (85)	4
Reordenamientos equilibrados	19	3 (16)	16
Otros	39	37 (95)	2

*Estas estimaciones están fundamentadas en las frecuencias de las alteraciones cromosómicas observadas en abortos espontáneos y en nacidos vivos. Es probable que las frecuencias de las alteraciones cromosómicas en todos los fetos sean mucho mayores que éstas, dado que un número importante de mujeres presentan un aborto espontáneo antes de que se reconozcan clínicamente las alteraciones.

mica debe ser reversible: un alelo de origen paterno heredado por un individuo de sexo femenino debe ser convertido en su línea de células germinales, de manera que este individuo pueda trasmitirlo en forma de impronta materna a su descendencia. De la misma manera, un alelo con impronta materna que es heredado por un individuo de sexo masculino debe ser convertido en su línea de células germinales de manera que pueda trasmitirlo a su descendencia en forma de un alelo con impronta materna (fig. 5-13). El control de este proceso de conversión parece ser responsabilidad de elementos presentes en el DNA denominados **centros de impronta**, localizados en el interior de las regiones de impronta en todo el genoma; a pesar de que su mecanismo de acción preciso es desconocido, estos centros deben de iniciar la modificación epigenética en la cromatina, con propagación ulterior de la misma a lo largo del cromosoma sobre la región de la impronta.

El efecto de la impronta genómica sobre los patrones de herencia en los árboles genealógicos se expone en el capítulo 7. En este capítulo vamos a considerar la relevancia de la impronta genómica respecto a la citogenética clínica, dado que muchos de los efectos de impronta genómica se detectan debido a las alteraciones cromosómicas. La evidencia de la impronta genómica se ha obtenido en diversos cromosomas o regiones cromosómicas del todo el genoma, a través de la comparación de fenotipos de individuos portadores de la misma alteración citogenética con afectación del homólogo materno o paterno. A pesar de que las estimaciones son variables, es probable que existan al menos una docena (quizá hasta un centenar) de genes imprintados en el genoma humano (fig. 5-14). Algunas regiones contienen un único gen imprintado; hay otras regiones de grupos de genes imprintados que abarcan en algunos casos mucho más de 1 Mb en un cromosoma.

La característica clave de los genes imprintados, que les diferencia de otros loci autosómicos es el hecho de que en el tejido relevante sólo se expresa un alelo, el materno o el paterno. Por el contrario, los loci sin impronta (es decir, la inmensa mayoría de los loci del genoma) se expresan a partir de los alelos materno y paterno en cada célula.

Síndromes de Prader-Willi y Angelman

Quizá, los ejemplos mejor estudiados de la función que desempeña la impronta genómica en la enfermedad humana sean los **síndromes de Prader-Willi** (Caso 33) **y de Angelman**. El síndrome de Prader-Willi es un trastorno dismórfico relativamente frecuente caracterizado por obesidad, consumo excesivo e indiscriminado de alimentos, manos y pies pequeños, estatura corta, hipogonadismo y retraso mental (fig. 5-15). En aproximadamente el 70% de los casos de síndrome de Prader-Willi se observa una deleción citogenética (fig. 5-I; *v. láminas en color*) que afecta a la parte proximal del brazo largo del cromosoma 15 (15q11-q13) y que solamente se observa el cromosoma 15 heredado del padre del paciente (tabla 5-6). Así, los genomas de estos pacientes presentan en 15q11-q13 una información genética que únicamente procede de su madre. Por el contrario, en aproximadamente el 70% de los pacientes que sufren el infrecuente síndrome de Angelman, caracterizado por aspecto facial peculiar, baja estatura, retraso mental grave, espasticidad y convulsiones (fig. 5-16), se observa la deleción de aproximadamente la misma región cromosómica, pero ahora en el cromosoma 15 heredado de la madre. Así, los pacientes con síndrome de Angelman muestran información genética en 15q11-q13 que procede únicamente de sus progenitores del sexo masculino. Esta circunstancia poco habitual demuestra de manera muy evidente que el origen paterno o materno del material genético (en este caso, del cromosoma 15) puede influir profundamente en la expresión clínica de un defecto.

Aproximadamente, el 30% de los pacientes con síndrome de Prader-Willi no presenta deleciones detectables por medios citogenéticos; en vez de ello, muestran dos cromosomas 15 citogenéticamente normales, heredados ambos a partir de la madre (v. tabla 5-6). Esta situación ilustra la **disomía uniparental**, definida como la presencia de una línea celular disómica que contiene dos cromosomas (o porciones del cromosoma) heredados únicamente de uno de los progenitores. Si en la duplicación está presente el cromosoma idéntico, la situación se denomina **isodisomía**; si están

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

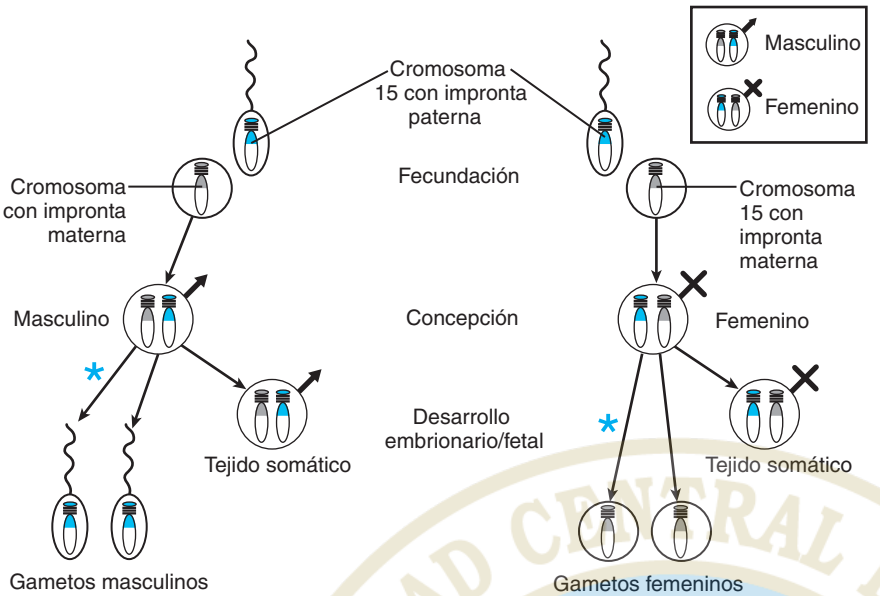


Figura 5-13 ■ Esquemas de la conversión de la impronta materna y paterna durante la evolución a través de las líneas germinales para la formación de gametos masculinos o femeninos. La desaparición de la impronta uniparental en un cromosoma y la conversión a la impronta del otro cromosoma sexual aparecen marcadas con un asterisco.

presentes los dos homólogos procedentes de uno de los progenitores, la situación se denomina **heterodisomía**. Aproximadamente, el 3-5% de los pacientes con síndrome de Angelman muestra disomía uniparental, en este caso con dos cromosomas 15 intactos de origen paterno (v. tabla 5-6). Estos pacientes representan una confirmación adicional de que los síndromes de Prader-Willi y Angelman se deben a la pérdida de la contribución paterna y materna, respectivamente, de genes en 15q11-q13.

Además de la deleción cromosómica y de la disomía uniparental, algunos pocos pacientes con síndromes de Prader-Willi y de Angelman parecen presentar un defecto en el centro de impronta en sí mismo (v. tabla 5-6). A consecuencia de ello, no se produce el cambio de la impronta femenina a la masculina durante la espermatogénesis o de la impronta masculina a la femenina durante la ovogénesis (v. fig. 5-13). La fecundación por un espermatozoide portador de una impronta femenina anormal que persiste hace que el hijo presente síndrome de Prader-Willi; la fecundación de un óvulo portador de una impronta masculina anormal persistente hace que el hijo sufra síndrome de Angelman.

Finalmente, se ha observado que las mutaciones en la copia materna de un gen único (el gen de la ligasa de la proteína ubiquitina E6-AP) causa el síndrome de Angelman (v. tabla 5-6). El gen de la ligasa de la proteína ubiquitina E6-AP se localiza en 15q11-q13 y muestra de forma normal impronta genómica (expresada únicamente en el alelo materno) en el sistema nervioso central. Es probable que las deleciones maternas 15q11-q13 grandes y la disomía uniparental del cromosoma 15 materno causen el síndrome de Angelman debido a que dan lugar a la pérdida de la copia materna de este gen imprintado cuya función es crítica. En lo que se refiere al síndrome de Prader-Willi, todavía no se han detectado mutaciones en un único gen imprintado.

Otros trastornos debidos a la disomía uniparental de las regiones con impronta genómica

La disomía uniparental se ha observado en la mayor parte de los cromosomas del cariotipo, aunque sólo se han detectado alteraciones clínicas respecto a algunos de ellos, lo que presumiblemente refleja la localización de uno o más genes con impronta. La disomía uniparental en una porción del cromosoma 11 (11p15) está implicada en el síndrome de **Beckwith-Wiedemann** (Caso 4). Los niños afectados tienen un tamaño corporal muy grande en el momento de nacer, con una lengua también muy grande y a menudo una importante protrusión del ombligo. La hipoglucemia grave es una complicación potencialmente mortal, así como la aparición de tumores malignos en riñones, glándulas suprarrenales e hígado. Este trastorno se debe a un exceso de genes aportados por el padre, a una pérdida de los genes aportados por la madre, o a ambas posibilidades, en el cromosoma 11p15, incluyendo el gen del factor de crecimiento de tipo insulina 2. Por otra parte, se han descrito algunos pocos casos de pacientes con **fibrosis quística** y baja estatura que presentan dos copias idénticas de la mayor parte o la totalidad de su cromosoma 7 materno. En ambos casos, la madre era portadora del gen de la fibrosis quística y, debido a que el hijo recibió dos copias maternas del gen mutante de la fibrosis quística (sin una copia paterna del gen normal de la fibrosis quística), manifestó finalmente la enfermedad. El retraso del crecimiento no se ha podido explicar, pero podría estar relacionado con la pérdida de genes (aún no identificados) con impronta paterna en el cromosoma 7.

A pesar de que se desconoce la frecuencia de la disomía uniparental, podría ofrecer una explicación a diversas enfermedades cuando la región imprintada está presente en las dos copias procedentes de uno de los progenitores (v. fig. 5-14). Por tanto, los clínicos y los asesores genéticos deben tener en cuenta el fenómeno de la impronta genómica como una posible causa de los trastornos génicos, especialmente en los casos de enfermedades autosómicas recesivas en pacientes en los que sólo uno de sus progenitores es un portador documentado, o bien en los casos de enfermedades ligadas al cromosoma X transmitidas del padre al hijo o expresadas en forma homocigota por las hijas.

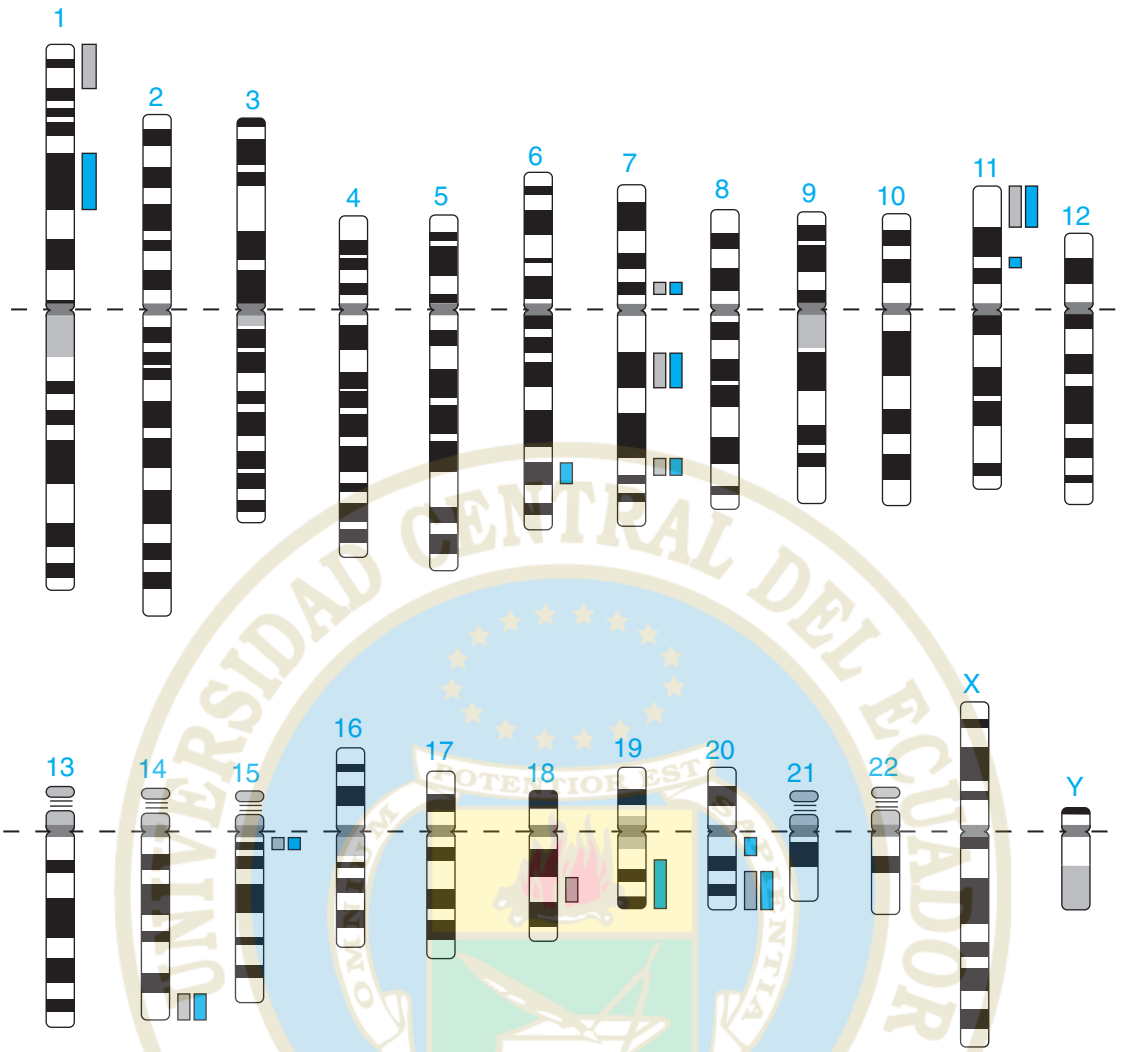


Figura 5-14 ■ Mapa de las regiones con impronta en el genoma humano. Las regiones cromosómicas que contienen uno o más genes expresados únicamente por la copia heredada de la madre aparecen indicadas en gris; las regiones que contienen uno o más genes expresados únicamente a partir de la copia heredada del padre están indicadas en azul. Algunas regiones contienen grupos de genes con impronta, varios de los cuales corresponden a una impronta materna (es decir, son expresados únicamente por el alelo paterno) mientras que otros muestran una impronta paterna (es decir, solamente son expresados por el alelo materno). (Basada en Morison IA, Ramsay JP, Spencer HG: A census of mammalian imprinting. Trends Genet 21:457-465, 2005.)

Citogenética de las molas hidatidiformes y de los teratomas ováricos

En ocasiones, en una gestación anómala, la placenta se convierte en una masa de tejido parecida a un racimo de uvas, denominada quiste hidatidiforme. Se debe a un crecimiento anormal de las vellosidades coriónicas, en las que prolifera el epitelio y el estroma sufre cavitación quística. Esta anomalía se denomina **mola**. Una mola puede ser completa, sin feto ni placenta, o parcial, con restos de placenta y a veces un pequeño feto atrófico.

La mayoría de **molas completas** son diploides, con un cariotipo 46,XX. Los cromosomas son todos de origen paterno y, con raras excepciones, todos los marcadores genéticos son homocigotos. Estas molas se originan cuando un espermatozoide 23,X fecunda un óvulo sin núcleo y después se duplican los cromosomas. Se cree que la falta de contribución materna es la responsable del desarrollo anormal, con hiperplasia del trofoblasto y tejido fetal ausente o muy desorganizado. Alrededor de la mitad de los casos de coriocarcinoma (un cáncer de tejido fetal sin aportación materna) se desarrolla a partir de molas hidatidiformes. El trastorno genético recíproco es aparente en los **teratomas ováricos**, tumores benignos que surgen de células 46,XX que sólo contienen cromosomas maternos. Por tanto, el desarrollo fetal normal requiere aportación génica tanto materna como paterna. Parece que el genoma paterno es especialmente importante para el desarrollo de las estructuras extraembrionarias, mientras que el genoma materno lo es para el desarrollo del feto.

A diferencia de lo que ocurre con las molas completas, las **molas parciales** son triploides. En alrededor de dos terceras partes de los casos, el complemento cromosómico extra es de origen paterno. Tanto en los casos de origen materno como en los de origen paterno, el desarrollo fetal es muy anormal,

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

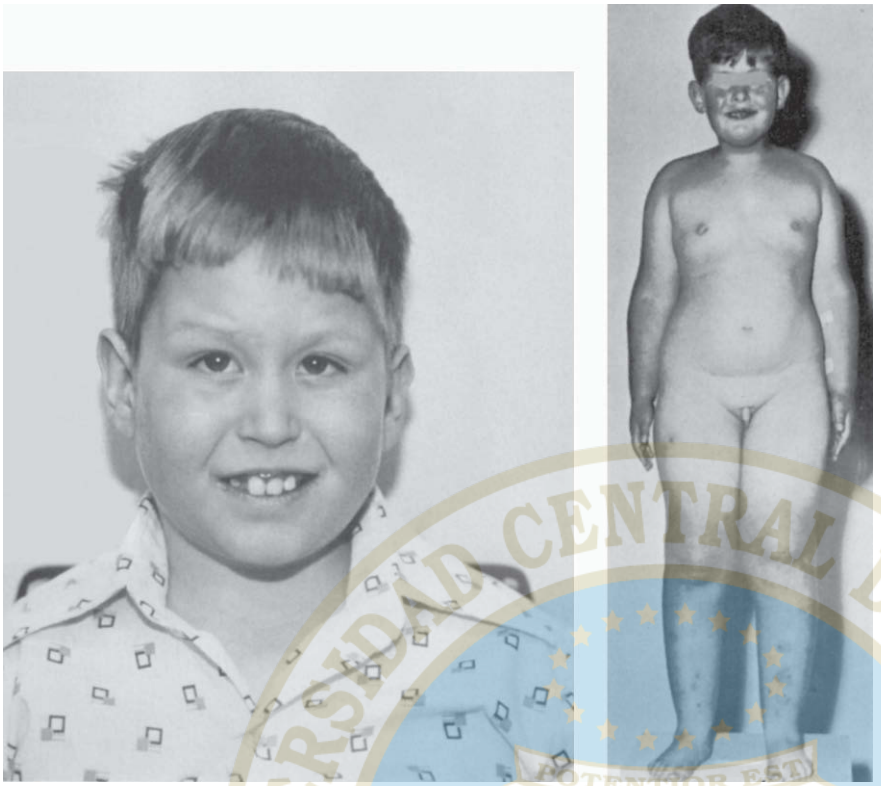


Figura 5-15 ■ Síndrome de Prader-Willi. *Izquierda:* Cara típica en un niño de 9 años de edad con el síndrome. (Tomada de Pettigrew AL, Gollin SM, Greenberg F, et al: Duplication of proximal 15q as a cause of Prader-Willi syndrome. Am J Med Genet 28:791-802, 1987. Copyright © 1990, Wiley-Liss, Inc. Reproducida con permiso de John Wiley and Sons, Inc.) *Derecha:* Obesidad, hipogonadismo y manos y pies pequeños en un niño de 9,5 años de edad con síndrome de Prader-Willi, que también presentaba estatura corta y retraso del desarrollo. (Tomada de Jones KL: Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation, 4ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 1988, pág. 173.)



Figura 5-16 ■ Síndrome de Angelman en una niña de 4 años. Se pueden observar la bipedestación de base amplia y la posición de los brazos. La imagen se puede comparar con el fenotipo del síndrome de Prader-Willi que se muestra en la figura 5-15. La exposición de los detalles en el texto. (Fotografías cortesía de Jan M. Friedman. Tomadas de Magenis RE, Toth-Fejel S, Allen LJ, et al: Comparison of the 15q deletions in Prader-Willi and Angelman syndromes: specific regions, extent of deletions, parental origin, and clinical consequences. Am J Med Genet 35:333-349, 1990. Copyright © 1990, Wiley-Liss, Inc. Reproducida con permiso de John Wiley and Sons, Inc.)

Tabla 5-6

Mecanismos moleculares responsables de los síndromes de Prader-Willi y de Angelman

	Síndrome Prader-Willi	Síndrome de Angelman
Deleción 15q11-q13	~70% (paterno)	~70% (materna)
Disomía uniparental	~30% (materno)	~5% (paterna)
Mutación puntual	No se ha detectado ninguna	E6-AP ligasa de ubiquitina (10% del total pero sólo se observa en casos familiares)
Mutación del centro de *imprinting*	5%	5%
Desconocido	<1%	10-15%

Datos de Nicholls RD, Knepper JL: Genome organization, function and imprinting in Prader-Willi and Angelman syndromes. Annu Rev Genomics Hum Genet 2:153-175, 2001; y Horsthemke B, Buiting K: Imprinting defects on human chromosome 15. Cytogenet Genome Res 113:292-299, 2006.

pero los defectos son diferentes. Un complemento paterno extra produce abundante trofoblasto y un escaso desarrollo embrionario, mientras que si el complemento extra es materno se produce un grave retraso del crecimiento embrionario con una pequeña placenta fibrótica. Esta especificidad de efectos es otro ejemplo de impronta genómica.

Mosaicismo confinado a la placenta

Existe un tipo específico de mosaicismo cromosómico que aparece cuando el cariotipo de la placenta es un mosaico para una anomalía, en general una trisomía, que no aparece en el feto. Por ejemplo, la placenta puede ser 46,XX/47,XX, +15, mientras que el feto es 46,XX. Esta situación, denominada **mosaicismo confinado a la placenta**, puede ocasionar un feto o un nacido vivo fenotípicamente anormal a pesar de que su cariotipo sea euploide. En ocasiones, las dos copias del cromosoma que aporta la anomalía (p. ej., el cromosoma 15) en el feto son del mismo progenitor. La interpretación de este fenómeno es que una concepción trisómica no viable puede ser «rescatada» por pérdida de una de las copias del cromosoma implicado en la trisomía. Por azar, el cromosoma perdido puede ser la única copia aportada por el otro progenitor, lo que produce una **disomía uniparental** en las células restantes.

La existencia de mosaicismo confinado a la placenta constituye un frecuente dilema diagnóstico en los laboratorios de citogenética prenatal (v. cap. 15).

ESTUDIO DE LOS CROMOSOMAS EN LA MEIOSIS HUMANA

Existen dos métodos generales para estudiar la constitución cromosómica de los espermatozoides y los óvulos. En el primero se analizan las meiosis anormales de forma retrospectiva utilizando polimorfismos de DNA (v. cap. 9) o heteromorfismos citogenéticos para estudiar el origen parental de los fetos o los nacidos vivos aneuploides. En estudios detallados de más de 1.000 concepciones se ha demostrado una contribución diferente de la no disyunción materna y paterna a diferentes anomalías citogenéticas; por ejemplo, la no disyunción materna es responsable de más del 90% de los casos de trisomía 21 y de la totalidad de los de trisomía 16, pero sólo de la mitad de los casos de síndrome de Klinefelter (47,XXY) y del 20-30% de los de síndrome de Turner (45,X).

Un segundo método analiza de forma directa células germinales humanas. Utilizando FISH con sondas de cromosomas específicos se puede examinar con rapidez un gran número de espermatozoides para saber si son aneuploides para determinados cromosomas (fig. 5-D, *v. láminas en color*). En varios estudios detallados se ha observado que las tasas de disomía en los espermatozoides oscilan entre uno en 1.000 y uno en 2.000, con cierta variación entre los distintos cromosomas. La no disyunción de los cromosomas sexuales parece ser varias veces más frecuente que la no disyunción de los autosomas.

En algunos estudios se ha sugerido que la frecuencia de espermatozoides cromosómicamente anormales es más elevada en los hombres con infertilidad. Ésta es una línea de investigación importante debido al incremento de la utilización de la inyección intracitoplasmática de espermatozoide (ICSI, *intracytoplasmic sperm injection*) en la fecundación *in vitro* (FIV). En muchos centros de FIV, la ICSI es el procedimiento de elección en casos de infertilidad masculina. Existen algunos estudios que sugieren un incremento de anomalías cromosómicas (en particular de los cromosomas sexuales), así como de defectos de impronta genómica, en las gestaciones por ICSI.

También puede utilizarse la FISH en espermatozoides para evaluar la proporción de éstos que son normales, equilibrados y desequilibrados en hombres portadores de translocaciones recíprocas o de inversiones. Los resultados de estos estudios pueden ser útiles para el consejo genético, aunque la extrapolación de los hallazgos en espermatozoides a fetos y nacidos vivos debe realizarse con precaución. Por ejemplo, la mitad de los espermatozoides en portadores de translocaciones recíprocas tiene un cariotipo desequilibrado, lo que contrasta con la observación en hijos nacidos vivos de hombres portadores de translocación, muy pocos de los cuales presentan desequilibrios cromosómicos.

La visualización directa de los cromosomas durante la ovogénesis es más difícil que durante la espermatogénesis. No obstante, los avances de la tecnología de la FIV permiten obtener ovocitos en el momento de la ovulación; después, estos ovocitos maduran *in vitro* y son evaluados mediante FISH (fig. 5-J; *v. láminas en color*), SKY o CHG sobre matrices durante la meiosis. Estos estudios están aportando conocimientos sobre la no disyunción en la ovogénesis y sobre los mecanismos de la no disyunción materna, así como de la relación entre la edad materna avanzada, la frecuencia y la localización de los eventos de recombinación y el incremento en la incidencia de aneuploidía.

TRASTORNOS MENDELIANOS CON EFECTOS CITOGENÉTICOS

Además del relativamente frecuente síndrome del cromosoma X frágil (v. cap. 7), existen algunos otros síndromes monogénicos raros con una anomalía citogenética característica. En conjunto, estos trastornos autosómicos recesivos se denominan **síndromes de inestabilidad cromosómica**. En estos casos, un estudio cromosómico detallado supone un elemento diagnóstico importante. La naturaleza del defecto cromosómico y, presumiblemente, el defecto molecular subyacente en la replicación o la reparación del cromosoma, es diferente en cada uno de estos trastornos. Por ejemplo, el síndrome de Bloom es causado por un defecto en una DNA helicasa que ocasiona un importante incremento de la recombinación somática e **intercambio de cromátidas hermanas** (fig. 5-17). El síndrome ICF (caracterizado por *i*nmunodeficiencia, inestabilidad *c*entromérica y anomalías *f*aciales) está causado por una deficiencia de una metiltransferasa necesaria para establecer y mantener los patrones normales de metilación del DNA (en los residuos 5-metilcitosina) en el genoma. Los cromosomas de los pacientes con síndrome ICF muestran una asociación anómala característica con la heterocromatina pericentromérica de los cromosomas 1, 9 y 16.

Varios de los síndromes con roturas cromosómicas se asocian con un riesgo elevado de transformación maligna. El

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

análisis de la correlación entre la pérdida de habilidad para replicar o reparar el DNA y el incremento del riesgo de cáncer puede proporcionar claves de la relación entre la mutagénesis y la carcinogénesis (v. cap. 16).

ANÁLISIS CITOGENÉTICO EN EL CÁNCER

Un importante campo en la investigación del cáncer es el de la descripción de los cambios citogenéticos que se producen en determinadas formas de cáncer, y la relación entre los puntos de rotura de los reordenamientos estructurales y los oncogenes. Los cambios citogenéticos de las células cancerosas son numerosos y diversos. Muchos se observan repetidamente en el mismo tipo de tumor. Se han identificado varios cientos de cambios cromosómicos no aleatorios en todos los cromosomas, excepto en el Y, en varias neoplasias. La asociación del análisis citogenético con el tipo de tumor y con la efectividad de la terapia es ya una parte importante del tratamiento de los pacientes con cáncer. En el capítulo 16 se abordan los tipos de cambios cromosómicos observados en el cáncer, así como el papel de las anomalías cromosómicas en la etiología y en la progresión de las diferentes neoplasias. La detección de estas anomalías en los laboratorios de citogenética clínica mediante FISH, SKY (fig. 5-C; *v. láminas en color*) y CGH sobre micromatrices puede tener un gran valor diagnóstico y pronóstico para los oncólogos.

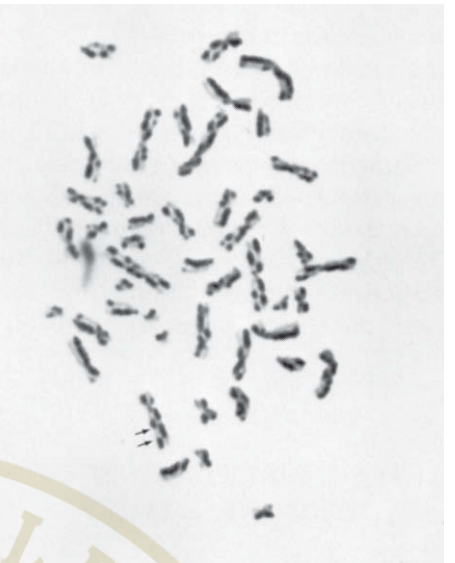


Figura 5-17 ■ Elevada frecuencia de intercambio de cromátidas hermanas característica de los cromosomas de un paciente con síndrome de Bloom. Las flechas indican dos intercambios. (Microfotografía cortesía de Chin Ho, Cytogenetics Laboratory, The Hospital for Sick Children, Toronto.)

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Epstein CJ: The Consequences of Chromosome Imbalance: Principles, Mechanisms, and Models. Nueva York, Cambridge University Press, 1986.

Gardner RJM, Sutherland GR: Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling, 3.ª ed. Oxford, Inglaterra, Oxford University Press, 2004.

Hsu LYF: Prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities through amniocentesis. En: Milunsky A (ed): Genetic Disorders and the Fetus, 4.ª ed. Baltimore, Johns Hopkins University Press, 1998, págs. 179-248.

Miller OJ, Therman E: Human Chromosomes, 4.ª ed. Nueva York, Springer-Verlag, 2001.

Shaffer LG, Tommerup N (eds): ISCN 2005: An International System for Human Cytogenetic Nomenclature. Basilea, Karger, 2005.

Speicher MR, Carter NP: The new cytogenetics: blurring the boundaries with molecular biology. Nat Rev Genet 6:782-792, 2005.

Trask B: Human cytogenetics: 46 chromosomes, 46 years and counting. Nat Rev Genet 3:769-778, 2002.

BIBLIOGRAFÍA ESPECÍFICA

Allderdice PW, Browne N, Murphy DP: Chromosome 3 duplication q21-qter, deletion p25-pter syndrome in children of carriers of a pericentric inversion inv(3)(p25q21). Am J Hum Genet 27:699-718, 1975.

BAC Resource Consortium: Integration of cytogenetic landmarks into the draft sequence of the human genome. Nature 409:953-958, 2001.

Callinan PA, Feinberg AP: The emerging science of epigenomics. Hum Mol Genet 15:R95-R101, 2006.

de Vries BB, Pfundt R, Leisink M, et al: Diagnostic genome profiling in mental retardation. Am J Hum Genet 77:606-616, 2005.

Feuk L, Marshall CR, Wintle RF, Scherer SW: Structural variants: changing the landscape of chromosomes and design of disease studies. Hum Mol Genet 15:R57-R66, 2006.

Hassold T, Hunt P: To err (meiotically) is human: the genesis of human aneuploidy. Nat Rev Genet 2:280-291, 2001.

Jacobs PA, Browne C, Gregson N, et al: Estimates of the frequency of chromosome abnormalities detectable in unselected newborns using moderate levels of banding. J Med Genet 29:103-108, 1992.

Jiang YH, Bressler J, Beaudet AL: Epigenetics and human disease. Annu Rev Genomics Hum Genet 5:479-510, 2004.

Linardopoulou EV, Williams EM, Fan Y, et al: Human subtelomeres are hot spots of interchromosomal recombination and segmental duplication. Nature 437:94-100, 2005.

Morison IA, Ramsay JP, Spencer HG: A census of mammalian imprinting. Trends Genet 21:457-465, 2005.

Pellestor F, Andreo B, Anahory T, Hamamah S: The occurrence of aneuploidy in human: lessons from the cytogenetic studies of human oocytes. Eur J Med Genet 49:103-116, 2006.

Redon R, Ishikawa S, Fitch KR, et al: Global variation in copy number in the human genome. Nature 444:444–454, 2006.

Reid T: Cytogenetics—in color and digitized. N Engl J Med 350: 1597-1600, 2004.

Sharp AJ, Locke DP, McGrath SD, et al: Segmental duplications and copy-number variation in the human genome. Am J Hum Genet 77:78-88, 2005.

Shianna KV, Willard HF: Human genomics: in search of normality. Nature 444:428-429, 2006.

Slater HR, Bailey DK, Ren H, et al: High-resolution identification of chromosome abnormalities using oligonucleotide arrays containing 116,204 SNPs. Am J Hum Genet 77:709-726, 2005.

Warburton D: De novo balanced chromosome rearrangements and extra marker chromosomes identified at prenatal diagnosis: clinical significance and distribution of breakpoints. Am J Hum Genet 49:995-1013, 1991.

Warburton PE: Chromosomal dynamics of human neocentromere formation. Chromosome Res 12:617-626, 2004.

DIRECCIONES DE INTERNET

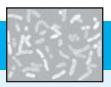
Chromosome Abnormality Database (CAD). *www.ukcad.org.uk/cocoon/ukcad* Colección de cariotipos anormales, constitucionales y adquiridos, registrados por los UK Regional Cytogenetics Centers.

Database of Chromosomal Imbalance and Phenotype in Humans using Ensembl Resources (DECIPHER). *www.sanger.ac.uk/PostGenomics/decipher/* Base de datos de variantes cromosómicas submicroscópicas con enlaces a fenotipos.

Developmental Genome Anatomy Project (DGAP). *www.bwhpathology.org/dgap/* Base de datos de reordenamientos cromosómicos equilibrados cruciales para el desarrollo.

Imprinted Gene Catalogue. *www.otago.ac.nz/IGC* Catálogo de genes improntados y efectos «progenitor de origen» en seres humanos y animales.

Mitelman Database of Chromosome Aberrations in Cancer. *cgap.nci.nih.gov/chromosomes/mitelman* Base de datos que correlaciona aberraciones cromosómicas a características tumorales.



PROBLEMAS

1. Se remite una muestra de sangre de un lactante dismórfico a un laboratorio de citogenética, que da un resultado del cariotipo del niño de 46,XY, del(18)(q12).
   a) ¿Cómo se interpreta este cariotipo?
   b) El laboratorio solicita muestras de sangre de los padres, que son clínicamente normales. ¿Por qué?
   c) El laboratorio señala que el cariotipo de la madre es 46,XX y el del padre 46,XY,t(7;18)(q35;q12). ¿Cómo se interpreta este último cariotipo? Dibuje la translocación del padre y de su hijo utilizando el dibujo de los cromosomas normales de la figura 5-1. Dibuje los cromosomas o las translocaciones cromosómicas implicados en el padre y su hijo. Dibuje también los cromosomas del padre en la meiosis. ¿Qué tipo de gametos puede producir?
   d) Con esta nueva información, ¿cómo interpreta ahora el cariotipo del lactante? ¿Qué regiones son monosómicas? ¿Cuáles son trisómicas? Con la información recogida en los capítulos 2 y 3, estime el número de genes presentes en las regiones monosómicas y en las trisómicas.

2. Un feto abortado espontáneamente presenta trisomía 18.
   a) ¿Qué proporción de fetos con trisomía 18 son abortados de forma espontánea?
   b) ¿Qué riesgo tienen los padres de tener un nacido vivo con trisomía 18 en un embarazo futuro?

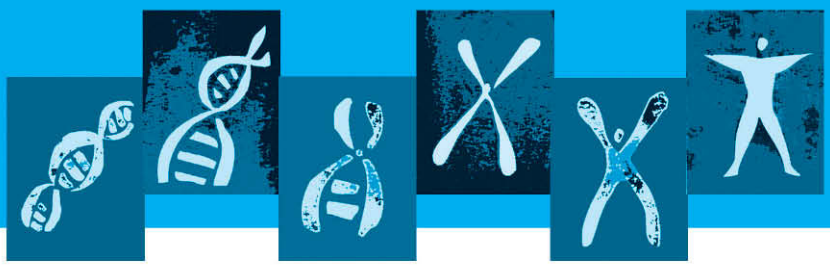
3. Una recién nacida con síndrome de Down tiene un cariotipo con dos líneas celulares: el 70% de sus células presenta un cariotipo 47,XX,+21 y el 30% son normales 46,XX. ¿Cuándo ocurrió la no disyunción? ¿Qué pronóstico tiene esta niña?

4. ¿Cuáles de las siguientes personas son o se espera que sean fenotípicamente normales?:
   a) Una mujer con 47 cromosomas, incluyendo un pequeño cromosoma supernumerario derivado de la región centromérica del cromosoma 15.
   b) Una mujer con cariotipo 47,XX,+13.
   c) Un hombre con una deleción de una banda del cromosoma 4.
   d) Una persona con una translocación recíproca equilibrada.
   e) Una persona con una inversión pericéntrica del cromosoma 6.
   ¿Qué clase de gametos puede producir cada uno de estos individuos? ¿Qué tipo de descendencia pueden tener, asumiendo que el otro progenitor es cromosómicamente normal?

5. Señale si está indicado o no un análisis cromosómico en las siguientes situaciones. ¿Para qué miembros de la familia (está indicado en alguno de ellos)? ¿Para qué tipo de anomalía cromosómica presenta riesgo la familia en cada caso?
   a) Una mujer embarazada de 29 años y su marido de 41 años, ambos sin historia de defectos genéticos.
   b) Una mujer embarazada de 41 años y su marido de 29 años, ambos sin historia de defectos genéticos.
   c) Una pareja cuyo único hijo padece síndrome de Down.
   d) Una pareja cuyo único hijo padece fibrosis quística.
   e) Una pareja con dos hijos con grave retraso mental.

6. Explique la naturaleza de las alteraciones cromosómicas y del método de detección indicados por la nomenclatura siguiente.
   a) inv(X)(q21q26)
   b) 46,XX,del(1)(1qter → p36.2:)
   c) 46,XX.ish del(15)(q11.2q11.2)(SNRPN-,D15S10-)
   d) 46,XX,del(15)(q11q13).ish del(15) (q11.2q11.2) (SNRPN-, D15S10-)
   e) 46,XX.arr cgh 1p36.3(RP11-319A11,RP11-58A11,RP11-92O17) x 1
   f) 46,XY.ish dup(X)(q28q28)(MECP2++)
   g) 47,XY,+mar.ish r(8)(D8Z1+)
   h) 46,XX,rob(13;21)(q10;q10),+21
   i) 45,XY,rob(13;21)(q10;q10)

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.



Capítulo 6

Citogenética clínica: trastornos de los autosomas y de los cromosomas sexuales

En el capítulo 5 se han introducido los principios generales de la citogenética clínica y los diferentes tipos de anomalías detectadas en la práctica clínica. En este capítulo se exponen con mayor detalle diversos trastornos cromosómicos, junto con sus causas y sus consecuencias. En primer lugar se abordarán las anomalías autosómicas más frecuentes, incluido el síndrome de Down, y a continuación se considerarán los cromosomas X e Y, su biología específica y sus anomalías. La determinación del sexo está regida por los cromosomas, por lo que en este capítulo también se incluirán los trastornos del desarrollo gonadal y de la diferenciación sexual. Aunque muchos de estos trastornos están determinados por genes únicos, la investigación clínica que evalúa la ambigüedad genital incluye generalmente un análisis citogenético detallado.

TRASTORNOS AUTOSÓMICOS

En este apartado se exponen los principales trastornos autosómicos con importancia clínica. Aunque se han descrito numerosos trastornos cromosómicos poco frecuentes que afectan a un cromosoma entero o a un segmento de un cromosoma, muchos de ellos sólo se han detectado en fetos procedentes de abortos espontáneos o afectan a segmentos cromosómicos relativamente cortos. Hay únicamente tres trastornos cromosómicos bien definidos que no son mosaicos, que son compatibles con la supervivencia posnatal y que consisten en una trisomía de un autosoma completo: la **trisomía 21** (síndrome de Down), la **trisomía 18** y la **trisomía 13**.

Estas trisomías autosómicas cursan con retraso del crecimiento, retraso mental y múltiples anomalías congénitas. Sin embargo, cada una de ellas tiene un fenotipo claramente diferenciable. Las anomalías del desarrollo características de cualquier estado trisómico están determinadas por la dosis extra de los genes presentes en el cromosoma adicional. Hasta el momento el conocimiento de la relación entre el cromosoma extra y las anomalías del desarrollo subsiguientes es muy limitado. No obstante, la investigación reciente está empezando a demostrar que determinados genes del cromosoma extra, que afectan de manera directa e indirecta a la modulación de varios aspectos del desarrollo, son responsables de rasgos específicos del fenotipo anormal. De forma más general, se puede considerar que cualquier desequilibrio cromosómico, tanto de ganancia como de pérdida de genes, dará lugar a un efecto fenotípico determinado en función de la cantidad de genes incluidos en el segmento cromosómico extra o perdido.

Síndrome de Down

El síndrome de Down o trisomía 21 es, con mucha diferencia, el trastorno cromosómico más frecuente y mejor conocido, así como la principal causa genética de retraso mental moderado. Alrededor de uno de cada 800 niños nace con síndrome de Down (v. tabla 5-3), y entre los recién nacidos o fetos de gestantes de 35 o más años de edad la incidencia es mucho mayor (fig. 6-1).

El síndrome fue descrito clínicamente por primera vez por Langdon Down en 1866, pero su causa fue un misterio durante casi un siglo. Dos características notables de su distribución poblacional llamaron la atención: la edad materna avanzada y una distribución peculiar en las familias (concordancia en gemelos monocigóticos y discordancia casi completa en gemelos dicigóticos y otros miembros de la familia). Aunque ya en el decenio de 1930 se descubrió que una anomalía cromosómica podía explicar estas observaciones, en aquel tiempo nadie estaba preparado para creer que los seres humanos pudieran presentar anomalías cromosómicas. Sin embargo, cuando estuvieron disponibles las técnicas para el análisis de los cromosomas humanos, el síndrome de Down fue uno de los primeros trastornos en los que se aplicaron para el estudio de sus cromosomas. En 1959 se descubrió que la mayoría de los niños con síndrome de Down poseía

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

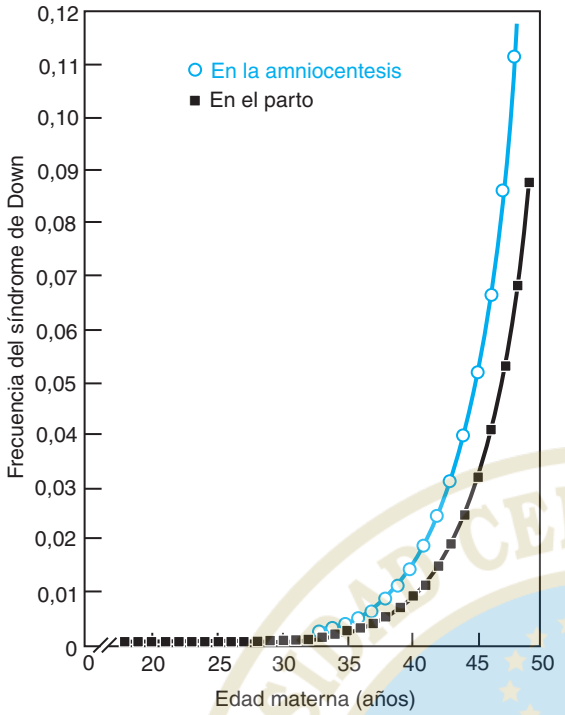


Figura 6-1 ■ Relación entre edad materna y trisomía 21 en el parto y en el momento de la amniocentesis. Véase también capítulo 15. (Datos tomados de Hook EB, Cross PK, Schreinemachers DM: Chromosomal abnormality rates at amniocentesis and in live-born infants. JAMA 249:2034-2038, 1983.)

47 cromosomas y que el cromosoma extra era un pequeño cromosoma acrocéntrico que desde entonces se designó con el número 21 (v. fig. 5-6).

Fenotipo

El síndrome de Down puede ser diagnosticado, en general, al nacer o poco después por los rasgos dismórficos, que varían entre los distintos pacientes pero que, no obstante, dan lugar a un fenotipo característico (fig. 6-2). La primera anomalía detectable en el recién nacido suele ser la hipotonía. Además de los característicos rasgos faciales, evidentes hasta para un observador no especialmente formado, los pacientes son de baja estatura y presentan braquicefalia, con el occipucio plano. El cuello es corto, con piel sobrante en la nuca. El puente nasal es plano, las orejas tienen una implantación baja y presentan un plegamiento típico, los ojos muestran manchas de Brushfield alrededor del margen del iris y la boca suele estar abierta, a menudo con la lengua protruyente y arrugada. Sus característicos pliegues epicánticos y sus fisuras palpebrales con el canto externo más elevado que el interno, dieron lugar al término *mongolismo*, que se utilizaba para referirse a esta condición (en la actualidad este término se considera inapropiado y no debe ser utilizado). Las manos son cortas y anchas, a menudo con un solo pliegue palmar transversal («pliegue simiesco») y el meñique suele estar incurvado (clinodactilia). Los dermatoglifos (patrones de los surcos de la piel) son muy característicos. En el pie suele haber una separación mayor de lo normal entre el primer y el segundo dedos, con un surco que se extiende proximalmente por la superficie plantar.

El problema principal en el síndrome de Down es el retraso mental. Aunque en la primera infancia puede parecer que el niño no presenta un retraso del desarrollo, éste se suele hacer evidente hacia el final del primer año. El cociente de inteligencia (CI) suele estar entre 30 y 60 cuando el niño es suficientemente mayor para ser evaluado. No obstante, y a pesar de esas limitaciones, muchos niños con síndrome de Down se convierten en personas felices, responsables e incluso con confianza en sí mismos (v. figura 6-2).

Al menos la tercera parte de los recién nacidos y una proporción algo mayor de los abortos con síndrome de Down presentan una cardiopatía congénita. Ciertas malformaciones, como la atresia duodenal y la fístula traqueoesofágica, son más frecuentes en el síndrome de Down que en otros trastornos. Hay una gran variabilidad en el fenotipo de los pacientes con síndrome de Down; se detectan anomalías específicas en casi todos los pacientes, pero el resto de las anomalías sólo afecta a una pequeña proporción de los pacientes.

Estas malformaciones congénitas deben reflejar en cierta medida los efectos directos o indirectos de la expresión excesiva de uno o más genes en el cromosoma 21, en lo relativo a los eventos de diferenciación durante el desarrollo temprano (v. cap. 14). En estudios de expresión genética realizados a gran escala se ha demostrado que una proporción significativa de los genes codificados en el cromosoma 21 se expresa con niveles mayores en las muestras de cerebro y de corazón correspondientes a pacientes con síndrome de Down, en comparación con las correspondientes a individuos euploides. Dado que ya se conoce el catálogo completo de los genes existentes en el cromosoma 21, actualmente se está intentando determinar cuáles de estos genes son los responsables de cada fenotipo concreto.

Supervivencia prenatal y posnatal

Dado que la trisomía 21 representa alrededor de la mitad de todas las anomalías detectadas prenatalmente, la incidencia del síndrome de Down detectada en nacidos vivos, en la amniocentesis y en las biopsias de las vellosidades coriales a diferentes edades maternas puede proporcionar la base para estimar las pérdidas fetales entre las semanas 11 y 16 de la gestación, así como entre la semana 16 y el nacimiento (v. tabla 15-1). En todas las edades maternas se producen pérdidas fetales entre las semanas 11 y 16 (tal como se puede esperar dada la elevada tasa de anomalías cromosómicas observada en abortos espontáneos) y también más avanzada la gestación. De hecho, es probable que sólo el 20-25% de los embriones con trisomía 21 sobrevivan hasta el nacimiento (v. tabla 5-5).

Entre los embriones con síndrome de Down, los que tienen menos posibilidades de sobrevivir son los que presentan una cardiopatía congénita; alrededor de una cuarta parte de los recién nacidos con cardiopatía muere antes de cumplir su primer año de vida. La senilidad prematura asociada a las alteraciones neuropatológicas características de la enfermedad de Alzheimer (atrofia cortical, dilatación ventricular y



Figura 6-2. ■ Dos niños con síndrome de Down. (**A:** Cortesía de David Patterson, Eleanor Roosevelt Institute, Denver. **B:** Tomada de Jones KL: Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation, 4ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 1988.)

ovillos de degeneración neurofibrilar) afecta a casi todos los pacientes con síndrome de Down varias décadas antes de la edad típica de aparición de esta enfermedad en la población general.

Los cromosomas en el síndrome de Down

El diagnóstico clínico del síndrome de Down no suele ofrecer dificultades especiales. No obstante, es necesario hacer un cariotipo para confirmarlo y para realizar un consejo genético correcto. Aunque el cariotipo anormal y específico responsable del síndrome de Down suele tener una escasa repercusión en el fenotipo del paciente, sí que resulta esencial para determinar el riesgo de recurrencia.

Trisomía 21. Alrededor del 95% de los pacientes con síndrome de Down presenta una trisomía del cromosoma 21 (v. fig. 5-6) que, tal como se ha señalado en el capítulo anterior, es el resultado de una no disyunción meiótica del par de cromosomas 21. Según se ha indicado con anterioridad, el riesgo de tener un hijo con trisomía 21 se incrementa con la edad materna, en especial después de los 30 años (v. fig. 6-1). El error meiótico responsable de la trisomía suele ocurrir durante la meiosis materna (alrededor del 90% de los casos), predominantemente en la meiosis I, pero también puede ocurrir en la meiosis paterna (alrededor del 10% de los casos), generalmente en la meiosis II.

Translocación robertsoniana. Cerca del 4% de los pacientes con síndrome de Down presenta 46 cromosomas, uno de los cuales es una translocación robertsoniana entre el cromosoma 21q y el brazo largo de uno de los otros cromosomas acrocéntricos (en general el cromosoma 14 o el 22). El cromosoma translocado sustituye uno de los acrocéntricos normales, y el cariotipo del paciente con síndrome de Down con una translocación robertsoniana entre los cromosomas 14 y 21 es 46,XX o XY,rob(14;21)(q10;q10),+21 (v. la nomenclatura en la tabla 5-2). Este cromosoma también se puede denominar der(14;21) y en la práctica se usan ambas nomenclaturas. En efecto, los pacientes con una translocación robertsoniana que afecta al cromosoma 21 son trisómicos para los genes existentes en 21q.

A diferencia de lo que ocurre en la trisomía 21 estándar, el síndrome de Down por translocación no muestra relación con la edad materna y tiene un riesgo de recurrencia relativamente elevado en familias en las que un progenitor es portador de la translocación, en especial cuando es la madre. Por esta razón, es necesario cariotipar a los progenitores, y posiblemente a otros familiares, antes de ofrecer un consejo genético preciso.

Un portador de una translocación robertsoniana entre los cromosomas 14 y 21 tiene sólo 45 cromosomas; un cromosoma 14 y un cromosoma 21 se han perdido y sustituido por el cromosoma translocado. Los gametos que

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

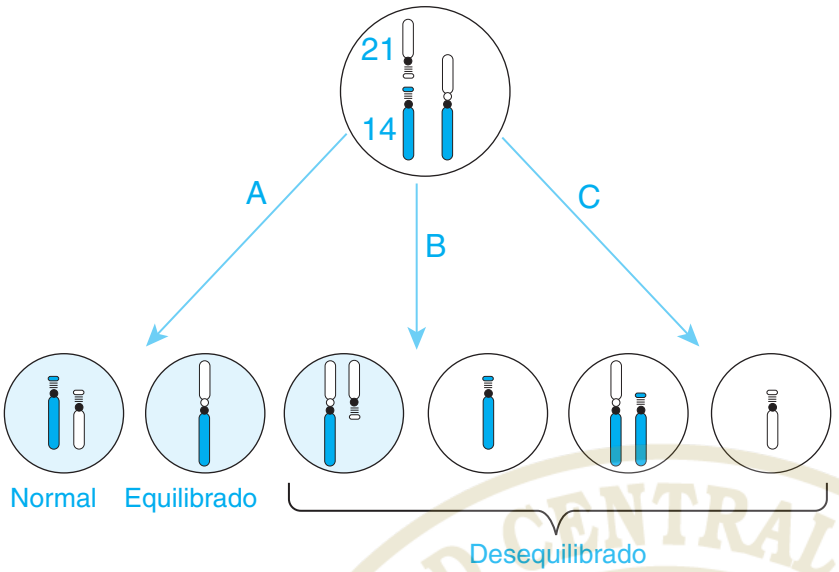


Figura 6-3 ■ Cromosomas de gametos que pueden ser producidos, teóricamente, por un portador de una translocación robertsoniana, rob(14;21). **A:** Complementos normal y equilibrado. **B:** Desequilibrado, un producto con el cromosoma de translocación y el cromosoma 21 normal y el producto recíproco con sólo el cromosoma 14. **C:** Desequilibrado, un producto con el cromosoma de translocación y el cromosoma 14 normal y el producto recíproco con sólo el cromosoma 21. Únicamente los gametos sombreados a la izquierda pueden producir descendencia viable; véase el texto para la descripción del destino final de estos gametos.

puede formar este portador se muestran en la figura 6-3. En teoría, hay seis tipos de gametos, tres de ellos no dan lugar a descendencia viable. De los tres tipos viables, uno es normal, otro equilibrado y otro desequilibrado, con el cromosoma 21 translocado y el cromosoma 21 normal. En combinación con un gameto normal, este último puede dar lugar a un niño con síndrome de Down por translocación (fig. 6-4). Teóricamente, los tres tipos de gametos se producen en igual número y, por tanto, el riesgo teórico sería de 1/3. Sin embargo, en estudios poblacionales se ha demostrado que los complementos cromosómicos desequilibrados sólo aparecen en el 10-15% de la descendencia de las madres portadoras, y en sólo un pequeño porcentaje de los padres portadores que presentan una translocación que afecta al cromosoma 21.

Translocación 21q21q. Una translocación 21q21q es un cromosoma con dos brazos largos del cromosoma 21; se observa en una pequeña proporción de pacientes con síndrome de Down. Se cree que se origina como un isocromosoma más que como una translocación robertsoniana. Muchos de estos casos parecen originarse tras la formación del cigoto y, por ello, su riesgo de recidiva es bajo. No obstante, es especialmente importante determinar si uno de los progenitores es portador (o mosaico), debido a que todos los gametos de un portador de este tipo de cromosoma pueden contener el cromosoma 21q21q (con una dosis doble de material genético del cromosoma 21) o bien pueden carecer del mismo, de manera que no presentan nada de material genético del cromosoma 21. Así, en caso de presentat una dosis doble y de manera inevitable, los descendientes potenciales van a sufrir síndrome de Down o una monosomía 21, que no suele permitir la viabilidad. Los portadores de mosaicos muestran un riesgo elevado de recidiva y, por ello, en cualquier embarazo subsiguiente se debe considerar el diagnóstico prenatal.

Síndrome de Down en mosaico. Aproximadamente, el 2% de los pacientes con síndrome de Down son mosaicos, en general respecto a poblaciones celulares con un cariotipo normal o con una trisomía 21. El fenotipo puede ser más benigno que en los pacientes con la trisomía típica, pero existe una amplia variabilidad de fenotipos entre los pacientes con mosaicismo, lo que probablemente refleja la variable proporción de células con trisomía 21 en el embrión durante el desarrollo. Es probable que los pacientes en los que se detecta un síndrome de Down en mosaico representen los casos clínicamente más graves, ya que es poco probable que las personas con una afección leve sean cariotipadas.

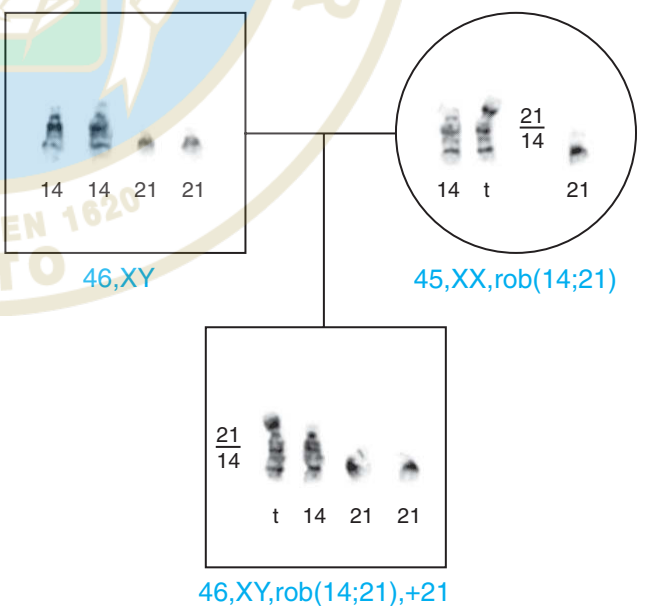


Figura 6-4 ■ Translocación robertsoniana 14q21q transmitida por una portadora a su hijo, que tiene síndrome de Down. Los cromosomas del padre son normales. Sólo se muestran los cromosomas 14, 21 y rob(14;21). t, translocación. (Cariotipo original cortesía de R. G. Worton, The Hospital for Sick Children, Toronto.)

Trisomía 21 parcial. Los síndromes de Down diagnosticados en pacientes en los que sólo una parte del brazo largo del cromosoma 21 se encuentra por triplicado son muy raros, y aún más raros los que no presentan ninguna anomalía citogenética visible. Estos pacientes son particularmente interesantes porque en ellos se puede estudiar la región del cromosoma 21 responsable de los diferentes rasgos del fenotipo del síndrome de Down, así como las regiones que pueden estar triplicadas *sin* causar el fenotipo característico.

Aunque el cromosoma 21 contiene sólo unos pocos cientos de genes (v. fig. 2-8B), los intentos de relacionar la triple dosis de algunos de ellos con aspectos específicos del fenotipo del síndrome de Down han sido infructuosos hasta el momento. El éxito más notable ha sido la identificación de una región que es clave para explicar los efectos cardíacos que se observan en aproximadamente el 40% de los pacientes con síndrome de Down. Uno de los objetivos de la investigación actual (especialmente utilizando el ratón como modelo sustituto) es la determinación de los genes específicos que son clave para la expresión del fenotipo del síndrome de Down, y su diferenciación de los genes que simplemente parecen ser sinténicos (muestran la misma localización física) con los mismos en el cromosoma 21. Los ratones codificados mediante técnicas de ingeniería genética para que presenten una dosis extra de genes del cromosoma 21 humano (o incluso una copia casi completa del cromosoma 21 humano) pueden mostrar alteraciones fenotípicas en su comportamiento, su función cerebral y su desarrollo cardíaco, lo que representa una línea prometedora de investigación.

Etiología de la trisomía 21

Aunque la base cromosómica del síndrome de Down es evidente, la razón de la anomalía cromosómica es todavía poco conocida. El elevado porcentaje de casos de trisomía 21 en los que el gameto anormal se origina durante la meiosis I materna sugiere que la causa subyacente está relacionada con ese proceso meiótico. Dado el aumento en el riesgo de síndrome de Down en los hijos de las mujeres mayores (v. apartado siguiente), una posibilidad inmediata es la del modelo del «óvulo envejecido»: se ha sugerido que cuanta más edad tiene el óvulo, mayor es la probabilidad de que se produzca un error en la disyunción de los cromosomas. Tal como ya se ha señalado con anterioridad, el análisis de la trisomía 21 (como el de otras trisomías autosómicas) ha implicado al número o a la localización de las recombinaciones como factores determinantes de la correcta disyunción de los pares de cromosomas durante las dos divisiones meióticas. Los óvulos de mayor edad pueden ser menos capaces de superar una susceptibilidad a la no disyunción provocada por los mecanismos de la recombinación. Una característica notable de este modelo (que, a su vez, complica mucho su investigación) es que el acontecimiento etiológico que da lugar al nacimiento de un niño con síndrome de Down puede situarse 35 o 40 años atrás, cuando la madre del niño era un feto cuyos ovocitos primarios estaban en la profase de la primera división meiótica. A pesar del conocimiento de la importante asociación entre los patrones de recombinación y la segregación de los cromosomas, la comprensión de la no disyunción del cromosoma 21 y del efecto de la edad materna sigue siendo difícil.

Riesgo de síndrome de Down

Un problema frecuente en el consejo genético, especialmente en genética prenatal, es el de la manera de evaluar el riesgo del nacimiento de un niño con síndrome de Down. El síndrome de Down puede detectarse antes del nacimiento mediante el análisis citogenético o la aplicación de hibridación genómica comparativa (CGH, *comparative genome hybridization*) sobre matrices a las células obtenidas mediante biopsia corial o a través de muestras de líquido amniótico y, de hecho, el 80% de los diagnósticos prenatales se lleva a cabo porque la madre tiene una edad avanzada o por un resultado del estudio de detección prenatal que demuestra un elevado riesgo (v. cap. 15). Un criterio generalmente aceptado es el de que en una mujer está indicado el diagnóstico prenatal si el riesgo de que el feto tenga síndrome de Down supera el riesgo de que se produzca un aborto a consecuencia de la amniocentesis o de la biopsia de las vellosidades coriales realizadas para obtener tejido fetal para el análisis cromosómico (v. capítulo 15). El riesgo depende sobre todo de la edad materna, pero también de los cariotipos de ambos progenitores.

La incidencia poblacional del síndrome de Down en nacidos vivos es de alrededor de 1/800, lo que refleja la distribución de la edad materna en la población y la proporción de madres que utilizan el diagnóstico prenatal y la interrupción selectiva de su embarazo. El riesgo comienza a aumentar cuando la madre tiene alrededor de los 30 años y alcanza la proporción de 1/25 en el grupo de madres de edad más avanzada (v. fig. 6-1). Aunque las madres más jóvenes presentan un riesgo muy inferior, la tasa de nacimientos en este grupo es tan elevada que la mitad de las madres cuyos hijos sufren síndrome de Down tiene menos de 35 años. El riesgo de síndrome de Down debido a translocación o a trisomía parcial no está relacionado con la edad materna. La edad paterna no parece influir en el riesgo.

En Estados Unidos y Canadá, al menos el 50% de las gestantes de 35 o más años de edad se somete a diagnóstico prenatal de anomalías cromosómicas, pero sólo alrededor del 1% de sus fetos presenta una trisomía 21. En el capítulo 15 se detallan los métodos actuales de detección bioquímicos y ecográficos, que son más precisos y eficientes en la identificación de fetos con un riesgo mayor. Asimismo, se están desarrollando métodos para examinar las escasas células fetales que se pueden encontrar en la circulación materna.

Riesgo de recurrencia

El riesgo de recurrencia de la trisomía 21 y de otras trisomías autosómicas tras el nacimiento de un niño con alguna de ellas es de alrededor del 1%. En madres menores de 30 años el riesgo es cercano al 1,4%, y en madres mayores de esta edad el riesgo es el que corresponde a su edad; es decir, hay un aumento significativo del riesgo en las madres más jóvenes, mientras que el riesgo en las madres mayores sólo es el correspondiente a su edad. La razón de este incremento del riesgo en madres jóvenes es desconocida. Una posibilidad es que exista un mosaicismo en la línea

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

germinal de uno de los progenitores, con una línea celular trisómica y otra normal. Los antecedentes de trisomía 21 en la familia, siempre que no sea en un hijo previo, no parecen incrementar de forma significativa el riesgo de tener un hijo con síndrome de Down, pero son una causa frecuente de ansiedad materna.

Tal como se ha señalado con anterioridad, el riesgo de recurrencia de síndrome de Down debido a una translocación es mucho más elevado.

Trisomía 18

En la figura 6-5 se muestra el fenotipo de un lactante con trisomía 18. Los rasgos de la trisomía 18 siempre incluyen retraso mental y problemas de crecimiento y, a menudo, también malformaciones cardíacas graves. Un hallazgo típico es la hipertonía. La cabeza tiene un occipital prominente y la mandíbula está retraída. Las orejas son de implantación baja y malformadas. El esternón es corto. Los puños están cerrados de una forma característica, con el segundo dedo superpuesto al tercero y el quinto al cuarto (v. fig. 6-5). Los pies tiene una configuración «en mecedora» con calcáneos prominentes. Los dermatoglifos son distintivos, con un surco palmar único y arcos en la mayoría de los dedos. Las uñas suelen ser hipoplásicas.

La incidencia en nacidos vivos es de alrededor de 1/7.500 (v. tabla 5-3). La incidencia en el momento de la fecundación es mucho más elevada, pero alrededor del 95% de los embriones con trisomía 18 es abortado de manera espontánea. La supervivencia posnatal también es escasa, y es muy rara la supervivencia más allá de unos pocos meses. Al menos el 60% de los pacientes son mujeres, quizás debido a su mayor supervivencia. Al igual que en la mayoría de las demás trisomías, la edad materna elevada es un factor de riesgo, y la proporción de hijos con trisomía 18 en mujeres mayores de 35 años es sustancialmente mayor.

El fenotipo de la trisomía 18, de la misma manera el de la trisomía 21, puede ser el resultado de varios cariotipos infrecuentes además de la trisomía completa, por lo que es esencial cariotipar a los niños afectados con vistas al consejo genético. En alrededor del 20% de los casos hay una translocación de todo o la mayor parte del cromosoma 18, que puede ser *de novo* o heredada de un progenitor portador equilibrado. La trisomía también puede estar presente en mosaico, con una expresión variable pero algo más leve.

Trisomía 13

El llamativo fenotipo de la trisomía 13 se muestra en la figura 6-6. La trisomía 13 cursa con retraso del crecimiento y retraso mental grave, acompañados de malformaciones importantes del sistema nervioso central, como arrinencefalia y holoprosencefalia. La frente es inclinada, se observa microcefalia, las suturas están abiertas y puede haber microftalmia, coloboma del iris e, incluso, ausencia de los ojos. Las orejas están malformadas. Los pacientes suelen presentar labio leporino y paladar hendido. Las manos y pies pueden mostrar polidactilia postaxial y las manos se cierran con el segundo dedo sobre el tercero y el quinto sobre el cuarto, igual que en la trisomía 18. Los pies, también como en la trisomía 18, tienen configuración «en mecedora». Las palmas suelen presentar un pliegue simiesco. En los órganos internos se observan malformaciones cardíacas específicas y malformaciones urogenitales, incluyendo criptorquidia en los individuos de sexo masculino, útero bicorne y ovarios hipoplásicos en los de sexo femenino y riñones poliquísticos. De todos estos defectos, los más característicos son

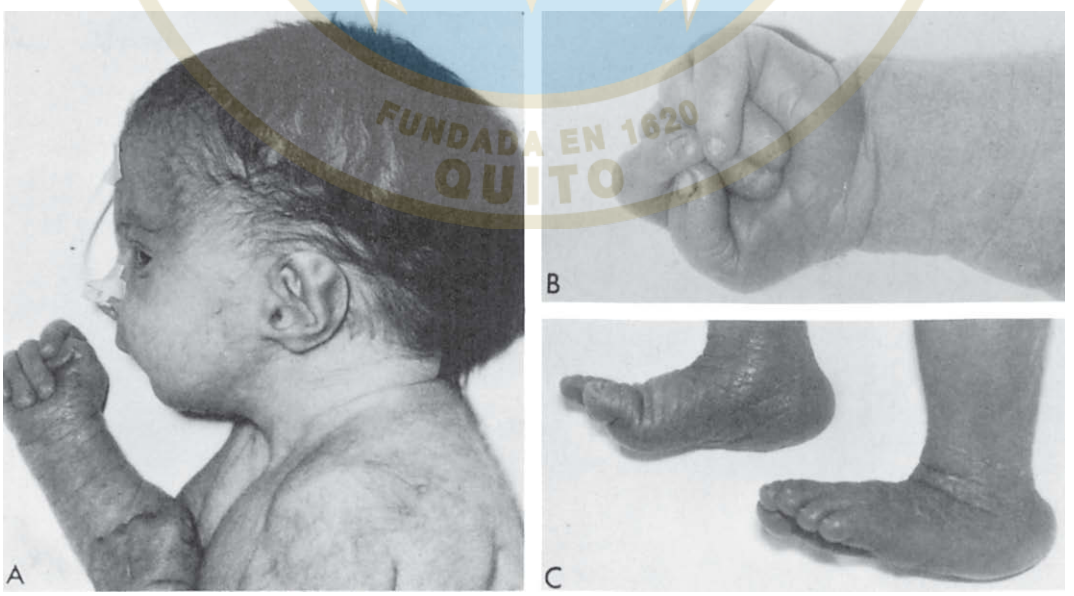


Figura 6-5 ■ Niño con trisomía 18. Nótese el puño cerrado con el segundo dedo superpuesto sobre el tercero y el quinto sobre el cuarto, pies en mecedora con calcáneos prominentes y orejas grandes, malformadas y con implantación baja. (Cortesía de H. Medovy, Children's Centre, Winnipeg, Canadá.)

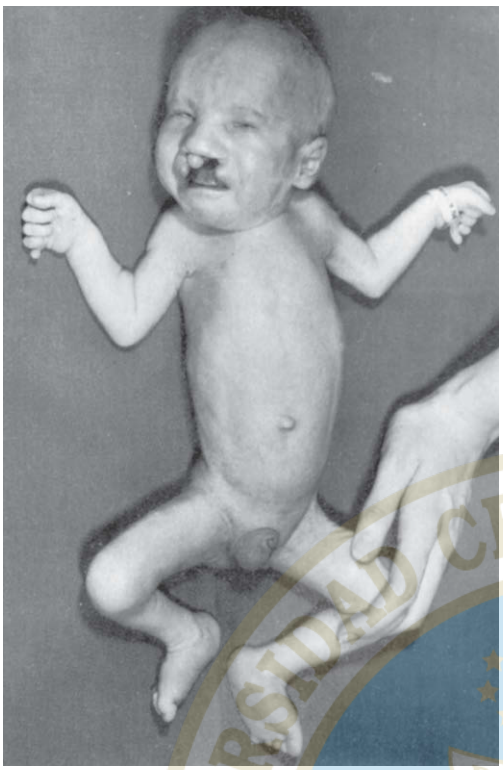


Figura 6-6 ■ Niño con trisomía 13. Nótese el labio leporino bilateral y la polidactilia. (Cortesía de P. E. Conen, The Hospital for Sick Children, Toronto.)

la apariencia facial, con labio leporino, paladar hendido y anomalías oculares, la polidactilia, los puños cerrados y los pies «en mecedora».

La incidencia de la trisomía 13 es de alrededor de 1/15.000 a 1/25.000 nacimientos. Clínicamente es muy grave, y alrededor de la mitad de estos individuos fallece durante el primer mes de vida. Al igual que en la mayoría de trisomías, se asocia con una edad materna avanzada, y el cromosoma extra suele provenir de una no disyunción en la meiosis I materna. El cariotipo de los niños o los fetos afectados está indicado para confirmar el diagnóstico clínico; aproximadamente, el 20% de los casos se debe a una translocación desequilibrada. El riesgo de recurrencia es bajo, incluso cuando un progenitor es portador de la translocación. En estos casos, el riesgo empírico de que un segundo recién nacido presente el síndrome es inferior al 2%.

Síndromes de deleciones autosómicas

Se han publicado muchos casos de deleciones citogenéticamente detectables en pacientes dismórficos, pero la mayoría de estas deleciones se han detectado sólo en unos pocos casos y no se asocian a síndromes reconocibles. No obstante, hay unos cuantos síndromes de deleciones autosómicas bien definidos sobre los que se han publicado series lo suficientemente amplias de pacientes con la misma deleción o una deleción muy similar como para constituir un síndrome claramente reconocible. En general, las deleciones autosómicas citogenéticamente visibles tienen una incidencia estimada de 1/7.000 nacidos vivos.

Síndrome del «maullido de gato» (cri du chat)

Uno de estos síndromes es el del «maullido de gato» *(cri du chat),* en el que se produce una deleción terminal o intersticial del brazo corto del cromosoma 5. El nombre lo recibe del llanto de los niños que sufren este trastorno, que es similar al maullido de un gato. Este síndrome lo padece alrededor del 1% de los pacientes con retraso mental atendidos en instituciones para enfermos crónicos. La apariencia facial (v. fig. 6-7A) es característica, con microcefalia, hipertelorismo, pliegues epicánticos, orejas de implantación baja, a veces con apéndices preauriculares, y micrognatia. Otros problemas son el retraso mental grave y las malformaciones cardíacas.

La mayoría de los casos de síndrome de «maullido de gato» son esporádicos y entre el 10 y el 15% de los pacientes son hijos de portadores de una translocación. Los puntos de rotura y la extensión del segmento delecionado del cromosoma 5p varían en diferentes pacientes, pero la región crítica delecionada en todos los pacientes con el fenotipo se ha localizado en la banda 5p15. Mediante la aplicación de la hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH, *fluorescence in situ hybridization*) y la CGH sobre matrices (v. caps. 4 y 5), se ha demostrado la existencia de un cierto número de genes que proceden de la deleción de cromosomas del(5p), y se está empezando a determinar el fundamento de la relación existente entre la monosomía para dichos genes y el fenotipo clínico. Muchos de los hallazgos clínicos parecen ser debidos a haploinsuficiencia respecto a uno o varios genes contenidos en la banda 5p15.2, y el fenotipo distintivo del llanto en forma de maullido de gato parece ser debido a la deleción de uno o varios genes en una pequeña región de la banda 5p15.3. Generalmente, el grado de retraso mental se correlaciona con el tamaño de la deleción, aunque el análisis CGH sobre matrices indica que la haploinsuficiencia respecto a regiones concretas de 5p14-p15 puede contribuir desproporcionadamente al retraso mental grave. El mapa fenotípico que se muestra en la figura 6-7B ilustra la precisión y el refinamiento cada vez mayores que ofrecen las estrategias genómicas para determinar el concepto general de las correlaciones cariotipo-fenotipo en la citogenética clínica. Éste es un objetivo importante de la investigación en muchas alteraciones cromosómicas recurrentes, tanto para el conocimiento de las alteraciones fisiopatológicas como para el consejo genético.

Trastornos genómicos: síndromes de microdeleciones y duplicaciones

Varios síndromes dismórficos se asocian con pequeñas deleciones, algunas veces visibles citogenéticamente, y que producen una forma de desequilibrio genético denominado **aneusomía segmentaria** (tabla 6-1). Estas deleciones causan síndromes que, en general, son clínicamente reconocibles y que pueden ser detectados mediante análisis cromosómico de alta resolución, mediante FISH (figs. 5-F y 5-I; *v. láminas en color*) o a través de la CGH sobre matrices. A muchos de estos trastornos se les ha aplicado el término **síndrome de genes contiguos**, ya que el fenotipo se debe a haploinsuficiencia de muchos genes contiguos de la región delecionada. En otros trastornos debidos a deleciones, el fenotipo se debe aparentemente a la deleción de un solo gen, a pesar

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

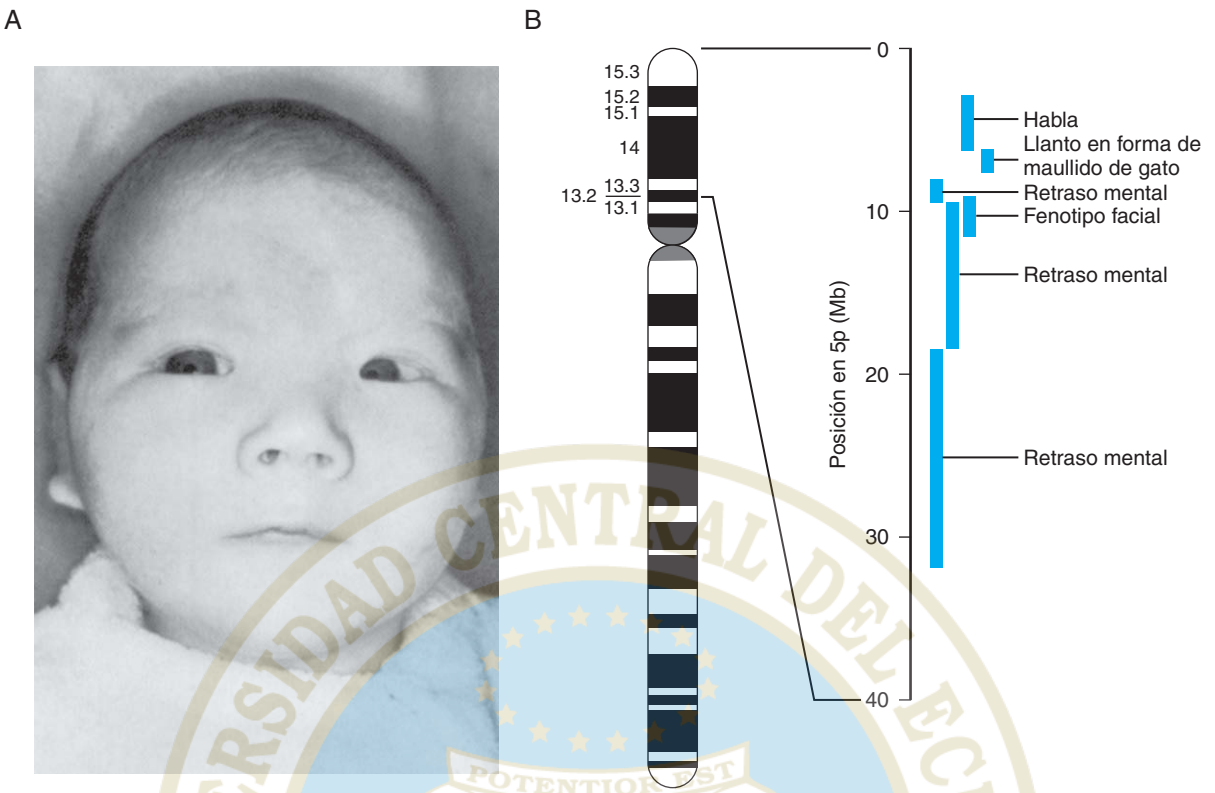


Figura 6-7 ■ **A:** Lactante con el síndrome del «maullido de gato», que resulta de la deleción de parte del cromosoma 5p. Nótese la cara característica con hipertelorismo, epicanto y retrognatismo. **B:** Mapa de la relación fenotipo-cariotipo determinada mediante análisis CGH sobre matrices de los cromosomas del (5p). (Basada en datos de Zhang X, Snijders A, Segraves R, et al.: High-resolution mapping of genotype-phenotype relationships in cri du chat syndrome using array comparative genome hybridization. Am J Hum Genet 76:312-326, 2005.)

de la asociación típica de una deleción cromosómica con el trastorno.

En todos estos síndromes, la extensión de las deleciones en los distintos pacientes es similar. Además, con respecto a los síndromes que se exponen en la tabla 6-1, los estudios moleculares y de FISH han demostrado que los puntos de rotura centroméricos y teloméricos suelen ser idénticos en los diferentes pacientes, lo que sugiere que existen secuencias con tendencia a presentar deleciones. El análisis detallado del mapa cromosómico correspondiente

Tabla 6-1

Ejemplos de trastornos genómicos con recombinación entre secuencias repetidas con nivel de copias bajo

Trastorno	Localización	REORDENAMIENTO Tipo	Tamaño (kb)	Longitud de la repetición (kb)
Síndrome de Smith-Magenis dup(17)(p11.2p11.2)	17p11.2	Deleción Duplicación	4.000	175-250
Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth *(CMT1A)*/HNLPP	17p12	Duplicación Deleción	1.400	24
Síndrome de DiGeorge/síndrome velocardiofacial Síndrome del ojo de gato/síndrome de duplicación 22q11.2	22q11.2	Deleción Duplicación	3.000, 1.500	225-400
Síndromes de Prader-Willi/Angelman	15q11-q13	Deleción	3.500	400
Síndrome de Williams	7q11.23	Deleción	1.600	300-400
Neurofibromatosis	17q11.2	Deleción	1.400	85
Síndrome de Sotos	5q35	Deleción	2.000	400
Azoospermia (AZFc)	Yq11.2	Deleción	3.500	230

HNLPP, neuropatía hereditaria con susceptibilidad a la parálisis por presión.
Basada en Lupski JR, Stankiewicz P: Genomic Disorders: The Genomic Basis of Disease. Totowa, NJ, Humana Press, 2006

en varios de estos trastornos sugiere que los puntos de rotura se localizan en secuencias repetidas de bajo número de copias y que la deleción se debe a una recombinación aberrante entre copias cercanas de esas secuencias repetidas. La deleción resultante abarca entre cientos y miles de kilobases. Este mecanismo general ha sido implicado en varios síndromes con reordenaciones de genes contiguos y que, por tanto, se han denominado **trastornos genómicos** (v. tabla 6-1).

En la parte proximal del brazo corto del cromosoma 17 se ha demostrado la presencia de varias deleciones y duplicaciones mediadas por una recombinación desequilibrada, lo que ilustra el concepto general de los trastornos genómicos (fig. 6-8). Por ejemplo, un segmento citogenéticamente visible de 17p11.2 (con alrededor de 4 Mb) presenta una deleción *de novo* en aproximadamente el 70-80% de los pacientes con **síndrome de Smith-Magenis** (SSM), un trastorno que, por lo general, es esporádico y que se caracteriza por múltiples anomalías congénitas y retraso mental. La recombinación desequilibrada entre grandes bloques de secuencias repetitivas flanqueantes que son idénticas en casi un 99% da lugar a la deleción SSM, del(17)(p11.2p11.2), así como también a la duplicación recíproca dup(17)(p11.2p11.2), que se observa en los pacientes con un fenotipo neuroconductual más leve. En una zona ligeramente más distal del cromosoma la duplicación o deleción de una región de 1.400 kb en el cromosoma 17p11.2-p12 (mediada por la recombinación entre un conjunto diferente de secuencias repetidas casi idénticas) da lugar a otro par de trastornos genómicos hereditarios. La duplicación de la región entre las repeticiones causa una forma de **enfermedad de Charcot-Marie-Tooth** (Caso 6); la deleción induce un trastorno diferente, la neuropatía hereditaria con susceptibilidad a la parálisis por presión (HNLPP, *hereditary neuropathy with liability to pressure palsies*) (v. tabla 6-1). Ambas neuropatías periféricas son claramente distintas y se deben a la presencia de dosis diferentes del gen de la proteína de la mielina periférica codificados en el interior del segmento que presenta deleción o duplicación.

Una microdeleción especialmente frecuente y que es evaluada a menudo en los laboratorios de citogenética clínica afecta al cromosoma 22q11.2 y se asocia a los diagnósticos de **síndrome de DiGeorge, síndrome velocardiofacial** y **síndrome de la cara con anomalía conotruncal**. Estos tres síndromes clínicos son trastornos autosómicos dominantes con una expresividad variable, debidos a una deleción de aproximadamente 3 Mb en el cromosoma 22q11.2. Esta microdeleción, que también está mediada por la recombinación homóloga entre secuencias repetidas con bajo nivel de copia, es una de las deleciones citogenéticas más frecuentes asociadas a un fenotipo clínico importante y se detecta en 1 de cada 2.000-4.000 nacidos vivos (fig. 6-9). Los pacientes presentan anomalías craneofaciales características, retraso mental y de defectos cardíacos. La deleción en los síndromes de deleción 22q11.2 parece desempeñar una función en hasta el 5% de todas las cardiopatías congénitas y es una causa especialmente frecuente de algunas de ellas. Por ejemplo, esta microdeleción está presente en más del 40% de los pacientes con tetralogía de Fallot y atresia pulmonar, así como en más del 60% de los pacientes con tetralogía de Fallot y ausencia de la válvula pulmonar. La deleción típica elimina aproximadamente 30 genes, aunque en cerca del 10% de los casos se obser-

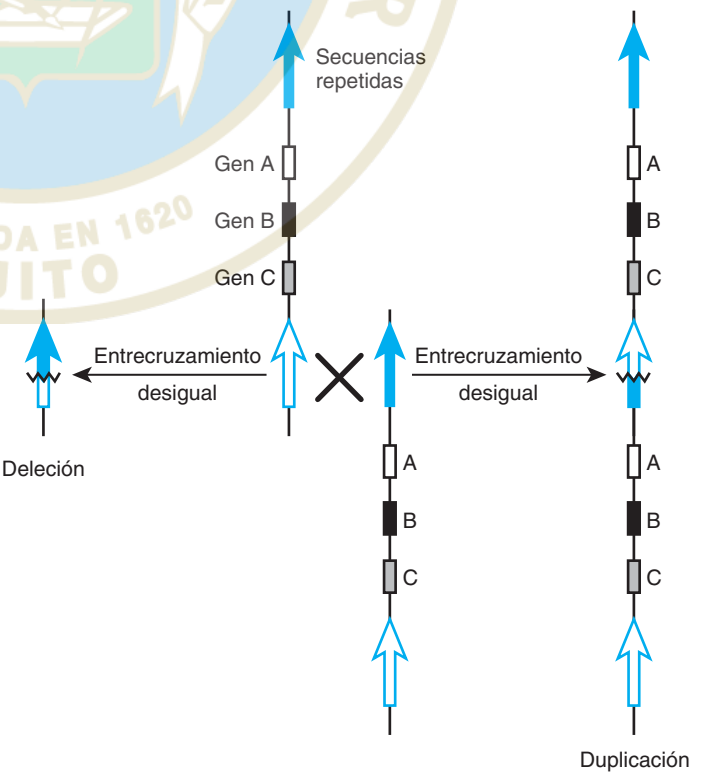


Figura 6-8 ■ Modelo de reordenamientos subyacentes a los trastornos genómicos. El entrecruzamiento desigual entre cromátidas hermanas o cromosomas homólogos mal alineados que contienen copias altamente homólogas de una secuencia de DNA repetitivo puede dar lugar a productos de deleción o duplicación que difieren en el número de copias de la secuencia. El número de copias de un gen o genes (como A, B, C) que están entre esas copias repetidas cambiará como resultado de este reordenamiento del genoma. En la tabla 6-1 se muestran ejemplos de trastornos genómicos, de tamaños de las secuencias repetidas y de tamaños de las regiones delecionadas o duplicadas.

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

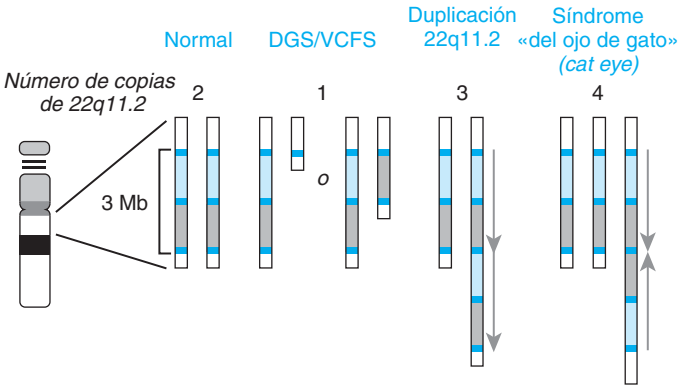


Figura 6-9 ■ Deleciones, duplicaciones y reordenamientos cromosómicos en 22q11.2, mediados por recombinación homóloga. Los cariotipos normales muestran dos copias de 22q11.2, cada una de las cuales contiene tres copias de un segmento repetido de aproximadamente 200 kb (azul oscuro) en el interior de una región genómica de 3 Mb, constituida por dos segmentos duplicados (azul claro y gris). En el síndrome de DiGeorge (DGS, *DiGeorge syndrome*) y en el síndrome velocardiofacial (VCFS, *velocardiofacial syndrome*), la región completa de 3 Mb (o, con menos frecuencia, la región proximal de 1,5 Mb en su interior) presenta deleción a partir de un homólogo. La duplicación recíproca se observa en los pacientes con dup(22)(q11.2q11.2). La tetrasomía de 22q11.2 se observa en los pacientes con síndrome del «ojo de gato». Se puede observar que la región cromosómica duplicada en el síndrome del «ojo de gato» muestra una orientación invertida en relación con la duplicación que se observa en los pacientes con dup(22).

va una deleción más pequeña y relacionada con la anterior. En el fenotipo se ha implicado a la haploinsuficiencia para al menos uno de estos genes, *TBX1*, que codifica un factor de transcripción implicado en el desarrollo del sistema faríngeo; este gen está incluido en la región delecionada y muestra mutación en pacientes con un fenotipo similar pero sin la deleción cromosómica.

A diferencia de la deleción de 22q11.2, que es relativamente frecuente, la duplicación recíproca de 22q11.2 es mucho más infrecuente y da lugar a una serie de malformaciones dismórficas y de defectos congénitos que se agrupan bajo el término de síndrome de la duplicación de 22q11.2. Generalmente, el diagnóstico de esta duplicación requiere el análisis mediante FISH sobre células en interfase, o bien la CGH sobre matrices. Algunos pacientes con un complemento cuádruple de este segmento del cromosoma 22 se incluyen en el **síndrome «del ojo de gato»**, caracterizado clínicamente por coloboma ocular, defectos cardíacos congénitos, anomalías craneofaciales y un retraso mental moderado. El cariotipo en el síndrome «del ojo de gato» es 47,XX o XY,+inv dup(22)(pter→q11.2).

La amplia gama de trastornos diferentes debidos a las variaciones en las dosis de genes en este segmento del cromosoma 22 (v. fig. 6-9) refleja dos principios fundamentales en citogenética clínica. En primer lugar, y con pocas excepciones, las alteraciones en las dosis de genes en cualquier región cromosómica o genómica amplia posiblemente den lugar a una alteración clínica cuyo fenotipo va a depender, en principio, de la haploinsuficiencia o de la expresión excesiva de uno o más genes codificados en dicha región. En segundo lugar, incluso los pacientes portadores de lo que parece ser la misma deleción o duplicación cromosómica pueden presentar una amplia gama de fenotipos variables. A pesar de que se desconoce el fundamento preciso de esta variabilidad, podría ser debida a causas extragenéticas o a diferencias en la secuencia genómica entre individuos genéticamente no relacionados.

LOS CROMOSOMAS SEXUALES Y SUS ANOMALÍAS

Los cromosomas X e Y han atraído siempre el interés porque difieren entre los sexos, tienen su propio modelo de herencia y están implicados en la determinación del sexo. Estructuralmente son muy diferentes y están sujetos a distintas formas de regulación genética, pero se emparejan en la meiosis masculina. Por todas estas razones, requieren una atención especial. En esta sección se revisarán las anomalías más frecuentes de los cromosomas sexuales y sus consecuencias clínicas, el estado actual del conocimiento sobre el control de la determinación sexual y las anomalías mendelianas de la diferenciación sexual.

Base cromosómica de la determinación sexual

La diferencia en la constitución cromosómica sexual de las células normales de los hombres y las mujeres se conoce desde hace más de 50 años. La base fundamental del sistema XX/XY para la determinación del sexo se conoció poco tiempo después de que fuera posible el análisis citogenético. Se descubrió que los hombres con síndrome de Klinefelter tenían 47 cromosomas, con dos cromosomas X y uno Y (cariotipo: 47,XXY), mientras que las mujeres con síndrome de Turner tenían 45 cromosomas, con sólo un cromosoma X (cariotipo: 45,X). Estos hallazgos establecieron de manera rápida y firme el papel crucial del cromosoma Y en el desarrollo normal masculino. También se puso de manifiesto el efecto relativamente pequeño que producen las variaciones del número de cromosomas X, tanto en los hombres como en las mujeres, comparado con las graves consecuencias de las aneuploidías autosómicas. En la actualidad, la base de estas dos observaciones se contempla en términos de la singular biología de los cromosomas X e Y.

Si bien los cromosomas sexuales desempeñan un papel determinante en la especificación del sexo primario (gonadal), existe un cierto número de genes localizados tanto en los cromosomas sexuales como en los autosomas que intervienen en la determinación del sexo y en la diferenciación sexual subsiguiente. En la mayoría de los casos, el papel de estos genes se ha descubierto gracias a pacientes con un desarrollo sexual anormal, ya sea de origen citogenético, mendeliano o esporádico; muchos de ellos se abordan en una sección posterior de este capítulo.

Cromosoma Y

La estructura del cromosoma Y y su papel en el desarrollo sexual han sido determinados tanto a nivel molecular como genómico (fig. 6-10). En la meiosis masculina los cromosomas

X e Y normalmente se aparean en los extremos de sus brazos cortos (v. cap. 2) y sufren recombinación en esa región. Los segmentos que se aparean constituyen la **región seudoautosómica** de los cromosomas X e Y, llamada así porque estas secuencias son homólogas y sufren recombinación en meiosis I, como las parejas de autosomas (v. cap. 7). (Existe un segundo segmento seudoautosómico más pequeño que se localiza en los extremos de Xq e Yq.) En comparación con el cromosoma X y con los autosomas, el cromosoma Y es relativamente pobre en genes; se estima que contiene menos de 50 genes. Las funciones de una elevada proporción de estos genes están relacionadas con los desarrollos gonadal y genital.

Embriología del sistema reproductivo

El efecto del cromosoma Y en el desarrollo embriológico de los sistemas reproductivos masculino y femenino se resume en la figura 6-11. Hacia la sexta semana del desarrollo embrionario de ambos sexos, las células germinales primordiales ya han migrado desde su localización extraembrionaria primaria a las crestas gonadales, donde son rodeadas por los cordones sexuales para formar un par de gónadas primitivas. Hasta este momento, la gónada en desarrollo (tanto si es cromosómicamente XX como si es XY) es bipotencial o indiferenciada.

En la actualidad se acepta que la diferenciación en ovario o testículo está determinada por la acción coordinada y secuencial de varios genes que normalmente inducen el desarrollo de un ovario cuando no hay cromosoma Y o de un testículo cuando sí lo hay. La vía que origina un ovario se sigue a no ser que actúe un gen denominado factor determinante del testículo (TDF, *testis-determining factor*). Este gen actúa como un interruptor que cambia el desarrollo hacia la vía masculina.

En presencia de un cromosoma Y, el tejido medular forma testículos con túbulos seminíferos y células de Leydig que, con la estimulación de la hormona gonadotropina coriónica humana producida por la placenta, son capaces de segregar andrógenos (v. fig. 6-11). Las espermatogonias, derivadas de las células germinales primordiales a través de mitosis sucesivas, recubren las paredes de los túbulos seminíferos, donde residen junto con las células de sostén de Sertoli.

Si no existe cromosoma Y, la gónada formará un ovario, comenzando alrededor de la semana 8 de gestación y continuando durante varias semanas; la corteza se desarrolla, la médula involuciona y las ovogonias se empiezan a desarrollar dentro de los folículos (v. fig. 6-11). Alrededor del final del tercer mes las ovogonias entran en meiosis I, pero (tal como se describe en el cap. 2) este proceso se detiene en la fase de dictioteno hasta que se produce la ovulación, muchos años más tarde.

Al tiempo que las células germinales primordiales migran a las crestas genitales, el engrosamiento de estas crestas indica el desarrollo de los conductos genitales, los **mesonéfricos** (con anterioridad denominados wolffianos) y los **paramesonéfricos** (antes llamados mullerianos). En el hombre, las células de Leydig de los testículos fetales producen andrógenos que estimulan los conductos mesonéfricos para formar los conductos genitales masculinos. Las células de Sertoli producen una hormona (la sustancia inhibitoria mulleriana) que inhibe la formación de los conductos paramesonéfricos. En la mujer (o en un embrión sin gónadas), los conductos mesonéfricos involucionan y se desarrollan los conductos paramesonéfricos para formar el sistema de conductos femeninos. Hacia el tercer mes se ha completado la formación de los conductos.

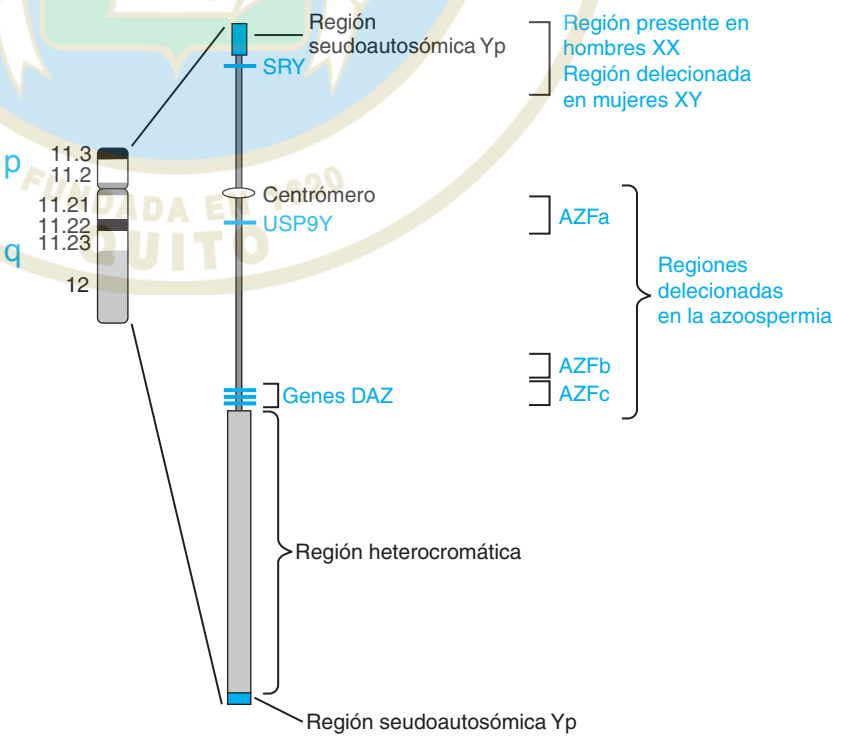


Figura 6-10 ■ El cromosoma Y en la determinación del sexo y en los trastornos de la diferenciación sexual. Se señalan los genes y las regiones implicadas en la determinación del sexo, la inversión sexual y los defectos de la espermatogénesis.

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

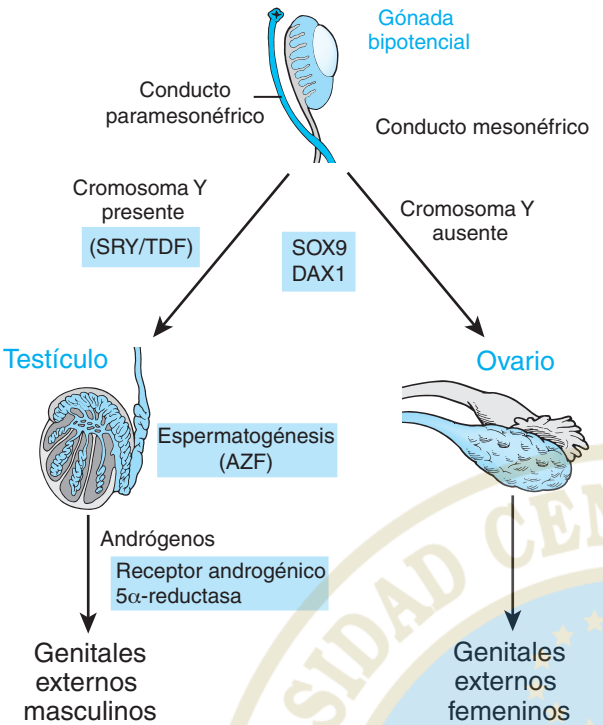


Figura 6-11 ■ Esquema de las etapas de la diferenciación sexual y de la diferenciación de las gónadas masculina y femenina. Los recuadros azules indican la implicación de genes en etapas clave del desarrollo o en la producción de trastornos genéticos. Véase el texto para una descripción.

En el embrión incipiente, los genitales externos consisten en un tubérculo genital, un par de protuberancias labioescrotales y un par de pliegues uretrales. Desde este estado indiferenciado, los genitales externos masculinos se desarrollan bajo la influencia de los andrógenos. En ausencia de testículos se forman los genitales externos femeninos, aunque no exista un ovario.

El gen determinante de testículo, SRY

Los primeros estudios citogenéticos demostraron la función determinante de testículo del cromosoma Y. A lo largo de los tres últimos decenios se han utilizado diferentes deleciones de la región seudoautosómica y de la región sexual del cromosoma Y en individuos con inversión sexual para cartografiar en Yp la localización precisa de la región determinante de testículo primario (Caso 36).

Al tiempo que los cromosomas X e Y intercambian normalmente segmentos de la región seudoautosómica Xp/Yp en meiosis I, en algunos casos infrecuentes la recombinación genética se produce fuera de la región seudoautosómica (figura 6-12), originando dos raras anomalías muy informativas: los **hombres XX** y las **mujeres XY**. Cada uno de estos trastornos de inversión sexual presenta una incidencia cercana a uno de cada 20.000 nacimientos. Los hombres 46,XX son fenotípicamente hombres con un cariotipo 46,XX que en general lleva alguna secuencia de Y translocada en el brazo corto del X. De forma similar, una proporción de las

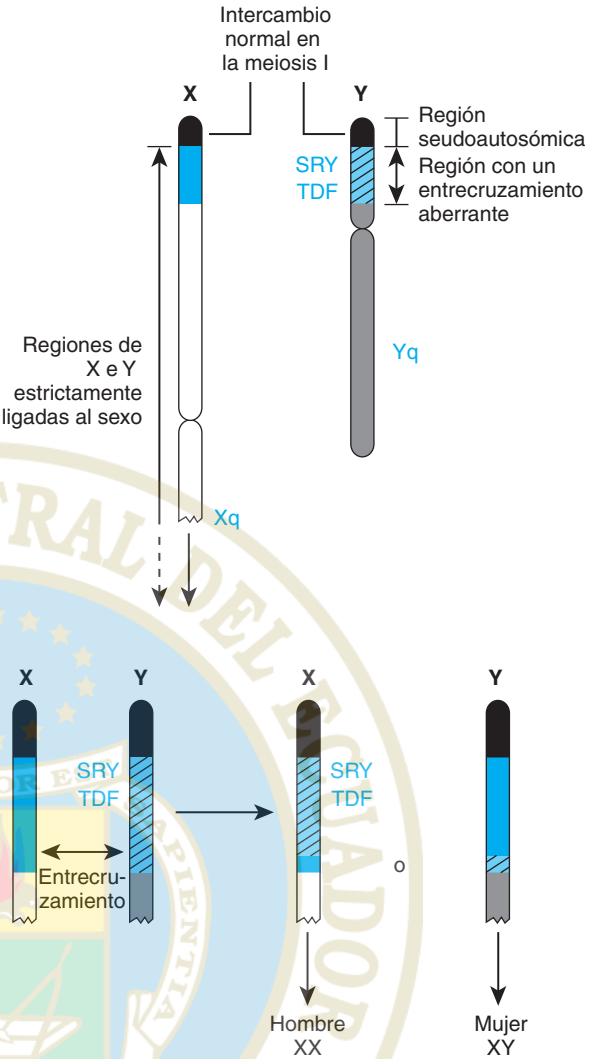


Figura 6-12 ■ Factores etiológicos de los fenotipos masculino XX y femenino XY por intercambios aberrantes entre secuencias del X y del Y. Normalmente, los cromosomas X e Y se recombinan en el segmento seudoautosómico Xp/Yp en la meiosis masculina. Si se produce recombinación por debajo del límite del segmento seudoautosómico entre porciones del X y del Y, pueden translocarse secuencias responsables de la diferenciación sexual masculina (incluido el gen *SRY*) del Y al X. Si se produce fecundación con un espermatozoide portador de este cromosoma X, se originará un hombre XX. Por el contrario, si se produce fecundación con un espermatozoide que contiene un cromosoma Y que ha perdido el gen *SRY*, se originará una mujer XY.

mujeres fenotípicamente femeninas con cariotipo 46,XY ha perdido la región determinante del testículo existente en el cromosoma Y.

El gen *SRY* (región determinante del sexo en el cromosoma Y; *sex-determining region on the Y*), que se localiza cerca del límite seudoautosómico del cromosoma Y, está presente en muchos hombres 46,XX y está delecionado o mutado en cierta proporción de mujeres 46,XY, lo que implica al gen *SRY* en la determinación sexual masculina. El *SRY* se expresa sólo de manera breve al principio del desarrollo en las células de

la cresta germinal, inmediatamente antes de la diferenciación testicular. Este gen codifica una proteína de unión al DNA que probablemente es un factor de transcripción, aunque se desconocen los genes que regula. Por tanto, todas las evidencias genéticas y embriológicas disponibles apuntan a que el gen *SRY* es equivalente al gen *TDF* del cromosoma Y.

No obstante, la presencia o ausencia del gen *SRY* no explica todos los casos de determinación sexual anómala. *SRY* no está presente en aproximadamente 10% de los hombres XX sin ambigüedad genital ni tampoco en la mayor parte de los casos de hermafroditas XX verdaderos (v. más adelante) o de hombres XX con genitales ambiguos. Por otra parte, las mutaciones en el gen *SRY* solamente explican alrededor del 15% de los casos de mujeres 46,XY. Por tanto, en el mecanismo de determinación sexual están implicados otros genes que se exponen en apartados posteriores de este capítulo.

Genes ligados al cromosoma Y en la espermatogénesis

Las deleciones intersticiales en Yq se han asociado al menos al 10% de los casos de azoospermia no obstructiva (no se detectan espermatozoides en el semen) y a aproximadamente el 6% de los casos de oligospermia grave (reducción del número de espermatozoides). Estos hallazgos sugieren que uno o más genes, denominados factor o factores de azoospermia (AZF, *azoospermia factors*), se localizan en el cromosoma Y; se han definido tres regiones no solapadas en Yq (AZFa, AZFb y AZFc) (v. fig. 6-10). El análisis molecular de esas deleciones ha conducido a la identificación de una serie de genes que pueden ser importantes en la espermatogénesis. Por ejemplo, la región de deleción AZFc contiene varias familias de genes expresados en el testículo, incluyendo los genes *DAZ* (delecionados en la azoospermia; ***d**eleted in azoospermia*) que codifican proteínas de unión al RNA que se expresan sólo en células germinales premeióticas del testículo. La deleciones *de novo* de AZFc se observan en aproximadamente 1 de cada 4.000 hombres y están mediadas por la recombinación entre secuencias repetidas largas (v. tabla 6-1). Aunque menos frecuentes, las deleciones AZFa y AZFb también conllevan recombinaciones

No se conoce la prevalencia de las mutaciones, deleciones y variantes de secuencia de AZF en la población general de hombres, así como tampoco su contribución al fracaso de la espermatogénesis. Aproximadamente, el 2% de los hombres infértiles y por lo demás normales muestra graves defectos en la producción de esperma, y las deleciones o mutaciones *de novo* pueden constituir una importante proporción de estos casos. Por tanto, los hombres con infertilidad idiopática deben ser cariotipados, y también puede ser adecuada la realización de un análisis molecular de su cromosoma Y. Antes de iniciar las técnicas de reproducción asistida, estas parejas deben recibir consejo genético.

No todos los casos de infertilidad masculina son debidos a deleciones cromosómicas. Por ejemplo, se ha descrito una mutación puntual *de novo* en un gen ligado al cromosoma Y, el gen *USP9Y,* cuya función todavía no se ha descubierto, pero que es necesario para la espermatogénesis normal (v. fig. 6-10).

Cromosoma X

Tal como ya se ha señalado en el capítulo 5, la aneuploidía del cromosoma X es una de las anomalías citogenéticas más frecuentes. La relativa tolerancia del cariotipo humano a las alteraciones del cromosoma X puede explicarse en términos de la **inactivación del cromosoma X**, el proceso a través del cual la mayor parte de los genes de uno de los dos cromosomas X femeninos es silenciada epigenéticamente y no genera ningún producto. La inactivación del cromosoma X y sus consecuencias se exponen en el capítulo 7 en relación con los trastornos ligados al cromosoma X. En este capítulo se revisan los mecanismos cromosómicos y moleculares de la inactivación del cromosoma X.

Inactivación del cromosoma X

Según ya se menciona en el capítulo 7, la teoría de la inactivación señala que en las células somáticas de las mujeres normales (pero no de los hombres normales) se inactiva un cromosoma X, lo que equilibra la expresión de los genes ligados al X en los dos sexos. En las células normales de la mujer, la selección del cromosoma X que debe ser inactivado se realiza de manera aleatoria y después se mantiene en cada lineage clonal. Así, las mujeres son mosaicos con respecto a la expresión de los genes ligados al cromosoma X; algunas células expresan alelos en el cromosoma X de origen paterno, pero no los del cromosoma X de origen materno, mientras que otras células expresan los segundos pero no los primeros (fig. 6-13). Este patrón de expresión génica diferencia la mayor parte de los genes del X de los genes imprintados (que también son expresados únicamente por uno de los alelos pero cuya determinación proviene de los progenitores y no es aleatoria) y de la mayoría de los genes autosómicos expresados por ambos alelos.

Aunque en un principio el cromosoma X inactivo se identificaba citológicamente por la presencia de una masa de heterocromatina (denominada corpúsculo de Barr) en las células de interfase, existen muchos rasgos epigenéticos que distinguen el cromosoma X activo del inactivo (tabla 6-2). Además de proporcionar detalles sobre los mecanismos de la inactivación, estos rasgos pueden ser útiles en labores de diagnóstico para identificar el X inactivo en muestras clínicas (fig. 6-14).

La región del promotor de muchos genes del X inactivo está muy modificada por la adición de un grupo metilo a la citosina (v. fig. 2-2) mediante la enzima DNA metiltransferasa. Tal como se introduce en el contexto de la impronta genómica en el capítulo 5, esta **metilación del DNA** sólo se produce en los dinucleótidos CpG (v. cap. 2) y contribuye a la formación de una cromatina inactiva. Parece que ésta y

Tabla 6-2

Características cromosómicas de la inactivación X

- Inactivación de la mayor parte de los genes ligados a X en el cromosoma X inactivo
- Selección aleatoria de uno de los dos cromosomas X en las células de la mujer
- X inactivo:
  Heterocromático (corpúsculo de Barr)
  Duplicación tardía en la fase S
  Expresa el RNA de XIST
  Asociado a modificaciones en la histona macroH2A en la cromatina

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

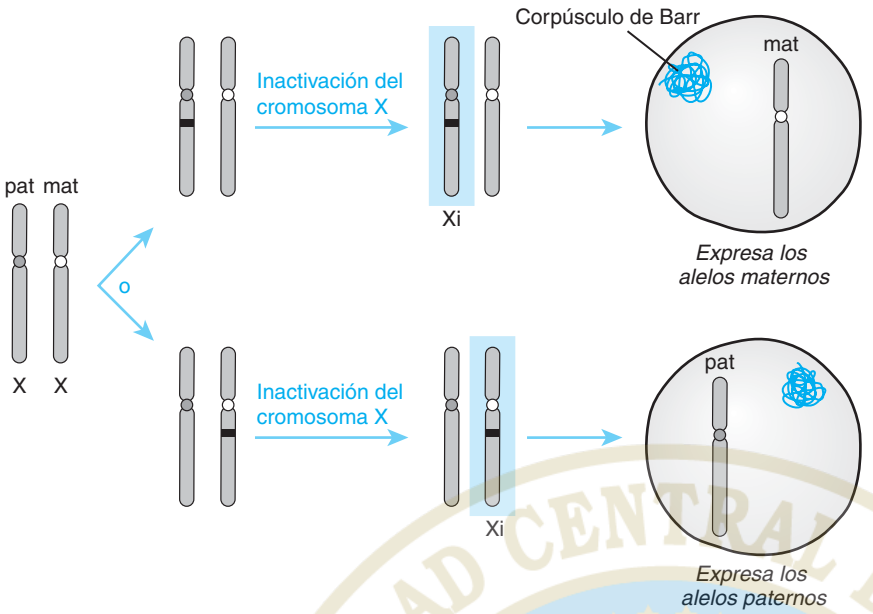


Figura 6-13 ■ Inactivación aleatoria del cromosoma X en el desarrollo femenino temprano. Al poco tiempo de la fecundación con aparición de un embrión femenino, los cromosomas X heredados del padre y la madre (pat y mat, respectivamente) inician su actividad. Durante la primera semana de la embriogénesis se selecciona aleatoriamente uno de los dos cromosomas X para que se convierta en el X inactivo futuro, a través de una serie de eventos en los que está implicado el centro de inactivación X localizado en Xq13.2 (recuadro negro). Después, este cromosoma X se convierte en el X inactivo (Xi, indicado por el sombreado azul) en dicha célula y en su descendencia, constituyendo el corpúsculo de Barr en los núcleos de interfase.

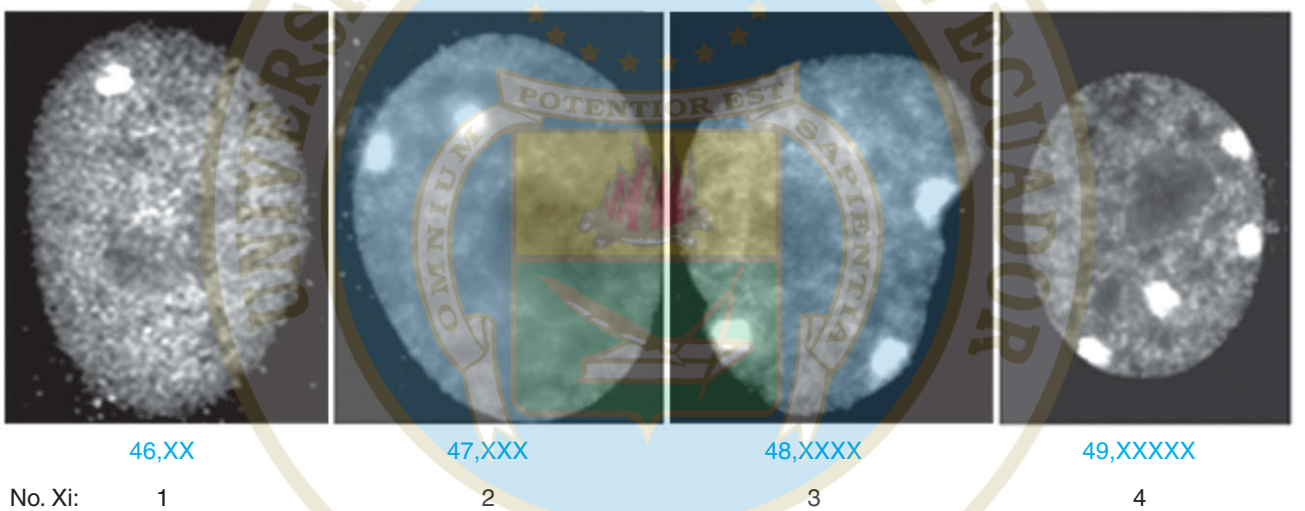


Figura 6-14 ■ Detección de la variante histona macroH2A en los núcleos de interfase en mujeres con cariotipos 46,XX, 47,XXX, 48,XXXX y 49,XXXXX. Las regiones de fluorescencia brillante indican la presencia de macroH2A asociada a los cromosomas X inactivos, lo que ilustra el hecho de que el número de cromosomas X inactivos (Xi) siempre es una unidad inferior al número total de cromosomas X. (Cortesía de Brian Chadwick, Duke University Medical Center.)

otras modificaciones de la cromatina que implican al código de histonas son una parte esencial del mecanismo de inactivación del cromosoma X. Por ejemplo, la variante de histona macroH2A es muy abundante en la cromatina X inactiva y diferencia los dos cromosomas X en las células femeninas (v. fig. 6-14).

En los pacientes con cromosomas X extra, cualquier cromosoma X en exceso de uno queda inactivado (v. fig. 6-14 y recuadro, pág. 103). Así, todas las células somáticas diploides de hombres y mujeres tienen un solo cromosoma X activo, con independencia del número de cromosomas X o Y presentes.

Aunque la inactivación del cromosoma X es claramente un fenómeno cromosómico, no todos los genes del X están sujetos a la inactivación (fig. 6-15). Un análisis detallado de la expresión de casi todos los genes ligados al X ha demostrado que al menos el 15% de los genes escapa a la inactivación y se expresa tanto en el cromosoma X activo como en el inactivo. Además, otro 10% muestra una inactivación X variable; es decir, escapa a la inactivación en algunos individuos de sexo femenino, pero no en todos. Notablemente, estos genes no están distribuidos de forma aleatoria a lo largo del X: hay muchos más genes que escapan a la inactivación en Xp distal (hasta el 50%) que en Xq (un pequeño porcentaje) (v. fig. 6-15). Aunque la base genómica evolutiva de este hallazgo no está clara, tiene importantes implicaciones para el consejo genético en los casos de aneuploidía parcial del cromosoma X, ya que un desequilibrio en los genes de Xp

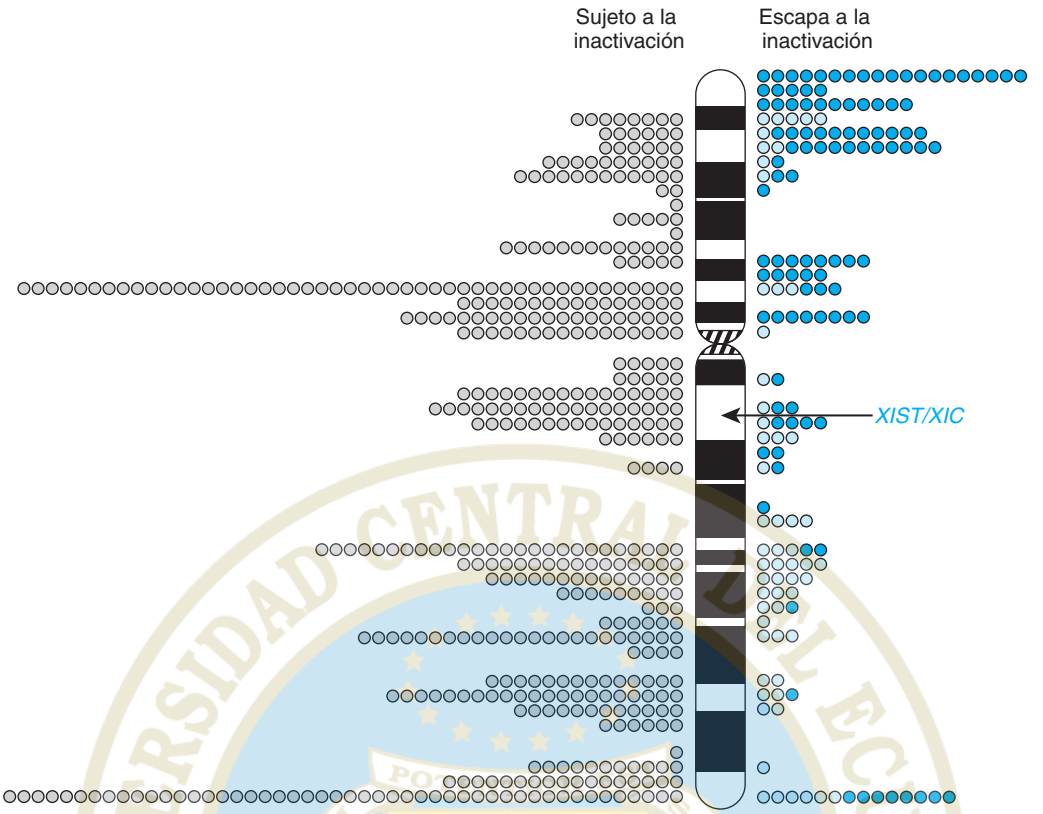


Figura 6-15 ■ Perfil de la expresión génica del cromosoma X. Cada símbolo indica el estatus de inactivación X de un gen ligado al X. La localización de cada símbolo señala su posición aproximada en el mapa del cromosoma X. Los genes que no se expresan en el X inactivo (sujetos a la inactivación) aparecen a la izquierda. Los genes que se expresan en el X inactivo (escapan a la inactivación) aparecen a la derecha; los genes representados en color azul claro son los que escapan a la inactivación en sólo un subgrupo de las mujeres evaluadas. La localización del gen *XIST* y el centro de inactivación del X (XIC) aparecen en Xq13.2. (Datos basados en Carrel L, Willard HF: X inactivation profile reveals extensive variability in X-linked gene expression in females. Nature 434:400-404, 2005.)

puede tener más importancia clínica que un desequilibrio en Xq.

El centro de inactivación del cromosoma X y el gen *XIST*. A partir de estudios de cromosomas X inactivos estructuralmente anormales se ha cartografiado el **centro de inactivación del cromosoma X** en la parte proximal de Xq, en la banda Xq13 (v. figs. 6-13 y 6-15). El centro de inactivación del cromosoma X contiene un gen poco corriente, el ***XIST***, que parece ser un locus clave para la inactivación. El gen *XIST* (acrónimo de X inactivo; *inactive X* [*Xi*]-specific *t*ranscripts) posee la característica peculiar de expresarse sólo en el alelo del X inactivo y es transcripcionalmente silente en el X activo, tanto en células masculinas como femeninas. Aunque se desconoce el modo de acción exacto del gen *XIST*, sin él no tiene lugar la inactivación. El producto del gen *XIST* es un RNA no codificante que permanece en el núcleo en estrecha asociación con el cromosoma X inactivo y con el corpúsculo de Barr.

Inactivación no aleatoria del cromosoma X. Tal como se demuestra en la figura 6-13 la inactivación del cromosoma X es normalmente aleatoria en células somáticas femeninas y origina un mosaicismo de dos poblaciones celulares que expresan alelos de uno o del otro cromosoma X. Sin embargo, hay excepciones a esta regla cuando existen anomalías citogenéticas estructurales en el cromosoma X. Por ejemplo, en casi todos los pacientes con anomalías estructurales desequilibradas de uno de los cromosomas X (incluyendo deleciones, duplicaciones e isocromosomas), el cromosoma estructuralmente anormal es siempre el X inactivo, lo que refleja con probabilidad una selección secundaria contra las

••■ Cromosomas sexuales e inactivación del X

Fenotipo sexual	Cariotipo	Número de X activos	Número de X inactivos
Masculino	46,XY; 47,XYY	1	0
	47,XXY; 48,XXYY	1	1
	48,XXXY; 49,XXXYY	1	2
	49,XXXXY	1	3
Femenino	45,X	1	0
	46,XX	1	1
	47,XXX	1	2
	48,XXXX	1	3
	49,XXXXX	1	4

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

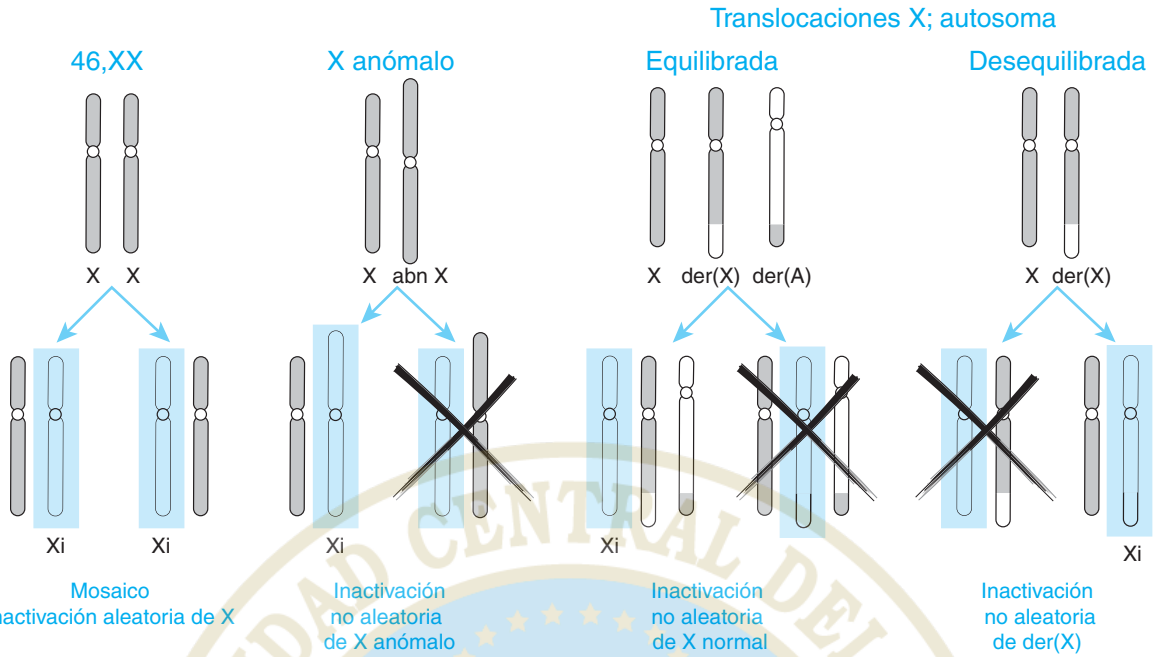


Figura 6-16 ■ Inactivación no aleatoria del cromosoma X en cariotipos con cromosomas X anormales o translocaciones X;autosoma. Las células normales femeninas (46,XX) sufren inactivación aleatoria, y los tejidos resultantes son un mosaico de dos poblaciones celulares en las que el X inactivo (Xi, indicado por el recuadro azul) es el materno o el paterno. Los individuos portadores de un X estructuralmente anormal (abn X) o una translocación X;autosoma equilibrada o desequilibrada muestran inactivación no aleatoria del X, de manera que prácticamente todas sus células presentan el mismo cromosoma X inactivo. La otra población celular es inviable o bien muestra una desventaja de crecimiento debido al desequilibrio genético y, por tanto, está infrarrepresentada o ausente. Véase el texto para más detalles. der(X) y der(A) representan los dos derivados de la translocación X;autosoma.

células genéticamente desequilibradas, que podrían producir anomalías con importancia clínica (fig. 6-16). Debido a esta inactivación preferencial del X anormal, estas anomalías del cromosoma X se toleran mejor que anomalías similares de los autosomas y, por tanto, se observan con más frecuencia.

También se observa inactivación no aleatoria del X en la mayoría de los casos de translocación X;autosoma (v. fig. 6-16). Si esa translocación es equilibrada, es el cromosoma X normal el que suele inactivarse, mientras que las dos partes del cromosoma translocado permanecen activas, lo que de nuevo refleja una selección contra células en las que los genes autosómicos han sido inactivados. No obstante, en la descendencia desequilibrada de un portador equilibrado sólo está presente el producto de la translocación que lleva el centro de inactivación del cromosoma X, y es este cromosoma el que es invariablemente inactivado, mientras que el X normal siempre es el activo. Estos patrones no aleatorios de inactivación tienen un efecto general de minimizar, aunque no eliminar, las consecuencias clínicas de los defectos cromosómicos concretos. Dado que los patrones de inactivación están muy relacionados con el resultado clínico, en los casos de translocación X;autosoma está indicado determinar el patrón de inactivación mediante análisis citogenéticos o moleculares.

Una de las consecuencias observadas algunas veces en los portadores de una translocación X;autosoma equilibrada es que la propia rotura puede causar una mutación en un gen del cromosoma X en el lugar de la translocación. La única copia normal de ese gen está inactivada en la mayoría o en todas las células debido a la inactivación no aleatoria del X normal, lo que propicia la expresión en una mujer de un rasgo ligado al X que normalmente sólo se observaría en hombres hemicigóticos (v. cap. 7). Varios genes ligados al X se han cartografiado en determinadas regiones del cromosoma X cuando un fenotipo típicamente ligado al X se ha encontrado en una mujer en la que se demostró que presentaba una translocación X;autosoma. El mensaje clínico general de estos hallazgos es que si una paciente manifiesta un fenotipo ligado al X que normalmente sólo se observa en hombres, está indicado un análisis cromosómico de alta resolución. El hallazgo de una translocación equilibrada puede explicar la expresión fenotípica y demostrar que el gen se localiza probablemente en el cromosoma X.

Retraso mental ligado al cromosoma X

Otra característica del cromosoma X es la elevada frecuencia de mutaciones o microdeleciones que causan retraso mental ligado al X. La incidencia global de retraso mental ligado al X se ha estimado en 1/500-1.000 nacidos vivos. En muchas ocasiones, el retraso mental es sólo uno de los rasgos fenotípicos que –en conjunto– definen un síndrome ligado al cromosoma X, y en familias con estos trastornos se han identificado más de 50 genes ligados a X. Sin embargo, existen al menos varias docenas de otros genes cuyas

mutaciones originan retraso mental ligado al X aislado o no sindrómico, a menudo de tipo grave y profundo. El número de estos genes es congruente con el hallazgo obtenido en muchos estudios en los que se ha demostrado que existe un 20-40% más de hombres entre las personas con retraso mental. En una evaluación inicial de estos individuos está indicado un detallado análisis cromosómico para descartar una anomalía citogenética evidente como, por ejemplo, una deleción.

Anomalías citogenéticas de los cromosomas sexuales

Las anomalías de los cromosomas sexuales, al igual que las de los autosomas, pueden ser numéricas o estructurales, y pueden estar presentes en todas las células o en forma de mosaico. Como grupo, los trastornos de los cromosomas sexuales tienden a aparecer como cuadros aislados sin aparentes factores predisponentes, excepto por el efecto de la edad materna avanzada en los casos que se originan por errores en la meiosis I materna. Su incidencia en nacidos vivos, en fetos examinados prenatalmente y en abortos espontáneos se ha expuesto en el capítulo 5, junto con la incidencia de algunas anomalías similares de los autosomas, y se resume en la tabla 6-3. Existen algunas indicaciones clínicas que sugieren la posibilidad de que exista una anomalía de los cromosomas sexuales y, por tanto, sería necesario hacer estudios citogenéticos o moleculares. Estas indicaciones incluyen el retraso del inicio de la pubertad, la amenorrea primaria o secundaria, la infertilidad y los genitales ambiguos.

La aneuploidía de los cromosomas X e Y es relativamente frecuente y las anomalías de los cromosomas sexuales son uno de los trastornos genéticos humanos más comunes, con una incidencia global de uno de cada 400-500 nacimientos. Los fenotipos asociados con estos defectos cromosómicos son, en general, menos graves que los asociados con los trastornos comparables de los autosomas, ya que la inactivación del cromosoma X y el bajo contenido en genes del cromosoma Y minimizan las consecuencias clínicas del desequilibrio de los cromosomas sexuales. Los defectos más frecuentes de los cromosomas sexuales en nacidos vivos y en fetos son, con mucha diferencia, las trisomías (XXY, XXX y XYY), pero los tres son raros en abortos espontáneos. En cambio, la monosomía del X (síndrome de Turner) es menos frecuente en nacidos vivos, pero es la anomalía cromosómica más habitual en abortos espontáneos (v. tabla 5-4).

Las anomalías estructurales de los cromosomas sexuales son menos comunes. El defecto que se observa con más frecuencia es un isocromosoma del brazo largo del cromosoma X, i(Xq), que aparece en su forma completa o en mosaico en al menos el 15% de las mujeres con síndrome de Turner. Los mosaicismos son más comunes en las anomalías de los cromosomas sexuales que en las de los autosomas, y en algunos pacientes se asocian con una expresión fenotípica más leve de la anomalía.

Los cuatro síndromes mejor definidos asociados con aneuploidía de los cromosomas sexuales constituyen importantes causas de infertilidad y/o anomalías del desarrollo, por lo que precisan una descripción más detallada. Los efectos de estas anomalías cromosómicas sobre el desarrollo se han analizado en un estudio multicéntrico de seguimiento a largo plazo que se ha efectuado sobre más de 300 individuos afectados, algunos de los cuales han sido seguidos durante más de 35 años. Para evitar el sesgo inherente al estudio de casos lo suficientemente poco frecuentes como para ser referidos a un centro médico para su evaluación, sólo se han incluido casos detectados mediante cribado de recién nacidos o por diagnóstico prenatal. Las conclusiones más relevantes de este importante estudio se resumen en la tabla 6-4. Como grupo, los individuos con aneuploidía de los cromosomas sexuales muestran niveles más bajos de adaptación psicológica, de desarrollo educativo, de rendimiento laboral y de independencia económica; además, en promedio, sus puntuaciones en los tests de

Tabla 6-3

Incidencia de las alteraciones en los cromosomas sexuales

Sexo	Trastorno	Cariotipo	Incidencia aproximada
Masculino	Síndrome de Klinefelter	47,XXY	1/1.000 hombres
		48,XXXY	1/25.000 hombres
		Otros (48,XXYY; 49,XXXYY; mosaicos)	1/10.000 hombres
	Síndrome 47,XYY	47,XYY	1/1.000 hombres
	Otras alteraciones en los cromosomas X o Y		1/1.500 hombres
	Hombres XX	46,XX	1/20.000 hombres
			Incidencia global: 1/400 hombres
Femenino	Síndrome de Turner	45,X	1/5.000 mujeres
		46,X,i(Xq)	1/50.000 mujeres
		Otros (deleciones, mosaicos)	1/15.000 mujeres
	Trisomía X	47,XXX	1/1.000 mujeres
	Otras alteraciones en los cromosomas X		1/3.000 mujeres
	Mujeres XY	46,XY	1/20.000 mujeres
	Síndrome de insensibilidad a los andrógenos	46,XY	1/20.000 mujeres
			Incidencia global: 1/650 mujeres

Adaptada de la tabla 5-3 y de Robinson A, Linden MG, Bender BG: Prenatal diagnosis of sex chromosome abnormalities. En: Milunsky A (ed): Genetic Disorders of the Fetus, 4.ª ed. Baltimore, Johns Hopkins University Press, 1998, págs. 249-285.

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 6-4

Observaciones en el seguimiento de los pacientes con aneuploidía de los cromosomas sexuales

Trastorno	Cariotipo	Fenotipo	Desarrollo sexual	Inteligencia	Problemas conductuales
Síndrome de Klinefelter	47,XXY	Hombres, de estatura elevada (v. el texto)	Infertilidad; hipogonadismo	Dificultades de aprendizaje (algunos pacientes)	Puede haber dificultades para el ajuste psicosocial
Síndrome XYY	47,XYY	Hombres, de estatura elevada	Normal	Normal	Frecuentes
Trisomía X	47,XXX	Mujeres, generalmente de estatura elevada	Generalmente normal	Dificultades de aprendizaje (algunos pacientes)	Ocasionales
Síndrome de Turner	45,X	Mujeres, de estatura baja, características distintivas (v. el texto)	Infertilidad; gónadas en cinta	Ligeramente reducida	Infrecuentes (v. el texto)

Modificada de Ratcliffe SG, Paul N (eds.): Prospective studies on children with sex chromosome aneuploidy. March of Dimes Birth Defects Foundation, Birth Defects Original Article Series, vol. 22. Nueva York, Alan R. Liss, 1986; y Rovert J, Netley C, Bailey J, et al: Intelligence and achievement in children with extra X aneuploidy: a longitudinal perspective. Am J Med Genet 60:356-363, 1995.

inteligencia (CI) son ligeramente bajas. Sin embargo, cada grupo muestra una gran variabilidad, lo que hace imposible aplicar estas generalizaciones a los casos concretos. De hecho, la impresión global es que hay un grado importante de normalidad, especialmente durante la etapa adulta, lo que constituye un hallazgo notable entre los individuos con anomalías cromosómicas. Dado que casi todos los pacientes con alteraciones de los cromosomas sexuales muestran únicamente anomalías leves del desarrollo, la decisión de los padres respecto a la posible interrupción de un embarazo en el que se demuestra que el feto presenta este tipo de defecto puede ser muy difícil.

Síndrome de Klinefelter (47,XXY)

El fenotipo del síndrome de Klinefelter, la primera anomalía descrita de los cromosomas sexuales, se muestra en la figura 6-17. Los pacientes son altos y delgados y tienen las piernas largas en relación con el resto del cuerpo. Parecen físicamente normales hasta la pubertad, cuando se hacen evidentes signos de hipogonadismo. La pubertad se produce a una edad normal, pero los testículos son pequeños y los caracteres sexuales secundarios permanecen infradesarrollados. En algunos pacientes se observa ginecomastia; por esta razón, el riesgo de cáncer de mama en estos pacientes es 20-50 veces superior al de los hombres 46,XY. Los pacientes con síndrome de Klinefelter suelen ser infértiles debido a fallos en el desarrollo de las células germinales y casi siempre son identificados por su infertilidad. El síndrome de Klinefelter es relativamente frecuente entre los hombres infértiles (aproximadamente, el 3%) y entre los que presentan oligospermia o azoospermia (5% al 10%). En la edad adulta, la deficiencia persistente de andrógenos puede dar lugar a una disminución del tono muscular, una pérdida de la libido y una reducción de la densidad mineral ósea.

Su incidencia es al menos de un caso por cada 1.000 recién nacidos de sexo masculino (uno de cada 2.000 nacimientos totales). Tal como ya se ha señalado, uno de los



Figura 6-17 ■ Fenotipo de un hombre adulto con síndrome de Klinefelter 47,XXY. Obsérvense las extremidades largas, los hombros y el tórax estrechos, y los genitales relativamente pequeños. La ginecomastia (ausente en este paciente) es una característica de algunos pacientes con síndrome de Klinefelter. (Tomada de Grumbach MM, Hughes IA, Conte FA: Disorders of sex differentiation. En: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS [eds.]: Williams Textbook of Endocrinology, 10.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 2003.)

dos cromosomas X está inactivado. Debido a la relativa levedad del fenotipo, se sospecha que muchos casos no son detectados.

Alrededor de la mitad de los casos de síndrome de Klinefelter se produce a consecuencia de errores en la meiosis I paterna debidos a fallos de recombinación Xp/Yp en la región seudoautosómica. Entre los casos de origen materno, la mayoría son debidos a errores en la meiosis I materna y el resto a errores en la meiosis II materna o a errores poscigóticos que producen mosaicismo. La edad materna está incrementada en los casos asociados con errores en la meiosis I materna.

Alrededor del 15% de los pacientes presenta cariotipos en mosaico. Estos pacientes con mosaicos tienen fenotipos variables, y algunos muestran un desarrollo testicular normal. El cariotipo en mosaico más frecuente es 46,XY/47,XXY, que se produce probablemente como consecuencia de la pérdida de un cromosoma X en un cigoto XXY durante una de las divisiones poscigóticas tempranas.

Existen diversas variantes de síndrome de Klinefelter con cariotipos diferentes a 47,XXY, tal como 48,XXYY, 48,XXXY y 49,XXXXY. Como regla general, los cromosomas X adicionales (aunque son inactivos) causan un fenotipo más anormal, con un grado más elevado de dismorfia, menor desarrollo sexual y mayor deterioro mental.

Aunque existe una amplia variación fenotípica entre los pacientes con esta y otras aneuploidías de los cromosomas sexuales, se han identificado algunas diferencias fenotípicas entre los pacientes con síndrome de Klinefelter y los hombres cromosómicamente normales. La habilidad y la comprensión verbales están por debajo de las de los hombres normales, puntúan menos en algunos tests de inteligencia; además, tienen un riesgo varias veces mayor de presentar dificultades de aprendizaje, sobre todo en la lectura, que puede precisar educación especial. El síndrome de Klinefelter es más frecuente entre los niños que requieren educación especial. Muchos de los niños afectados presentan un ajuste psicosocial relativamente bajo, en parte relacionado con su mala imagen corporal. Las dificultades en el lenguaje pueden provocarles timidez, inseguridad e inmadurez.

Síndrome 47,XYY

La incidencia del cariotipo 47,XYY entre los nacidos vivos de sexo masculino es de alrededor de 1 por cada 1.000. Esta constitución cromosómica no se asocia con un determinado fenotipo anormal y los hombres con este cariotipo no pueden distinguirse de los hombres normales 46,XY por ningún tipo de rasgo físico o de comportamiento.

El origen del error que produce el cariotipo XYY debe ser una no disyunción paterna en meiosis II que origina espermatozoides YY. Las variantes menos comunes XXYY y XXXYY, que comparten características de los síndromes XYY y de Klinefelter, probablemente también se originan en el padre como resultado de la no disyunción secuencial en las meiosis I y II.

Los hombres XYY identificados en programas de cribado de recién nacidos sin sesgo de detección son altos y tienen un riesgo incrementado de tener problemas educacionales y de comportamiento en comparación con los hombres cromosómicamente normales. Tienen inteligencia normal y no son dismórficos. La fertilidad suele ser normal y parece que no tienen un riesgo incrementado de tener un hijo con anormalidades cromosómicas. Alrededor de la mitad de los niños 47,XYY precisa una intervención educativa especial como resultado de su retraso en el lenguaje y de sus dificultades con la lectura. Sus puntuaciones en el CI se sitúan alrededor de 10-15 puntos por debajo de la media.

Cuando prenatal o posnatalmente se encuentra un cariotipo XYY, los padres suelen preocuparse por las implicaciones que tiene sobre el comportamiento del niño. Se han demostrado problemas de atención, hiperactividad e impulsividad en los hombres XYY, pero la agresividad o la psicopatología no son características comunes del síndrome. Éste es un aspecto importante a enfatizar debido a que en algunos estudios efectuados en los años sesenta y setenta se afirmaba que la proporción de hombres XYY era elevada en prisiones y hospitales mentales, en especial entre los individuos más altos. Hoy día sabemos que esta impresión estereotipada es incorrecta.

No obstante, la imposibilidad de predecir el resultado en un caso determinado hace que la identificación de un feto XYY sea uno de los problemas más difíciles para el consejo genético en programas de diagnóstico prenatal.

Trisomía X (47,XXX)

La trisomía X aparece en una de cada 1.000 recién nacidas. Aunque son algo más altas que la media, las mujeres con trisomía X no tienen un fenotipo anormal. Algunos casos se detectan en clínicas de infertilidad, pero probablemente la mayoría pasan desapercibidas. En estudios de seguimiento se ha demostrado que las mujeres XXX presentan los cambios puberales a una edad apropiada y que en general son fértiles, aunque con un riesgo algo incrementado de tener descendencia cromosómicamente anormal. Muestran un déficit significativo en los tests de inteligencia, y alrededor del 70% sufre algún problema de aprendizaje. Los comportamientos psicopatológicos y antisociales graves parecen ser infrecuentes; sin embargo, sí suelen tener un comportamiento anómalo, en especial durante la transición entre la adolescencia y la edad adulta.

En las células 47,XXX, dos de los cromosomas X están inactivados. Casi todos los casos son consecuencia de errores en la meiosis materna, la mayoría en meiosis I. Existe un efecto de la edad materna en lo relativo a las pacientes en las que el error se produce en la meiosis materna I.

El síndrome de la tetrasomía del cromosoma X (48,XXXX) se asocia a un retraso más grave del desarrollo físico y mental. El síndrome de la pentasomía del cromosoma X (49,XXXXX), con cuatro cromosomas X inactivos (v. fig. 6-14), suele cursar con un grave retraso del desarrollo y con múltiples defectos físicos.

Síndrome de Turner (45,X y variantes)

Al contrario de lo que ocurre en otras aneuploidías de los cromosomas sexuales, las mujeres con síndrome de Turner suelen identificarse en el momento del nacimiento o antes de la pubertad por sus características fenotípicas (fig. 6-18). El síndrome de Turner es mucho menos frecuente que otras aneuploidías de los cromosomas sexuales. Su incidencia es

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

aproximadamente de una de cada 4.000 recién nacidas, aunque en algunos estudios se han ofrecido cifras muy superiores (Caso 42).

La constitución cromosómica más frecuente en el síndrome de Turner es 45,X (que algunas veces se encuentra escrita, de forma incorrecta, 45,XO), que carece de un segundo cromosoma sexual. Sin embargo, alrededor del 50% de las pacientes presenta otros cariotipos. Cerca de una cuarta parte de los casos de síndromes de Turner son mosaicos en los que sólo una proporción de células son 45,X. Los cariotipos más frecuentes y sus prevalencias relativas son:

45,X	50%
46,X,i(Xq)	15%
Mosaicos 45,X/46,XX	15%
Mosaicos 45,X/46,X,i(Xq)	alrededor del 5%
45,X, otras anomalías de X	alrededor del 5%
Otros mosaicos 45,X/?	alrededor del 5%

La constitución cromosómica es importante desde el punto de vista clínico. Por ejemplo, las pacientes con i(Xq) son similares a las que tienen el clásico 45,X, pero las pacientes con una deleción de Xp presentan baja estatura y malformaciones congénitas, y las que tienen una deleción en Xq suelen mostrar sólo una disfunción gonadal.

Las anomalías típicas del síndrome de Turner son baja estatura, disgenesia gonadal (generalmente son gónadas en forma de cinta por un fallo en el mantenimiento del ovario), cara peculiar, cuello ancho, implantación posterior baja del cabello, tórax ancho con pezones muy separados y una elevada frecuencia de malformaciones renales y cardiovasculares. En el momento del nacimiento se suele observar edema del dorso de los pies, un signo diagnóstico útil (v. fig. 6-18A). Muchas pacientes presentan coartación de la aorta y las mujeres con síndrome de Turner muestran un riesgo especialmente elevado de cardiopatías congénitas. Durante la vida fetal pueden presentar linfedema con higroma quístico (visible mediante ecografía), que es la causa del cuello ancho que se observa posnatalmente. Se debe sospechar el síndrome de Turner en cualquier recién nacido de sexo femenino con edema en las manos y pies, y con hipoplasia del corazón izquierdo o coartación de la aorta. En todas las niñas con síndrome de Turner se debe considerar el tratamiento con hormona de crecimiento, que les hace ganar entre 6 y 12 cm en su estatura final.



Figura 6-18 ■ Fenotipo de mujeres con el síndrome de Turner, 45,X. **A:** Recién nacida. Nótese el cuello con *pterigium* y el linfangioma de las manos y los pies. **B:** Una niña de 13 años que muestra las características típicas del síndrome de Turner, incluyendo la baja estatura, el cuello con *pterigium*, la maduración sexual retardada y tórax en quilla, ancho y con pezones separados. (De Moore KL [ed. [1966] The sex chromatin. WB Saunders, Filadelfia.)

La inteligencia de estas pacientes se suele considerar normal, aunque alrededor del 10% muestra un retraso significativo del desarrollo que obliga a una educación especial. Sin embargo, incluso entre las pacientes con inteligencia normal, a menudo se aprecian deficiencias en la percepción espacial, en la organización motora perceptiva o en la ejecución motora fina. Como consecuencia de ello, el CI no verbal es significativamente más bajo que el verbal y muchas pacientes precisan apoyo educativo, sobre todo en matemáticas. Las pacientes con síndrome de Turner tienen un elevado riesgo de alteraciones en el ajuste social. Al comparar a niñas 45,X con el X materno con las que tienen el X paterno, se evidenció que las primeras tenían peores habilidades sociales. Debido a que el fenómeno de *imprinting* puede explicar este efecto que depende del progenitor de origen, se está investigando la posibilidad de que exista un gen imprintado ligado al X que influya en el fenotipo.

Ya se ha mencionado la elevada incidencia del cariotipo 45,X en abortos espontáneos. Esta anomalía está presente en alrededor del 1-2% de todos los embriones. La supervivencia hasta el parto es un resultado poco frecuente, y más del 99% de estos fetos es abortado de manera espontánea. El 70% de los casos tienen el cromosoma X materno, es decir, el error cromosómico suele ser paterno. Se desconoce la causa de esta frecuencia excepcionalmente elevada de pérdida de los cromosomas X o Y. Tampoco se conoce la causa de que el cariotipo 45,X suela ser letal intraútero y completamente compatible con la vida después del nacimiento. Los genes «perdidos» responsables del fenotipo del síndrome de Turner deben residir en los cromosomas X e Y. Se ha sugerido que estos genes están entre los que escapan a la inactivación del X, especialmente en Xp, incluyendo los situados en la región seudoautosómica.

En ocasiones se observa un pequeño cromosoma X en anillo en pacientes con baja estatura, disgenesia gonadal y retraso mental. Dado que el retraso mental no es uno de los rasgos del síndrome de Turner, la presencia de retraso mental con o sin otras anomalías físicas asociadas en individuos con cariotipo 46,X,r(X) se ha atribuido al hecho de que los pequeños cromosomas X en anillo carecen de centro de inactivación. El fallo en la inactivación del anillo del X en estas pacientes provoca la sobreexpresión de los genes ligados al X que están normalmente sujetos a inac-

tivación. El descubrimiento de cromosoma X en anillo en un diagnóstico prenatal puede dar lugar a una gran incertidumbre y está indicado realizar estudios sobre la expresión del gen *XIST*. Los anillos más grandes, que contienen el centro de inactivación y que expresan el gen *XIST*, cursan con el fenotipo del síndrome de Turner, mientras que un anillo pequeño sin el gen *XIST* indica un fenotipo mucho más grave.

TRASTORNOS DEL DESARROLLO GONADAL Y SEXUAL

El sexo genético de un feto se establece en el momento de la fecundación. Al comienzo de este capítulo se ha expuesto el papel determinante del sexo primario del cromosoma Y y del gen *SRY*. Ahora se estudiará el papel de varios genes ligados al X y autosómicos en el desarrollo de los ovarios y los testículos, así como en el de los genitales externos masculinos y femeninos (tabla 6-5).

En algunos recién nacidos es difícil o imposible determinar el sexo debido a que los genitales son ambiguos, con anomalías que los hacen parecerse a los del sexo cromosómico opuesto **(Caso 36)**. Estas anomalías varían entre el hipospadias en hombres (una anomalía del desarrollo en la que la uretra se abre en la parte ventral del pene o en el perineo) y la hiperplasia de clítoris en mujeres. En algunos pacientes existe tejido ovárico y testicular, un trastorno denominado **hermafroditismo**. Las anomalías de los genitales externos e internos no necesariamente se acompañan de alteraciones citogenéticas de los cromosomas sexuales y pueden deberse a anomalías cromosómicas en otras áreas del cariotipo, a alteraciones monogénicas o a causas no genéticas. No obstante, la determinación del cariotipo es una parte esencial en la investigación de estos pacientes y puede guiar el tratamiento quirúrgico y psicosocial, así como el consejo genético. La detección de las alteraciones citogenéticas, especialmente cuando se observan en múltiples pacientes, también puede ofrecer datos importantes acerca de la localización y la naturaleza de los genes implicados en la determinación y diferenciación sexuales (tabla 6-6).

Disgenesia gonadal

Varios genes autosómicos y ligados al cromosoma X han sido implicados en la conversión de la gónada bipotencial (indiferenciada) en un testículo o un ovario (v. fig. 6-11). Un detallado análisis de un subgrupo de **mujeres 46,XY con inversión sexual** en las que el gen *SRY* no estaba delecionado ni mutado, reveló una duplicación de una porción del brazo corto del cromosoma X. El gen *DAX1*, localizado en Xp21.3, codifica un factor de transcripción sensible a dosis que desempeña un papel en la determinación del sexo gonadal, lo que implica una interacción estrechamente regulada entre *DAX1* y *SRY*. Un exceso de *SRY* en un momento crítico del desarrollo origina la formación de testículo, mientras que un exceso de *DAX1* a consecuencia de la duplicación del gen puede anular la función normal determinante de testículos del *SRY*, produciéndose el desarrollo de ovarios.

La **displasia campomélica**, debida a mutaciones en el gen *SOX9* del cromosoma 17q, es un trastorno autosómico dominante con malformaciones del hueso y del cartílago que suelen ser letales. Alrededor del 75% de los pacientes 46,XY con este trastorno presenta inversión sexual y muestra un fenotipo femenino (v. tabla 6-5). El *SOX9* se suele expresar, en las fases iniciales del desarrollo, en la cresta genital, y parece que es necesario para la formación del testículo (además de otros aspectos del desarrollo). En ausencia de una copia del gen *SOX9*, los testículos no se forman y se sigue la vía ovárica por defecto. Es interesante que la duplicación del *SOX9* puede ocasionar inversión sexual XX, lo que sugiere que la sobreproducción de *SOX9*, aun en ausencia de *SRY*, puede iniciar la formación de testículos.

También se han implicado otros loci en el desarrollo gonadal. Los pacientes masculinos con **síndrome de Denys-Drash** pueden presentar genitales femeninos o ambiguos; los pacientes con el **síndrome de Frasier**, más grave, muestran disgenesia gonadal completa XY. El gen *WT1* en 11p13 (también implicado en el tumor de Wilms, una neoplasia renal infantil) codifica un factor de transcripción implicado en interacciones entre las células de Sertoli y las de Leydig durante el desarrollo gonadal. Las mutaciones dominantes de *WT1* parecen alterar el desarrollo testicular normal.

Tabla 6-5

Ejemplos de genes implicados en las alteraciones de la determinación y la diferenciación sexuales

Gen	Locus citogenético	Fenotipo sexual anómalo
SRY	Yp11.3	Mujer XY (mutación) Hombre XX (traslocación genética a X)
SOX9	17q24	Mujer XY (con displasia campomélica) Hombre XX (duplicación genética)
SF1	9q33	Reversión sexual XY e insuficiencia suprarrenal
WT1	11p13	Mujer XY (síndrome de Frasier) o seudohermafroditismo masculino (síndrome de Denys-Drash)
DAX1	Xp21.3	Mujer XY (duplicación genética)
ATRX	Xq13.3	Reversión sexual XY (variable)
WNT4	1p35	Mujer XY, criptorquidia (duplicación genética)
FOXL2	3q23	Insuficiencia ovárica prematura

Actualizada de Fleming A, Vilain E: The endless quest for sex determination genes. Clin Genet 67:15-25, 2004; y Grumbach MM, Hughes IA, Conte FA: Disorders of sex differentiation. En: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS (eds.): Williams Textbook of Endocrinology, 10.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 2003.

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

El gen *ATRX* ligado al cromosoma X es responsable de un síndrome de retraso mental ligado a X que cursa con α-talasemia (v. también cap. 11) y, en muchos pacientes, de anomalías genitales que van desde la falta de descenso de los testículos hasta el micropene y grados variables de reversión sexual XY.

Desarrollo y mantenimiento del ovario

A diferencia de lo que ocurre en la determinación testicular, la información existente respecto al desarrollo del ovario es mucho menor, a pesar de que se han definido varios genes implicados en el mantenimiento ovárico normal. Desde hace tiempo se considera que para el mantenimiento del ovario son necesarios dos cromosomas X, dado que las mujeres 45,X se caracterizan por una pérdida de células germinales con degeneración de los ovocitos y disgenesia ovárica, a pesar de que durante su etapa intrauterina muestran un inicio normal del desarrollo del ovario. Las pacientes con alteraciones citogenéticas que afectan a Xq muestran con frecuencia cuadros de **insuficiencia ovárica prematura**. Dado que muchas deleciones no solapadas en Xq dan lugar al mismo efecto, este hallazgo puede reflejar la necesidad de la existencia de dos cromosomas X estructuralmente normales durante la ovogénesis, o bien puede constituir simplemente un requerimiento de múltiples genes ligados a X.

En casos familiares de insuficiencia ovárica prematura y en formas mendelianas de disgenesia gonadal 46,XX se han implicado varios genes específicos. Por ejemplo, en las pacientes con síndrome de blefarofimosis/ptosis/epicanto inverso (BPES, *blepharophimosis/ptosis/epicanthus inversus*) se han detectado mutaciones en el gen *FOXL2* (v. tabla 6-5); en estos casos, el fenotipo de las mujeres afectadas va desde la disgenesia ovárica a la insuficiencia ovárica prematura.

Tabla 6-6

Alteraciones citogenéticas en pacientes con reversión sexual o genitales ambiguos

Alteraciones citogenéticas	Fenotipo
dup 1p31-p35	Mujer XY (duplicación del gen *WNT4*)
del 2q31	Mujer XY , retraso mental
del 9p24.3	Mujer XY, genitales ambiguos
del 10q26-qter	Mujer XY
del 12q24.3	Genitales ambiguos XY, retraso mental
dup 22q	Hermafrodita verdadero XY
dup Xp21.3	Mujer XY (duplicación del gen *DAX1*)

Actualizada de Fleming A, Vilain E: The endless quest for sex determination genes. Clin Genet 67:15-25, 2004; y Pinsky L, Erickson RP, Schimke RN: Genetic Disorders of Human Sexual Development. Oxford, Inglaterra, Oxford University Press, 1999.

Seudohermafroditismo femenino

Los seudohermafroditas son «seudo» porque, al contrario que los hermafroditas verdaderos, sólo poseen tejido gonadal de un sexo, el que determina su constitución cromosómica. Las mujeres seudohermafroditas tienen cariotipos 46,XX con tejido ovárico normal, pero con genitales externos ambiguos o masculinos. Tal como veremos en el apartado siguiente, los seudohermafroditas masculinos son 46,XY con genitales externos incompletamente masculinizados o femeninos. En general, el desarrollo ambiguo de los conductos genitales y de los genitales externos siempre debe ser evaluado citogenéticamente, con los objetivos de determinar la constitución cromosómica sexual del paciente y de identificar las posibles alteraciones cromosómicas asociadas a menudo a las gónadas disgenésicas (v. tabla 6-6)

El seudohermafroditismo femenino se debe en general a una **hiperplasia suprarrenal congénita** (**HSC**), un trastorno autosómico recesivo originado por defectos específicos de enzimas de la corteza suprarrenal necesarias para la biosíntesis del colesterol, que producen la virilización de los lactantes de sexo femenino. Además de representar una causa frecuente de seudohermafroditismo femenino, la HSC es la causa de aproximadamente la mitad de todos los casos de ambigüedad en los genitales externos. El desarrollo ovárico es normal, pero una producción excesiva de andrógenos causa masculinización de los genitales externos, con aumento de tamaño del clítoris y fusión de los labios con formación de una estructura parecida a un escroto (fig. 6-19).

Aunque en la hiperplasia suprarrenal congénita puede estar alterado uno de varios procesos enzimáticos, el defecto más común es la deficiencia de 21-hidroxilasa, con una incidencia de uno en 12.500 nacimientos. La deficiencia de 21-hidroxilasa bloquea la biosíntesis normal de los glucocorticoides y los mineralocorticoides, lo que causa un exceso de precursores, que son desviados hacia la vía de

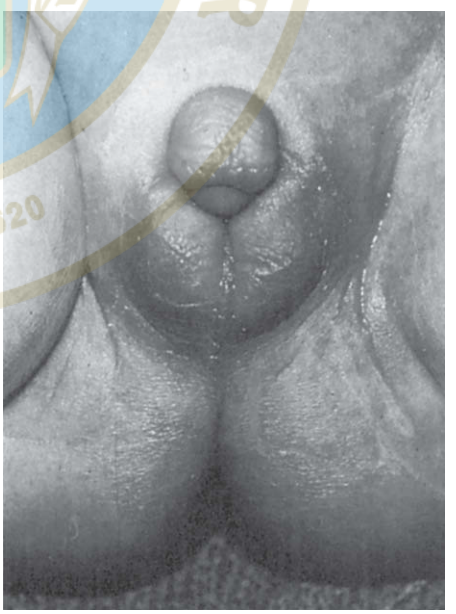


Figura 6-19 ■ Genitales externos masculinizados de una niña 46,XX causados por hiperplasia suprarrenal congénita (forma virilizante). Véase el texto para la descripción. (Tomada de Moore KL, Persaud TVN: The Developing Human: Clinically Oriented Embryology, 5.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 1993.)

biosíntesis de andrógenos, con la consiguiente elevación de los valores androgénicos en los embriones XX y XY. Las niñas con deficiencia de 21-hidroxilasa nacen con genitales ambiguos, mientras que los niños tienen genitales externos normales y pueden pasar desapercibidos en la infancia. El 25% de los pacientes con deficiencia de 21-hidroxilasa presentan el tipo virilizante simple y el 75% tienen el tipo con pérdida de sal, mucho más grave, que puede ocasionar la muerte neonatal. En muchos países existe hoy día un método de cribado que identifica este trastorno en recién nacidos con una simple muestra de sangre del talón coagulada en papel de filtro (v. cap. 15). Esta prueba es muy útil para prevenir las graves consecuencias del defecto de pérdida de sal durante la primera infancia y también para aplicar el tratamiento de sustitución hormonal en las pacientes de sexos femenino y masculino. El tratamiento médico, quirúrgico y psicosocial a tiempo de las pacientes 46,XX con HSC mejora sus tasas de fertilidad y potencia su identidad femenina normal.

Seudohermafroditismo masculino

Las causas de seudohermafroditismo en individuos 46,XY incluyen, además de los trastornos de la formación de los testículos durante el desarrollo embrionario, las anomalías de las gonadotropinas, los errores de la biosíntesis y el metabolismo de la testosterona, y las anomalías de las células diana de andrógenos. Todos estos trastornos son heterogéneos desde los puntos de vista clínico y genético, y en algunos casos pueden no ser más que leves manifestaciones de la misma causa que subyace en el hermafroditismo verdadero. En el seudohermafroditismo masculino las gónadas son exclusivamente testículos, pero los conductos genitales y los genitales externos están incompletamente masculinizados.

Además de las mutaciones o deleciones de cualquiera de los genes implicados en la determinación y diferenciación de los testículos, ya expuestas (v. tabla 6-5), hay varias formas de insensibilidad androgénica que producen seudohermafroditismo masculino. Un ejemplo es la deficiencia de la esteroide **5α-reductasa**, la enzima responsable de convertir la hormona masculina testosterona en su forma activa, la dihidrotestosterona. Este trastorno hereditario produce feminización de los genitales externos en los hombres afectados. Aunque el desarrollo testicular es normal, el pene es pequeño y existe una bolsa vaginal en fondo de saco. La asignación del sexo puede ser difícil.

Otro trastorno bien estudiado es un síndrome ligado al X conocido como **síndrome de insensibilidad androgénica** (antes denominado **feminización testicular**). En este trastorno, las personas afectadas son cromosómicamente masculinas (cariotipo 46,XY), pero presentan genitales externos femeninos y en apariencia normales, aunque tienen una vagina ciega o en fondo de saco y carecen de útero y trompas (figura 6-20). La incidencia de la insensibilidad androgénica es de alrededor de uno en 20.000 nacidos vivos. El vello axilar y púbico es escaso. Tal como indica su antigua denominación, «feminización testicular», existen testículos en el abdomen o en el canal inguinal, donde a veces se confunden con hernias en niños que, por otra parte, parecen mujeres normales. Por ello, la asignación de sexo no constituye un problema y el desarrollo psicosexual y la función sexual de estos pacientes son los de una mujer normal (excepto en lo que se refiere a la fertilidad).

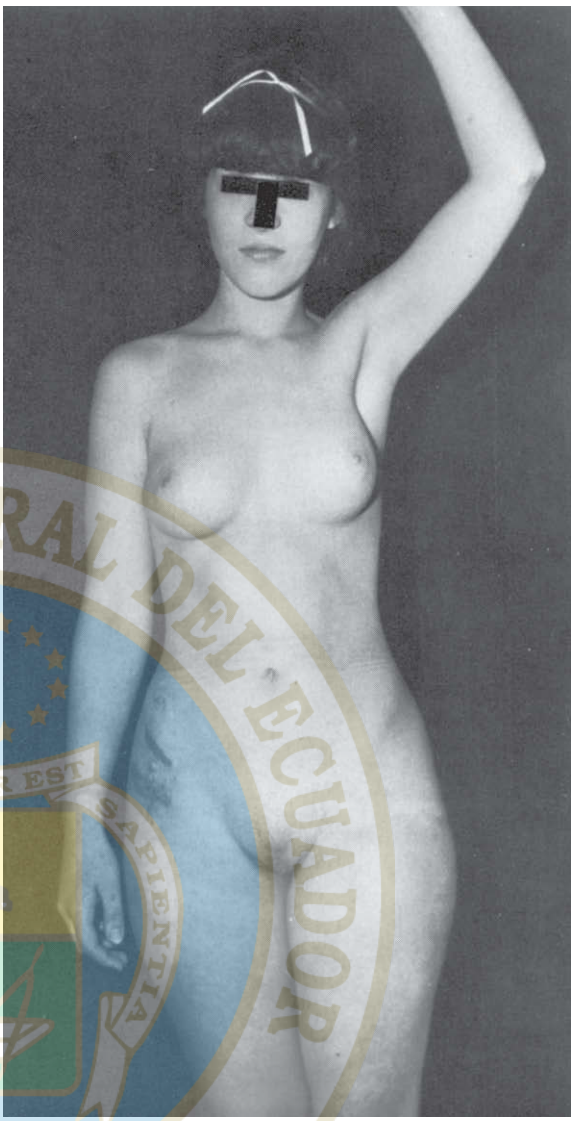


Figura 6-20 ■ Síndrome de insensibilidad androgénica completa (feminización testicular) en un individuo 46,XY. Nótese el contorno femenino, la ausencia de vello axilar, el escaso vello púbico y el desarrollo mamario. (Cortesía de L. Pinsky, McGill University, Montreal.)

Aunque los testículos segregan andrógenos de forma normal, no existe respuesta a ellos en los órganos debido a una ausencia de receptores androgénicos en el citoplasma de las correspondientes células diana. La proteína del receptor, codificada por el alelo normal en el locus de receptor androgénico ligado al X, tiene la misión de formar un complejo con la testosterona y la dihidrotestosterona. Si no se forma este complejo, la hormona no puede entrar en el núcleo, no se adhiere a la cromatina y no puede estimular la transcripción de genes diana necesarios para que la diferenciación se dirija hacia la vía masculina. Existen cientos de casos en los que se ha podido determinar el defecto molecular, que va desde una deleción completa del

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

gen del receptor androgénico del cromosoma X (v. fig. 4-7) hasta mutaciones puntuales en el dominio de enlace con andrógeno o el dominio de enlace con DNA de la proteína del receptor androgénico.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Gardner RJM, Sutherland GR: Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling, 3.ª ed. Oxford, Inglaterra, Oxford University Press, 2004.

Grumbach MM, Hughes IA, Conte FA: Disorders of sex differentiation. En: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS (eds): Williams Textbook of Endocrinology, 10.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 2003, pp 842-1002.

Lupski JR, Stankiewicz P (eds): Genomic Disorders: The Genomic Basis of Disease. Totowa, NJ, Humana Press, 2006.

Moore KL, Persaud TVN: The Developing Human: Clinically Oriented Embryology, 7.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 2003.

Pinsky L, Erickson RP, Schimke RN: Genetic Disorders of Human Sexual Development. Oxford, Inglaterra, Oxford University Press, 1999.

BIBLIOGRAFÍA ESPECÍFICA

Antonarakis SE, Lyle R, Dermitzakis ET, et al: Chromosome 21 and Down syndrome: from genomics to pathophysiology. Nat Rev Genet 5:725-738, 2004.

Carrel L, Willard HF: X inactivation profile reveals extensive variability in X-linked gene expression in females. Nature 434:400-404, 2005.

Fleming A, Vilain E: The endless quest for sex determination genes. Clin Genet 67:15-25, 2004.

Lamb NE, Yu K, Shaffer J, et al: Association between maternal age and meiotic recombination for trisomy 21. Am J Hum Genet 76:91-99, 2005.

Lupski JR, Stankiewicz P: Genomic disorders: molecular mechanisms for rearrangements and conveyed phenotypes. PLoS Genet 1:627-633, 2005.

McDermid HE, Morrow BE: Genomic disorders on 22q11. Am J Hum Genet 70:1077-1088, 2002.

McElreavey K, Ravel C, Chantot-Bastaraud S, Siffroi J-P: Y chromosome variants and male reproductive failure. Int J Androl 29:298-303, 2006.

O'Doherty A, Ruf S, Mulligan C, et al: An aneuploid mouse strain carrying human chromosome 21 with Down syndrome phenotypes. Science 309:2033-2037, 2005.

Pont SJ, Robbins JM, Bird TM, et al: Congenital malformations among liveborn infants with trisomies 18 and 13. Am J Med Genet 140:1749-1756, 2006.

Ratcliffe SG, Paul N (eds): Prospective studies on children with sex chromosome aneuploidy. March of Dimes Birth Defects Foundation, Birth Defects Original Article Series, vol 22. New York, Alan R. Liss, 1986.

Ropers H-H: X-linked mental retardation: many genes for a complex disorder. Curr Opin Genet Dev 16:260-269, 2006.

Rovert J, Netley C, Bailey J, et al: Intelligence and achievement in children with extra X aneuploidy: a longitudinal perspective. Am J Med Genet 60:356-363, 1995.

Sybert VP, McCauley E: Turner's syndrome. N Engl J Med 351:1227-1238, 2004.

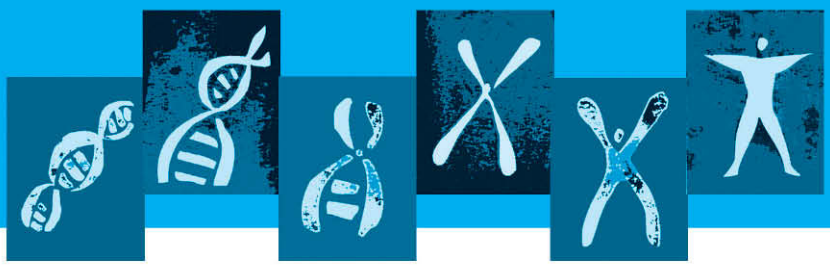
Toniolo D: X-linked premature ovarian failure: a complex disease. Curr Opin Genet Dev 16:293-300, 2006.

Zhang X, Snijders A, Segraves R, et al: High-resolution mapping of genotype-phenotype relationships in cri du chat syndrome using array comparative genome hybridization. Am J Hum Genet 76: 312-326, 2005.

PROBLEMAS

1. En una mujer con cariotipo 47,XXX, ¿qué gametos se formarán teóricamente y en qué proporciones?, ¿cuáles son los cariotipos y fenotipos teóricos de su progenie?, ¿cuáles son los cariotipos y fenotipos reales de su progenie?
2. Una de sus pacientes es una niña con hemofilia A grave, un trastorno recesivo ligado al X.
   a) Se solicita un estudio cromosómico de esta niña. ¿Por qué? ¿Qué mecanismos explican la ocurrencia de un fenotipo recesivo ligado al X en una mujer?
   b) El laboratorio informa que tiene una translocación X;autosoma, con un punto de rotura en Xq28. ¿Cómo puede explicar esto su fenotipo?
3. Las tasas de nacimientos de hombres 47,XXY y 47,XYY son aproximadamente iguales. ¿Es esto lo que se espera según el posible origen de estos dos cariotipos anómalos? Explíquelo.
4. ¿Cómo puede llegar a tener un fenotipo masculino una persona con un cariotipo XX?
5. Una recién nacida presenta masas inguinales bilaterales que en un principio se cree que son hernias, pero luego se observa que son testículos en el canal inguinal. ¿Qué cariotipo espera encontrar?, ¿qué trastorno sufre?, ¿qué consejo genético se puede ofrecer a sus padres?
6. Una recién nacida con genitales ambiguos presenta déficit de 21-hidroxilasa con pérdida de sal. ¿Qué cariotipo espera encontrar?, ¿qué trastorno sufre?, ¿qué consejo genético se puede ofrecer a sus padres?
7. ¿Qué consecuencias clínicas se esperan en las siguientes deleciones? Si en todos los casos la cantidad de DNA delecionado es la misma, ¿por qué motivos sería diferente la gravedad de cada una?
   a) 46,XX,del(13)(pter→p11.1:)
   b) 46,XY,del(Y)(pter→q12:)
   c) 46,XX,del(5)(p15)
   d) 46,XX,del(X)(q23q26)
8. Comente las consecuencias clínicas de la inactivación del cromosoma X. Explique el hecho de que las personas con aneuploidía del cromosoma X no son completamente normales desde el punto de vista clínico.
9. En genética clínica, usted tiene que ofrecer consejo genético a las cinco mujeres siguientes que solicitan información acerca del riesgo de que el hijo que van a tener sufra síndrome de Down. ¿Cuáles son los riesgos, y por qué?
   a) Una gestante de 23 años con un niño previo con trisomía 21.
   b) Una gestante de 41 años con un niño previo con trisomía 21.
   c) Una gestante de 27 años cuya sobrina tiene síndrome de Down.
   d) Una gestante portadora de una translocación robertsoniana 14;21.
   e) Una gestante cuyo marido es portador de una translocación robertsoniana 14;21.
10. Se realiza el cariotipo en una niña con síndrome de Down y se obseva que es portadora de una translocación 21q21q. Con la nomenclatura citogenética estándar, ¿cuál es su cariotipo?

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.



Capítulo 7

Patrones de herencia monogénica

En el capítulo 1 se expusieron brevemente las tres categorías principales de trastornos genéticos, los monogénicos, los cromosómicos y los complejos. En este capítulo se van a explicar con detalle los patrones característicos de transmisión de los trastornos monogénicos, con insistencia en los mecanismos moleculares y genéticos a través de los cuales las mutaciones en los genes dan lugar a los patrones de herencia recesiva, dominante, ligado al cromosoma X y mitocondrial. En el capítulo siguiente se describirán los patrones más complejos de herencia, incluyendo los trastornos multifactoriales que se deben a interacciones entre las variantes en loci múltiples y a factores ambientales que causan enfermedad.

Los rasgos monogénicos causados por las mutaciones en los genes del genoma nuclear se denominan a menudo *mendelianos* debido a que, de la misma forma que los típicos guisantes cultivados que fueron estudiados por Gregor Mendel, aparecen en proporciones fijas entre los descendientes de tipos específicos de emparejamientos. Las enfermedades monogénicas conocidas hasta el momento están recogidas en la referencia clásica de Victor A. McKusick, *Mendelian Inheritance in Man*, que durante decenios ha constituido un elemento indispensable para los especialistas en genética médica. La versión en línea de *Mendelian Inheritance in Man* (OMIM, *online version of Mendelian Inheritance in Man*), a la que se puede acceder en Internet a través de la National Library of Medicine, recoge en la actualidad más de 3.917 enfermedades con patrones de herencia mendeliana. De ellas, 3.310 (aproximadamente, el 84%) se deben a mutaciones en 1.990 genes. El número de enfermedades con causas genéticas conocidas y el número de genes cuyas mutaciones pueden causar enfermedad no son iguales debido a que las mutaciones diferentes en un mismo gen pueden dar lugar a enfermedades distintas, y a que las mutaciones en diferentes genes pueden causar enfermedades similares o indistinguibles entre sí. El 16% de las enfermedades recogidas en la OMIM corresponde a trastornos con patrones de herencia claramente mendeliana, pero respecto a los cuales todavía se desconocen los genes responsables. Así, de los aproximadamente 25.000 genes humanos, alrededor del 8% ya ha sido implicado directamente en enfermedades genéticas del ser humano. Es posible que ésta sea una estimación groseramente insuficiente. El ritmo con el que los especialistas en genética están identificando genes con alelos causantes de enfermedad es muy elevado y –ciertamente– se ha acelerado a consecuencia de las nuevas y potentes herramientas derivadas del Proyecto Genoma Humano.

En conjunto, los trastornos monogénicos se observan principalmente en el rango de edad pediátrico, aunque de ninguna manera son cuadros patológicos exclusivos de esta banda de edad; menos del 10% se manifiesta después de la pubertad y tan sólo el 1% lo hace hacia el final del periodo reproductivo. A pesar de que individualmente son raros, en conjunto estos trastornos son los responsables de una proporción significativa de enfermedades y fallecimientos infantiles. En un estudio de población efectuado sobre más de 1 millón de recién nacidos vivos, se estimó que la incidencia de trastornos monogénicos graves era del 0,36%; entre los niños hospitalizados, se consideró que el 6-8% sufría algún trastorno monogénico. También es importante considerar los trastornos mendelianos en la medicina del adulto. En un estudio efectuado sobre la OMIM respecto a las formas mendelianas de 17 de las enfermedades del adulto más frecuentes (como la cardiopatía, el accidente cerebrovascular, el cáncer y la diabetes), se detectaron casi 200 trastornos mendelianos en cuyos fenotipos se incluían estas enfermedades frecuentes del adulto. A pesar de que las formas mendelianas no son de ninguna manera el factor contribuyente principal para la aparición de estas enfermedades comunes en la población general, tienen importancia en los pacientes individuales debido a su significación para la salud de los familiares de los pacientes y debido también a la existencia de pruebas genéticas y de opciones terapéuticas concretas en muchas de ellas.

PANORÁMICA GENERAL Y CONCEPTOS

A pesar de que los principios de la genética médica son de fácil compresión, la dificultad con la terminología puede hacer que inicialmente estos principios parezcan inaccesibles. Para facilitar la solución del problema con el lenguaje, a continuación se van a revisar algunos términos y se van a introducir otros que no han sido definidos previamente.

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Variación en los genes

La variación hereditaria en el genoma representa la piedra angular de la genética humana y médica. Tal como se ha descrito en el capítulo 2, un segmento de DNA que ocupa una posición o localización concretas en un cromosoma es un **locus**. Si este segmento contiene un gen, dicho segmento de DNA es el locus para este gen. Las variantes alternativas de un gen se denominan **alelos**. En lo que se refiere a muchos genes, hay un único alelo predominante que aparece en la mayor parte de los individuos y que los especialistas en genética denominan alelo **natural** o común. Las otras versiones del gen son alelos **variantes** o **mutantes** que se diferencian del alelo natural debido a la presencia de una mutación, es decir, un cambio permanente en la secuencia de nucleótidos o en la disposición del DNA. Un conjunto dado de alelos localizados en un locus, o un conjunto de loci en un cromosoma, se denomina un **haplotipo**.

Los alelos variantes se originan a partir de mutaciones que han tenido lugar en el pasado reciente o remoto. Si en un grupo de población existen al menos dos alelos relativamente frecuentes en un locus, se dice que este locus presenta **polimorfismo** (literalmente, «muchas formas»), tal como se expone con detalle los capítulos siguientes. Además de un alelo normal o de la existencia de alelos polimorfos comunes, los loci también pueden presentar uno o más alelos variantes infrecuentes. Algunos de estos alelos infrecuentes fueron identificados originalmente debido a que causan enfermedad genética; otros pueden incrementar la susceptibilidad frente a la enfermedad y, finalmente, otros carecen de significación conocida en lo que se refiere a la salud.

El término **mutación** se utiliza en genética médica en dos sentidos; en ocasiones para indicar un nuevo cambio genético que no se conocía previamente en una familia, y otras veces simplemente para indicar un alelo mutante que causa una enfermedad. Sin embargo, los términos de mutación y mutante no se utilizan nunca para designar a las personas que son portadoras de alelos mutantes.

Genotipo y fenotipo

El **genotipo** de una persona es el conjunto de alelos que da lugar a su constitución genética, tanto de manera conjunta en todos los loci como –lo más habitual– en un único locus. Por el contrario, el fenotipo es la expresión observable de un genotipo con sus características morfológicas, clínicas, celulares y bioquímicas. Habitualmente, se considera que el fenotipo indica la presencia o la ausencia de una enfermedad, pero en realidad el fenotipo se puede referir a cualquier manifestación patológica, incluyendo las características que sólo se pueden detectar mediante el análisis de la sangre o el estudio de los tejidos. Por supuesto, el fenotipo puede ser normal o patológico en un individuo concreto, pero en este libro (en el que se consideran básicamente los trastornos con significación médica) el objetivo es el estudio de los fenotipos anómalos, es decir, de los trastornos genéticos. A pesar de que cada gen codifica generalmente una cadena polipeptídica o una molécula de RNA, un único gen anómalo o un par de genes anómalos dan lugar a menudo a efectos fenotípicos múltiples y diversos, y determinan los órganos y sistemas afectados, los signos y síntomas concretos que se van a producir, y también el momento en el que van a aparecer. En estas circunstancias, decimos que la expresión del defecto genético es pleiotrópica. Actualmente, en lo que se refiere a muchos trastornos pleiotrópicos, se desconoce o no es obvia la conexión entre el defecto genético y las diversas manifestaciones.

Un **trastorno monogénico** es el que está determinado principalmente por los alelos localizados en un único locus. Cuando una persona posee un par de alelos idénticos en un locus codificado en el DNA nuclear, decimos que es **homocigota**; cuando los alelos son diferentes, decimos que es **heterocigota** o **portadora**. El término de heterocigoto compuesto se utiliza para describir un genotipo en el que están presentes dos alelos mutantes diferentes del mismo gen, más que un alelo normal y otro mutante. Estos términos (homocigoto, heterocigoto y heterocigoto compuesto) se pueden aplicar a una persona o a un genotipo. En el caso especial en el que una persona de sexo masculino posee un alelo anómalo de un gen localizado en el cromosoma X y no existe otra copia del gen, no es homocigota ni heterocigota, y se denomina **hemicigota**. El DNA mitocondrial también es un caso especial. A diferencia de las dos copias de cada gen existentes en cada célula diploide, las moléculas de DNA mitocondrial y los genes codificados por el genoma mitocondrial presentan entre decenas y miles de copias por célula (v. cap. 2). Por esta razón, los términos de homocigoto, heterocigoto y hemicigoto no se utilizan para describir los genotipos en los loci mitocondriales.

Árboles genealógicos

Los trastornos monogénicos se caracterizan por sus patrones de transmisión en las familias. Para establecer el patrón de transmisión, un primer paso habitual es la obtención de información relativa a la historia familiar del paciente; el resumen de los detalles de esta información queda plasmado en el **árbol genealógico**, una representación gráfica del árbol familiar en la que se utilizan símbolos estándar (fig. 7-1). La familia ampliada que queda recogida en este tipo de árboles genealógicos se denomina **árbol de parentesco** (fig. 7-2). El miembro de la familia a través del cual el especialista en genética detecta inicialmente la presencia de un trastorno genético es el **probando** (sinónimos, **propósito** o **caso índice**) en los casos en los que está afectado. La persona que se pone en contacto con el especialista en genética para realizar una consulta sobre su familia es el **consultante**, que, a su vez, puede ser un familiar afectado o no afectado del probando. Una familia puede tener más de un probando si es valorada a través de más de una fuente. Los probandos tienen **hermanos** y **hermanas** (*sibs*, en inglés)y el conjunto de ellos se denomina **conjunto de hermanos** (*sibship*, en inglés). Los parientes se clasifican en familiares de **primer grado** (padres, hermanos e hijos del probando), familiares de **segundo grado** (abuelos y nietos, tíos y tías, sobrinos y sobrinas, y hermanastros), familiares de **tercer grado** (p. ej., primos hermanos), etc.., según el número de pasos que exista en el árbol genealógico entre dos parientes. Los hijos de primos hermanos son primos segundos, y un niño es un «primo hermano de primera generación» de los primos hermanos de sus padres. Las parejas con uno o más antepasados comunes son **consanguíneas**. Si solamente existe un miembro de la familia afectado, hablamos de **caso aislado**; en las situaciones en las que el trastorno se debe a una mutación nueva en el probando, hablamos de **caso esporádico** (v. fig. 7-2). Cuando existe una similitud intensa del fenotipo entre familias diferentes que presentan el mismo defecto, a me-

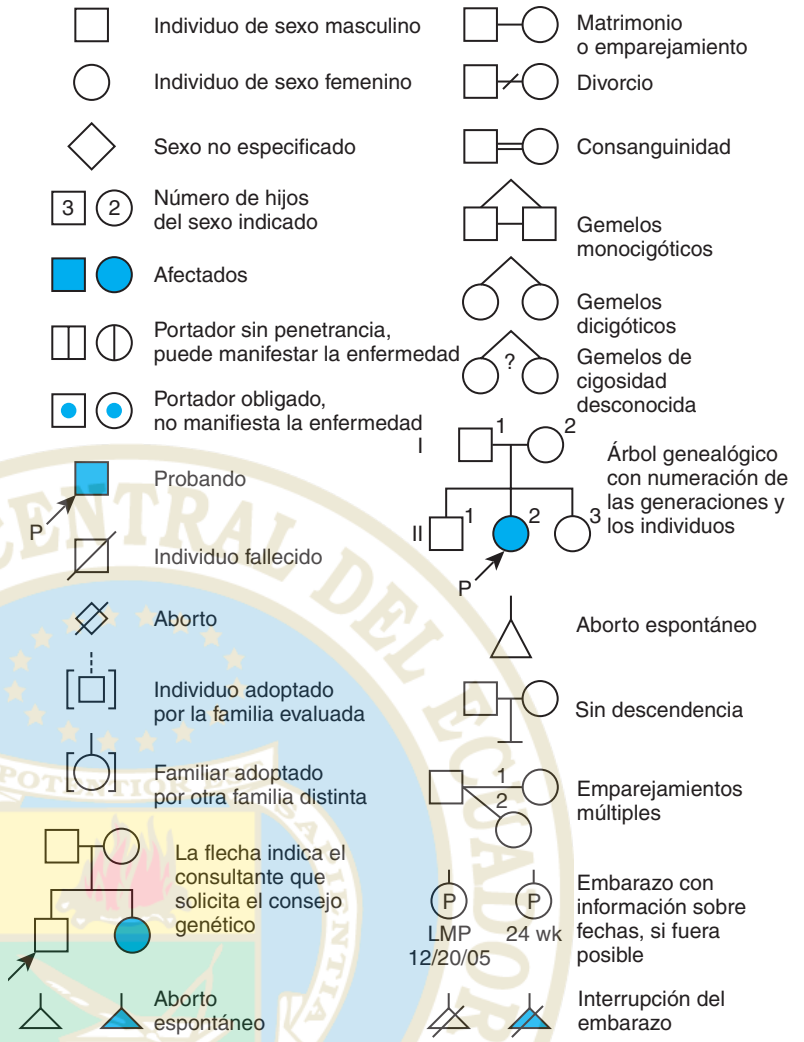


Figura 7-1 ■ Símbolos utilizados habitualmente en las representaciones gráficas de los árboles genealógicos. A pesar de que no hay un sistema uniforme de notación en este tipo de gráficos, los símbolos que se presentan en la figura están fundamentados en las recomendaciones recientes efectuadas por los profesionales en el campo del consejo genético. (Tomada de Bennett RL, Steinhaus KA, Uhrich SB et al: Recommendations for standardized pedigree nomenclature. J Genet Counsel 4:267-279, 1995.)

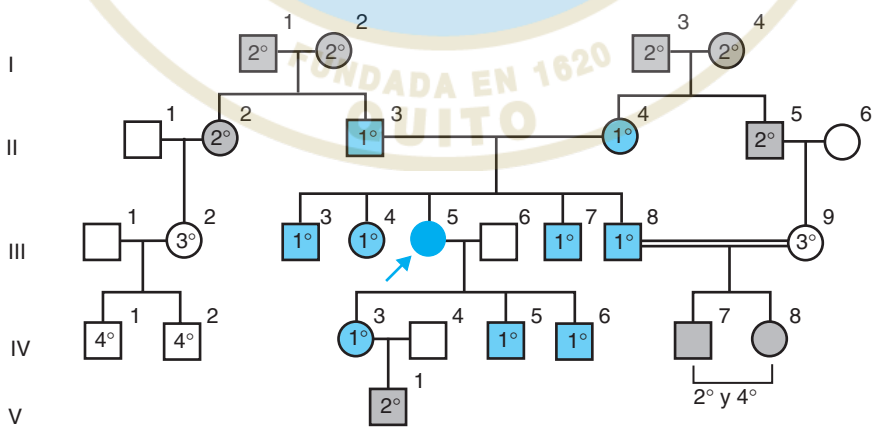


Figura 7-2 ■ Relaciones en un árbol familiar. La probando, III-5 *(flecha)*, representa un caso aislado de un trastorno genético. Tiene cuatro hermanos, III-3, III-4, III-7 y III-8. Su pareja/cónyuge es III-6, y tienen tres hijos (su progenie F1). La probando tiene nueve familiares en primer grado (sus padres, sus hermanos y sus hijos), nueve familiares en segundo grado (abuelos, tíos y tías, sobrinos y sobrinas, y nietos), dos familiares en tercer grado (primos hermanos) y cuatro familiares en cuarto grado (primo hermano de primera generación). IV-3, IV-5 y IV-6 son primos segundos de IV-1 y IV-2. IV-7 y IV-8, cuyos padres son consanguíneos, están doblemente relacionados con la probando: son familiares en segundo grado a través del padre y familiares en cuarto grado a través de la madre.

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

nudo es posible utilizar patrones de herencia bien establecidos en otras familias que sufren el mismo trastorno con objeto de establecer el diagnóstico y de realizar el consejo genético, a pesar de que el paciente constituya un caso aislado en la familia. Así, muchos pacientes con trastornos genéticos no presentan similitud con familiares afectados, aunque todavía es posible reconocer que el trastorno tiene un origen genético.

En lo relativo a muchos trastornos, el hecho de que el problema presente o no un patrón familiar obvio de transmisión en las familias depende de la posibilidad de que los individuos afectados se puedan reproducir. Los especialistas en genética han acuñado el término de **capacidad reproductiva** para determinar el impacto de un trastorno sobre la reproducción. La capacidad reproductiva se define como el número de individuos de la descendencia afectados por el problema y que puede sobrevivir hasta su edad reproductiva, en comparación con un grupo control apropiado. La capacidad reproductiva *no* es una medida de la discapacidad física o mental. Por ejemplo, en algunos trastornos los pacientes pueden presentar una capacidad mental y un estado de salud normales, a pesar de lo cual muestran una capacidad reproductiva de 0 debido a que el problema interfiere con su reproducción. En otros casos, un trastornos genético grave puede acompañarse de una capacidad reproductiva normal debido a que la enfermedad se inicia mucho tiempo después de la edad reproductiva habitual.

HERENCIA MENDELIANA

Los patrones que muestran los trastornos monogénicos en los árboles genealógicos dependen principalmente de dos factores:

1. El hecho de que el fenotipo es **dominante** (se expresa solamente cuando uno de un par de cromosomas es portador del alelo mutante y el otro cromosoma presenta un alelo natural en el locus correspondiente) o **recesivo** (se expresa solamente cuando ambos cromosomas son portadores de un par de alelos mutantes en un locus).
2. La localización cromosómica del locus del gen, que puede ser un **autosoma** (cromosomas 1 a 22) o un cromosoma sexual (cromosomas X e Y).

No obstante, es necesario diferenciar entre los genes que se localizan físicamente en los cromosomas sexuales (**sintenia** X o Y) y los genes que muestran una herencia **ligada al cromosoma X** (o **ligada al cromosoma Y**). La mayoría de los loci existentes en el cromosoma X muestra una transmisión hereditaria ligada a este cromosoma debido a que participa en la recombinación meiótica únicamente durante la gametogénesis femenina, cuando existen dos cromosomas X, pero no muestra recombinación con el cromosoma Y durante la gametogénesis masculina. Sin embargo, hay un pequeño número de genes (denominados loci **seudoautosómicos**; se exponen más adelante en este capítulo) localizados en el cromosoma X que no muestran una transmisión hereditaria ligada al cromosoma X debido a que se pueden combinar con los genes correspondientes del cromosoma Y. Por tanto, existen cuatro patrones básicos de herencia monogénica (si agrupamos los patrones autosómicos y seudoautosómicos):

	Dominante	Recesiva
Herencia autosómica	Autosómica dominante	Autosómica recesiva
Herencia ligada cromosoma X	Dominante ligada al cromosoma X	Recesiva ligada al cromosoma X

Además de estos patrones clásicos de árbol genealógico observados respecto a los alelos causantes de enfermedad localizados en loci de cromosomas situados en el núcleo, hay otra clase de trastornos con un patrón materno distintivo de herencia que pueden ser debidos a mutaciones en el genoma mitocondrial (se describen más adelante en este capítulo).

Herencias autosómica y ligada al cromosoma X

El hecho de que un gen anómalo esté localizado en un autosoma o aparezca ligado al cromosoma X influye de manera profunda en la expresión clínica de la enfermedad. En primer lugar, en general, los trastornos autosómicos afectan por igual a hombres y mujeres. (Las únicas excepciones son los denominados trastornos con limitación sexual, expuestos más adelante en este capítulo.) En lo relativo a los trastornos ligados al cromosoma X, la situación es muy diferente. Los hombres sólo presentan un cromosoma X y, por tanto, son hemicigotos respecto a los genes ligados al cromosoma X; los hombres 46,XY nunca son heterocigotos para los alelos de loci localizados en el cromosoma X, mientras que las mujeres pueden ser heterocigotas u homocigotas respecto a los loci ligados al cromosoma X. En segundo lugar, para compensar el complemento doble de genes ligados al cromosoma X en las mujeres, los alelos de la mayor parte de los genes ligados al cromosoma X se expresa únicamente en uno de los dos cromosomas X de una célula dada de una mujer (tal como se describe en el cap. 6).

Herencias dominante y recesiva

Herencia recesiva

Tal como se define clásicamente, es recesivo un fenotipo expresado sólo por los homocigotos (o bien, en lo relativo a los rasgos ligados a X, por los hemicigotos de sexo masculino) y no por los heterocigotos. La mayor parte de los trastornos recesivos descritos hasta el momento se debe a mutaciones que reducen o eliminan la función del producto del gen, en lo que se denomina **mutaciones con pérdida de función**. Por ejemplo, muchas enfermedades recesivas se deben a mutaciones que alteran o eliminan la función de una enzima. Generalmente, estas mutaciones se heredan en forma de enfermedades recesivas debido a que los heterocigotos, que solamente presentan un par de alelos funcionales mientras que el otro alelo no lo es (el alelo patológico), pueden elaborar característicamente una cantidad suficiente del producto (aproximadamente, el 50% del que producen los homocigotos de tipo natural) para llevar a cabo la reacción enzimática necesaria para la función fisiológica normal, evitando así la enfermedad (v. cap. 12).

Herencia dominante

Por el contrario, un fenotipo expresado tanto por los homocigotos como por los heterocigotos para un alelo mutante se hereda

de manera dominante. Los trastornos dominantes aparecen tanto si el alelo normal restante da lugar a la producción normal de un gen como si no es así. En las enfermedades **dominantes puras** están afectados de manera similar los homocigotos y los heterocigotos respecto al alelo mutante. Realmente, en genética médica los trastornos dominantes puros son escasos o incluso inexistentes. En ocasiones tiene lugar la expresión fenotípica de dos alelos diferentes respecto a un locus, en cuyo caso los dos alelos se denominan **codominantes**. Un ejemplo bien conocido de expresión codominante es el del sistema de grupos sanguíneos ABO (v. cap. 9). Lo más habitual es que los trastornos dominantes sean más graves en los homocigotos que en los heterocigotos, en cuyo caso decimos que la enfermedad es **dominante incompleta** (o **semidominante**). Los diferentes mecanismos moleculares que explican las razones por las que ciertas mutaciones dan lugar a una enfermedad hereditaria dominante y no recesiva se exponen en el capítulo 12.

En términos estrictos, es la herencia de un fenotipo (más que la de un alelo) lo que es dominante o recesivo. Sin embargo, los alelos mutantes se denominan a menudo dominantes o recesivos según si pueden modificar el fenotipo en los estados heterocigotos u homocigotos, respectivamente. En consecuencia, los términos de *alelo o gen dominante* y de *alelo o gen recesivo* se utilizan con frecuencia, si bien de manera un poco laxa.

FACTORES QUE INFLUYEN EN LOS PATRONES DE LOS ÁRBOLES GENEALÓGICOS

Penetrancia y expresividad

Muchos trastornos genéticos presentan una segregación bien definida en las familias, lo que quiere decir que el fenotipo anómalo se puede diferenciar fácilmente del fenotipo normal. Sin embargo, en la experiencia clínica algunos trastornos no se expresan en el absoluto en un individuo a pesar de que este individuo presente el mismo genotipo que da lugar a la expresión de la enfermedad en otros miembros de su familia. En estos otros casos, el mismo trastorno puede manifestar una expresión extremadamente variable en términos de gravedad clínica, de la gama de síntomas o de la edad de inicio. La expresión fenotípica de un genotipo anómalo se puede modificar por los efectos del envejecimiento, de otros loci genéticos o de factores ambientales, y estas diferencias en la expresión pueden dar lugar con frecuencia a dificultades en el diagnóstico y en la interpretación del árbol genealógico. Hay dos mecanismos bien definidos a través de los cuales se pueden producir estas diferencias en la expresión: la penetrancia reducida y la expresividad variable.

La **penetrancia** es la probabilidad de que un gen presente cualquier nivel de expresión fenotípica. Cuando la frecuencia de expresión de un fenotipo es inferior al 100% (es decir, cuando algunos de los individuos con el genotipo apropiado no muestran en absoluto el fenotipo correspondiente), decimos que el gen muestra una **penetrancia reducida**. La penetrancia es un concepto de todo o nada. Es el porcentaje de personas con un genotipo de predisposición que sufre realmente la enfermedad, al menos en un cierto grado.

La **expresividad** es la gravedad de la expresión del fenotipo en individuos que presentan el mismo genotipo causante de la enfermedad. Cuando la gravedad de la enfermedad difiere en las personas que poseen el mismo genotipo, decimos que el fenotipo muestra una **expresividad variable**. Incluso en el mismo árbol de parentesco, dos individuos portadores de los mismos genes mutantes pueden presentar algunos signos y síntomas en común, mientras que el resto de las manifestaciones de sus enfermedades respectivas puede ser muy diferente, según los tejidos u órganos afectados.

Algunas de las dificultades que acompañan a la penetrancia dependiente de la edad y a la expresividad variable respecto al conocimiento de la herencia de un fenotipo patológico quedan demostradas en la enfermedad autosómica dominante **neurofibromatosis** (NF1) **(Caso 29)**. La NF1 es un trastorno frecuente del sistema nervioso, los ojos y la piel que se observa en aproximadamente uno de cada 3.500 recién nacidos. No existe una variación significativa en la frecuencia de la enfermedad entre los distintos grupos raciales. En la figura 7-3 se muestra una de las manifestaciones clínicas características. La NF1 se caracteriza por la aparición de múltiples tumores benignos de consistencia carnosa (los neurofibromas) en la piel; de múltiples lesiones cutáneas planas, irregulares y pigmentadas denominadas «máculas café con leche»; de pequeños tumores benignos (hamartomas) en el iris ocular denominados nódulos de Lisch, y de otros problemas menos frecuentes como retraso mental, tumores en el sistema nervioso central, neurofibromas plexiformes y tumores malignos en el sistema nervioso periférico o el músculo esquelético. Por tanto, este trastorno da lugar a un fenotipo pleiotrópico.

La NF1 fue descrita con detalle por el médico von Recklinghausen en 1882, aunque posiblemente esta enfermedad ya se conocía desde la antigüedad. A pesar de que los heterocigotos adultos muestran casi siempre algún signo de la enfermedad (por tanto, su penetrancia es del 100% en los adultos), algunos de ellos presentan solamente máculas café con leche, pecas en la piel axilar y nódulos de Lisch, mientras que otros pueden presentar tumores benignos (aunque potencialmente

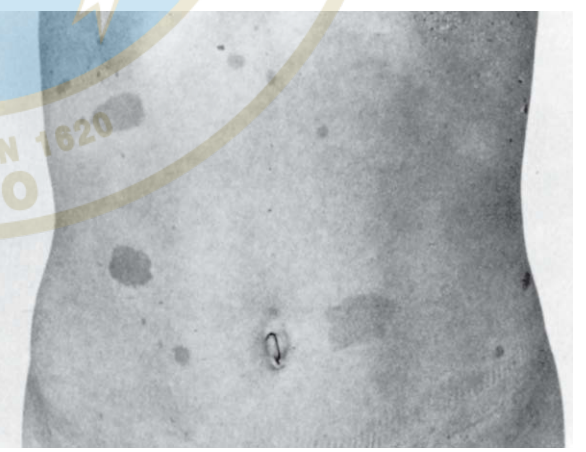


Figura 7-3 ■ Neurofibromatosis tipo 1: máculas cutáneas «café con leche» hiperpigmentadas, que constituyen un signo diagnóstico útil en los familiares que, por lo demás, podrían ser considerados no afectados. La mayor parte de los pacientes presenta seis o más de estas máculas con un diámetro de al menos 15 mm, generalmente en el tronco. (Cortesía de Rosanna Weksberg, The Hospital for Sick Children, Toronto, Canadá.)

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

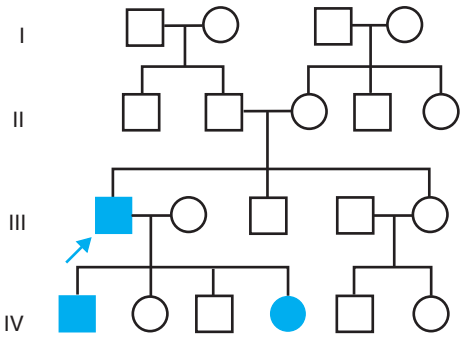


Figura 7-4 ■ Árbol de una familia con neurofibromatosis tipo 1, que orienta aparentemente hacia una nueva mutación en el probando de la generación III *(flecha)*. Este individuo parece presentar un alelo de NF1 correspondiente a una mutación nueva, debido a que sus padres y los padres de sus padres no están afectados.

mortales) que afectan a la médula espinal o bien sarcomas de alto grado de malignidad en las extremidades. Así, la expresividad es variable; incluso dentro de un grupo de hermanos, algunos individuos presentan una afectación grave mientras que otros muestran solamente una afectación leve. El diagnóstico se complica aún más en los niños debido a que los signos de la enfermedad se desarrollan de manera gradual durante la niñez. Por ejemplo, durante el periodo de recién nacido menos de la mitad de los recién nacidos afectados muestra incluso el signo más sutil de la enfermedad, es decir, el incremento en el número de máculas café con leche. Por tanto, la penetrancia depende de la edad.

En el gen *NF1* se han observado muchas mutaciones diferentes, todas los cuales parecen dar lugar a la pérdida de función del producto de este gen, la neurofibromina. Aproximadamente, la mitad de los pacientes con NF1 sufre la enfermedad debido a una mutación nueva, más que a una mutación heredada (fig. 7-4).

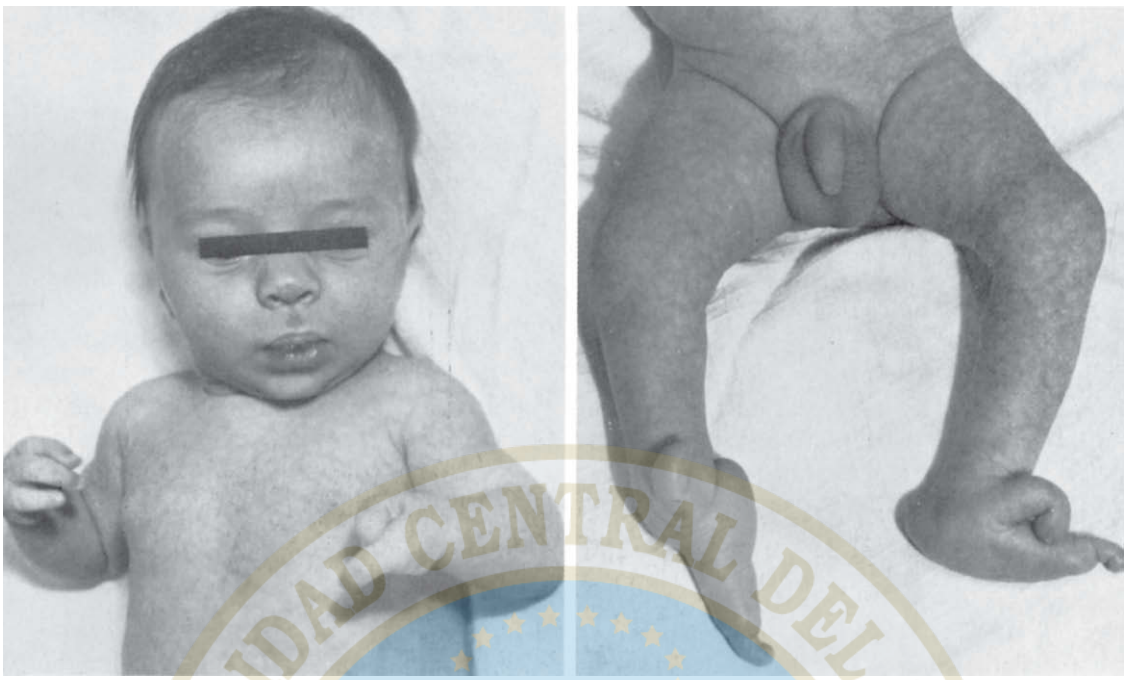
El principal problema que se plantea en el consejo genético ofrecido a las familias con NF1 es el de decidir entre dos posibilidades que muestran una probabilidad similar: ¿la enfermedad en el probando es esporádica (es decir, se debe a una mutación nueva) o bien el probando ha heredado una forma clínicamente significativa de la enfermedad a partir de un progenitor que presenta el gen pero que sólo muestra una expresión leve del mismo? Si el probando ha heredado el defecto genético, el riesgo de que sus hijos también lo hereden es del 50%; sin embargo, si la enfermedad del probando es el resultado de una mutación genética nueva, el riesgo de que cualquiera de sus hijos sufra la enfermedad es muy bajo. Un aspecto significativo es que, en los dos casos, el riesgo de que el paciente pueda transmitir el gen a cualquiera de sus hijos es del 50%. A pesar de estas incertidumbres, las familias de los pacientes con NF1 se suelen sentir tranquilizadas cuando saben que es posible la detección presintomática de la enfermedad y que incluso el trastorno se puede determinar antes del nacimiento mediante análisis genético molecular (v. cap. 17). Por desgracia, el análisis molecular solamente puede indicar en la mayor parte de los casos si el trastorno va a manifestarse, pero no la gravedad con la que lo va a hacer. Excepto en lo que se refiere a la asociación de deleciones de genes completos con características dismórficas, retraso mental y un elevado número de neurofibromas a edades tempranas, no existe ninguna correlación entre la gravedad del fenotipo y los alelos *NF1* mutantes concretos.

Otro ejemplo de una malformación autosómica dominante con penetrancia reducida es la **deformidad en mano hendida**, un tipo de ectrodactilia (fig. 7-5). Esta malformación se origina a la sexta o séptima semanas del desarrollo, en la época de formación de las manos y los pies. El trastorno muestra heterogeneidad de locus y se han reconocido al menos cinco loci, aunque el gen real responsable del trastorno sólo se ha identificado en unos pocos casos. La falta de penetrancia en los árboles genealógicos de la malformación de la mano hendida puede dar lugar a un salto aparente de generaciones, lo que complica el consejo genético debido a que las personas con riesgo y manos normales pueden ser, a pesar de ello, portadoras del gen de la enfermedad y por tanto pueden tener hijos afectados.

La figura 7-6 es un árbol genealógico de la deformidad de la mano hendida en el que la persona no afectada es la **consultante** (la persona que solicita el consejo genético). Su madre es portadora de la mutación de la mano hendida, sin penetrancia. La revisión de la bibliografía correspondiente a la deformidad de la mano hendida sugiere que existe una penetrancia reducida de aproximadamente el 70% (es decir, solamente el 70% de las personas portadoras del gen sufre el defecto). La utilización de esta información en el análisis bayesiano, un método matemático para determinar las probabilidades condicionadas en los árboles genealógicos (se expone con mayor detalle en el cap. 19) permite calcular el riesgo de que el consultante pueda tener un hijo con la alteración.

Edad de inicio

Los trastornos genéticos pueden aparecer en cualquier época de la vida de un individuo, desde las fases tempranas del desarrollo intrauterino hasta los años posteriores a la pérdida de la capacidad reproductiva. Algunos pueden ser letales antes del nacimiento, mientras que otros pueden interferir con el desarrollo fetal normal y pueden ser diagnosticados antes de que tenga lugar el nacimiento (p. ej., mediante ecografía; v. cap. 15), aunque son compatibles con el nacimiento de un niño vivo; otros trastornos genéticos solamente se pueden reconocer tras el nacimiento (**congénitos**). (Los términos *genético* y *congénito* se confunden entre sí con frecuencia. Hay que tener en cuenta que un trastorno genético está determinado por los genes, mientras que el trastorno congénito es simplemente aquel que se detecta en el momento del nacimiento y que puede tener o no una causa genética.) Por tanto, en un árbol familiar con una enfermedad letal que afecta a un feto en las primeras fases del embarazo, el patrón de la enfermedad puede no estar claro debido a que todo lo que uno observa pueden ser abortos múltiples o una disminución aparente de la fertilidad, más que la recurrencia de la enfermedad prenatal en sí misma. Por el contrario, en una familia en la que existe un trastorno dominante de inicio en edades tardías, es posible que los padres y los hijos de un individuo afectado no muestren la enfermedad debido a que el progenitor portador falleció por causas no relacionadas antes de que desarrollara la enfermedad y debido también a que los niños en riesgo todavía no han alcanzado la edad a la que se manifiesta el defecto del gen mutante a través del fenotipo correspondiente a la propia enfermedad.



A B

Figura 7-5 ■ Deformidad de la mano hendida, un trastorno autosómico dominante que afecta a las manos y los pies, en un niño de 3 meses de edad. **A:** Parte superior del cuerpo. **B:** Parte inferior del cuerpo. (Tomada de Kelikian H: Congenital Deformities of the Hand and Forearm. Filadelfia, WB Saunders, 1974.)

Otros factores que influyen en los patrones de los árboles genealógicos

A pesar de que, como norma general, los árboles genealógicos de los trastornos monogénicos se pueden clasificar fácilmente como autosómicos o ligados al cromosoma X, y como dominantes o recesivos, el patrón hereditario de un árbol genealógico individual puede estar oscurecido por algunos otros factores que dificultan la interpretación de la forma de transmisión hereditaria. Las dificultades diagnósticas pueden ser debidas a una penetrancia reducida o a una expresividad variable de la enfermedad; a la posibilidad de que haya otros genes y factores ambientales que influyen en la expresión genética; al hecho de que los individuos con ciertos fenotipos no sobreviven hasta el momento del nacimiento; a la inexistencia de información precisa respecto a la presencia del trastorno en los familiares, o respecto a las propias relaciones familiares; a la aparición de mutaciones nuevas que pueden contribuir a que la enfermedad sea dominante y ligada al cromosoma X, y, finalmente, al hecho de que el tamaño característico de las familias hoy día es pequeño en la mayor parte de los países desarrollados, de manera que el paciente puede ser por azar el único miembro de la familia afectado, lo que hace muy difícil la determinación de cualquier patrón de herencia.

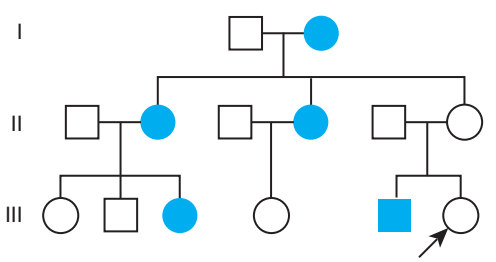


Figura 7-6 ■ Árbol de una familia con la deformidad de la mano hendida, en la que se observa la falta de penetrancia en la madre de la consultante *(flecha)*. La penetrancia reducida se debe tener en cuenta en el consejo genético.

CORRELACIÓN ENTRE GENOTIPO Y FENOTIPO

Un componente importante de la genética médica es la identificación y caracterización de los genotipos responsables de los fenotipos concretos de la enfermedad. Es importante no adoptar un punto de vista demasiado simplista respecto a la relación existente entre las mutaciones monogénicas y los fenotipos de la enfermedad. Cuando se analiza con detalle un trastorno genético que aparentemente es hereditario en forma de un trastorno monogénico, a menudo se observa que es genéticamente heterogéneo; es decir, que incluye varios fenotipos que son similares pero que están determinados realmente por genotipos diferentes localizados en loci distintos. La **heterogeneidad genética** puede ser el resultado de la presencia de mutaciones diferentes en el mismo locus (**heterogeneidad alélica**), de mutaciones en loci diferentes (**heterogeneidad de locus**) o de ambas posibilidades (v. cap. 12). El reconocimiento de la heterogeneidad genética es un aspecto importante del diagnós-

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

tico clínico y del consejo genético. Por otra parte, los fenotipos bien definidos heredados en las diferentes familias pueden ser debidos a alelos mutantes diferentes correspondientes al mismo gen. Este fenómeno, denominado **heterogeneidad clínica** o **fenotípica**, es bien conocido y se debe tener en cuenta a la hora de establecer correlaciones entre el genotipo y el fenotipo.

Heterogeneidad alélica

La heterogeneidad alélica es una causa importante de la variación clínica. Muchos loci poseen más de un alelo mutante; de hecho, en un locus dado puede haber varias mutaciones o mutaciones múltiples. Por ejemplo, en todo el mundo se han observado casi 1.400 mutaciones distintas en el regulador de la conductancia transmembrana de la **fibrosis quística** (CFTR, *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*; v. cap. 12) **(Caso 10)**. En ocasiones, estas diferentes mutaciones dan lugar a trastornos clínicamente indistinguibles. En otros casos, los alelos mutantes diferentes correspondientes al mismo locus dan lugar a un fenotipo similar pero con un espectro de gravedad; por ejemplo, algunas mutaciones *CFTR* pueden hacer que los pacientes sufran la forma clásica de la fibrosis quística, con insuficiencia pancreática, enfermedad pulmonar grave y progresiva, y ausencia congénita de los conductos deferentes en los hombres, mientras que los pacientes portadores de otros alelos mutantes pueden manifestar la afectación pulmonar pero con una función pancreática normal, y otros pueden presentar únicamente las alteraciones correspondientes al tracto reproductor masculino.

Dado que cualquier alelo mutante concreto suele ser infrecuente en la población general, la mayor parte de las personas que sufren trastornos autosómicos recesivos son heterocigotos compuestos, más que homocigotos verdaderos. Debido a que las diferentes combinaciones de alelos pueden dar lugar a consecuencias clínicas ligeramente diferentes, los clínicos tienen que tener en cuenta la heterogeneidad alélica como una posible explicación de la variabilidad en los pacientes que se considera sufren la misma enfermedad. No obstante, hay algunas excepciones bien reconocidas a la observación de que los heterocigotos compuestos son más frecuentes que los homocigotos verdaderos. La primera es la que se refiere a la situación en la que los individuos afectados heredan el mismo alelo mutante a partir de padres consanguíneos que son portadores (los dos) del mismo alelo mutante heredado a partir de un antepasado común. La segunda se refiere a la situación en la que un alelo mutante puede ser responsable de una elevada proporción de casos de una enfermedad autosómica recesiva en un grupo racial concreto, de manera que muchos de los pacientes que constituyen este grupo van a ser homocigotos para dicho alelo. La tercera excepción es la que tiene lugar cuando el trastorno muestra normalmente una heterogeneidad alélica escasa o nula debido a que el fenotipo de la enfermedad causada por una mutación concreta es específico para dicha mutación (p. ej., la **enfermedad falciforme**; v. cap. 11).

Heterogeneidad de locus

Con respecto a muchos fenotipos, el análisis del árbol genealógico como evaluación única ha sido suficiente para demostrar la heterogeneidad de locus. Por ejemplo, sabemos desde hace tiempo que la **retinitis pigmentosa** (una causa frecuente de alteración visual por degeneración de los fotorreceptores) puede cursar como una enfermedad autosómica dominante, autosómica recesiva o ligada al cromosoma X. Durante los últimos años se ha determinado que la heterogeneidad es incluso más intensa; el análisis de los árboles genealógicos, en combinación con los métodos de cartografía de genes, ha demostrado que existen al menos 43 loci responsables de cinco formas ligadas al cromosoma X, de 14 formas autosómicas dominantes y de 24 formas autosómicas recesivas de retinitis pigmentosa que no se asocian a otras alteraciones fenotípicas. Si consideramos los trastornos en los que la retinitis pigmentosa aparece junto a otros defectos como retraso mental o sordera, existen casi 70 enfermedades genéticas que cursan con retinitis pigmentosa.

Heterogeneidad fenotípica

Las mutaciones diferentes en un mismo gen pueden dar lugar en ocasiones a fenotipos sorprendentemente diferentes. Por ejemplo, algunas mutaciones con pérdida de función en el gen *RET*, que codifica un receptor tipo tirosincinasa, pueden dar lugar a una falta de desarrollo de los ganglios nerviosos colónicos que se transmite de manera dominante, con aparición de un trastorno de la motilidad colónica y de un estreñimiento crónico y grave (**enfermedad de Hirschsprung**; v. cap. 8) **(Caso 20)**. Otras mutaciones en el mismo gen pueden dar lugar a una función excesiva y no regulada de la cinasa, con aparición de tumores malignos de herencia dominante en las glándulas tiroides y suprarrenales (**neoplasia endocrina múltiple tipos 2A y 2B**; v. cap. 16). Un tercer grupo de mutaciones en el gen *RET* causa en el mismo individuo tanto la enfermedad de Hirschsprung como la neoplasia endocrina múltiple. Hay una situación comparable respecto al gen *LMNA*, que codifica las lamininas A/C (proteínas de la membrana nuclear). Las diferentes mutaciones *LMNA* se han asociado a media docena de trastornos fenotípicamente diferentes, tal como la distrofia muscular de Emery-Dreifuss, una forma de miocardiopatía dilatada hereditaria, una de las formas de la neuropatía periférica de Charcot-Marie-Tooth, un trastorno del tejido adiposo normal denominado lipodistrofia y el síndrome de envejecimiento prematuro denominado progeria de Hutchinson-Gifford.

PATRONES AUTOSÓMICOS DE HERENCIA MENDELIANA

Herencia autosómica recesiva

Las enfermedades autosómicas recesivas solamente afectan a los homocigotos y a los heterocigotos compuestos, que son personas con dos alelos mutantes y que no presentan ningún alelo normal, debido a que en estas enfermedades una copia del gen normal puede compensar el alelo mutante e impedir la aparición del proceso patológico. Dado que un individuo solamente hereda uno de los dos alelos de cualquier locus a partir de uno de sus progenitores, los homocigotos deben haber heredado un alelo mutante de cada uno de sus progenitores (a menos que se hayan producido una disomía uniparental o una mutación nueva, lo que es infrecuente en los trastornos autosómicos recesivos).

Hay tres tipos de emparejamientos que pueden hacer que los descendientes sean homocigotos y sufran una enfermedad autosómica recesiva. El alelo recesivo mutante se indica con el

símbolo de *R* y el alelo dominante normal con el símbolo de *r*. A pesar de que cualquier emparejamiento en el que ambas personas presentan al menos un alelo recesivo puede dar lugar a descendientes homocigotos y afectados, el emparejamiento más frecuente, con diferencia, es el que se produce entre dos heterocigotos no afectados.

Emparejamientos	Descendientes	Riesgo de enfermedad
Portador con portador, *R/r* × *R/r*	1/4 *R/R*, 1/2 *R/r*, 1/4 *r/r*	3/4 no afectados, 1/4 afectados
Portador con afectado, *R/r* × *r/r*	1/2 *R/r*, 1/2 *r/r*	1/2 no afectados, 1/2 afectados
Afectado con afectado, *r/r* × *r/r*	*r/r* solamente	Todos afectados

Cuando los dos progenitores de una persona afectada son heterocigotos (**portadores**), el riesgo de que sus hijos reciban un alelo recesivo es la mitad respecto a cada uno de los progenitores, de manera que la probabilidad de herencia de dos alelos recesivos (y, por tanto, de que el hijo esté afectado) es 1/2 x 1/2, es decir, 1 de cada 4. El probando puede ser el único familiar afectado, pero si hubiera otros familiares que presentaran la enfermedad generalmente pertenecerían al mismo grupo de hermanos y la enfermedad no afectaría otros segmentos de la familia (fig. 7-7).

Trastornos influidos por el sexo

Dado que los hombres y las mujeres presentan la misma dotación de autosomas, los trastornos autosómicos recesivos muestran generalmente la misma frecuencia e intensidad en hombres y mujeres. Sin embargo, hay excepciones. Algunos fenotipos autosómicos recesivos están influidos por el sexo, lo que quiere decir que se expresan en ambos sexos pero con frecuencias o gravedades distintas. Entre los trastornos autosómicos dominantes, la **hemocromatosis** es un ejemplo de un fenotipo que es más frecuente en los hombres (Caso 17) . Este trastorno autosómico recesivo del metabolismo del hierro es más frecuente en el aproximadamente 0,5% de individuos de origen nórdico europeo que son homocigotos para una mutación con cambio de sentido que sustituye la cisteína en la posición 282 por una tirosina (Cys282Tyr) en el gen *HFE*. Los homocigotos Cys282Tyr muestran un aumento en la absorción del hierro de la dieta y a menudo presentan alteraciones analíticas sugestivas de la existencia de reservas corporales de hierro excesivas, aunque no es frecuente que este trastorno cause una sobrecarga de hierro con lesiones graves del corazón, el hígado y el páncreas. La menor incidencia del trastorno clínico en las mujeres (la quinta a la décima parte que los hombres) parece estar relacionada, entre otros factores, con el menor consumo alimentario de hierro, el consumo menor de alcohol y el aumento en las pérdidas de hierro a través de la menstruación.

Frecuencia génica y frecuencia de portador

Los alelos mutantes responsables de un trastorno recesivo son generalmente poco frecuentes, de manera que la mayor parte de las personas no presenta siquiera una copia del alelo mutante. Sin embargo, entre los individuos portadores de al menos una copia del alelo mutante, la frecuencia de los heterocigotos clínicamente no afectados poseedores de un alelo normal y de un alelo mutante siempre es mucho mayor que la frecuencia de los individuos afectados que son portadores de dos alelos mutantes infrecuentes. (En el cap. 9 se expone la manera de calcular las frecuencias reales de los portadores y de las personas que sufren la enfermedad.) Debido a que un trastorno autosómico recesivo debe ser heredado a partir de *ambos* progenitores, el riesgo de que un portador tenga un hijo afectado va a depender parcialmente de la posibilidad de que el otro progenitor del niño también sea portador de un alelo mutante para la enfermedad. Así, el conocimiento de la frecuencia del estado de portador en una enfermedad tiene importancia clínica para el consejo genético.

El trastorno autosómico recesivo más frecuente en los niños de raza blanca es la **fibrosis quística** (CF, *cystic fibrosis*), causada por mutaciones en el gen *CFTR* (v. cap. 12) (Caso 10). La CF es una enfermedad prácticamente desconocida en Asia y es relativamente rara en las personas de origen afroamericano, pero en los grupos de raza blanca alrededor de uno de cada 2.000 niños es portador de dos alelos *CFTR* mutantes y padece la enfermedad. La frecuencia de portadores de alguno de los cientos de posibles alelos *CFTR* mutantes es de aproximadamente 1/29 (v. cap. 9). Por tanto, en una población de 3.247 individuos de raza blanca se puede esperar la existencia de un paciente con CF, de 112 portadores de una mutación *CFTR* no afectados y de 3.134 homocigotos normales. Debido a que un paciente posee dos alelos *CFTR* mutantes y a que un portador sólo presenta uno de estos alelos (112 x 1)/(112 x 1 + 1 x 2) = 112/114 (aproximadamente, el 98%) de todos los

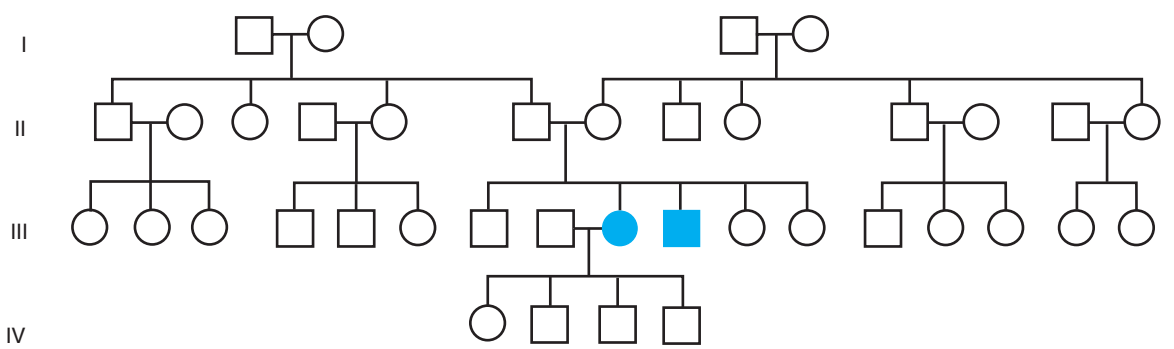


Figura 7-7 ■ Árbol familiar típico de una herencia autosómica recesiva.

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

alelos *CFTR* mutantes en esta población de 3.247 individuos quedan ocultos en el grupo de portadores (que generalmente no saben que son portadores), mientras que en los pacientes sólo se observa el 2% de los alelos mutantes.

Consanguinidad

Dado que la mayor parte de los alelos mutantes responsables de trastornos autosómicos recesivos afecta a portadores más que a homocigotos, los alelos mutantes pueden ser transmitidos hereditariamente en las familias durante numerosas generaciones sin que aparezcan individuos homocigotos que sufran la enfermedad florida. La presencia de estos genes recesivos ocultos no se revela a menos que ocurra que el portador presente emparejamiento con alguna persona que también sea portadora de un alelo mutante en el mismo locus y que un hijo de ambos herede los dos alelos de la enfermedad. Se considera que cualquier persona es portadora de al menos ocho a 10 alelos mutantes, de los cuales quizá la mitad son letales antes del nacimiento en los homocigotos. El resto da lugar a la aparición de trastornos autosómicos recesivos bien conocidos y fácilmente diagnosticables en los homocigotos. No obstante, ésta es una estimación mínima que no tiene en cuenta los alelos mutantes que ejercen sus efectos mediante la interacción con alelos mutantes en otros loci (herencia multifactorial; v. cap. 8).

La posibilidad de que los dos progenitores sean portadores de un alelo mutante localizado en el mismo locus aumenta de forma considerable si los progenitores están relacionados genéticamente entre sí, de manera que cada uno de ellos podría haber heredado el alelo mutante a partir de un antepasado común, una situación que se denomina **consanguinidad**. La consanguinidad se define arbitrariamente como el emparejamiento de individuos que muestran entre sí una relación genética más estrecha que la que existe entre los primos segundos. La consanguinidad de los padres de un paciente que sufre un trastorno genético es una evidencia sólida (aunque no una prueba) de la herencia autosómica recesiva de dicho trastorno. Por ejemplo, el trastorno representado en el árbol genealógico de la figura 7-8 posiblemente sea un rasgo autosómico recesivo, a pesar de que el resto de la información relativa al árbol genealógico puede parecer insuficiente para establecer este patrón de herencia.

El riesgo genético que presentan los descendientes de progenitores con consanguinidad no es tan elevado como el que se supone en ocasiones. En lo que se refiere a los matrimonios entre primos hermanos, los riesgos absolutos de que los descendientes tengan problemas (considerando no sólo las enfermedades autosómicas recesivas conocidas, sino también los abortos, los cuadros de fallecimiento en la fase neonatal y las malformaciones congénitas) es del 3-5%, es decir, aproximadamente el doble del riesgo global básico del 2-3% que presentan los hijos de parejas que no muestran consanguinidad (v. cap. 19). La consanguinidad a nivel de primos terceros o de familiares más remotos no se considera genéticamente significativa y en estos casos el aumento en el riesgo de alteraciones en la descendencia es despreciable.

Aunque la incidencia del matrimonio entre primos es hoy día baja (aproximadamente, el 1-10 por 1.000) en muchos grupos de población de los países occidentales esta práctica sigue siendo relativamente frecuente en algunos grupos raciales; por ejemplo, en las familias de las áreas rurales del subcontinente hindú, en otras partes de Asia y en Oriente Medio, en donde el 20-60% de todos los matrimonios tiene lugar entre primos. No obstante, en términos generales, la frecuencia de los matrimonios entre primos hermanos y de la consanguinidad en general está disminuyendo en muchas sociedades tradicionales.

La consanguinidad no es la explicación más habitual de un rasgo autosómico recesivo. El emparejamiento de personas genéticamente no relacionadas que son portadoras por azar explica la mayor parte de los casos de enfermedades autosómicas recesivas, especialmente si el rasgo recesivo presenta una frecuencia elevada en la población. Así, en la mayor parte de las personas afectadas que sufren un trastorno relativamente frecuente, tal como la CF, el problema *no* es el resultado de la consanguinidad, debido a que el alelo mutante muestra una frecuencia elevada en la población general. Sin embargo, la consanguinidad es más frecuente como causa de fondo en los pacientes que sufren enfermedades muy infrecuentes. Por ejemplo, en la **xerodermia pigmentosa** Caso 43) (un trastorno autosómico recesivo muy infrecuente de la reparación del DNA; v. cap. 16), más del 20% de los casos tiene lugar entre la descendencia de matrimonios entre primos hermanos.

Determinación de la consanguinidad

La determinación de la consanguinidad es relevante en genética médica debido a que el riesgo de que un niño sea homocigoto respecto a un alelo recesivo infrecuente es proporcional al grado de relación genética existente entre sus padres. Algunos tipos de matrimonios consanguíneos conllevan un aumento del riesgo (fig. 7-9).

La consanguinidad se determina mediante el **coeficiente de endogamia** (F), que indica la probabilidad de que un homocigoto haya recibido los dos alelos correspondientes a un locus a través de un mismo antepasado; también es la proporción de loci respecto a los cuales una persona es homocigota para un alelo procedente del mismo antepasado, una situación denominada **identidad por ascendencia**. En la figura 7-10, el individuo IV-1 es hijo de una pareja de primos hermanos. Cada uno de los cuatro alelos del locus A (A^1, A^2, A^3 y A^4) en la generación I tiene una probabilidad 1/8 × 1/8 = 1/64 de ser homocigoto en IV-1; por tanto, la probabilidad de que IV-1 sea homocigoto para *cualquiera* de los cuatro alelos es 4 × 1/64 = 1/16. La tabla 7-1 muestra los coeficientes de endogamia de los descendientes de una serie de emparejamientos consanguí-

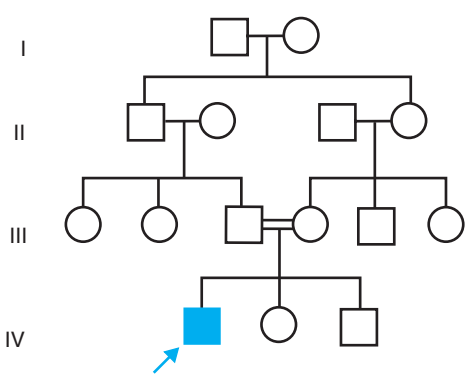


Figura 7-8 ■ Árbol familiar en el que la consanguinidad de los padres sugiere una herencia autosómica recesiva.

Tabla 7-1

Emparejamientos consanguíneos

Tipo	Grado de relación	Proporción de genes en común	Coeficiente de endogamia del niño (F)
Gemelos monocigóticos	NA	1	NA
Progenitor-hijo	Primer grado	1/2	1/4
Hermano-hermana (incluyendo gemelos dicigóticos)	Segundo grado	1/2	1/4
Hermano-hermanastra	Segundo grado	1/4	1/8
Tío-sobrina o tía-sobrino	Segundo grado	1/4	1/8
Medio tío-sobrina	Tercer grado	1/8	1/16
Primos hermanos	Tercer grado	1/8	1/16
Primos hermanos dobles	Segundo grado	1/4	1/8
Medio primos hermanos	Cuarto grado	1/16	1/32
Entre primos hermanos y segundos	Cuarto grado	1/16	1/32
Primos segundos	Quinto grado	1/32	1/64

Coeficiente de endogamia para la descendencia de diversos emparejamientos consanguíneos. Si una persona presenta endogamia través de más de una línea de ascendencia, se deben sumar los distintos coeficientes para calcular su coeficiente total de endogamia. NA, no aplicable.

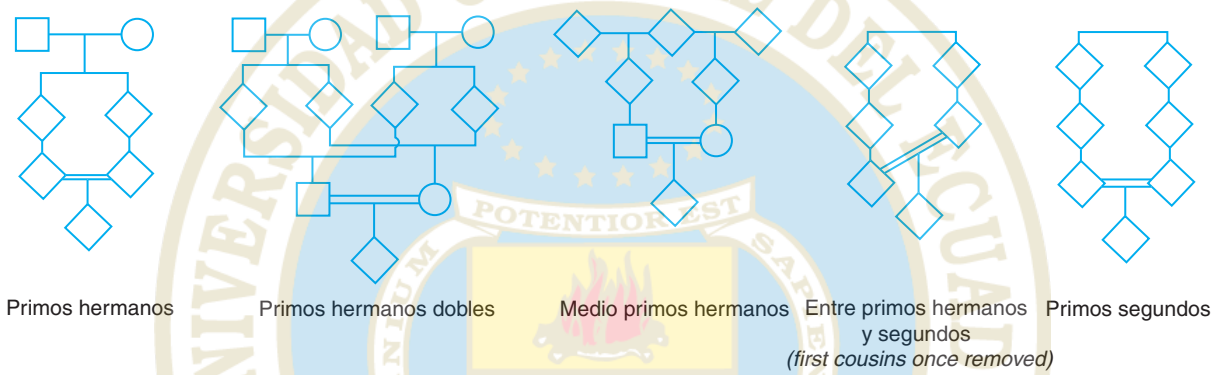


Figura 7-9 ■ Tipos de emparejamientos consanguíneos. La probabilidad de que los descendientes de cada uno de estos emparejamientos sean homocigotos por su ascendencia en cualquier locus es igual al coeficiente de endogamia, F.

neos. Si una persona presenta endogamia a través de más de una línea de ascendencia, se suman los coeficientes separados para calcular su coeficiente total de endogamia. (v. el problema 7 al final de este capítulo.)

El consejo genético relativo al riesgo de malformaciones congénitas y de enfermedades genéticas en los hijos de parejas consanguíneas se expone en el capítulo 19.

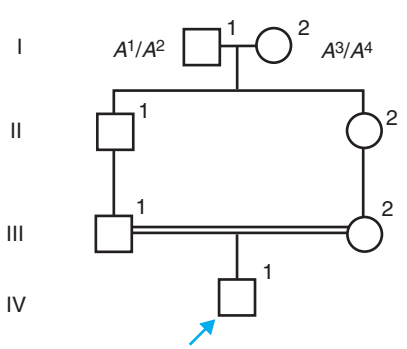


Figura 7-10 ■ Un matrimonio entre primos, utilizado en el texto como ejemplo para calcular el coeficiente de endogamia, F, del niño IV-1.

Endogamia

La endogamia está estrechamente relacionada con la consanguinidad. Este concepto describe la situación en la que los individuos pertenecientes a una población de tamaño pequeño tienden a seleccionar a sus parejas en la misma población, debido a razones culturales, geográficas o religiosas. En esta situación, los padres podrían no estar genéticamente relacionados y, a pesar de ello, tener un antecesor común en las generaciones anteriores. De la misma manera que ocurre con la consanguinidad, la endogamia incrementa las posibilidades de que los individuos sean homocigotos para un alelo heredado a partir de un antecesor común. Así, cuando se realiza la historia clínica, es importante preguntar no solamente por la consanguinidad sino también por los orígenes geográficos de los antecesores, especialmente si la pareja que solicita consejo procede de un contexto racial o geográfico similar. De la misma forma que ocurre con los emparejamientos consanguíneos, es posible calcular un coeficiente de endogamia en las personas de una población, a pesar de que ellas mismas no sepan que están genéticamente relacionadas entre sí.

Aunque por lo general se establece la distinción entre la consanguinidad de una familia y su nivel de endogamia, que tiene lugar entre los individuos genéticamente no relacionados

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

pero pertenecientes a un mismo grupo racial de tamaño pequeño, en ambas situaciones existe un aumento en el riesgo de emparejamientos entre portadores heterocigotos de trastornos autosómicos recesivos.

Trastornos recesivos infrecuentes en grupos genéticamente aislados

Existen numerosos grupos de tamaño pequeño en los que la frecuencia de algunos genes recesivos infrecuentes es superior a la que se observa en la población general. Estos grupos, denominados **grupos con aislamiento genético**, pueden haber quedado separados de los grupos vecinos debido a barreras geográficas, religiosas o lingüísticas. A pesar de que estas poblaciones no son consanguíneas, las posibilidades de emparejamientos con otro portador de un trastorno recesivo concreto pueden ser tan elevadas como las que se observan entre primos hermanos.

La **enfermedad de Tay-Sachs** (gangliosidosis GM_2) es un ejemplo de enfermedad autosómica recesiva con un aumento de su frecuencia en ciertos grupos genéticamente aislados (Caso 38). Es un trastorno neurológico degenerativo que se inicia cuando el niño tiene aproximadamente 6 meses de edad. Los niños afectados sufren ceguera asociada a retraso mental y físico (v. cap. 12), y la enfermedad es mortal durante la primera niñez. Por ejemplo, entre los judíos asquenazíes de América del Norte la enfermedad de Tay-Sachs es 100 veces más frecuente (1/3.600) que en otros grupos de ascendencia europea. Este incremento en la incidencia de la enfermedad se debe a que la frecuencia de portadores de la misma entre los judíos asquenazíes (aproximadamente, 1/30) es 10 veces mayor que en poblaciones europeas similares no constituidas por judíos de esta etnia (el cálculo de ello se describe en el cap. 9).

Cuando los alelos mutantes que causan una enfermedad recesiva son relativamente frecuentes en un grupo de población concreto, los cónyuges genéticamente no relacionados muestran una probabilidad razonable de ser heterocigotos y, por tanto, la consanguinidad no es algo infrecuente en las familias con niños afectados. Por ejemplo, entre los judíos asquenazíes, los padres de niños con enfermedad de Tay-Sachs no suelen mantener entre sí una relación genética muy estrecha. Sin embargo, cuando el alelo mutante es infrecuente, la frecuencia de los portadores es muy baja y a menudo es la consanguinidad la explicación de que ambos miembros de una pareja sean heterocigotos. Por ejemplo, se observa frecuentemente consanguinidad en los padres de pacientes con enfermedad de Tay-Sachs pertenecientes a las poblaciones de ascendencia francesa de Quebec, Canadá, en las que los alelos mutantes para la enfermedad de Tay-Sachs son infrecuentes.

Mutaciones nuevas en las enfermedades autosómicas recesivas

Cuando un niño presenta afectación por una enfermedad autosómica recesiva, se suele asumir que sus padres son portadores heterocigotos para la misma (v. recuadro). No obstante, las mutaciones nuevas se producen en todo momento durante la generación de los gametos (v. cap. 9). ¿Sería posible que un individuo presentara dos alelos mutantes para una enfermedad autosómica recesiva debido a que ha heredado un alelo mutante a partir de uno de sus progenitores que es portador, mientras que el otro alelo mutante se ha originado *de novo* en un gameto procedente de un progenitor que no era portador? Por supuesto, esta situación no es imposible pero es relativamente improbable en comparación con la situación en la que ambos progenitores son portadores heterocigotos. La razón de ello es que la probabilidad de que el gameto procedente de un progenitor no portador haya adquirido un alelo mutante a través de una mutación espontánea oscila entre $1/10^5$ y $1/10^6$ (v. cap. 9), es decir, miles de veces menor que la probabilidad típica de 1/20-1/1.000 de que el gameto contenga el alelo mutante debido a que el progenitor es un portador heterocigoto. La relativa falta de importancia de las mutaciones nuevas en lo que se refiere a las enfermedades autosómicas recesivas es una situación completamente distinta a la que tiene lugar respecto a los trastornos dominantes y ligados al cromosoma X, que serán expuestos más adelante en este capítulo.

Características de la herencia autosómica recesiva

- Un fenotipo autosómico recesivo, cuando aparece en más de un miembro de un grupo familiar, se observa característicamente sólo en los hermanos del probando, no en los padres, los hijos ni otros familiares.
- En lo que se refiere a la mayor parte de las enfermedades autosómicas recesivas, los individuos de ambos sexos tienen una probabilidad similar de presentar afectación.
- Los padres de un niño afectado son portadores asintomáticos de alelos mutantes.
- Los padres de la persona afectada pueden ser en algunos casos consanguíneos. Esta situación es especialmente probable y el gen responsable del trastorno es infrecuente en la población general.
- El riesgo de recurrencia en cada hermano del probando es de 1/4.

Herencia autosómica dominante

Más de la mitad de todos los trastornos mendelianos se hereda en forma de rasgos autosómicos dominantes. La incidencia de algunos trastornos autosómicos dominantes es elevada, al menos en algunas áreas geográficas específicas; por ejemplo, es de 1/500 para la **hipercolesterolemia familiar** (Caso 14) en grupos de ascendencia europea o japonesa; de 1/550 para la distrofia miotónica en las regiones Charlevoix y Saguenay-Lac Saint Jean del noreste de Quebec, y de aproximadamente 1/2.500-3.000 para trastornos graves como la enfermedad de Huntington (Caso 22) en poblaciones de ascendencia nórdica europea, para la neurofibromatosis (Caso 29) y para la enfermedad renal poliquística (Caso 32). A pesar de que muchos trastornos autosómicos dominantes son individualmente muy poco frecuentes, son tan numerosos en conjunto que su incidencia total es apreciable. La incidencia de enfermedades autosómicas dominantes es todavía mayor a consecuencia de su carácter hereditario; cuando se transmiten a través de las familias, se convierten en un problema no solamente para los individuos afectados sino también para todo el árbol familiar, a menudo a lo largo de múltiples generaciones. En algunos casos, el problema representado por estas enfermedades se

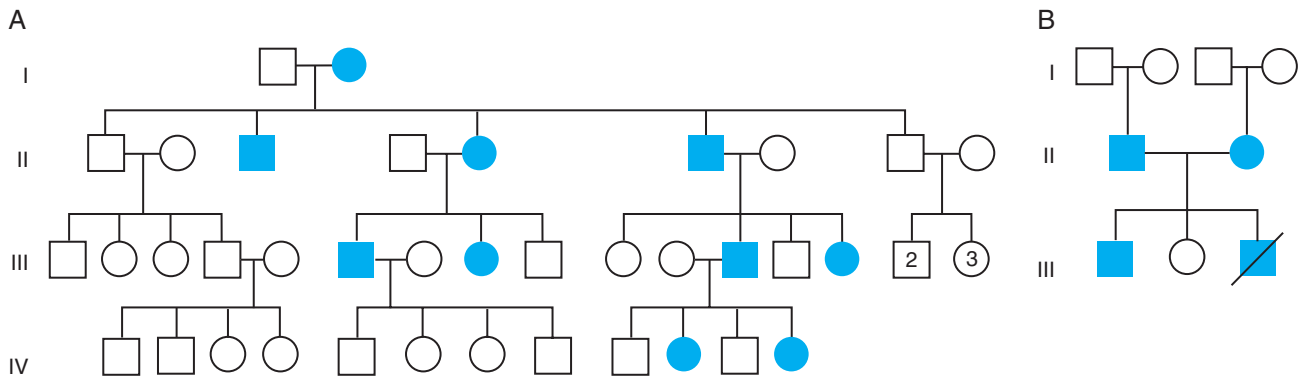


Figura 7-11 ■ **A:** Árbol familiar en el que se observa la herencia típica de una forma de sordera neurosensitiva progresiva (DFNA1) heredada a través de un rasgo autosómico dominante. **B:** Árbol genealógico en el que se observa la herencia de la acondroplasia, un rasgo dominante incompleto (o semidominante).

complica por las dificultades sociales que acompañan a la discapacidad física o mental.

El riesgo y la gravedad de las enfermedades de herencia autosómica en la descendencia dependen de que estén afectados uno o los dos progenitores y de que el rasgo transmitido sea dominante puro o dominante incompleto. Si denominamos *D* al alelo mutante y *d* al alelo normal, los emparejamientos que dan como resultado hijos que sufren la enfermedad autosómica dominante pueden tener lugar entre dos heterocigotos (*D*/*d*) para la mutación o bien, lo más frecuente, entre un heterocigoto para la mutación (*D*/*d*) y un homocigoto para un alelo normal (*d*/*d*):

Emparejamientos	Descendencia	Riesgo para la descendencia
Afectado con no afectado, *D*/*d* × *d*/*d*	1/2 *D*/*d*, 1/2 *d*/*d*	1/2 afectado 1/2 no afectado
Afectado con afectado, *D*/*d* × *D*/*d*	1/4 *D*/*D*, 1/2 *D*/*d*, 1/4 *d*/*d*	Si es dominante puro: 3/4 afectados 1/4 no afectado Si es dominante incompleto: 1/2 afectado con la misma intensidad que los padres 1/4 afectado con una intensidad mayor que los padres 1/4 no afectado

Cada hijo de un emparejamiento *D*/*d* x *d*/*d* presenta una probabilidad del 50% de recibir el alelo *D* anómalo de sus padres y una posibilidad del 50% de recibir el alelo *d* normal. Si tomamos la población en conjunto, la descendencia de los emparejamientos *D*/*d* x *d*/*d* es *D*/*d* en aproximadamente el 50% de los casos y *d*/*d* en alrededor del 50% restante. Por supuesto, cada embarazo es un acontecimiento independiente que no tiene relación con el resultado de los embarazos previos. Por tanto, la distribución de los hijos afectados y no afectados en una familia puede ser muy diferente del cociente teórico esperado de 1:1, especialmente si el número de descendientes es pequeño. Se puede observar una herencia autosómica dominante típica en el árbol genealógico de una familia con la forma hereditaria dominante de la sordera congénita (fig. 7-11A).

En la práctica médica, los homocigotos para los fenotipos dominantes no son frecuentes debido a que los emparejamientos que podrían dar lugar a hijo homocigoto son infrecuentes. De nuevo, si consideramos que *D* es el alelo mutante y *d* el alelo normal, los emparejamientos que pueden dar lugar a un homocigoto *D*/*D* podrían ser teóricamente *D*/*d* x *D*/*d*, *D*/*D* x *D*/*d* y *D*/*D* x *D*/*D*; además, en situaciones extraordinariamente infrecuentes, el paciente podría haber recibido una mutación nueva por parte de un progenitor genéticamente no afectado. Sin embargo, en términos prácticos, sólo se deben considerar los emparejamientos entre dos heterocigotos debido a que los homocigotos *D*/*D* son muy infrecuentes y a que generalmente están demasiado afectados como para reproducirse (capacidad reproductiva = 0). En el caso de un emparejamiento entre dos heterocigotos, 3/4 hijos de emparejamientos *D*/*d* x *D*/*d* van a presentar afectación en alguna medida, y 1/4 no va a presentar afectación. Teóricamente, los 3/4 afectados podrían presentar el mismo tipo de enfermedad si su transmisión fuera dominante pura mientras que el 1/3 de los afectados podría ser homocigoto y mostrar una afectación mucho más intensa que la de los heterocigotos *D*/*d*, en el caso de que la enfermedad fuera un trastorno dominante incompleto. De hecho, tal como ya se ha mencionado, no se ha demostrado que ninguno de los trastornos dominantes que afectan al ser humano sea dominante puro. Incluso la **enfermedad de Huntington**, que es el trastorno del que se suele decir con mayor frecuencia que es dominante puro debido a que generalmente la enfermedad muestra unas características y una sintomatología de intensidad similares en los heterocigotos y los homocigotos, parece presentar en los homocigotos una cierta evolución cronológica acelerada desde el comienzo del proceso hasta el fallecimiento, en comparación con los heterocigotos.

Herencia dominante incompleta

La **acondroplasia** es un trastorno esquelético dominante incompleto que causa un enanismo con miembros cortos y con cabeza grande (fig. 7-12) **(Caso 1)** . La mayor parte de los pacientes con acondroplasia presenta una inteligencia normal y lleva a cabo una vida también normal dentro de sus limitaciones físicas. Los matrimonios entre dos pacientes con acondroplasia no son infrecuentes. El hijo homocigoto de dos heterocigotos se puede reconocer generalmente a través de las manifestaciones clínicas; los individuos homocigotos para la acondroplasia

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

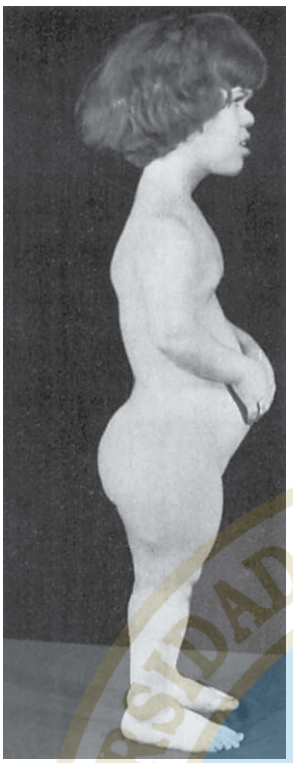


Figura 7-12 ■ Acondroplasia, un trastorno autosómico dominante que aparece con frecuencia debido a una mutación nueva. Se pueden observar la estatura corta, los miembros cortos, la cabeza grande, el puente nasal hundido, la frente prominente y la lordosis lumbar, en este caso típico. (Tomada de Tachdjian MO: Pediatric Orthopedics, vol. 1. Filadelfia, WB Saunders, 1972, pág. 284.)

muestran una afectación mucho más intensa que los heterocigotos y generalmente no sobreviven más allá del periodo posnatal inmediato. En la figura 7-11B se muestra el árbol familiar correspondiente al emparejamiento entre dos individuos heterocigotos para la mutación que causa la acondroplasia. El niño fallecido (el individuo III-3) era un homocigoto para la enfermedad y sufría un trastorno mucho más grave que cualquiera de sus progenitores, lo que dio lugar a su fallecimiento al poco de nacer.

Otro ejemplo de trastorno dominante incompleto es la **hipercolesterolemia familiar** (v. cap. 12), una enfermedad autosómica dominante que da lugar a la aparición de una coronariopatía prematura **(Caso 14)** . En este trastorno, los escasos pacientes homocigotos sufren un cuadro de mayor gravedad en el que la enfermedad se inicia a una edad más temprana (con reducción de la esperanza de vida), en comparación con los heterocigotos que son relativamente más comunes (fig. 7-13).

Mutaciones nuevas en la herencia autosómica dominante

En la herencia autosómica dominante típica, todas las personas afectadas de un árbol familiar tienen un progenitor afectado que, a su vez, también tiene un progenitor afectado y así sucesivamente de forma retrospectiva hasta donde es posible seguir la enfermedad o hasta que se demuestra la aparición de una mutación original. Tal como se expone más adelante, esta secuencia también es cierta en los árboles genealógicos de enfermedades dominantes ligadas al cromosoma X. De hecho, la mayor parte de los trastornos dominantes con una cierta importancia médica tiene lugar no solamente a través de la transmisión del alelo mutante por parte de un progenitor portador, sino también a través de la herencia de una mutación nueva y espontánea en un gameto heredado a partir de un progenitor que no es heterocigoto. La razón es que los trastornos dominantes pueden manifestarse en los casos en los que sólo está alterado uno de los componentes del par de alelos, tanto si este alelo se hereda a partir de un progenitor heterocigoto como si procede de una mutación nueva y espontánea en el gameto transmitido por un progenitor no heterocigoto (v. fig. 7-11B).

Relación entre las mutaciones nuevas y la capacidad reproductiva en los trastornos autosómicos dominantes

Una vez que se ha producido una mutación nueva, su supervivencia en la población depende de la capacidad reproductiva de las personas portadoras de la misma, es decir, de la capacidad de un heterocigoto para reproducirse y transmitir así el nuevo alelo mutante. Hay una relación inversa entre la capacidad reproductiva de un trastorno autosómico dominante dado y



A



B

Figura 7-13 ■ Xantomas cutáneos en un homocigoto para la hipercolesterolemia familiar. (**A:** cortesía de J. L. Goldstein, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas. **B:** tomada de Teruel JL, Lasunción MA: Cutaneous xanthomas in homozygous familial hypercholesterolemia. N Engl J Med 332:1137, 1995. © Reservados todos los derechos.)

la proporción de todos los pacientes que presentan la enfermedad y que recibieron el gen alterado en forma de una mutación nueva, más que en forma de la transmisión procedente de un progenitor heterocigoto. En un extremo se sitúan los trastornos con una capacidad reproductiva de 0; en otras palabras, los pacientes que sufren estos problemas no se reproducen y se considera que, por tanto, el trastorno es **genéticamente letal**. Todas las enfermedades autosómicas dominantes genéticamente letales tienen que ser debidas a mutaciones nuevas ya que estas mutaciones no se transmiten hereditariamente. Los individuos afectados aparecen como casos aislados en el árbol genealógico. En el otro extremo están las enfermedades con una capacidad reproductiva virtualmente normal debido a que se inician en etapas tardías de la vida o a que cursan con un fenotipo leve que no interfiere con la reproducción. Si la capacidad reproductiva es normal, la enfermedad no suele ser el resultado de una mutación reciente; en estos casos es mucho más probable que el paciente haya heredado la enfermedad en comparación con la posibilidad de que haya presentado una mutación nueva, y el árbol genealógico posiblemente va a incluir a múltiples individuos afectados con un patrón de herencia autosómica dominante claro. La determinación de la frecuencia de la mutación y de la relación existente entre la frecuencia de la mutación y la capacidad reproductiva se expone con mayor detalle en el capítulo 9.

Fenotipo con limitación sexual en las enfermedades autosómicas dominantes

Tal como se ha señalado antes en relación con la hemocromatosis autosómica recesiva, los fenotipos autosómicos dominantes también pueden presentar variaciones sexuales que se apartan significativamente de la proporción 1:1. Hay una divergencia extrema en la proporción de sexos en los fenotipos con limitación sexual, en los que el defecto se transmite de manera autosómica pero sólo es expresado por uno de los dos sexos. Un ejemplo de ello es la pubertad **precoz limitada a los individuos de sexo masculino** (testotoxicosis familiar), un trastorno autosómico dominante en el que los niños afectados desarrollan los caracteres sexuales secundarios y presentan el estirón de crecimiento de la adolescencia aproximadamente a los 4 años de edad (fig. 7-14). En algunas familias, este defecto se ha puesto en relación con mutaciones en el gen que codifica el receptor de la hormona luteinizante (*LCGR*); estas mutaciones activan de manera constitutiva el mecanismo de señales del receptor incluso en ausencia de su hormona. El defecto no se manifiesta en las mujeres heterocigotas. En el árbol familiar que se muestra en la figura 7-15 se puede observar que, aunque la enfermedad puede ser transmitida por mujeres no afectadas, también se puede transmitir directamente desde un padre a su hijo de sexo masculino, lo que demuestra que es autosómica y no ligada al cromosoma X.

Los niños de sexo masculino con pubertad precoz debido a la activación de mutaciones *LCGR* presentan una fertilidad normal y se han descrito numerosos árboles genealógicos multigeneracionales de este tipo. No obstante, en lo que se refiere a los trastornos en los que los individuos de sexo masculino afectados no pueden reproducirse, no siempre es fácil diferenciar la herencia autosómica con limitación sexual de la herencia ligada al cromosoma X, dado que no se puede demostrar el dato de carácter crítico (la ausencia de transmisión entre

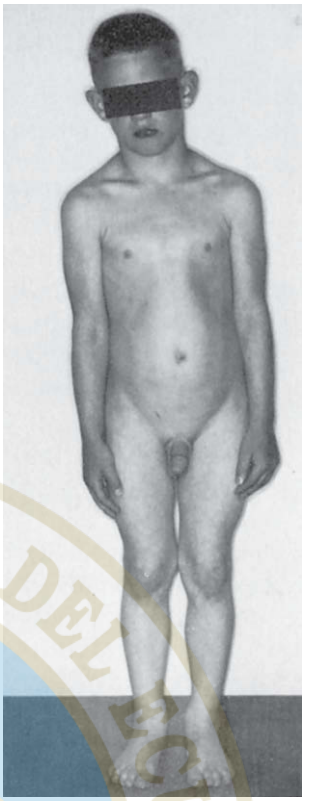


Figura 7-14 ■ Pubertad precoz limitada al sexo masculino (testotoxicosis familiar), un trastorno autosómico dominante expresado únicamente por los individuos de sexo masculino. Este niño de 4,75 años de edad tiene una estatura de 120 cm (por encima del percentil 97 para su edad). Se pueden observar los músculos voluminosos y el desarrollo precoz de los genitales externos. La fusión de las epífisis tiene lugar a una edad temprana y las personas afectadas muestran una estatura relativamente corta cuando alcanzan la edad adulta.

individuos de sexo masculino). En este caso, otras líneas de evidencia (especialmente, la cartografía de genes para determinar si el gen responsable se localiza en el cromosoma X o en un autosoma [v. cap. 10]) permiten determinar el patrón de herencia y el riesgo consiguiente de recurrencia (v. recuadro, pág. 130).

HERENCIA LIGADA AL CROMOSOMA X

Los cromosomas X e Y, que son los responsables de la determinación sexual (v. cap. 6), se distribuyen de manera desigual a los hombres y a las mujeres en las familias. Por esta razón, los fenotipos determinados por los genes localizados en el cromosoma X muestran una distribución sexual y un patrón de herencia característicos que generalmente permiten su identificación con facilidad. Se considera que hay aproximadamente 1.100 genes localizados en el cromosoma X, de los cuales sabemos en la actualidad que alrededor del el 40% se asocia a fenotipos de enfermedad.

Dado que los individuos de sexo masculino sólo poseen un cromosoma X, mientras que los de sexo femenino poseen dos, sólo hay dos posibles fenotipos en los hombres y tres posibles fenotipos en las mujeres, en lo que se refiere a un alelo mutante

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

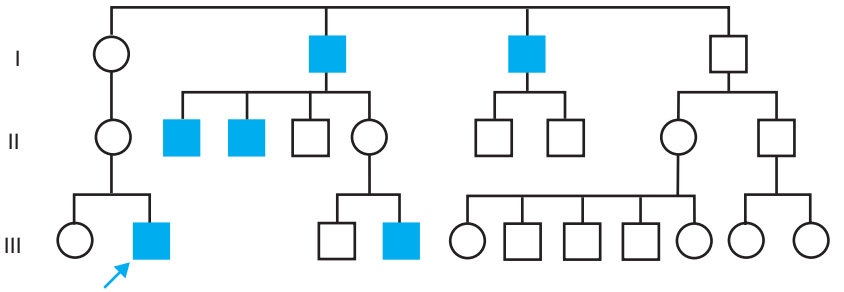


Figura 7-15 ■ Patrón genealógico (parte de un árbol genealógico mucho mayor) de la pubertad precoz limitada al sexo masculino, en la familia del niño que aparece en la figura 7-14. Este trastorno autosómico dominante puede ser transmitido por los individuos de sexo masculino afectados o por los individuos de sexo femenino portadores no afectados. La transmisión entre individuos del sexo masculino demuestra que el patrón de herencia es autosómico, no ligado a X. Dado que este rasgo se transmite a través de las mujeres portadoras no afectadas, no puede estar ligado al cromosoma Y.

en un locus del cromosoma X. Un individuo de sexo masculino con un alelo mutante en un locus del cromosoma X es hemicigoto para dicho alelo, mientras que los individuos de sexo femenino pueden ser homocigotos para los alelos natural o mutante, o bien pueden ser heterocigotos. Por ejemplo, si X_H es el alelo natural del gen del factor VIII de la coagulación y un alelo mutante, X_h, causa la hemofilia A, los fenotipos esperados en los individuos de ambos sexos son los siguientes:

	Genotipos	Fenotipos
Individuos de sexo masculino	Hemicigoto X_H	No afectado
	Hemicigoto X_h	Afectado
Individuos de sexo femenino	Homocigoto X_H/X_H	No afectado
	Heterocigoto X_H/X_h	No afectado (habitualmente)
	Homocigoto X_h/X_h	Afectado

Características de la herencia autosómica dominante

- El fenotipo aparece generalmente en todas las generaciones y uno de los progenitores de cada uno de los individuos afectados también presenta afectación.

  Son excepciones reales o aparentes a esta norma en genética clínica: *a)* los casos originados a partir de mutaciones recientes en un gameto de un progenitor fenotípicamente normal, y *b)* los casos en los que el trastorno no se expresa (no presenta penetrancia) o solamente se expresa de manera poco llamativa en una persona que ha heredado el alelo mutante responsable.

- Cada hijo de un progenitor afectado presenta un riesgo del 50% de heredar el rasgo.

  Esta regla se cumple en la mayor parte de las familias en las que el otro progenitor es fenotípicamente normal. Dado que, desde el punto de vista estadístico, cada familiar es el resultado de un «evento independiente», en una única familia puede haber una desviación amplia del cociente 1:1 esperado.

- Los familiares fenotípicamente normales no transmiten el fenotipo a sus hijos.

  La falta de penetrancia o la expresión poco llamativa de un trastorno puede dar lugar a excepciones aparentes a esta norma.

- Los individuos de ambos sexos tienen una probabilidad similar de transmitir el fenotipo a sus hijos de ambos sexos. En concreto, se puede observar la transmisión entre individuos del sexo masculino, y los individuos de sexo masculino pueden tener hijas no afectadas.

- Una proporción significativa de casos aislados se debe a una mutación nueva. Cuanto menor es la capacidad reproductiva, mayor es la proporción de casos secundarios a mutaciones nuevas.

Inactivación del cromosoma X, compensación de dosis y expresión de genes ligados al cromosoma X

Tal como se introdujo en el capítulo 6, la inactivación del cromosoma X es un proceso fisiológico normal en el que uno de los cromosomas X queda prácticamente inactivado en las células somáticas de las mujeres normales (pero no en las de los hombres normales), lo que equipara en ambos sexos la expresión de la mayor parte de los genes del cromosoma X.

La relevancia clínica de la inactivación X es profunda. Hace que las mujeres posean dos poblaciones celulares, una en la que permanece activo uno de los cromosomas X y otra en la que permanece activo el otro cromosoma X (v. cap. 6). En las mujeres, ambas poblaciones celulares se pueden detectar fácilmente respecto a algunas enfermedades. Por ejemplo, en la **distrofia muscular de Duchenne** las portadoras muestran una expresión en mosaico típico que permite la identificación de su estado de portadoras mediante las técnicas de inmunohistoquímica para demostración de distrofina (fig. 7-16) **(Caso 12)**. Según el patrón de inactivación aleatoria del cromosoma X en el conjunto de estos dos cromosomas, dos heterocigotos de sexo femenino respecto a una enfermedad ligada al cromosoma X pueden presentar manifestaciones clínicas muy diferentes debido a que es distinta a la proporción de células portado-

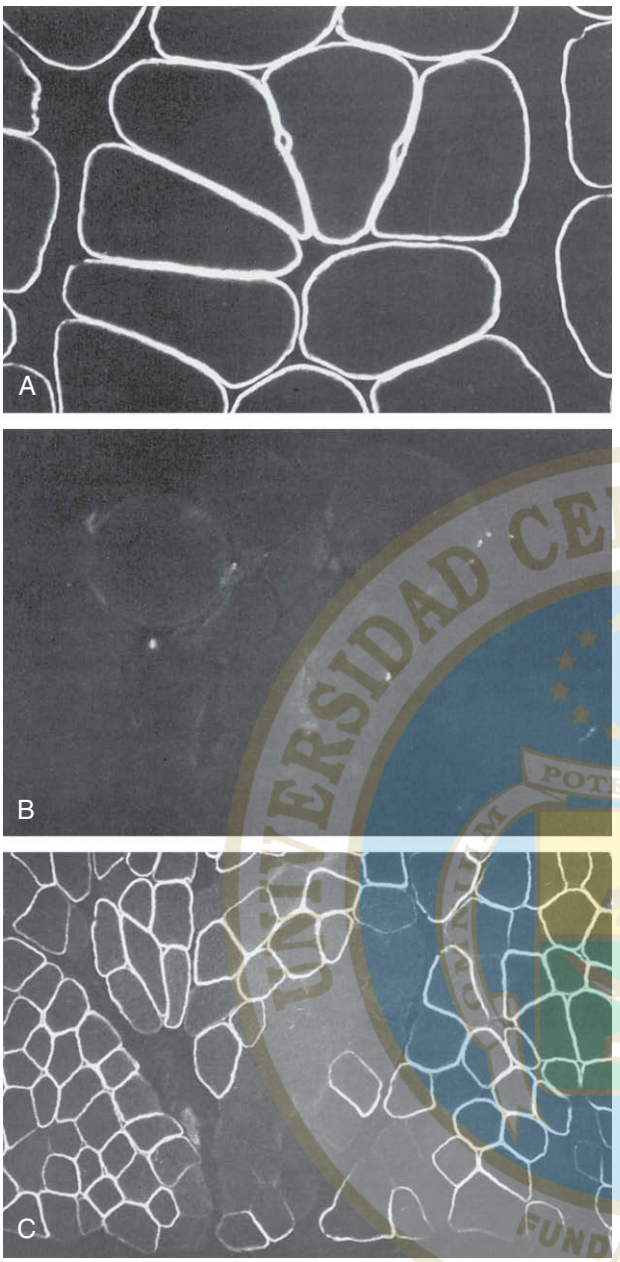


Figura 7-16 ■ Tinción inmunohistoquímica para la demostración de distrofina en muestras de músculo esquelético. **A:** Una mujer normal (magnificación, x480). **B:** Un hombre con distrofia muscular de Duchenne (x480). **C:** Una mujer portadora (x240). La tinción positiva da lugar a las líneas brillantes que rodean a las fibras musculares individuales. El músculo de los pacientes con DMD no presenta tinción positiva para distrofina. El músculo de las portadoras de la DMD muestra positividad en la tinción inmunohistoquímica para la distrofina, con parches de negatividad, lo que refleja la inactivación del cromosoma X. (Cortesía de K. Arahata, National Institute of Neuroscience, Tokio.)

ras del alelo mutante en el cromosoma X activo en cada tejido concreto (tal como se puede observar en los **heterocigotos con manifestaciones clínicas**, comentados más adelante).

Herencias recesiva y dominante de las enfermedades ligadas al cromosoma X

En las mujeres heterocigotas, los patrones de herencia «dominante» y «recesiva» ligados al cromosoma X se pueden distinguir en función del fenotipo. Algunos fenotipos ligados a X son expresados de manera constante por las portadoras (dominantes), mientras que otros no lo son generalmente (recesivos). La dificultad para clasificar un trastorno ligado a X, dominante o recesivo, se debe a que las mujeres que son heterocigotas para el mismo alelo mutante y que pertenecen a la misma familia pueden manifestar o no la enfermedad, según el patrón de inactivación aleatoria del cromosoma X y según la proporción de las células de los tejidos pertinentes que presentan el alelo mutante en el cromosoma X activo, en comparación con las que lo presentan en el inactivo. Algunos especialistas en genética han recomendado la eliminación de los términos recesivo y dominante en la que se refiere a los trastornos ligados al cromosoma X. Esta recomendación está fundamentada en la observación de que la dominancia y la recesividad respecto a los trastornos ligados al cromosoma X no son absolutas. Casi el 40% de los trastornos que generalmente están ligados al cromosoma X se podría clasificar como recesivo debido a que muestra una penetrancia escasa o nula (inferior al escaso porcentaje de mujeres heterocigotas) y a que el 30% se podría considerar dominante debido a que su penetrancia es muy elevada (> 85%) en las mujeres heterocigotas; el 30% restante muestra una cierta penetrancia (del 15 al 85%), pero no afecta a todas las mujeres heterocigotas y no se puede clasificar como dominante o recesivo. A pesar de ello, los términos recesivo y dominante se aplican con frecuencia a las enfermedades ligadas al cromosoma X y por ello se seguirán utilizando en este libro, aunque reconociendo que se refieren a los extremos de un espectro de penetrancia y expresividad en las portadoras de este tipo de enfermedades.

Herencia recesiva ligada al cromosoma X

La herencia de los fenotipos recesivos ligados al cromosoma X sigue un patrón bien definido y fácilmente reconocible (figura 7-17 y recuadro, pág. 132). Una mutación recesiva ligada a X se expresa característicamente de manera fenotípica en todos los individuos de sexo masculino que la reciben, y solamente en los de sexo femenino que son homocigotos para la mutación. En consecuencia, los trastornos recesivos ligados a X generalmente afectan sólo a los individuos de sexo masculino y no se suelen observar en los de sexo femenino (v. el apartado sobre los heterocigotos con manifestaciones clínicas, más adelante en este capítulo).

La **hemofilia A** es una enfermedad clásica que se transmite de manera recesiva ligada al cromosoma X y en la que tiene lugar una disminución de la coagulación normal debido a la deficiencia del factor VIII, una proteína de la secuencia de la coagulación **(Caso 18)**. La naturaleza hereditaria de la hemofilia y sus patrones de transmisión se conocen desde la antigüedad, y este trastorno ha sido denominado «hemofilia real» debido a que ha afectado a los descendientes de la reina Victoria de Inglaterra, que era portadora.

Supongamos que, al igual que en la discusión previa, X_h representa el alelo del factor VIII mutante que causa la hemofilia A y que X_H representa el alelo normal. Si un hemofílico se empareja con una mujer normal, todos los hijos reciben el

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

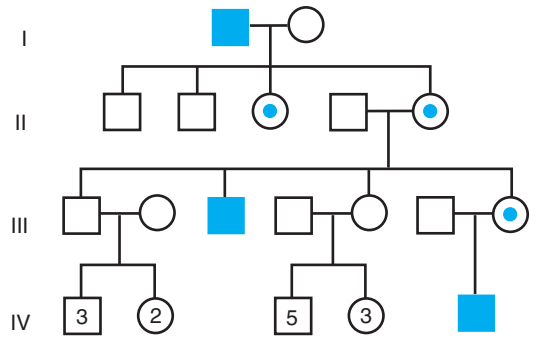


Figura 7-17 ■ Patrón genealógico con demostración de un trastorno recesivo ligado a X como la hemofilia A, transmitido desde un individuo de sexo masculino afectado a través de los individuos de sexo femenino hasta un nieto y un bisnieto de sexo masculino afectados.

cromosoma Y del padre y uno de los cromosomas X maternos, de manera que no presentan afectación; sin embargo, todas las hijas reciben el cromosoma X paterno con su alelo de hemofilia y, por tanto, son portadoras obligadas:

HOMBRE AFECTADO EMPAREJADO CON MUJER NORMAL: $X_h/Y \times X_H/X_H$

	X_H	X_H	
X_h	X_H/X_h	X_H/X_h	Hijas: *todas* son portadoras
Y	X_H/Y	X_H/Y	Hijos: *ninguno* está afectado

Ahora, vamos a suponer que una hija de un hombre afectado se empareja con un hombre no afectado. En este caso son posibles cuatro fenotipos en la descendencia, todos ellos con una probabilidad igual:

HOMBRE NORMAL EMPAREJADO CON UNA MUJER PORTADORA: $X_H/Y \times X_H/X_h$

	X_H	X_h	
X_H	X_H/X_H	X_H/X_h	Hijas: 1/2 normales, 1/2 portadoras
Y	X_H/Y	X_h/Y	Hijos: 1/2 normales, 1/2 afectados

La hemofilia de un abuelo afectado, que no aparece en ninguno de sus propios hijos, tiene una posibilidad del 50% de aparecer en cada uno de los hijos de cada una de sus hijas. Sin embargo, no va a reaparecer entre los descendientes de sus hijos. Una hija de un portador tiene una probabilidad del 50% de ser portadora (v. fig. 7-17). Por azar, un alelo recesivo ligado al cromosoma X puede ser transmitido a través de una serie de portadoras sin ser detectado antes de que se exprese en un descendiente de sexo masculino.

Mujeres homocigotas afectadas. Ocasionalmente se observa un gen de un trastorno ligado al cromosoma X tanto en el padre como en la madre portadora, en cuyo caso las hijas van a ser homocigotas afectadas, tal como se muestra en el árbol familiar de la **ceguera para los colores** ligada al cromosoma X, un trastorno ligado a X relativamente frecuente (fig. 7-18). Sin embargo, la mayor parte de las enfermedades ligadas a X son tan infrecuentes que es poco habitual que una mujer sea homocigota, a menos que sus padres presenten consanguinidad:

HOMBRE AFECTADO EMPAREJADO CON UNA MUJER PORTADORA: $X_h/Y \times X_H/X_h$

	X_H	X_h	
X_h	X_H/X_h	X_h/X_h	Hijas: 1/2 portadoras, 1/2 afectadas
Y	X_H/Y	X_h/Y	Hijos: 1/2 normales, 1/2 afectados

Heterocigotos con manifestaciones clínicas e inactivación desequilibrada en las enfermedades ligadas al cromosoma X. En los casos infrecuentes en los que una portadora de un alelo recesivo ligado a X muestra la expresión fenotípica de la enfermedad, decimos que es **heterocigota con manifestaciones clínicas.** Estas mujeres heterocigotas han sido descritas en muchos trastornos recesivos ligados a X, tal como la ceguera para los

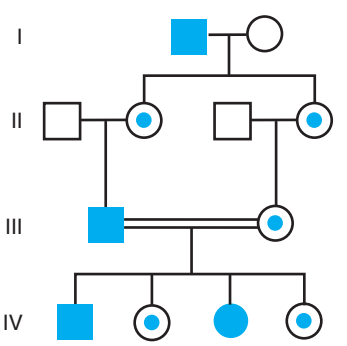


Figura 7-18 ■ Consanguinidad en un árbol genealógico recesivo ligado a X respecto a la ceguera para los colores rojo y verde, con una mujer homocigota afectada.

••■ Características de la herencia recesiva ligada a X

- La incidencia del rasgo es mucho mayor en los hombres que en las mujeres.
- Las mujeres heterocigotas no suelen presentar afectación, pero algunas expresan la enfermedad con una intensidad variable, determinada según el patrón de inactivación X.
- Un hombre afectado transmite el gen responsable de la enfermedad a todas sus hijas. Cada hijo de cada hija tiene una probabilidad del 50% de heredarlo.
- El alelo mutante no se transmite generalmente nunca de manera directa desde un padre a su hijo de sexo masculino, pero los hombres afectados lo transmiten a todas sus hijas.
- El alelo mutante se puede transmitir a través de una serie de mujeres portadoras; en estos casos, los hombres afectados de un grupo familiar están relacionados a través de las mujeres.
- Una proporción significativa de casos aislados se debe a mutaciones nuevas.

colores, la hemofilia A (hemofilia clásica, deficiencia del factor VIII), la hemofilia B (enfermedad de Christmas, deficiencia del factor IX), la distrofia muscular de Duchenne, el síndrome de Wiskott-Aldrich (una inmunodeficiencia ligada al cromosoma X) y diversos trastornos oculares ligados a X.

La posibilidad de que una mujer heterocigota vaya a presentar las manifestaciones clínicas de la enfermedad depende de diversos factores. En primer lugar, teniendo en cuenta que la inactivación X es aleatoria y que se produce en una etapa del desarrollo embrionario en la que el embrión tiene menos de 100 células (v. cap. 6), la proporción de células con el alelo normal o mutante en los diferentes tejidos de las portadoras puede ser muy variable. Si el alelo perjudicial se localiza en el cromosoma X activo al tiempo que el alelo normal se localiza en el cromosoma X inactivo, se produce una **inactivación desequilibrada** o «**sesgada**» del cromosoma X. Si dicha inactivación sesgada tiene lugar en los tejidos pertinentes, puede hacer que las portadoras manifiesten signos y síntomas de la enfermedad. En segundo lugar, según cuál sea el trastorno en cuestión, las mujeres heterocigotas pueden presentar grados muy diferentes de penetrancia y expresión de la enfermedad, incluso aunque su grado de inactivación sesgada sea el mismo, debido al funcionamiento fisiológico básico de los genes. Por ejemplo, en la enfermedad por acumulación lisosómica (v. cap. 12) debida a deficiencia de iduronato sulfatasa (**síndrome de Hunter**), las células en las que está activo el cromosoma X portador del gen normal pueden exportar la enzima al espacio extracelular, en donde es captada por las células en las que permanece activo el cromosoma X portador del alelo mutante, lo que permite la corrección del defecto en estas células. A consecuencia de ello, la penetrancia para el síndrome de Hunter en las mujeres heterocigotas es extremadamente baja incluso aunque la inactivación del cromosoma X muestre una divergencia significativa del patrón 50-50% esperado por azar. Por otra parte, casi la mitad de todas las mujeres heterocigotas para el **síndrome del cromosoma X frágil** (v. cap. 12) muestran alteraciones del desarrollo, aunque generalmente en menor medida que los hombres que sufren este trastorno **(Caso 15)**.

Además de las mujeres heterocigotas que manifiestan sintomatología clínica, también se puede observar el patrón contrario de inactivación desequilibrada o sesgada (es decir, con localización preferencial del alelo mutante en el cromosoma X inactivo en algunos o todos los tejidos de las mujeres heterocigotas) y es característico de diversos trastornos ligados al cromosoma X. En general, esta inactivación sesgada se observa en las mujeres heterocigotas asintomáticas, y se considera que refleja una disminución de la supervivencia o de la capacidad proliferativa de las células que portaban originalmente el alelo mutante en el cromosoma X activo (v. cap. 6). Para el establecimiento del diagnóstico del estado de portador en algunas enfermedades ligadas a X se ha utilizado un patrón de inactivación sesgado en los tejidos relevantes; por ejemplo, ciertas inmunodeficiencias ligadas a X como la disqueratosis congénita (una forma de enfermedad cutánea y de insuficiencia de la médula ósea ligada a X) y la incontinencia pigmentosa (un trastorno ligado a X que afecta a la piel y los dientes).

Herencia dominante ligada al cromosoma X

Tal como se ha expuesto previamente, el fenotipo ligado a X se describe como dominante si se expresa de manera regular en los heterocigotos. La herencia dominante ligada a X se puede diferenciar fácilmente de la herencia dominante autosómica debido a la inexistencia de **transmisión entre individuos de sexo masculino**, lo que es obviamente imposible en lo que se refiere a la herencia ligada a X debido a que los hombres trasmiten a sus hijos de sexo masculino el cromosoma Y, no el X. Por tanto, la característica distintiva de un árbol genealógico dominante y ligado a X con penetrancia completa (fig. 7-19) es el hecho de que presentan afectación por la enfermedad *todas* las hijas y *ninguno* de los hijos; si alguna de las hijas no está afectada o alguno de los hijos presenta afectación, entonces la herencia debe ser autosómica, no ligada al cromosoma X. El patrón de herencia a través de las mujeres no es diferente del patrón autosómico dominante; dado que las mujeres poseen dos cromosomas X, de la misma manera que poseen pares de autosomas, cada hijo de una mujer afectada tiene una probabilidad del 50% de heredar el rasgo, con independencia de su sexo. En muchas familias con enfermedades dominantes ligadas a X, la expresión suele ser más leve en las mujeres, que casi siempre son heterocigotas, debido a que el alelo mutante se localiza en el cromosoma X inactivo en una cierta proporción de sus células. Por tanto, la mayor parte de los trastornos dominantes ligados a X tiene un carácter dominante incompleto, tal como ocurre con la mayoría de los trastornos autosómicos dominantes (v. recuadro).

Sólo hay unas pocas enfermedades genéticas que se clasifican como dominantes ligadas al cromosoma X. Una de ellas

Características de la herencia dominante ligada a X

- Los hombres afectados con parejas normales no tienen hijos afectados ni hijas normales.
- Los hijos de ambos sexos de las portadoras presentan un riesgo del 50% de heredar el fenotipo. El patrón genealógico es similar al que se observa en la herencia autosómica dominante.
- La frecuencia de mujeres afectadas es aproximadamente doble de la correspondiente a los hombres afectados, pero las mujeres afectadas muestran característicamente una expresión más leve del fenotipo (aunque variable).

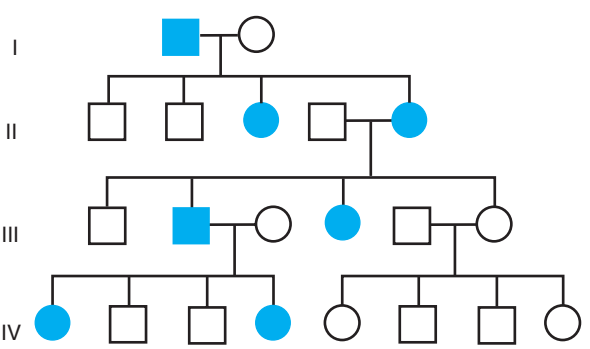


Figura 7-19 ■ Patrón genealógico con demostración de la herencia dominante ligada a X.

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

es el **raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X** (también denominado raquitismo con resistencia a la vitamina D), en el que está alterada la capacidad de los túbulos renales para reabsorber el fosfato filtrado. El producto del gen alterado parece pertenecer a una familia de endopeptidasas que activan o degradan diversas hormonas peptídicas. El mecanismo patogénico a través del cual la deficiencia de esta endopeptidasa da lugar a una enfermedad del metabolismo del fosfato y a raquitismo es desconocido. Este trastorno cumple el criterio de un trastorno dominante ligado a X debido a que, aunque se afectan los individuos de ambos sexos, en las mujeres heterocigotas la concentración sérica de fosfato está menos reducida y el raquitismo es menos intenso, en comparación con los hombres afectados.

Trastornos dominantes ligados a X con letalidad masculina

Algunos de los infrecuentes defectos genéticos expresados de manera exclusiva o casi exclusiva por las mujeres parecen pertenecer al grupo de cuadros dominantes ligados a X que son letales para los individuos de sexo masculino antes de su nacimiento (fig. 7-20). Los árboles genealógicos típicos de estos trastornos demuestran la transmisión por parte de las mujeres afectadas, que tienen hijas afectadas, hijas normales e hijos también normales, en proporciones iguales (1:1:1).

El **síndrome de Rett** es un destacado trastorno que afecta casi exclusivamente a las mujeres y que cumple todos los criterios de un trastorno dominante ligado a X, con letalidad de los varones hemicigotos (Caso 35). Este síndrome se caracteriza por un crecimiento y un desarrollo prenatal y neonatal normales, seguido de la aparición rápida de sintomatología neurológica con pérdida entre los 6 y los 18 meses de edad de los hitos del desarrollo ya alcanzados. Los niños muestran espasticidad y ataxia, desarrollan rasgos de autismo y un comportamiento irritable con arrebatos de llanto, y muestran movimientos característicos de retorcimiento o aleteo no deliberados en las manos y los brazos (fig. 7-21). Se reduce el crecimiento de la cabeza y aparece microcefalia. Son frecuentes las convulsiones (aproximadamente, el 50% de los pacientes). Sorprendentemente, el progreso del deterioro mental se interrumpe al cabo de unos pocos años y, a partir de entonces, los pacientes pueden sobrevivir durante muchos decenios con una discapacidad neurológica grave pero estable.

La mayor parte de los casos de síndrome de Rett se debe a mutaciones espontáneas en un gen del cromosoma X, *MECP2*, que codifica una proteína de unión al DNA denominada proteína de unión a metil-CpG 2. El mecanismo de la enfermedad

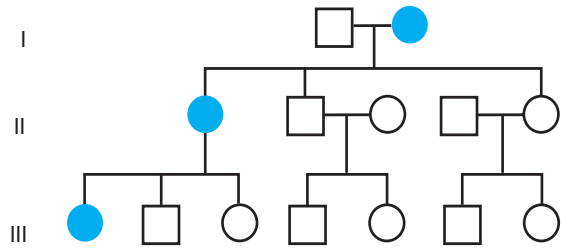


Figura 7-20 ■ Patrón genealógico con demostración de un trastorno dominante ligado a X, letal en los individuos de sexo masculino durante el periodo neonatal.





Figura 7-21 ■ Aspecto característico y postura de la mano en las niñas con síndrome de Rett. (Cortesía del Dr. Huda Zoghbi, Baylor College of Medicine and Howard Hughes Medical Institute.)

es desconocido, pero el proceso parece ser debido a alteraciones en la regulación de un conjunto de genes en el cerebro en desarrollo. La mayor parte de las mujeres heterocigotas sufre un síndrome de Rett plenamente manifiesto. Los hombres que padecen este síndrome y que sobreviven presentan generalmente dos cromosomas X (como en los casos de síndrome de Klinefelter 47,XXY y en el caso de los hombres 46,X,der(X) con translocación desde el cromosoma Y a un cromosoma X del gen *SRY* de determinación del sexo masculino), o bien muestran mosaicismo para una mutación que no existe en la mayor parte de sus células.

Se han observado algunos pocos casos de mujeres aparentemente no afectadas que han dado a luz a más de un hijo con síndrome de Rett. En estos casos, la madre puede haber sido heterocigota para una mutación *MECP2*, pero habría estado protegida de los efectos del alelo mutante debido a que su patrón de inactivación del cromosoma X mostró un sesgo importante y el cromosoma portador del gen mutante quedó inactivado en la mayor parte de sus células. De manera alternativa, la mujer fenotípicamente normal con más de un hijo con síndrome de Rett podría haber presentado un mosaico en la línea de células germinales sin presencia del gen mutante en sus propios tejidos somáticos (el mosaicismo se expone más adelante en este capítulo).

Mutaciones nuevas en los trastornos ligados al cromosoma X

En los individuos de sexo masculino, los genes correspondientes a los trastornos ligados al cromosoma X están expuestos a una selección que es completa en lo que se refiere a algunos trastornos, parcial respecto a otros e inexistente en un último grupo, según la capacidad reproductiva del genotipo. Los pacientes con **hemofilia** (Caso 18) sólo tienen aproximadamente un 70% de la descendencia que tienen los hombres no afectados; es decir, la capacidad reproductiva de los hombres afectados es de aproximadamente 0,70. La selección frente a los alelos mutantes es más espectacular en los trastornos ligados a X como la **distrofia muscular de Duchenne** (DMD) (Caso 12), una enfermedad del músculo esquelético que afecta a los niños pequeños (v. cap. 12). Este trastorno se suele manifestar clínicamente cuando el niño comienza a caminar y presenta una progresión inexorable, de manera que el niño queda confinado en una silla de ruedas aproximadamente a los 10 años de edad y, por lo general, no sobrevive hasta después de la adolescencia. A pesar de que la situación puede cambiar como resultado de los avances que se están realizando en la investigación sobre el tratamiento de los niños afectados, en la actualidad la DMD es una enfermedad genéticamente letal debido a que los individuos de sexo masculino afectados no pueden reproducirse. Por supuesto, la enfermedad puede ser transmitida por las mujeres portadoras que, en sí mismas, raramente muestran alguna manifestación clínica del proceso.

Las mutaciones nuevas representan una proporción significativa de los casos aislados de muchas enfermedades ligadas al cromosoma X. Cuando los pacientes están afectados por una enfermedad recesiva grave ligada al cromosoma X, tal como la DMD, no se pueden reproducir (es decir, la selección es completa) y, por tanto, los alelos mutantes de los que son portadores desparecen en la población. Dado que la incidencia de la DMD no ha presentado modificaciones, los alelos mutantes que se pierden debido a la incapacidad de reproducción de los individuos de sexo masculino afectados son repuestos continuamente por mutaciones nuevas. En lo que se refiere a la hemofilia, una enfermedad en la que la reproducción está reducida pero no es nula, la fracción de casos secundarios a mutaciones nuevas es proporcionalmente menor. El equilibrio entre una mutación nueva y la selección se expone con mayor detalle en el capítulo 9.

HERENCIA SEUDOAUTOSÓMICA

La herencia seudoautosómica describe el patrón de herencia de los genes localizados en la región seudoautosómica de los cromosomas X e Y, que se intercambian de manera regular entre los dos cromosomas sexuales. Los alelos de los genes de la región seudoautosómica pueden presentar transmisión entre individuos de sexo masculino (por lo que es una transmisión similar a la autosómica), debido a que pueden pasar del cromosoma X al cromosoma Y durante la gametogénesis masculina y, después, pueden ser transmitidos desde un progenitor a sus descendientes de sexo masculino. La **discondrosteosis** es una displasia esquelética de transmisión hereditaria dominante que cursa con una estatura desproporcionadamente baja y una deformidad del antebrazo, y es un ejemplo de trastorno hereditario seudoautosómico dominante. Se ha observado una prevalencia mayor de la enfermedad en las mujeres, en comparación con los hombres, lo que sugiere que es un trastorno dominante ligado al cromosoma X; sin embargo, la existencia de transmisión entre individuos del sexo masculino descarta claramente una herencia estricta ligada a X (fig. 7-22). Se ha demostrado que las mutaciones en el gen *SHOX* que codifican un factor de transcripción que contiene una homeosecuencia son las responsables de este trastorno. El gen *SHOX* se localiza en la región seudoautosómica de on Xp e Yp y escapa a la inactivación X.

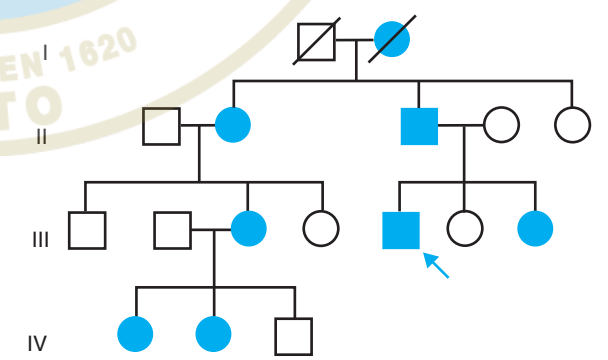


Figura 7-22 ■ Árbol genealógico con demostración de la herencia de la discondrosteosis, debida a mutaciones en un gen seudoautosómico localizado en los cromosomas X e Y. La flecha indica el individuo de sexo masculino que heredó el rasgo en su cromosoma Y a partir de su padre. Sin embargo, su padre heredó el rasgo de su cromosoma X a partir de su madre. (Tomada de Shears DJ et al: Mutation and deletion of the seudoautosomal gene SHOX cause Leri-Weill dyschondrosteosis. Nat Genet 19:70-73, 1998.)

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

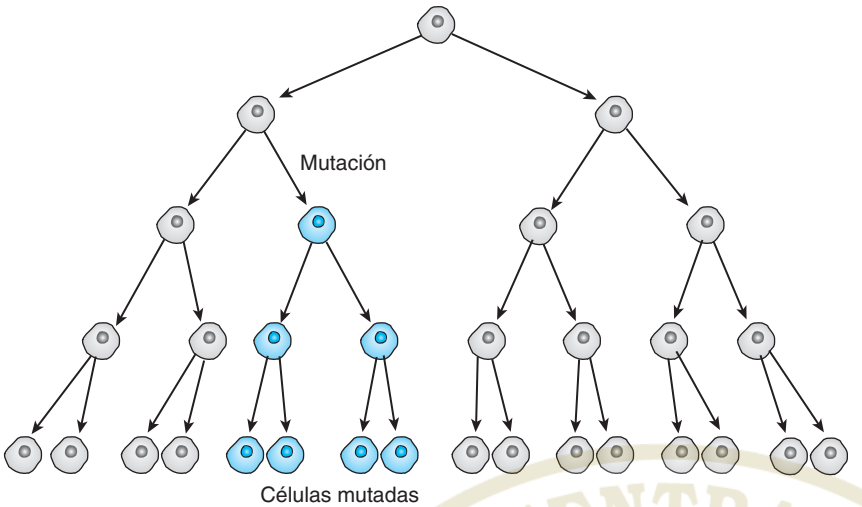


Figura 7-23 ■ Representación esquemática de las divisiones celulares mitóticas. Una mutación que tiene lugar durante la proliferación celular en las células somáticas o durante la gametogénesis hace que haya una cierta proporción de células portadoras de la mutación; es decir, da lugar a un cuadro de mosaicismo somático o germinal.

MOSAICISMO

El mosaicismo consiste en la presencia en un individuo o un tejido de al menos dos líneas celulares que son genéticamente diferentes pero que proceden de un único cigoto. Aunque solemos considerar que nosotros mismos estamos constituidos por células que son portadoras de un complemento de genes y de cromosomas idéntico, realmente ésta es una contemplación demasiado simplista. Ya se ha introducido el concepto de mosaicismo debido a inactivación del cromosoma X, que genera dos poblaciones diferentes de células somáticas en los individuos de sexo femenino, una población constituida por células en las que el cromosoma X paterno es el cromosoma activo y otra población en la que el cromosoma X es el de origen materno. En términos más generales, las mutaciones originadas en una sola célula durante la vida prenatal o posnatal pueden originar clones de células genéticamente diferentes a partir del cigoto original debido a que una vez que se produce una mutación ésta puede persistir en todos los descendientes clonales de dicha célula (fig. 7-23). El mosaicismo respecto a alteraciones numéricas o estructurales de los cromosomas es un fenómeno clínicamente importante (v. cap. 5) y sabemos que la mutación somática es un elemento contribuyente importante en muchos tipos de cáncer (v. cap. 16). El mosaicismo respecto a mutaciones en genes únicos, tanto de células somáticas como de células de la línea germinal, explica diversas observaciones clínicas infrecuentes como la **neurofibromatosis segmentaria**, en la que las manifestaciones cutáneas no son uniformes y aparecen de manera parcheada, y la recurrencia de la **osteogénesis imperfecta** (un trastorno autosómico dominante con penetrancia intensa) en dos o más hijos de progenitores no afectados.

Teóricamente, la población de células portadoras de una mutación en un individuo con mosaicismo podría estar presente en algunos tejidos del cuerpo, pero no en los gametos (**mosaicismo somático puro**), podría estar limitada al linaje de células de los gametos sin afectación de otro tipo de células (**mosaicismo de la línea germinal** puro) o podría estar presente tanto en las células somáticas como en las de la línea germinal, según el momento en el que se produce la mutación en el desarrollo embriológico. Si el mosaicismo relativo a una mutación afecta únicamente a los tejidos somáticos, únicamente a las células germinales o a ambos va a depender del hecho de que la mutación se produjera durante la embriogénesis antes o después de la separación entre las células de la línea germinal y las células somáticas. Si la mutación se produce antes de esta separación, van a presentar un mosaico tanto las células somáticas como las germinales, de manera que la mutación se va a poder transmitir a los descendientes y se va a expresar a nivel somático en forma de mosaico. Una mutación que tiene lugar después de la separación entre las células somáticas y germinales solamente se va a detectar en las células germinales o en un subgrupo de tejidos somáticos. Así, por ejemplo, si una mutación se produjera en las células precursoras de las células germinales, una parte de los gametos sería portadora de la mutación (v. fig. 7-23). En las células de la línea germinal se producen aproximadamente 30 mitosis antes de la meiosis en el individuo de sexo femenino, y alrededor de varios cientos en el individuo de sexo masculino (v. cap. 2), lo que ofrece una oportunidad amplia para que se produzcan las mutaciones durante las fases de la mitosis en el desarrollo de los gametos.

La determinación de si el mosaicismo respecto a una mutación solamente afecta a la línea de células germinales o solamente afecta a los tejidos somáticos puede ser difícil debido a que la inexistencia de la mutación en un subgrupo de células de tejidos somáticos fácilmente accesibles (como los linfocitos de la sangre periférica, la piel y las células de la mucosa oral) no garantiza que la mutación no esté presente en otras células del cuerpo, incluyendo las germinales. La definición de la intensidad del mosaicismo somático es todavía más difícil cuando el alelo mutante de un feto con mosaicismo aparece exclusivamente en los tejidos extraembrionarios (es decir, en la placenta) y no se observa en el feto en sí mismo.

Mosaicismo somático

Una mutación que altera la morfogénesis y que aparece durante el desarrollo embrionario se podría manifestar en forma de una alteración segmentaria o parcheada, según la etapa en la que se produjo la mutación y según las células somáticas en las que se originó. Por ejemplo, la NF1 es una enfermedad que

en ocasiones tiene un carácter segmentario con afectación de tan sólo una parte del cuerpo. La NF1 segmentaria se debe a un mosaicismo respecto a una mutación que tuvo lugar después de la fecundación. En estos casos, los padres del paciente son normales pero si el paciente tuviera un hijo afectado el fenotipo del niño sería el característico de la NF1 convencional, es decir, no sería el de la NF1 segmentaria. En estos casos, la mutación tiene que haber afectado a los gametos del paciente y, por tanto, se debe haber producido antes de la separación entre las líneas de células germinales y de células somáticas portadoras de la mutación.

Mosaicismo en las células germinales

Tal como ya se ha señalado previamente en este capítulo, la posibilidad de que un trastorno autosómico ligado al cromosoma X y causado por una mutación nueva pueda aparecer más de una vez en un grupo de hermanos es baja debido a que las mutaciones espontáneas son generalmente infrecuentes (del orden de una posibilidad por cada 10^4-10^6; v. cap. 9), de manera que la aparición de dos mutaciones independientes de este tipo en el mismo gen y en la misma familia es extraordinariamente infrecuente (inferior a una posibilidad por cada 10^8-10^{12}). Tras descartar incluso las evidencias más sutiles de la enfermedad en los progenitores no afectados de un niño con un trastorno autosómico dominante o ligado a X y con resultados negativos en las pruebas moleculares respecto al estado de portador, anteriormente era habitual aconsejar a los padres en el sentido de que la enfermedad que padecía su hijo había sido el resultado de una mutación nueva y que la posibilidad de que la enfermedad volviera a aparecer en un hijo posterior era prácticamente despreciable, equivalente a la existente en la población general. Sin embargo, se han publicado casos bien documentados de progenitores fenotípicamente normales con negatividad en las pruebas moleculares para el estado de portador y que han tenido más de un hijo afectado por una enfermedad autosómica dominante o ligada a X con penetrancia elevada. Estos árboles genealógicos poco habituales se pueden explicar a través de un mosaicismo en las células germinales. El mosaicismo en la línea de células germinales ha quedado bien documentado en hasta el 6% de las formas graves y letales de la osteogénesis imperfecta autosómica dominante (figura 7-24; v. cap. 12), en la que las mutaciones en los genes del colágeno tipo I dan lugar a un colágeno anómalo con huesos quebradizos y fracturas frecuentes. Los árboles genealógicos que se podrían explicar por un mosaicismo en la línea de células germinales también se han observado en otros trastornos bien conocidos, como la **hemofilia A** (Caso 18), la **hemofilia B** y la **DMD** (Caso 12), pero sólo se han demostrado de manera muy infrecuente en otras enfermedades dominantes, como la **acondroplasia** (Caso 1). La determinación precisa de la frecuencia del mosaicismo en las células germinales es difícil, pero en varias estimaciones se ha sugerido que la incidencia máxima tiene lugar en la DMD, en la que hasta el 15% de las madres de casos aislados no muestra ninguna evidencia de la mutación en sus tejidos somáticos y, sin embargo, presenta la mutación en sus células germinales.

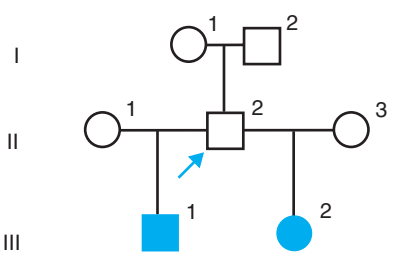


Figura 7-24 ■ Árbol genealógico con demostración de la recurrencia de la osteogénesis imperfecta, un trastorno de transmisión autosómica dominante. Los dos niños afectados presentan la misma mutación puntual en el gen del colágeno. Su padre *(flecha)* no está afectado y no es portador de la mutación en el DNA de sus tejidos somáticos. Posiblemente sea un cuadro de mosaicismo para la mutación en su línea de células germinales.

Ahora que ya se ha reconocido el fenómeno del mosaicismo en la línea de células germinales, los especialistas en genética y en consejo genético son conscientes de la imprecisión potencial que acompaña a la predicción de que un fenotipo autosómico dominante o ligado a X específico, que parece ser por todos los datos una mutación nueva, pueda presentar un riesgo despreciable de recurrencia en los hijos futuros. Obviamente, en las enfermedades que sabemos que son mosaicismos de las células germinales, los padres fenotípicamente normales de un niño cuya enfermedad parece ser debida a una mutación nueva deben ser informados en el sentido de que el riesgo de recurrencia no es despreciable. Además, los padres aparentemente no portadores de un niño que sufre un trastorno autosómico dominante o ligado a X y en el que es probable un mosaicismo (aunque no se ha demostrado) pueden presentar un riesgo de recurrencia de hasta el 3-4%; estas parejas deben ser evaluadas mediante las pruebas diagnósticas prenatales apropiadas. No obstante, es difícil valorar el riesgo preciso de recurrencia debido a que depende de la proporción de gametos que contienen la mutación.

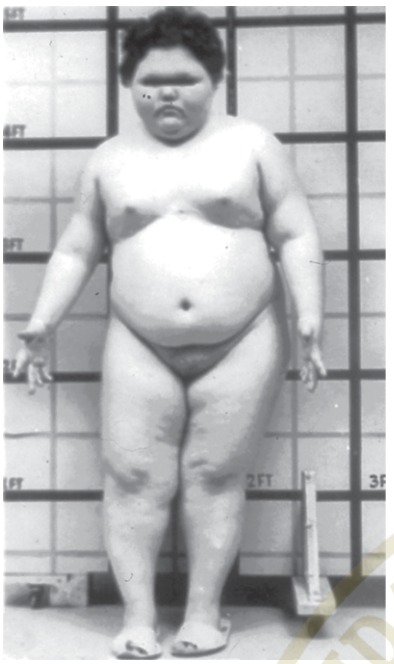
IMPRONTA GENÓMICA EN LOS ÁRBOLES GENEALÓGICOS

Patrones infrecuentes de herencia debidos al fenómeno de impronta genómica

Según las leyes de Mendel de la herencia, un alelo mutante de un gen autosómico tiene las mismas posibilidades de ser transmitido a partir de cualquiera de los progenitores y hacia una descendencia de cualquier sexo; asimismo, una mujer puede transmitir igualmente un gen mutado ligado a X a un hijo de cualquier sexo. Originalmente, se prestó poca atención a la posibilidad de que el sexo del progenitor indujera algún efecto en la *expresión* de los genes que transmite cada progenitor. Sin embargo, tal como se ha expuesto en el capítulo 5, sabemos ahora que en algunos trastornos genéticos como el **síndrome de Prader-Willi** (Caso 33) y el **síndrome de Angelman**, la expresión del fenotipo de la enfermedad depende de si el alelo mutante ha sido heredado a partir del padre o de la madre, un fenómeno que se ha denominado **impronta genómica**.

La impronta genómica puede dar lugar a patrones de herencia extraños en los árboles genealógicos, tal como demuestra claramente una enfermedad infrecuente denominada **osteodistrofia hereditaria de Albright** (AHO, ***Albright hereditary osteodystrophy***). La AHO se caracteriza por obesidad,

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.



A



B

Figura 7-25 ■ **A:** Aspecto característico de un paciente con osteodistrofia hereditaria de Albright. **B:** Radiografía de la mano en la que se observan los metacarpianos y las falanges distales acortados, especial y característicamente con afectación del cuarto metacarpiano. (Cortesía de L. S. Weinstein, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland.)

estatura corta, calcificaciones subcutáneas y braquidactilia, especialmente con afectación de los metacarpianos cuarto y quinto (fig. 7-25). La AHO se hereda como un rasgo autosómico dominante con penetrancia completa. No obstante, lo que es poco habitual en esta enfermedad es el hecho de que en las familias de los individuos afectados por la AHO algunos de los pacientes (aunque no todos) sufren un trastorno clínico adicional denominado **seudohipoparatiroidismo** (**PHP**, ***seudohypoparathyroidism***; tabla 7-2). En el PHP se observa característicamente una alteración del metabolismo del calcio que, por lo general, se asocia a una *deficiencia* de hormona paratiroidea pero que en estos pacientes se asocia a una *elevación* en los niveles de dicha hormona (de aquí el uso del prefijo *seudo-*) secundaria a la resistencia del túbulo renal a los efectos de la hormona paratiroidea. El PHP en un individuo con el fenotipo AHO se denomina **seudohipoparatiroidismo tipo 1a** (**PHP1a**). La AHO asociada o no a PHP se debe a un defecto en el gen *GNAS*. La proteína GNAS está implicada en la transmisión de la señal de la hormona paratiroidea desde la superficie de las células renales al interior de las mismas.

Un análisis detallado de los árboles genealógicos PHP1a demuestra que algunos individuos solamente padecen AHO, sin problemas renales ni en el calcio, mientras que otros muestran las características físicas del PHP1a (fig. 7-26A). Cuando la AHO se desarrolla *sin* disfunción tubular renal en familias en las que otros componentes de las mismas sufren PHP1a, el cuadro se denomina (quizá de forma poco elegante) **seudoseudohipoparatiroidismo** (**PPHP**, ***seudoseudohypoparathyroidism***). Un aspecto interesante es que cuando el PPHP y el PHP1a aparecen en la misma familia, los hermanos y hermanas afectados en cualquier conjunto de hermanos presentan *todos ellos* PPHP o *todos ellos* PHP1a; lo que no ocurre es que uno de los hermanos presente uno de estos trastornos y el otro hermano sufra el otro.

¿Cuál es la razón de que en cualquier familia haya algunos individuos afectados por la AHO y otros por el seudohi-

Tabla 7-2

Seudohipoparatiroidismo y trastornos relacionados

Trastorno	Fenotipo	Base molecular
AHO	Obesidad, estatura corta, calcificaciones subcutáneas, braquidactilia	Haploinsuficiencia constitucional para el gen *GNAS*
PHP1a	AHO con seudohipoparatiroidismo, hipotiroidismo, deficiencia de hormona de crecimiento	Haploinsuficiencia constitucional para el gen *GNAS* heredado a partir de la madre, lo que también da lugar a una pérdida completa de la expresión en tejidos renales y endocrinos de importancia clave
PPHP	AHO aislada en un miembro de la familia que también padece PHP1a	Haploinsuficiencia constitucional para el gen *GNAS* heredado a partir de la madre, lo que también da lugar a una pérdida completa de la expresión en tejidos renales y endocrinos de importancia clave
PHP1b	Únicamente los defectos endocrinos del PHP1a sin las características de la AHO	Mutación en el centro de impronta cuya función normal es necesaria para la expresión de la copia materna del gen *GNAS* en tejidos renales y endocrinos de importancia clave; no se observa una pérdida de la expresión constitucional del gen *GNAS*

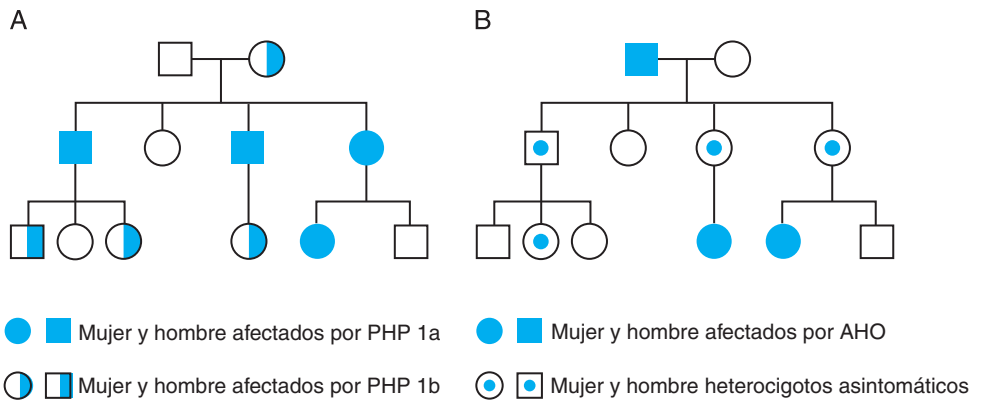


Figura 7-26 ■ Árboles genealógicos del seudohipoparatiroidismo. **A:** Familia con seudohipoparatiroidismo (PHP1a, *símbolos en azul oscuro*) y con seudoseudohipoparatiroidismo (PPHP, *símbolos en azul claro*), con demostración de que todos los pacientes con PHP1a heredan el gen *GNAS* mutante a partir de sus madres, mientras que todos los pacientes con PPHP presentan un alelo mutante de origen paterno. **B:** Árbol genealógico de una familia con PHP1b (símbolos en *azul oscuro*) debido a una deleción en la región de control de la impronta. Todos los pacientes afectados heredan el alelo de la deleción a partir de sus madres; los heterocigotos con un alelo paterno no están afectados. Los heterocigotos para una mutación de deleción en la región reguladora de la impronta del gen *GNAS* aparecen indicados por puntos azules.

poparatiroidismo, mientras que en *un conjunto* de hermanos y hermanas todos ellos sufren PHP1a o sufren PPHP? Este patrón poco habitual de herencia se puede explicar por el hecho de que el gen anómalo *(GNAS)* en el PHP1a y en el PPHP sólo presenta impronta en ciertos tejidos, incluyendo las células de los túbulos renales, de manera que el alelo *GNAS* heredado a partir de la madre se expresa en dichas células mientras que el alelo procedente del padre normalmente es silente. Así, el PHP1a solamente tiene lugar cuando un individuo hereda una mutación de inactivación en el gen *GNAS* a partir de su madre; dado que la copia paterna no se expresa de ninguna manera, estos tejidos carecen de una copia normal y funcionante del gen *GNAS* y, entonces, aparece la resistencia frente a los efectos de la hormona paratiroidea. Sin embargo, no existe impronta en la mayor parte de los tejidos del cuerpo. En los tejidos que no presentan impronta *GNAS*, todos los heterocigotos de un alelo *GNAS* mutante desarrollan AHO, y este alelo se transmite de manera autosómica dominante.

Los efectos de la impronta respecto al conocimiento de ciertos patrones poco habituales de transmisión hereditaria de las enfermedades también se observan en otra forma de seudohipoparatiroidismo autosómico dominante denominado PHP tipo 1b (fig. 7-26B). El PHP1b cursa con las alteraciones del calcio que se observan en el PHP1a, pero sin los signos físicos de la AHO. El PHP1b se debe a una mutación en elementos reguladores localizados en dirección 5' (el «centro de impronta») que controlan la impronta del gen *GNAS*; la función normal de estos elementos reguladores es la especificación de que en los túbulos renales va a tener lugar la expresión del alelo *GNAS* transmitido por la madre, y solamente de este alelo. Cuando una mutación en la región de control de la impronta se hereda a partir de la madre, no se expresan ni el alelo paterno (que normalmente es silente en los túbulos renales) ni el alelo materno (que queda silenciado en estos tejidos debido a la deleción, lo que da lugar a la aparición del PHP1b. Sin embargo, los individuos que heredan la mutación a partir de su padre son heterocigotos asintomáticos debido a que en sus tejidos se expresa normalmente la copia paterna del gen *GNAS*, cuya región de control de impronta permanece intacta. Fuera del riñón y de algunos otros pocos tejidos, los alelos *GNAS* materno y paterno se expresan independientemente de cualquier forma de impronta y, por tanto, no aparece la AHO.

EXPANSIÓN DE REPETICIONES INESTABLES

En todos los tipos de herencia que se han expuesto en este capítulo, una vez que tiene lugar la mutación responsable se mantiene de manera *estable* de generación en generación, lo que quiere decir que todos los miembros afectados de una familia comparten exactamente la misma mutación heredada. A diferencia de ello, se ha reconocido una clase completamente nueva de enfermedad genética constituida por procesos patológicos debidos a *la expansión de repeticiones inestables*. Por definición, estos trastornos se caracterizan por una expansión en el interior de un gen de un segmento de DNA que contiene unidades repetidas formadas por tres o más nucleótidos en tándem (es decir, adyacentes unos a otros). Por ejemplo, la unidad de repetición está constituida a menudo por tres nucleótidos, tal como CAG o CCG, de manera que la repetición sería en este caso CAGCAGCAG . . . CAG o CCGCCGCCG . . . CCG. En general, los genes asociados a estas enfermedades presentan alelos normales que son polimórficos; es decir, en la población normal existe un número variable pero relativamente bajo de unidades de repetición. A medida que el gen es transmitido de generación en generación, el número de repeticiones puede aumentar (sufre **expansión**) mucho más allá del rango polimórfico, dando lugar a alteraciones en la expresión y la función del gen. Los mecanismos moleculares a través de los cuales tienen lugar estas expansiones no han sido claramente definidos, pero es probable que se deban a un tipo de error en la replicación del DNA denominado **emparejamiento incorrecto con deslizamiento** (v. cap. 12, fig. 12-32). El descubrimiento de este grupo infrecuente de trastornos ha desechado las nociones ortodoxas de la estabilidad de las células germinales y ha proporcionado un fundamento biológico para explicar fenómenos genéticos de carácter excéntrico, la **anticipación** y el **sesgo de transmisión parental**, que se exponen más

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 7-3

Cuatro ejemplos representativos de enfermedades por expansión de repeticiones inestables

Enfermedad	Patrón de herencia	Repetición	Gen afectado	Localización en el gen	Número de repeticiones		
					Normales	*Intermedios*	*Afectados*
Enfermedad de Huntington	Autosómico dominante	CAG	*HD*	Región de codificación	<36	36-39 generalmente afectados	>40
Síndrome del cromosoma X frágil	Ligado a X	CGG	*FMR1*	Región 5′ no traducida	<60	60-200 generalmente no afectados*	>200
Distrofia miotónica	Autosómico dominante	CTG	*DMPK*	Región 3′ no traducida	<30	50-80 pueden presentar una afectación leve	80-2.000
Ataxia de Friedreich	Autosómico recesivo	AAG	*FRDA*	Intrón	<34	36-100	>100

*Pueden presentar síndrome de temblor-ataxia o insuficiencia ovárica prematura.

adelante en este apartado y que previamente no tenían una explicación de carácter mecanicista conocida.

Hay más de una docena de enfermedades que se deben a expansiones con repeticiones inestables y todas ellas son fundamentalmente neurológicas. En algunas de ellas existe un patrón de herencia dominante, en otras un patrón ligado al cromosoma X y en otras un patrón de herencia recesivo. El grado de expansión de la unidad de repetición que causa la enfermedad es en ocasiones poco aparente (tal como en la infrecuente **distrofia muscular oculofaríngea**) y en otras ocasiones tiene un carácter explosivo (como en la **distrofia miotónica congénita** o en el grave trastorno **síndrome del cromosoma X frágil**). Otras diferencias entre las diversas enfermedades por expansión de repeticiones inestables se refieren a la longitud y la secuencia de bases en la unidad de repetición; al número de unidades repetidas en los individuos normales, presintomáticos y con afectación plena por la enfermedad; a la localización de la unidad repetida en el interior de los genes; a la patogenia de la enfermedad; al grado con el que las unidades repetidas son inestables durante la meiosis o la mitosis, y al sesgo parental respecto al momento en el que tiene lugar la expansión.

Nuestro grupo ha revisado los patrones de herencia de cuatro enfermedades distintas para ilustrar las similitudes y diferencias principales entre las enfermedades más comunes debidas a expansión de repeticiones inestables (tabla 7-3). Estos trastornos son la enfermedad de Huntington y otras enfermedades neurodegenerativas progresivas, tal como la atrofia muscular espinobulbar y las ataxias espinocerebelosas autosómicas dominantes (denominadas en conjunto trastornos de la poliglutamina debido a que se deben a expansiones del triplete CAG que codifica los residuos de glutamina); el síndrome del cromosoma X frágil; la distrofia miotónica, y la ataxia de Friedreich. El mecanismo a través del cual se producen las expansiones por repeticiones y las causas de estas enfermedades se exponen con mayor detalle en el capítulo 12.

Trastornos de la poliglutamina

Enfermedad de Huntington

La **enfermedad de Huntington** (HD, ***Huntington disease***) es un trastorno bien conocido que ilustra muchas de las características genéticas comunes de los trastornos de la poliglutamina secundarias a la expansión de una repetición inestable **(Caso 22)**. La HD fue descrita inicialmente por el médico George Huntington en 1872, en un árbol genealógico norteamericano de ascendencia inglesa. La neuropatología se caracteriza por degeneración del estriado y de la corteza. Los pacientes inician las manifestaciones clínicas en su madurez y manifiestan un fenotipo característico de alteraciones motoras (corea, distonía), cambios de la personalidad, una pérdida gradual de las capacidades cognitivas y, en última instancia, fallecimiento.

Durante mucho tiempo, se consideró que la HD era un trastorno autosómico dominante típico. Esta enfermedad se transmite de generación en generación y cada descendiente tiene un riesgo del 50%; los heterocigotos y los homocigotos portadores de la mutación muestran fenotipos muy similares, aunque los homocigotos presentan una enfermedad de evolución más rápida. No obstante, existen algunas peculiaridades en la transmisión hereditaria de esta enfermedad que no se pueden explicar por los mecanismos simples del rasgo autosómico dominante. En primer lugar, la edad de inicio de las manifestaciones clínicas de la HD es variable; aproximadamente, sólo la mitad de los individuos portadores de un alelo *HD* mutante presenta síntomas hacia los 40 años de edad. En segundo lugar, la enfermedad parece desarrollarse a una edad cada vez más temprana cuando se transmite a lo largo del árbol genealógico, un fenómeno que se ha denominado **anticipación** y que únicamente se observa cuando la enfermedad es transmitida por un progenitor de sexo masculino afectado, pero no por un progenitor de sexo femenino afectado.

En la actualidad, las peculiaridades de la herencia de la HD se han podido explicar fácilmente mediante el descubrimiento de que la mutación está constituida por una expansión excesivamente larga de una secuencia de nucleótidos CAG, el codón que especifica el aminoácido glutamina, localizada en la región de codificación de un gen que codifica una proteína de función desconocida denominada huntingtina. Las personas normales presentan entre nueve y 75 repeticiones CAG en el gen *HD*, con un promedio de 18 o 19. Las personas afectadas con HD muestran 40 o más repeticiones, con un promedio de alrededor de 46. El número límite de repeticiones de 36 a 39 no se suele asociar a las manifestaciones clínicas de la HD, pero se puede observar en algunos pocos individuos que no muestran signos de la enfermedad incluso a edades avanzadas. Sin embargo, una vez que la expansión se incrementa hasta más de 39 repeticiones, la enfermedad se manifiesta siempre; además, cuanto más larga es la expansión antes aparecen las manifestaciones clínicas (fig. 7-27).

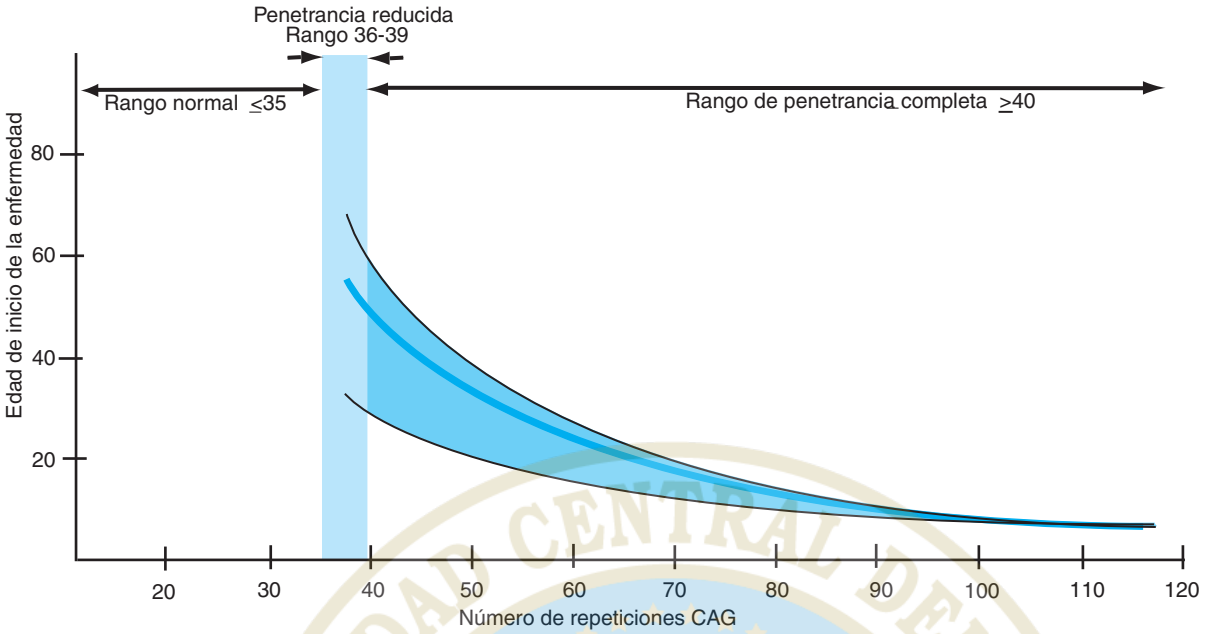


Figura 7-27 ■ Gráfica de correlación de la edad aproximada en el momento de inicio de las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Huntington con el número de repeticiones CAG detectadas en el gen *HD*. La línea continua es la edad promedio en el momento de inicio de la enfermedad, y la zona en sombra muestra el rango de edad de los pacientes el momento de inicio de la enfermedad y para cualquier número dado de repeticiones. (Datos cortesía del Dr. M. Macdonald, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts.)

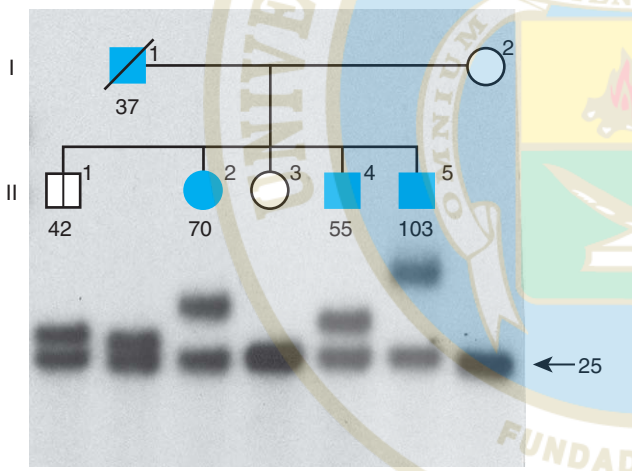


Figura 7-28 ■ Árbol genealógico de una familia con enfermedad de Huntington. Bajo el árbol genealógico aparece un análisis de inmunotransferencia Southern para la demostración de expansiones repetidas CAG en el gen de la huntingtina. Además de un alelo normal que contiene 25 repeticiones CAG, el individuo I-1 y sus hijos II-1, II-2, II-4 y II-5 son heterocigotos para los alelos expandidos, cada uno de los cuales contiene un número diferente de repeticiones CAG. I-1, que desarrolló la HD a los 64 años de edad ya ha fallecido y presentaba una longitud anómala de repeticiones de 37. Tuvo tres hijos afectados, dos de los cuales presentan longitudes de repetición de 55 y 70, y desarrollaron la enfermedad cuando tenían algo más de 40 años de edad; el tercer hijo presenta una HD juvenil con 103 repeticiones CAG en su gen de la huntingtina. El individuo II-1 tiene 50 años de edad y no está afectado, pero va a desarrollar la enfermedad más adelante. Los individuos I-2 y II-3 presentan dos alelos de longitud normal (25). Las longitudes de repetición fueron confirmadas mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*). (Datos cortesía del Dr. Ben Roa, Baylor College of Medicine, Houston, Texas.)

Entonces, ¿cómo llega un individuo a presentar una repetición CAG expandida en su gen *HD* (fig. 7-28)? Lo más habitual es que la herede de manera autosómica dominante a partir de un progenitor afectado que ya presenta una repetición expandida (>36). No obstante, a diferencia de lo que ocurre con las mutaciones estables, el tamaño de la repetición se puede ampliar en cada transmisión, lo que da lugar a la aparición temprana de las manifestaciones clínicas de la enfermedad en las generaciones posteriores (lo que, a su vez, explica la anticipación); por otra parte, los números de repeticiones en el rango de 40 a 50 pueden no inducir el inicio de la enfermedad hasta etapas tardías de la vida, lo que también explica la penetrancia dependiente de la edad. En el árbol genealógico que se muestra en la figura 7-28, en el individuo I-1 (actualmente fallecido) se estableció el diagnóstico de HD a la edad de 64 años y presentaba una expansión de 37 repeticiones CAG. Cuatro de sus hijos heredaron el alelo expandido y en los cuatro la expansión se incrementó por encima de la longitud que se había observado en el individuo I-1. En concreto, el individuo II-4 presentaba el número mayor de repeticiones y mostró sintomatología ya durante la adolescencia. Por el contrario, el individuo II-1 heredó un alelo expandido pero todavía permanece asintomático y posiblemente desarrolle la enfermedad en alguna etapa posterior de su vida.

En ocasiones, los individuos no afectados son portadores de alelos con longitudes de repetición en el límite alto del rango normal (29 a 35 repeticiones CAG) que, no obstante, se pueden expandir durante la meiosis hasta 40 o más repeticiones. Los alelos de la repetición CAG en el límite alto de la normalidad que no causan la enfermedad pero que pueden ser capaces de expandir las repeticiones hasta el rango asociado a la enfermedad clínica se denominan **premutaciones**. La expansión en la HD muestra un sesgo de transmisión paterna y tiene lugar con mayor frecuencia durante la gametogénesis mascu-

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

lina, lo que explica que la forma grave juvenil de inicio temprano de la enfermedad, que se observa con las expansiones de mayor tamaño (70 a 121 repeticiones), siempre es debida a una transmisión paterna. Las repeticiones expandidas pueden continuar siendo inestables durante la mitosis en las células somáticas, lo que da lugar a un cierto grado de mosaicismo somático (v. más adelante) respecto al número de repeticiones en diferentes tejidos del mismo paciente.

El grupo de mayor tamaño conocido de pacientes con HD reside en la región del lago Maracaibo, en Venezuela; estos pacientes descienden de un único individuo que introdujo el gen en la población a principios del siglo XIX. En la comunidad del lago Maracaibo residen en la actualidad aproximadamente 100 personas vivas y afectadas, y hay otras 900 personas, cada una de ellas con un riesgo del 50%. La elevada frecuencia de una enfermedad en una población local que desciende de un pequeño número de individuos, uno de los cuales era portador del gen responsable de la enfermedad, es un ejemplo del efecto **fundador** (v. cap. 9).

Atrofia muscular espinobulbar y otros trastornos de la poliglutamina

Además de la HD, hay otras enfermedades neurológicas debidas a expansiones CAG que codifican la poliglutamina, tal como la atrofia muscular espinobulbar recesiva ligada a X y las diversas ataxias espinocerebelosas autosómicas dominantes. Estos trastornos difieren en cuanto al gen implicado, al rango normal de la repetición, al umbral para la aparición de las manifestaciones clínicas causadas por la expansión y a las regiones cerebrales afectadas; sin embargo, todas ellas comparten con la HD la característica fundamental de que su causa es la inestabilidad de una secuencia repetida de nucleótidos CAG que da lugar a la expansión de un tracto de glutamina en una proteína.

Síndrome del cromosoma X frágil

El **síndrome del cromosoma** X frágil (fig. 7-29) es la forma hereditaria más común el retraso mental de grado moderado y constituye la segunda causa de retraso mental en los individuos de sexo masculino, tras el síndrome de Down (Caso 15). Su denominación hace referencia a un marcador citogenético localizado en el cromosoma X, en Xq27.3, un «sitio frágil» en el que la cromatina no se condensa adecuadamente durante la mitosis (fig. 7-30). El síndrome se hereda en forma de un trastorno ligado al cromosoma X con una penetrancia en las mujeres en el rango del 50-60%. El síndrome del cromosoma X frágil muestra una frecuencia de al menos 1/4.000 recién nacidos de sexo masculino y es tan frecuente que debe ser considerado en el diagnóstico diferencial del retraso mental de los individuos de ambos sexos. La evaluación del síndrome del cromosoma X frágil está entre las indicaciones más habituales para el análisis del DNA, el consejo genético y el diagnóstico prenatal.

El análisis genético del síndrome reveló algunos hallazgos inesperados que inicialmente constituyeron un enigma pero que en la actualidad se pueden explicar a través del descubrimiento de que este trastorno se debe a otra expansión con repeticiones inestables, una expansión masiva de otra repetición de un triplete, CGG, localizada en la región 5' no traducida del primer exón de un gen denominado *FMR1* (*fragile X mental retardation 1*; retraso mental X frágil 1). El número normal de repeticiones llega hasta 60, mientras que en los pacientes con la mutación tipo «expansión completa» del síndrome del cromosoma X frágil se observan varios miles de repeticiones. La presencia de más de 200 copias de la repetición da lugar a una metilación excesiva de las citosinas en el promotor de *FMR1*, lo que interfiere con la replicación o la condensación de la cromatina, dando lugar al sitio característico de fragilidad cromosómica, una forma de modificación del DNA que impide la función normal del promotor o que bloquea la traducción.



Figura 7-29 ■ Aspecto facial característico de un paciente con síndrome del cromosoma X frágil. (Fotografía cortesía de Michael Partington, Queen's University, Kingston, Ontario, Canadá.)



Figura 7-30 ■ El sitio frágil en Xq27.3 asociado al retraso mental ligado al cromosoma X.

Los números de las repeticiones del triplete entre 60 y 200 constituyen un estadio premutación intermedio especial en el síndrome del cromosoma X frágil. Las expansiones en este rango son inestables cuando se transmiten de la madre al hijo y muestran una tendencia progresiva a presentar expansión completa hasta más de 200 copias de la repetición durante la gametogénesis en los individuos de sexo femenino (pero casi nunca en los de sexo masculino), con riesgo de que la expansión se incremente espectacularmente hasta alcanzar el tamaño de la premutación (fig. 7-31).

Además del riesgo de expansión hasta una mutación plena, con aparición del síndrome del cromosoma X frágil en la descendencia, los portadores de premutaciones pueden desarrollar un trastorno neurológico de inicio en la edad adulta que cursa con disfunción cerebelosa y con deterioro neurológico, denominado **síndrome de temblor/ataxia asociado al cromosoma X frágil**. Por otra parte, aproximadamente el 25% de las portadoras de premutaciones sufre **insuficiencia ovárica prematura** hacia los 40 años de edad.

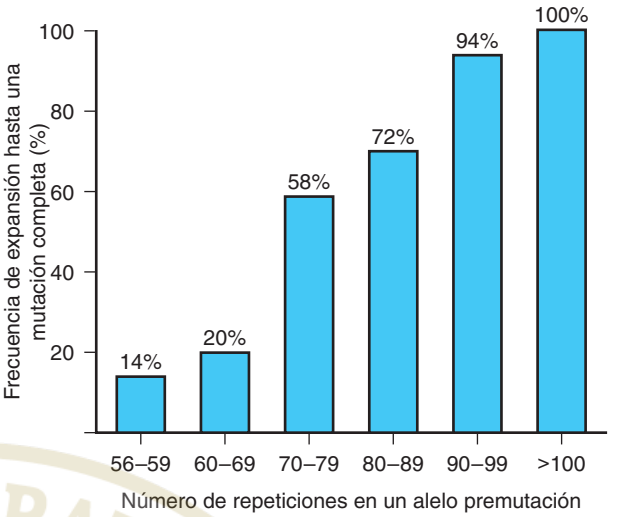


Figura 7-31 ■ Frecuencia de la expansión de una premutación con expansión de tripletes en el gen *FMR1* hasta una mutación plena en la ovogénesis, en función de la longitud del alelo de premutación del que era portadora una mujer heterocigota. El riesgo de que sus hijos de sexo masculino sufran el síndrome del cromosoma X frágil es aproximadamente la mitad de esta frecuencia, debido a que cada hijo tiene una probabilidad del 50% de heredar el alelo expandido. El riesgo del síndrome del cromosoma X frágil en las hijas es aproximadamente la cuarta parte de esta frecuencia debido a que la probabilidad de que cada una de las hijas herede la mutación completa es del 50% y teniendo en cuenta que la penetrancia de la mutación completa en una mujer es de aproximadamente el 50%. (Tomada de Nolin SL: Familial transmission of the FMR1 CGG repeat. Am J Hum Genet 59:1252-1261, 1996. The University of Chicago Press.)

Distrofia miotónica

Una tercera enfermedad debida a la expansión de repeticiones inestables es la **distrofia miotónica (DM)**, una miopatía que se transmite de manera autosómica dominante y que se caracteriza por miotonía, distrofia muscular, cataratas, hipogonadismo, diabetes, calvicie frontal y alteraciones en el electroencefalograma. Esta enfermedad se caracteriza por falta de penetrancia, pleiotropismo y una variabilidad en su expresión relacionada tanto con la gravedad clínica como con la edad de inicio (fig. 7-32). La forma congénita de la DM es especialmente grave y puede causar el fallecimiento del niño, así como también retraso mental. La práctica totalidad de los niños con la forma congénita son hijos de una mujer afectada que en sí misma puede mostrar sólo una expresión leve de la enfermedad y que incluso puede no saber que la padece. Así, al igual que ocurre con los árboles genealógicos de la HD y del síndrome del cromosoma X frágil, los de la DM muestran una evidencia clara de anticipación.

Algunas de las características más enigmáticas de la herencia de la DM, tal como la penetrancia incompleta y la anticipación, se pueden explicar a través del descubrimiento de que esta enfermedad también se asocia a la amplificación de una repetición en triplete, en este caso un triplete CTG localizado en la región 3' no traducida del gen de una proteincinasa



Figura 7-32 ■ La distrofia miotónica es un trastorno autosómico dominante con una expresión de gravedad clínica y de edad de inicio de la enfermedad variables. La abuela de esta familia *(izquierda)* presentaba cataratas bilaterales, pero no mostraba debilidad facial ni sintomatología muscular; se consideró que su hija no estaba afectada hasta que tuvo un hijo con afectación grave y ahora sufre una debilidad facial de grado moderado con ptosis y miotonía, además de que ha sido intervenida mediante extracción de cataratas. El niño sufre distrofia miotónica congénita. (Tomada de Harper PS: Myotonic Dystrophy, 2ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 1989, pág. 18.)

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

(DMPK). El rango normal de las repeticiones en el gen *DMPK* es de 5 a 30; los portadores de repeticiones en el rango de 38 a 54 (premutaciones) suelen ser asintomáticos, pero muestran un aumento en el riesgo de transmisión de repeticiones con expansión plena. Los individuos con afectación leve presentan alrededor de 50 a 80 copias; las expansiones de mayor longitud incrementan la gravedad de la enfermedad y reducen el inicio de las manifestaciones clínicas de la misma. Los individuos con afectación grave pueden presentar más de 2.000 copias. Cada uno de los progenitores puede transmitir una copia amplificada, pero los progenitores de sexo masculino pueden transmitir hasta 1.000 copias de la repetición, mientras que las expansiones realmente masivas que contienen muchos miles de repeticiones solamente tienen lugar en la gametogénesis femenina. Dado que la DM congénita se debe a expansiones enormes con un tamaño de muchos miles, esta forma de distrofia miotónica se hereda casi siempre de una mujer afectada.

Ataxia de Friedreich

La ataxia de Friedreich (FRDA, *Friedreich ataxia*) es una ataxia espinocerebelosa que representa una cuarta categoría de enfermedad por repeticiones de tripletes. La enfermedad se transmite con un patrón autosómico recesivo, a diferencia de lo que ocurre con la HD, la DM y el síndrome del cromosoma X frágil. Este trastorno se suele manifestar antes de la adolescencia y generalmente se caracteriza por una falta de coordinación de los movimientos con los miembros, dificultades con el habla, disminución o ausencia de los reflejos tendinosos, alteración de la sensibilidad posicional y vibratoria, miocardiopatía, escoliosis y deformidades en los pies. En la mayor parte de los casos, la ataxia de Friedreich se debe a la amplificación de otra repetición de tripletes, AAG, localizada en este caso en un intrón de un gen que codifica una proteína mitocondrial denominada frataxina, que está implicada en el metabolismo del hierro. Los mecanismos a través de los cuales la expansión repetida en un intrón de la proteína frataxina puede dar lugar a la FRDA se exponen en el capítulo 12. En las personas normales, la longitud de la repetición varía entre 7 y 34 copias, mientras que las expansiones repetidas en los pacientes oscilan característicamente entre 100 y 1.200 copias. La expansión en el intrón interfiere con la expresión normal del gen de la frataxina; dado que la ataxia de Friedreich es recesiva, para la aparición de la enfermedad clínica es necesaria la pérdida de la expresión de ambos alelos. De hecho, sabemos que el 1-2% de los pacientes con FRDA es heterocigoto compuesto y en estos pacientes uno de los alelos es la mutación común con repetición AAG amplificada en el intrón y el otro es una mutación en un nucleótido.

Similitudes y diferencias entre los trastornos causados por expansión de repeticiones inestables

Una comparación de la HD (y de las otras enfermedades neurodegenerativas asociadas a la alteración de la poliglutamina) con el síndrome del cromosoma X frágil, la DM y la FRDA revela la existencia de algunas similitudes, pero también de muchas diferencias (v. tabla 7-3). Aunque en estos cuatro tipos de enfermedad están implicadas las expansiones con repeticiones inestables de un trinucleótido, la expansión en las enfermedades relacionadas con la poliglutamina tiene lugar en la región de codificación y oscila entre 40 y 120 copias del triplete CAG, mientras que las expansiones con repeticiones que se observan en el síndrome del cromosoma X frágil, en la DM y en la FRDA afectan a tripletes de nucleótidos distintos que contienen cientos o miles de tripletes repetidos y que se localizan en porciones no traducidas de los genes *FMR1*, *DMPK*, y *FRDA*, respectivamente. Las expansiones de tipo premutación con aumento en el riesgo de transmisión de las mutaciones completas son lo habitual en estas cuatro enfermedades, y en los árboles genealógicos de las enfermedades ligadas al cromosoma X (HD, síndrome del cromosoma X frágil y DM) es habitual la anticipación. No obstante, el número de repeticiones en los alelos de premutación en la HD es de 29 a 35, es decir, similar al que se observa en la DM pero mucho menor que el que existe en el síndrome del cromosoma X frágil. Los portadores de premutaciones pueden desarrollar una enfermedad grave en el síndrome del cromosoma X frágil, pero –por definición– no sufren afectación en la HD y la DM. La expansión de los alelos de premutación tiene lugar en los individuos de sexo femenino principalmente en la FRDA, la DM y el síndrome del cromosoma X frágil; la expansión de mayor tamaño que causa HD de inicio juvenil se observa en la línea germinal de los individuos de sexo masculino. Finalmente, el grado de inestabilidad mitótica en el síndrome del cromosoma X frágil, la DM y la FRDA es mucho mayor que el que se detecta en la HD, lo que da lugar a una variabilidad también mucho mayor en el número de repeticiones que se observan en las células del mismo tejido y en las células de los distintos tejidos somáticos de un mismo individuo.

TRASTORNOS QUE IMITAN LA HERENCIA MENDELIANA DE LOS TRASTORNOS MONOGÉNICOS

En ocasiones, un patrón de árbol genealógico simula un patrón monogénico incluso a pesar de que el trastorno no presenta una base monogénica. La confusión es sencilla debido a los efectos teratogénicos de diversos tipos de trastornos cromosómicos hereditarios, tal como las translocaciones equilibradas, así como debido a los efectos de la exposición ambiental compartidos por los miembros de la familia. Los trastornos monogénicos hereditarios se suelen diferenciar de estos otros tipos de trastornos familiares debido a sus típicos cocientes de segregación mendeliana en los grupos familiares. La confirmación de que una enfermedad familiar se debe a mutaciones en un único gen requiere eventualmente la demostración de los efectos a nivel del producto del gen, o bien en el gen en sí mismo.

Hay también una clase de trastornos denominados **aneusomías segmentarias** en los que existe una deficiencia o un exceso de dos o más genes en loci adyacentes de un cromosoma, debido a la deleción, duplicación o triplicación de todo un segmento de DNA (v. cap. 5). En este caso, el fenotipo (denominado **síndrome de los genes contiguos**) se debe a alteraciones en el número de copias de más de un gen y muestra cocientes de segregación mendeliana típicos con un patrón de herencia que generalmente es dominante debido a que la aneusomía segmentaria se transmite como si fuera un único alelo mutante. Son ejemplos de ello la enfermedad de Parkinson dominante debido a la triplicación de una región de aproximadamente 2 Mb del cromosoma 4q; el

síndrome velocardiofacial autosómico dominante, en el que el fenotipo se debe a deleciones de millones de pares de bases que codifican múltiples genes en 22q11.2, y el síndrome de coroideremia (una forma de degeneración retiniana), sordera y retraso mental ligado al cromosoma X, debido a una deleción en al menos tres loci en la banda Xq21.

HERENCIA MATERNA DE TRASTORNOS CAUSADOS POR MUTACIONES EN EL GENOMA MITOCONDRIAL

Sabemos en la actualidad que algunos árboles genealógicos de enfermedades hereditarias que no se podían explicar a través de la herencia mendeliana típica de los genes nucleares se deben a mutaciones en el genoma mitocondrial y se manifiestan a través de una herencia materna. Los trastornos causados por mutaciones en el DNA mitocondrial (mtDNA) presentan diversos rasgos poco habituales que se deben a las características específicas de la biología y la función mitocondriales.

Genoma mitocondrial

Tal como se describe en el capítulo 2, no todos los RNA y las proteínas sintetizados en una célula son codificados por el DNA del núcleo; una fracción pequeña pero importante es codificada por genes localizados en el genoma mitocondrial. Este genoma está constituido por un cromosoma circular con un tamaño de 16,5 kb, que se localiza en el interior de un orgánulo mitocondrial, no en el núcleo (v. fig. 12-28). La mayor parte de las células contienen al menos 1.000 moléculas de mtDNA, distribuidas entre cientos de mitocondrias individuales. Una excepción notable es el ovocito maduro, que posee más de 100.000 copias de mtDNA que constituyen alrededor de la tercera parte del contenido total de DNA de estas células.

El mtDNA contiene 37 genes. Estos genes codifican 13 polipéptidos que son subunidades de enzimas que participan en la fosforilación oxidativa, dos tipos de RNA ribosómico y 22 RNA de transferencia necesarios para la traducción de los transcritos de los polipéptidos codificados por las mitocondrias. Los polipéptidos restantes del complejo de la fosforilación oxidativa están codificados por el genoma nuclear.

En el mtDNA se han identificado más de 100 reordenamientos diferentes y más de 100 puntos diferentes de mutaciones que pueden causar enfermedad en el ser humano, a menudo con afectación de los sistemas nervioso central y musculoesquelético (p. ej., la epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas) **(Caso 28)**. Las enfermedades que se deben a estas mutaciones muestran un patrón distintivo de herencia debido a tres características poco habituales de las mitocondrias: la **segregación replicativa**; la **homoplasmia** y la **heteroplasmia**, y la **herencia materna**.

Segregación replicativa

La primera característica específica del cromosoma mitocondrial es la ausencia de la segregación estrechamente controlada que se observa durante la mitosis y la meiosis de los 46 cromosomas nucleares. Durante la división celular, las múltiples copias de mtDNA de cada mitocondria de una célula presentan replicación y distribución aleatoria entre las mitocondrias recién sintetizadas. A su vez, las mitocondrias se distribuyen también aleatoriamente entre las dos células hijas. Este proceso se denomina **segregación replicativa**.

Homoplasmia y heteroplasmia

La segunda característica específica de la genética del mtDNA está relacionada con el hecho de que la mayor parte de las células contiene muchas copias de moléculas de mtDNA. Cuando se produce una mutación en el mtDNA, inicialmente sólo aparece en una de las moléculas de mtDNA de una sola mitocondria. Sin embargo, con la segregación replicativa, una mitocondria que contiene un mtDNA mutante adquiere múltiples copias de la molécula mutante. Durante la división celular, una célula que contiene una mezcla de mtDNA normales y mutantes puede distribuir proporciones muy diferentes del DNA mitocondrial mutante y natural a sus células hijas. Una célula hija puede recibir por azar mitocondrias que contienen solamente una población pura de mtDNA normal o bien una población pura de mtDNA mutante (una situación que se denomina **homoplasmia**). Alternativamente, la célula hija puede recibir una mezcla de mitocondrias, unas con la mutación y otras sin ella (**heteroplasmia**; fig. 7-33). Dado que la expresión fenotípica de una mutación en el mtDNA depende de las proporciones relativas del mtDNA normal y mutante en las células que constituyen los diversos tejidos, los trastornos mitocondriales suelen cursar con penetrancia reducida, expresión variable y pleiotropismo.

Herencia materna del mtDNA

La característica final definitoria de la genética del mtDNA es su **herencia materna**. Las mitocondrias de los espermatozoides son eliminadas generalmente del embrión, de manera que el mtDNA se hereda a partir de la madre. Así, todos los hijos de una *mujer* con homoplasmia respecto a una mutación en el mtDNA van a heredar la mutación, mientras que no la va a heredar ninguno de los hijos de un portador de *sexo masculino* de la misma mutación. La herencia materna de una mutación homoplásmica en el mtDNA que causa la **neuropatía óptica hereditaria de Leber** se muestra en la figura 7-34.

La herencia materna en presencia de heteroplasmia en la madre se asocia a características adicionales de la genética del mtDNA que poseen significación médica. En primer lugar, el número de moléculas de mtDNA en los ovocitos en fase de desarrollo se reduce antes de su amplificación posterior hasta el enorme número total que se observa en los ovocitos maduros. Esta restricción con amplificación subsiguiente del mtDNA durante la ovogénesis se denomina **cuello de botella genético mitocondrial**. En consecuencia, la variabilidad en el porcentaje de moléculas de mtDNA mutante que se observa en la descendencia de una mujer con heteroplasmia respecto a una mutación en el mtDNA se debe, al menos en parte, al muestreo de tan sólo un subgrupo de los mtDNA durante la ovogénesis. Tal como se podía esperar, las mujeres con una elevada proporción de moléculas mutantes de mtDNA tienen más posibilidades de producir óvulos con una elevada proporción de mtDNA mutante y, por tanto, tienen una probabilidad también mayor de que sus hijos presenten afectación clínica, en comparación con las mujeres con una proporción baja de moléculas mutantes de mtDNA. Una excepción a la herencia

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

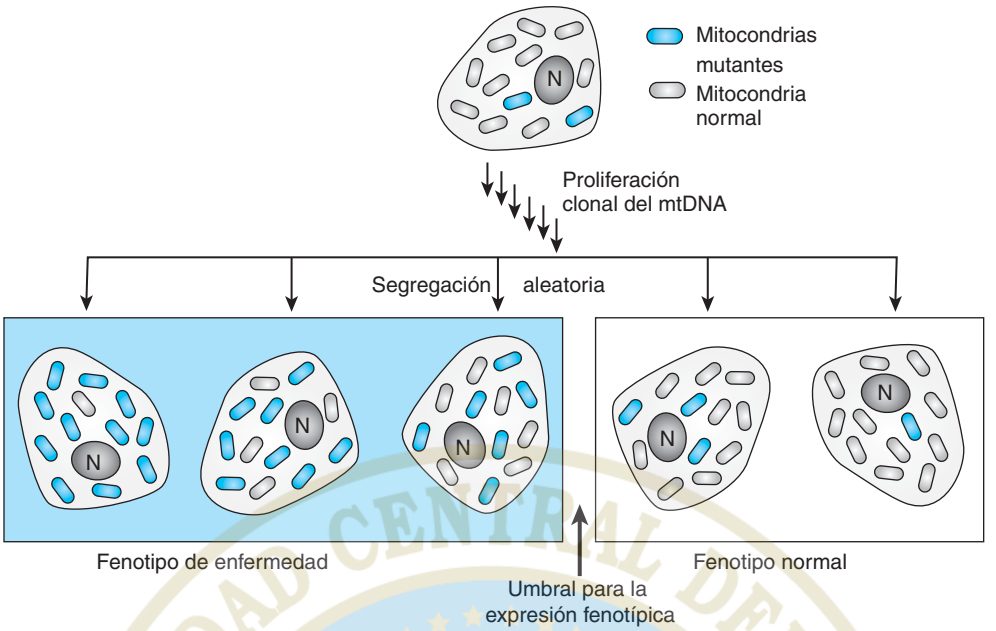


Figura 7-33 ■ Segregación replicativa de una mutación mitocondrial heteroplásmica. La partición aleatoria de las mitocondrias mutantes y naturales a través de ciclos múltiples de mitosis da lugar a un conjunto de células hijas con una gran variación en la proporción de mitocondrias mutantes y naturales en cada célula. La disfunción celular y tisular aparece cuando la fracción de mitocondrias portadoras de una mutación supera un cierto nivel umbral. N, núcleo.

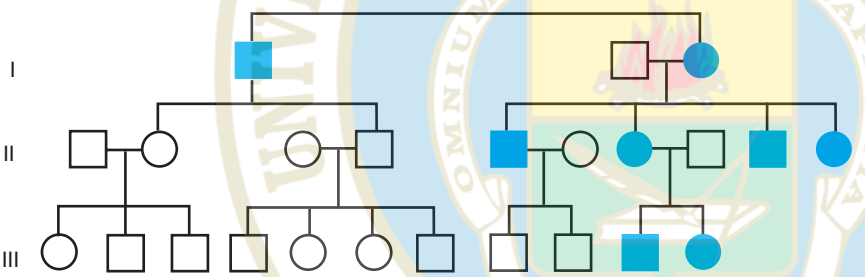


Figura 7-34 ■ Árbol genealógico de la neuropatía óptica hereditaria de Leber, una forma de ceguera espontánea causada por un defecto en el DNA mitocondrial. Se considera que la herencia sólo tiene lugar por vía materna, en concordancia con la herencia materna conocida del DNA mitocondrial. Los individuos de sexo masculino afectados no transmiten la enfermedad.

materna es la situación en la que la madre es heteroplásmica para una mutación de deleción en su mtDNA; por razones desconocidas, las moléculas de mtDNA con deleción no se suelen transmitir desde las mujeres clínicamente afectadas a sus hijos (v. tabla 12-11).

A pesar de que las mitocondrias casi siempre se heredan exclusivamente a través de la madre, hay al menos un caso conocido de herencia paterna del mtDNA en un paciente con miopatía mitocondrial. En consecuencia, en los pacientes con mutaciones aparentemente esporádicas en el mtDNA es necesario

••■ Características de la herencia mitocondrial

- Todos los hijos de las mujeres *homoplásmicas* para una mutación heredarán dicha mutación; sin embargo, no lo harán los hijos de los hombres portadores de una mutación similar.
- Las mujeres *heteroplásmicas* para *mutaciones puntuales* y *duplicaciones* las transmitirán a todos sus hijos. Sin embargo, el porcentaje de mitocondrias mutantes en los descendientes y, por tanto, el riesgo y la gravedad de la enfermedad pueden variar considerablemente según el porcentaje de mitocondrias mutantes existente en la madre y según la distribución aleatoria del pequeño número de mitocondrias por célula en el «cuello de botella» del ovocito. En general, las deleciones heteroplásmicas no se transmiten por mecanismos hereditarios.
- El porcentaje de mitocondrias mutantes en los diferentes tejidos de un individuo heteroplásmico para una mutación puede variar de manera muy importante, lo que hace que la enfermedad se manifieste en forma de un espectro de gravedad en los miembros de una familia con heteroplasmia respecto a una mutación mitocondrial. En los diferentes familiares afectados son frecuentes el pleiotropismo y la expresividad variable.

considerar la posibilidad infrecuente de una herencia paterna del mtDNA (v. recuadro).

LOS ANTECEDENTES FAMILIARES COMO MEDICINA PERSONALIZADA

La evaluación precisa del árbol familiar es una parte importante en el estudio de todo paciente. Los árboles familiares pueden demostrar un patrón de herencia mendeliano típico y directo; un patrón más atípico, tal como el que se observa en las mutaciones mitocondriales y en el mosaicismo con afectación de las células germinales, o un patrón más complejo de transmisión familiar que no encaja con ningún patrón de herencia conocido (v. cap. 8). La determinación del patrón de herencia no solamente es importante para el establecimiento del diagnóstico en el probando, sino también para la identificación de otros familiares que pueden presentar riesgo y en los que son necesarias la evaluación y el consejo genéticos. A pesar de las sofisticadas pruebas citogenéticas y moleculares existentes en el momento actual, la historia familiar precisa (incluyendo el árbol genealógico) sigue siendo una herramienta fundamental para que todos los médicos y especialistas en consejo genético puedan aplicar un plan de seguimiento y tratamiento individualizado en sus pacientes.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE: Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics, 4.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 2001.

Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds): The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8.ª ed. Nueva York, McGraw-Hill, 2000. Updated in an online version at *http://genetics.accessmedicine.com/*.

BIBLIOGRAFÍA ESPECÍFICA

Baird PA, Anderson TW, Newcombe HB, Lowry RB: Genetic disorders in children and young adults: a population study. Am J Hum Genet 42:677-693, 1998.

Bastepe M, Juppner H: *GNAS* locus and pseudohypoparathyroidism. Horm Res 63:65-74, 2005.

Bennett RL, Motulsky AG, Bittles A, et al: Genetic counseling and screening of consanguineous couples and their offspring: recommendations of the National Society of Genetic Counselors. J Genet Counsel 11:97-119, 2002.

Bennett RL, Steinhaus KA, Uhrich SB, et al: Recommendations for standardized pedigree nomenclature. J Genet Counsel 4:267-279, 1995.

Costa T, Scriver CR, Childs B: The effect of mendelian disease on human health: a measurement. Am J Med Genet 21:231-242, 1985.

Dobyns WB, Filauro A, Tomson BN, et al: Inheritance of most X-linked traits is not dominant or recessive, just X-linked. Am J Med Genet A 129:136-143, 2004.

Jacquemont S, Hagerman RJ, Leehey M, et al: Fragile X premutation tremor/ataxia syndrome: molecular, clinical, and neuroimaging correlates. Am J Hum Genet 72:869-878, 2003.

Johns DR: Mitochondrial DNA and disease. N Engl J Med 333:638-644, 1995.

Lightowlers RN, Chinnery PF, Turnbull DM, Howell N: Mammalian mitochondrial genetics: heredity, heteroplasmy and disease. Trends Genet 13:450-454, 1997.

Lyon MF: X-chromosome inactivation and human genetic disease. Acta Paediatr Suppl 91:107-112, 2002.

Nolin SL, Lewis FA 3rd, Ye LL, et al: Familial transmission of the FMR1 CGG repeat. Am J Hum Genet 59:1252-1261, 1996.

Pearson CE, Edamura KN, Cleary JD: Repeat instability: mechanisms of dynamic mutations. Nat Rev Genet 6:729-742, 2005.

Scheuner MT, Yoon PW, Khoury MJ: Contribution of mendelian disorders to common chronic disease: opportunities for recognition, intervention, and prevention. Am J Med Genet C Semin Med Genet 125:50-65, 2004.

Squiteri F, Gellera C, Cannella M, et al: Homozygosity for CAG mutation in Huntington disease is associated with a more severe clinical course. Brain 126:946-955, 2003.

Waalen J, Nordestgaard BG, Beutler E: The penetrance of hereditary hemochromatosis. Best Pract Res Clin Haematol 18:203-220, 2005.

Walter J, Paulsen M: Imprinting and disease. Semin Cell Dev Biol 14:101-110, 2003.

Wattendorf DJ, Hadley DW: Family history: the three-generation pedigree. Am Fam Physician 72:441-448, 2005.

Willemsen R, Mientjes E, Oostra BA: FXTAS: a progressive neurologic syndrome associated with fragile X premutation. Curr Neurol Neurosci Rep 5:405-410, 2005.

Zlotogora J: Germ line mosaicism. Hum Genet 102:381-386, 1998.

DIRECCIONES DE INTERNET

McKusick VA: Online Mendelian Inheritance in Man. *http://www3.ncbi.nlm.nih.gov* Cátalogos de fenotipos autosómico-dominantes, autosómicos-recesivos y ligados a X.

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

PROBLEMAS

1. Cathy está embarazada por segunda vez. Su primer hijo, Donald, sufre fibrosis quística. Cathy tiene dos hermanos, Charles y Colin, y una hermana, Cindy. Colin y Cindy no están casados. Charles está casado con una mujer con la que no hay consanguinidad, Carolyn, y tienen una hija de 2 años, Debbie. Los padres de Cathy son Bob y Betty. La hermana de Betty, Barbara, es la madre del marido de Cathy, Calvin, de 25 años. No existe historia familiar previa de fibrosis quística.
   a) Dibuje el árbol genealógico utilizando los símbolos estándar.
   b) ¿Cuál es el modelo de transmisión de la fibrosis quística y cuál es el riesgo de fibrosis quística para el siguiente hijo de Cathy?
   c) ¿Qué personas de este árbol genealógico son heterocigotos obligados?

2. George y Grace, que presentan una audición normal, han tenido 8 hijos. Dos de sus 5 hijas y dos de sus 3 hijos varones sufren sordera congénita. Otra pareja, Harry y Helen, ambos con audición normal, también tienen 8 hijos. Dos de sus 6 hijas y uno de sus 2 hijos varones son sordos. Una tercera pareja, Gilbert y Gisele, con sordera congénita, tienen 4 hijos, tambien sordos. Su hija Hedy se casa con Horace, un hijo sordo de George y Grace, y Hedy y Horace tienen, a su vez, 4 hijos sordos. Su hijo varón mayor, Isaac, se casa con Ingrid, hija de Harry y Helen. Aunque Isaac e Ingrid son sordos, sus 6 hijos presentan una audición normal. Dibuje el árbol genealógico y conteste las siguientes preguntas. (Una pista: ¿cuántos tipos diferentes de sordera congénita se observan en este arbol genealógico?):
   a) Indique los genotipos probables de los niños de la última generación.
   b) ¿Por qué todos los hijos de Gilbert y Giselle, y de Hedy y Horace, son sordos?

3. Considere las situaciones siguientes:
   a) La retinitis pigmentaria ocurre en forma ligada al cromosoma X y en forma autosómica.
   b) Una pareja tienen ambos una típica hipercolesterolemia familiar con hipercolesterolemia, *arcus corneae,* xantomas tendinosos, deficiencia de receptores de lipoproteínas de densidad baja (LDL, *low-density lipoprotein*) y una historia familiar del trastorno. Tienen un hijo con el colesterol plasmático muy elevado en el momento del nacimiento, y en unos años desarrolla xantomas y arteriosclerosis generalizada.
   c) Una pareja con visión normal de una población aislada tienen un hijo con atrofia *girata* de la retina autosómica recesiva. El niño crece, se casa con una mujer también miembro de la misma comunidad (con visión normal) y tienen un hijo con el mismo trastorno ocular.
   d) Una niña tiene neurofibromatosis tipo 1 grave. Su padre tiene un fenotipo normal; su madre parece clínicamente normal, pero tiene varias manchas café con leche y áreas de hipopigmentación, y un examen con lámpara de hendidura muestra que tiene nódulos de Lisch (crecimiento hamartomatoso en el iris, común en personas con neurofibromatosis tipo 1).
   e) Unos padres de estatura normal tienen un hijo con acondroplasia.
   f) Un hombre adulto con distrofia miotónica tiene cataratas, calvicie frontal e hipogonadismo, además de miotonía.
   g) Un varón con raquitismo resistente a la vitamina D transmite la enfermedad a todas sus hijas, que presentan una forma más leve de la enfermedad que su padre. Ninguno de sus hijos varones está afectado. Las hijas tienen aproximadamente el mismo número de hijos varones no afectados, hijos varones afectados, hijas no afectadas e hijas afectadas. Los hijos varones afectados lo están más gravemente que sus hermanas afectadas.
   h) Un niño sufre una distrofia muscular progresiva aparecida en la temprana infancia, y a los 12 años va en silla de ruedas. Un varón no emparentado tiene también distrofia muscular progresiva, pero todavía camina a los 30 años. El análisis molecular muestra que ambos pacientes tienen grandes deleciones en el gen de la distrofina, que codifica la proteína deficiente en la distrofia muscular de Duchenne y de Becker.
   i) Un paciente con un trastorno recesivo ha heredado ambas copias de un cromosoma del mismo progenitor y no tiene representante de ese cromosoma del otro progenitor.
   j) Un niño cuyos padres son primos hermanos nace con la enfermedad de la orina con olor a «jarabe de arce».

   ¿Cuáles de los conceptos que se enumeran a continuación quedan ilustrados por las situaciones descritas?
   Expresividad variable
   Disomía uniparental
   Consanguinidad
   Endogamia
   Herencia dominante ligada al X
   Mutación nueva
   Heterogeneidad alélica
   Heterogeneidad de locus
   Homocigosidad para un rasgo autosómico dominante incompleto
   Pleiotropismo

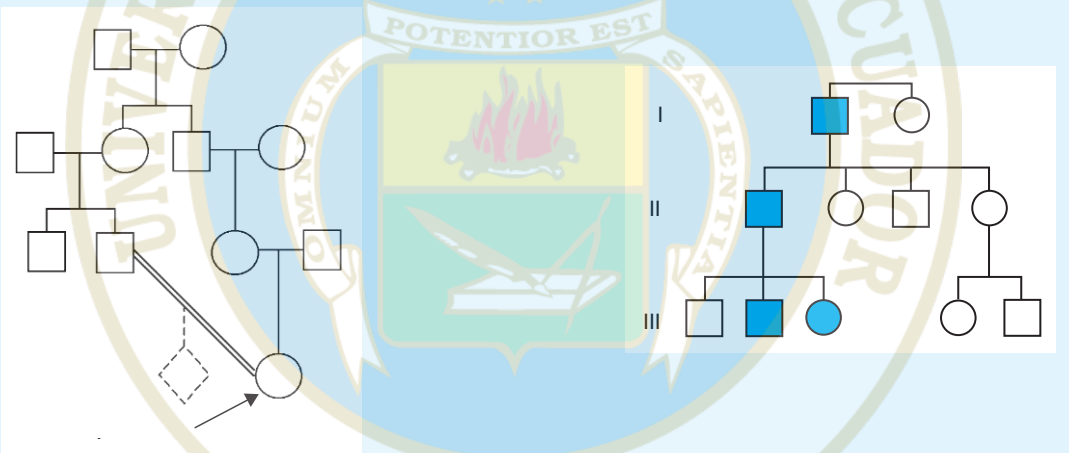
4. Don y su abuelo materno, Barry, tienen hemofilia A. La mujer de Don, Diane, es la hija de la tía materna de Don. Don y Diane tienen un hijo varón, Edward, y 2 hijas, Elise y Emily, todos con hemofilia A. También tienen una hija no afectada, Enid.
   a) Trace la genealogía.
   b) ¿Por qué están afectadas Elise y Emily?
   c) ¿Cuál es la probabilidad de que un hijo varón de Elise sea hemofílico?, ¿cuál es la probabilidad de que su hija sea hemofílica?
   d) ¿Cuál es la probabilidad de que un hijo varón de Enid sea hemofílico?, ¿y una hija?

5. Nace un niño con malformaciones pero no puede identificarse un síndrome conocido. Los padres no son parientes y no hay historia familiar de ningún problema parecido. ¿Cuáles de las siguientes opciones podrían explicar esta situación?, ¿cuáles son poco probables?, ¿por qué?
   a) Herencia autosómica dominante con una mutación nueva.
   b) Herencia autosómica dominante con penetrancia reducida.
   c) Herencia autosómica dominante con expresividad variable.
   d) Herencia autosómica recesiva.
   e) Herencia recesiva ligada a X.
   f) Herencia autosómica dominante con paternidad falsa.
   g) Ingestión materna de un teratógeno en una etapa susceptible del desarrollo embrionario.

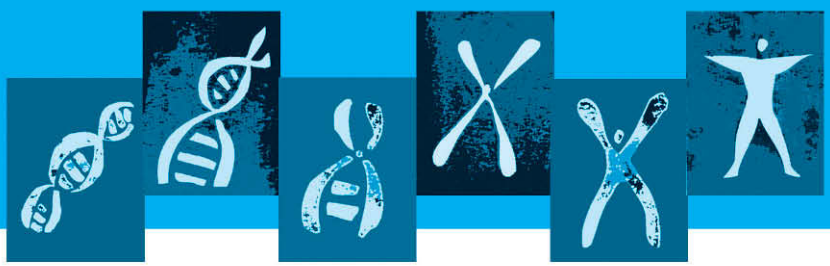
6. Una pareja tiene un hijo con neurofibromatosis tipo 1. Ambos progenitores son clínicamente normales y en ninguna de sus familias hay casos descritos.
   a) ¿Cuál es la explicación probable de la neurofibromatosis tipo 1 en el niño?
   b) ¿Cuál es el riesgo de recurrencia para otro hijo de esta pareja?
   c) Si el varón tiene un hijo con otra mujer, ¿cuál será su riesgo para la neurofibromatosis tipo 1?
   d) ¿Cuál es el riesgo de que un descendiente del niño afectado sufra tambien neurofibromatosis tipo 1?

7. La consultante *(flecha)* desea conocer su riesgo de tener un hijo con malformaciones congénitas, antes de iniciar su familia, debido a que ella y su marido presentan relación genética (v. el árbol genealógico). La historia familiar no revela la presencia de ninguna enfermedad de transmisión recesiva. ¿Cuál es el coeficiente de endogamia en los hijos de esta pareja?

8. Teniendo en cuenta el árbol genealógico que aparece más abajo cuál o cuáles son: el patrón o patrones más probables de herencia; el patrón o los patrones posibles, pero menos probables, de herencia; el patrón o los patrones de herencia incompatibles? Los patrones son autosómico recesivo, autosómicos dominante, recesivo ligado a X, dominante ligado a X y mitocondrial. Justifique sus decisiones.



© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.



Capítulo 8

Genética de las enfermedades comunes con herencia compleja

Enfermedades como los defectos congénitos al nacimiento, el infarto de miocardio, el cáncer, las enfermedades mentales, la diabetes y la enfermedad de Alzheimer ocasionan morbilidad y mortalidad prematura a casi dos de cada tres personas a lo largo de la vida (tabla 8-1). Muchas de esas enfermedades «vienen de familia»: aparecen con más frecuencia entre los familiares de los individuos afectos que en la población general. No obstante, en general su herencia no sigue una de las pautas mendelianas que se ven en los trastornos monogénicos (descritos en el cap. 7). En lugar de eso, se piensa que resultan de complejas *interacciones* entre ciertos factores genéticos y ambientales, por lo que se dice que siguen una pauta de herencia **multifactorial** (o **compleja**). La agregación familiar se explica por el hecho de que los miembros de una familia comparten en mayor proporción la información genética y la exposición a determinados factores ambientales que los individuos tomados al azar de la población general. Por lo tanto, los parientes de un individuo afecto tienen, de partida, una probabilidad mayor de sufrir las mismas interacciones **gen-gen** y **gen-ambiente** que ocasionó la enfermedad en el paciente que los individuos sin parentesco con él. La pauta de la herencia multifactorial resultante representa una interacción entre el efecto conjunto de un genotipo y uno o, con mayor frecuencia, múltiples loci (efectos **poligénicos** o **multigénicos**) que elevan o disminuyen la susceptibilidad a la enfermedad, combinada con variadas exposiciones ambientales que pueden desencadenar, acelerar o exacerbar la enfermedad, o proteger contra ella. Las interacciones gen-gen en la herencia poligénica pueden ser simplemente aditivas o mucho más complicadas. Por ejemplo, los genotipos pueden ejercer una amplificación sinérgica de la susceptibilidad en múltiples loci, o el efecto de un genotipo sobre un locus puede ser amortiguado por los genotipos en otros loci. Las interacciones gen-ambiente, que comprenden tanto las exposiciones sistemáticas como el contacto por azar con factores ambientales del entorno, añaden aún más complejidad al riesgo individual de una enfermedad y a la pauta de herencia de ésta.

En este capítulo, abordamos en primer lugar la cuestión de cómo se determina que los genes predisponen a enfermedades comunes y, por lo tanto, que esas enfermedades son «genéticas», al menos en parte. Describimos cómo los genetistas usan los estudios de agregación familiar, los estudios de gemelos y las estimaciones de heredabilidad para cuantificar las contribuciones relativas de los genes y del ambiente en las enfermedades y en los parámetros fisiológicos clínicamente relevantes y con herencia compleja. En segundo lugar, ilustramos el concepto general de la interacción gen-gen, empezando por uno de los ejemplos más sencillos, en el que los **genes modificadores** afectan a la aparición o la severidad de un trastorno mendeliano. Seguidamente, ofrecemos unos cuantos ejemplos de enfermedades multifactoriales más complicadas, en las que el conocimiento de los alelos y los loci que confieren la susceptibilidad a la enfermedad está conduciendo a una comprensión creciente de los mecanismos a través de los cuales esos alelos interactúan entre sí o con el ambiente para ocasionar la enfermedad. Desgraciadamente, no entendemos los mecanismos subyacentes de las interacciones gen-gen y gen-ambiente en la mayoría de las enfermedades complejas. Los genetistas, por consiguiente, han de seguir apoyándose en las cifras de riesgos deducidos empíricamente para dar a los pacientes y a sus familiares algunas respuestas a las cuestiones básicas sobre el riesgo de desarrollar la enfermedad y las estrategias disponibles para reducir ese riesgo. Ofrecemos esas cifras de riesgo aquí, pero esperamos que, con el tiempo, las investigaciones las dejarán obsoletas y serán sustituidas por medidas más precisas del riesgo individual. A medida que la información obtenida mediante el

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 8-1

Frecuencia de diferentes tipos de enfermedades genéticas

Tipo	Incidencia al nacimiento (por 1.000)	Prevalencia a los 25 años (por 1.000)	Prevalencia en la población (por 1.000)
Trastornos debidos a mutaciones genómicas o cromosómicas	6	1,8	3,8
Trastornos debidos a mutaciones monogénicas	10	3,6	20
Trastornos con herencia multifactorial	~50	~50	~600

Datos adaptados de Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE: Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics, 3.ª ed. Edimburgo, Churchill Livingstone, 1997.

Proyecto Genoma Humano se vaya aplicando al problema de las enfermedades de herencia compleja, en el futuro los médicos y los asesores genéticos dispondrán de la información necesaria para emitir diagnósticos moleculares y evaluación del riesgo precisos y para desarrollar medidas preventivas y terapéuticas racionales.

RASGOS CUALITATIVOS Y CUANTITATIVOS

Podemos dividir los fenotipos complejos de las enfermedades multifactoriales en dos categorías principales: los rasgos cualitativos y los cuantitativos. A una enfermedad genética que está presente o ausente se la denomina un rasgo discreto o cualitativo: uno tiene la enfermedad o no la tiene. En contraste, se encuentran los rasgos cuantitativos, que son parámetros bioquímicos o fisiológicos cuantificables, como la talla, la presión sanguínea, la concentración del colesterol plasmático y el índice de masa corporal (una medida de la obesidad), que subyacen en muchas enfermedades comunes y devastadoras en la población.

Análisis genético de los rasgos de las enfermedades cualitativas

Agregación familiar de las enfermedades

Una característica primaria de las enfermedades con herencia compleja es que los individuos afectos pueden presentar un agrupamiento familiar (**agregación familiar**). La inversa, sin embargo, no es necesariamente cierta: la agregación familiar de una enfermedad no significa que ésta posea un componente genético. Los miembros de una familia pueden desarrollar el mismo rasgo o la misma enfermedad sencillamente por azar, sobre todo si son comunes en la población. Incluso cuando la agregación no se debe al azar, las familias comparten algo más que los genes; por ejemplo, a menudo tienen en común actitudes y comportamientos culturales, estatus socioeconómico, dieta y exposiciones ambientales. La tarea del epidemiólogo especializado en genética es determinar si la agregación familiar es una coincidencia o el resultado de factores comunes a los miembros de la familia, y determinar hasta qué punto estos factores comunes son genéticos o ambientales. Finalmente, los estudios de mapeo genético para localizar e identificar los loci y los alelos específicos implicados proporcionan la prueba definitiva de la contribución genética a la enfermedad multifactorial (v. cap. 10).

Concordancia y discordancia

Cuando dos individuos emparentados presentan la misma enfermedad, se dice que son **concordantes** para ese trastorno. A la inversa, cuando sólo un miembro de un par de familiares está afectado y el otro no, los parientes son **discordantes** para ese trastorno. Las enfermedades con herencia compleja resultan del efecto de los factores ambientales sobre determinados genotipos. La discordancia del fenotipo en los parientes que comparten un genotipo en unos loci que predisponen a la enfermedad puede explicarse en el caso de que el individuo que no está afectado no ha experimentado los demás factores (ambientales o factores aleatorios) necesarios para desencadenar el proceso de la enfermedad y hacer que se manifieste. A la inversa, la concordancia de un fenotipo puede darse incluso cuando los dos parientes afectados poseen genotipos predisponentes diferentes, si la enfermedad en uno de ellos es una **genocopia** o una **fenocopia** de la enfermedad del otro pariente. La falta de penetrancia y las genocopias y fenocopias frecuentes contribuyen a oscurecer el patrón de herencia en la enfermedad genética multifactorial.

Medida de la agregación familiar en rasgos cualitativos

Riesgo relativo λ_r. La agregación familiar de una enfermedad puede medirse comparando la frecuencia de la enfermedad en los parientes de un probando afecto con la frecuencia (prevalencia) en la población general. La **razón de riesgo relativo** λ_r se define como:

$$\lambda_r = \frac{\text{Prevalencia de la enfermedad en los parientes de una persona afecta}}{\text{Prevalencia de la enfermedad en la población general}}$$

(El subíndice r de λ se utiliza aquí para referirse a los familiares; en la práctica, se mide λ para un tipo concreto de parientes, p. ej., r = h para los hermanos, r = p para los padres.) El valor de λ_r es una medida de la agregación familiar que depende tanto del riesgo de recurrencia de la enfermedad en la familia como de la prevalencia en la población; cuanto mayor el λ_r, mayor la agregación familiar. La prevalencia poblacional entra en los cálculos porque cuanto más frecuente sea la enfermedad, mayor la probabilidad de que la agregación sea solamente una coincidencia, y no el resultado de compartir los alelos que predisponen a la enfermedad. Un valor de $\lambda_r = 1$ indica que el pariente no tiene una probabilidad mayor

Tabla 8-2

Razones de riesgo λ_r para hermanos de probandos con enfermedades con agregación familiar y herencia compleja

Enfermedad	Parentesco	λ_r
Esquizofrenia	Hermanos	12
Autismo	Hermanos	150
Trastorno maníaco-depresivo (bipolar)	Hermanos	7
Diabetes mellitus tipo 1	Hermanos	35
Enfermedad de Crohn	Hermanos	25
Esclerosis múltiple	Hermanos	24

Datos adaptados de Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE: Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics, 3.ª ed. Edimburgo, Churchill Livingstone, 1997; y King RA, Rotter JI, Motulsky AG: The Genetic Basis of Common Diseases, 2.ª ed. Oxford, Oxford University Press, 2002.

de desarrollar la enfermedad que cualquier individuo de la población. En la tabla 8-2 se muestran ejemplos de los valores aproximados de λ_r para varias enfermedades.

Estudios de casos y controles. Otro método para la determinación de la agregación familiar son los estudios de casos y controles, en los que los pacientes con una enfermedad (los casos) se comparan con individuos sin la enfermedad (los controles) convenientemente elegidos con respecto a la historia familiar de la enfermedad (así como a otros factores, tales como las exposiciones ambientales, la ocupación, la localización geográfica, la paridad y las enfermedades anteriores). Para evaluar una posible contribución genética a la agregación familiar de una enfermedad, se compara la frecuencia con la que se detecta la enfermedad en familias que presentan al menos un caso (**historia familiar positiva**) con la frecuencia de historia familiar positiva entre los controles emparejados por edad y etnia, pero que no presenten la enfermedad. A menudo, se utiliza como controles a los cónyuges de los casos, porque suelen estar emparejados por edad y etnia y comparten el mismo ambiente doméstico. Otros controles usados con frecuencia son los parientes con enfermedades no relacionadas emparejados por la edad, la ocupación y la etnia. Así, por ejemplo, en un estudio sobre la **esclerosis múltiple (EM)**, aproximadamente un 3,5% de los hermanos de los pacientes con esa enfermedad también la padecían, una prevalencia muy superior a la encontrada entre los parientes de los controles emparejados sin EM (0,2%). Por lo tanto, podemos concluir que una historia familiar de un hermano con EM es más frecuente en los pacientes con EM que en los controles, lo que indica que en esa enfermedad ocurre cierto grado de agregación familiar.

Los estudios de casos y controles para la agregación familiar pueden presentar gran número de errores o **sesgos** de diferente tipo. Uno de los más preocupantes es el **sesgo de detección**, la diferencia en la probabilidad de que los parientes afectados de los casos lleguen al conocimiento del epidemiólogo, comparada con la de los parientes afectados de los controles. Es más probable que los parientes de un probando sepan que hay otros miembros afectados en la familia con la misma enfermedad o una parecida que los parientes de los controles, o pueden estar más motivados para responder a un cuestionario debido a su familiaridad con la enfermedad (**sesgo de recuerdo**). Otro factor de confusión es la elección de los controles. Éstos sólo deberían diferenciarse de los casos en cuanto a la enfermedad, y no en la etnia, la ocupación, el género o el nivel socioeconómico, factores todos que pueden diferenciarlos de los casos en cuestiones que tengan poco o nada que ver con el hecho de no estar afectados por la enfermedad. Por último, una asociación encontrada en un estudio de casos y controles no prueba causalidad. Si dos factores no son independientes, como por ejemplo los orígenes étnicos y el consumo de determinados alimentos, un estudio de casos y controles puede encontrar una asociación significativa entre la enfermedad y la etnia cuando en realidad son las costumbres dietéticas asociadas con el origen étnico las responsables. Por ejemplo, la diferencia entre la frecuencia más baja de enfermedad coronaria en los japoneses en comparación con la presente en los norteamericanos se reduce en la primera generación de japoneses que emigraron a Estados Unidos y adoptaron las costumbres dietéticas de su nuevo país.

Determinación de la contribución relativa de los genes y del ambiente en las enfermedades complejas

Concordancia y alelos compartidos entre parientes

Cuanto más cercano es el parentesco entre dos individuos, más alelos comparten heredados de sus antepasados comunes. Por el contrario, cuanto más lejano sea el parentesco entre el familiar y el probando, menos alelos compartirán. Un método para diferenciar la contribución de las influencias genéticas y de los factores ambientales en las enfermedades multifactoriales es comparar la concordancia para la enfermedad en los familiares con distintos grados de parentesco. Cuando los genes contribuyen de forma importante en una enfermedad, la frecuencia de la concordancia aumenta a medida que se incrementa el grado de parentesco. El ejemplo más extremo de dos individuos con alelos en común es el de los gemelos idénticos (**monocigóticos**) (v. más adelante en este capítulo), que tienen los mismos alelos en todos los loci. Los siguientes individuos más estrechamente emparentados son los familiares de primer grado, como padre e hijo o dos hermanos, incluidos los gemelos **dicigóticos**. En la pareja progenitor-hijo(a), éste(a) posee un alelo en común con cada progenitor en cada locus, o sea, el alelo que heredó de ese progenitor. Para una pareja de hermanos (incluidos los gemelos dicigóticos), la situación es ligeramente distinta. Una pareja de hermanos heredan los dos mismos alelos en un locus determinado el 25% de las veces, ningún alelo en común en ese locus otro 25% de las veces y un solo alelo en común el 50% de las veces (fig. 8-1). En un locus cualquiera, el número promedio de alelos que se espera que un hermano comparta con otro viene dado por:

$$0{,}25\ (2\ \text{alelos}) + 0{,}5\ (1\ \text{alelo}) + 0{,}25\ (0\ \text{alelos}) = 1\ \text{alelo}$$

Por ejemplo, si esos genes predisponen a padecer una enfermedad, se esperaría que λ_r fuera mayor para los gemelos monocigóticos, menor para los parientes de primer grado, como los hermanos, padres e hijos, y todavía menor cuanto más

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

alejado el parentesco, al disminuir el número de alelos compartidos entre los familiares lejanos (tabla 8-3).

Controles de miembros familiares no emparentados

Cuanto más estrechamente emparentados son dos individuos, mayor es la probabilidad de que compartan el mismo ambiente en el hogar, al igual que los genes. Una forma de separar el ambiente familiar de la influencia genética es comparar la incidencia de la enfermedad en los miembros familiares no emparentados (hijos adoptivos, cónyuges) con la de los parientes biológicos. Por ejemplo, en un estudio de esclerosis múltiple, se detectó una λ_r = 20-40 en los parientes de primer grado (padres, hijos y hermanos), pero una λ_r = 1 en los hermanos o hijos adoptados de la familia, lo que indica que la mayor parte de la agregación familiar en la EM es más de origen genético que ambiental. Esos valores de λ_r se traducen en un riesgo de esclerosis múltiple 190 veces superior para el hermano monocigótico de un individuo afecto, que comparte con él el 100% de su información genética, en comparación con el riesgo de esa enfermedad en un hijo adoptado o en un hermano de un probando con EM, que comparte con éste en gran medida las exposiciones ambientales pero no la información genética.

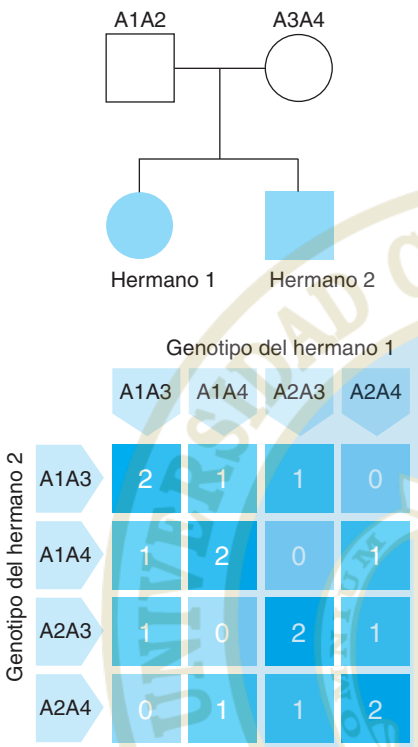


Figura 8-1 ■ Alelos comunes a dos hermanos concordantes para una enfermedad en un locus arbitrario. Los genotipos de los progenitores son *A1A2* para el padre y *A3A4* para la madre. Los cuatro posibles genotipos del hermano 1 aparecen en la parte superior de la tabla y los cuatro del hermano 2 en la parte izquierda. Los números de los recuadros representan el número de alelos que los hermanos tienen en común entre las 16 diferentes combinaciones de genotipos para los dos hermanos. Por ejemplo, el recuadro superior izquierdo tiene el número 2 porque tanto el hermano 1 como el 2 tienen el genotipo *A1A3*, por lo que tienen tanto el alelo *A1* como el *A3* en común. El recuadro inferior izquierdo muestra un 0 porque el hermano 1 tiene el genotipo *A1A3*, mientras que el hermano 2 tiene el genotipo *A2A4*, y por tanto no comparten alelos.

Tabla 8-3

Grados de parentesco y alelos en común

Parentesco con el probando	Proporción de alelos en común con el probando
Gemelo monocigótico	1
Pariente de primer grado	1/2
Pariente de segundo grado	1/4
Pariente de tercer grado	1/8

Para la descripción de los grados de parentesco, v. capítulo 7, fig. 7-2

Estudios de gemelos

Otro método muy utilizado para separar la influencia génica de la ambiental en una enfermedad es el estudio de gemelos, tanto monocigóticos (MC) como dicigóticos (DC). Los gemelos son unos «experimentos de la naturaleza» que proporcionan el mejor método para evaluar separadamente las influencias ambientales y las genéticas en los seres humanos. Los gemelos dicigóticos criados juntos permiten a los genetistas medir la concordancia de una enfermedad en parientes que crecen en ambientes muy parecidos pero que no comparten todos los genes, mientras que los gemelos monocigóticos ofrecen la oportunidad de comparar los parientes con genotipos idénticos que pueden o no haber sido criados juntos en el mismo ambiente o en ambientes distintos. Los estudios de gemelos han desempeñado un importante papel en las evaluaciones llevadas a cabo por los genetistas para determinar las contribuciones relativas de los genes y el ambiente a la aparición de las enfermedades.

Los gemelos monocigóticos surgen de la división de un único zigoto fertilizado en dos, en una fase temprana de la embriogénesis (v. fig. 14-12). En consecuencia, los gemelos monocigóticos tienen genotipos idénticos en cada locus y son siempre del mismo sexo. Constituyen aproximadamente el 0,3% de todos los nacimientos, sin diferencias significativas entre los distintos grupos étnicos. Los gemelos dicigóticos se producen por la fecundación simultánea de dos óvulos por dos espermatozoides. Desde el punto de vista genético, los gemelos dicigóticos son hermanos que comparten un útero y, como todos los hermanos, tienen en común, como promedio, el 50% de los alelos en todos los loci. Los gemelos dicigóticos son del mismo sexo la mitad de las veces y del sexo opuesto la otra mitad. La frecuencia de los gemelos dicigóticos varía cinco veces comparando unas poblaciones con otras, ya que oscila entre una frecuencia tan baja como el 0,2% en asiáticos hasta más del 1% de los nacimientos en determinadas regiones de África y en afroamericanos.

Concordancia de la enfermedad en gemelos monocigóticos. El examen de la frecuencia de concordancia para determinada enfermedad en los gemelos monocigóticos constituye un método eficaz para determinar si el genotipo por sí solo es suficiente para producir esa enfermedad. Por ejemplo, si un gemelo monocigótico tiene anemia de células falciformes, el

otro también la tendrá. Sin embargo, cuando un gemelo monocigótico tiene diabetes mellitus tipo 1 (antes llamada diabetes insulinodependiente o juvenil), sólo alrededor del 40% de los otros gemelos la tendrán. *Una concordancia para la enfermedad menor del 100% en gemelos monocigóticos indica que los factores no genéticos desempeñan un papel importante en la enfermedad.* Esos factores pueden incluir influencias ambientales, como la exposición a infecciones o la dieta, así como otros efectos, como las mutaciones somáticas, las consecuencias del envejecimiento o las diferencias en la inactivación del cromosoma X en un gemelo del sexo femenino en comparación con el otro.

Comparación de la concordancia entre gemelos monocigóticos y dicigóticos. Los gemelos monocigóticos y los dicigóticos del mismo sexo comparten un ambiente intrauterino y el sexo, y suelen criarse en el mismo hogar con los mismos progenitores. Por tanto, la comparación de la concordancia para una enfermedad entre gemelos monocigóticos y dicigóticos de un mismo sexo muestra con qué frecuencia se presenta la enfermedad en parientes cuando han tenido un mismo ambiente prenatal y, posiblemente, también posnatal y poseen todos los genes en común, comparado con los que sólo comparten el 50% de los genes. *Una concordancia mayor en gemelos monocigóticos que en dicigóticos aporta una evidencia sólida de que existe un componente genético en la enfermedad* (tabla 8-4). Esta conclusión es todavía más fuerte para trastornos de inicio temprano, tales como los defectos congénitos. Para las enfermedades de inicio tardío, como son las enfermedades neurodegenerativas de inicio tardío, el supuesto de que los gemelos homocigóticos y dicigóticos han estado expuestos a ambientes semejantes a lo largo de su vida adulta es menos válido, por lo que una diferencia en la concordancia proporciona una prueba menos sólida de la existencia de factores genéticos en la causalidad de la enfermedad.

Gemelos criados por separado. Cuando unos gemelos monocigóticos son separados al nacer y se crían también separadamente, los genetistas tienen la oportunidad de observar la concordancia de las enfermedades en individuos con genotipos idénticos pero criados en ambientes diferentes. Esos estudios se han utilizado fundamentalmente en la investigación de los trastornos psiquiátricos, las drogodependencias y los trastornos de la alimentación, en los que se piensa que las influencias ambientales en la familia desempeñan un papel marcado en el desarrollo de la enfermedad. Por ejemplo, en un estudio sobre el alcoholismo, cinco de seis parejas de gemelos monocigóticos criados separadamente fueron concordantes para esa enfermedad, una tasa tan alta como la encontrada en gemelos monocigóticos que crecen juntos, lo que sugiere que los factores genéticos comunes tienen una importancia mucho mayor que el ambiente compartido.

Limitaciones de los estudios de gemelos. Los estudios de gemelos, pese a su gran utilidad para separar los factores ambientales de los genéticos en las enfermedades, han de ser interpretados con cautela por varias razones. En primer lugar, los gemelos monocigóticos no tienen exactamente los mismos genes o la misma expresión génica, a pesar de empezar con idénticos genotipos en el momento en que el cigoto se parte en dos para dar origen a gemelos monocigóticos. Por ejemplo, los reordenamientos somáticos de los loci de la inmunoglobulina y del receptor de las células T diferirán en los gemelos monocigóticos en varios subgrupos de linfocitos (v. cap. 3). Además, en el cromosoma X la inactivación al azar de ese cromosoma después de que el cigoto se divide para originar dos cigotos monocigóticos femeninos ocasiona diferencias significativas en la expresión de los alelos de los genes ligados al X en diferentes tejidos (v. cap. 6).

En segundo lugar, las exposiciones ambientales pueden ser diferentes para los gemelos, sobre todo cuando alcanzan la vida adulta y dejan el hogar de la infancia. Incluso el ambiente intrauterino puede no ser el mismo. Por ejemplo, los gemelos monocigóticos comparten a menudo la placenta, y puede existir una disparidad en el aporte sanguíneo, el desarrollo intrauterino y el peso de los gemelos en el nacimiento.

En tercer lugar, las medidas de concordancia de una enfermedad en los gemelos monocigóticos ofrecen una estimación promedio que puede no ser precisa cuando los alelos predisponentes relevantes o los factores ambientales son diferentes en distintas parejas de gemelos. Supongamos que el genotipo de un par de gemelos ocasiona un riesgo mayor para la enfermedad que el de otro par: la concordancia observada será una media que, en realidad, no se corresponde con ninguna de las dos parejas. Un caso más extremo se produce cuando la enfermedad no tiene un origen genético, puesto que pueden existir fenocopias no genéticas. Si en algunas parejas de gemelos la enfermedad está causada sólo por el genotipo (el 100% de concordancia en gemelos monocigóticos) y una fenocopia no genética afecta a uno de los gemelos de un par en otro grupo (el 0% de concordancia en gemelos monocigóticos), los estudios en gemelos mostrarán un nivel intermedio de concordancia, superior al 0% e inferior al 100%, que en realidad no se corresponde con ninguna de las formas de la enfermedad.

Por último, el sesgo de detección constituye un problema, sobre todo cuando se pide a un gemelo con determinada enfermedad que solicite al otro su participación en un estudio (**detección voluntaria**), en lugar de partir de

Tabla 8-4

Tasas de concordancia en gemelos monocigóticos y dicigóticos

Trastorno	Concordancia (%) Monocigótico	Dicigótico
Epilepsia no traumática	70	6
Esclerosis múltiple	17,8	2
Diabetes tipo 1	40	4,8
Esquizofrenia	46	15
Trastorno bipolar	62	8
Osteoartritis	32	16
Artritis reumatoide	12,3	3,5
Psoriasis	72	15
Labio leporino con o sin paladar hendido	30	2
Lupus eritematoso sistémico	22	0

Datos adaptados de Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE: Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics, 3.ª ed. Edimburgo, Churchill Livingstone, 1997; King RA, Rotter JI, Motulsky AG: The Genetic Basis of Common Diseases. Oxford, Oxford University Press, 1992; y Tsuang MT: Recent advances in genetic research on schizophrenia. J Biomed Sci 5:28-30, 1998.

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

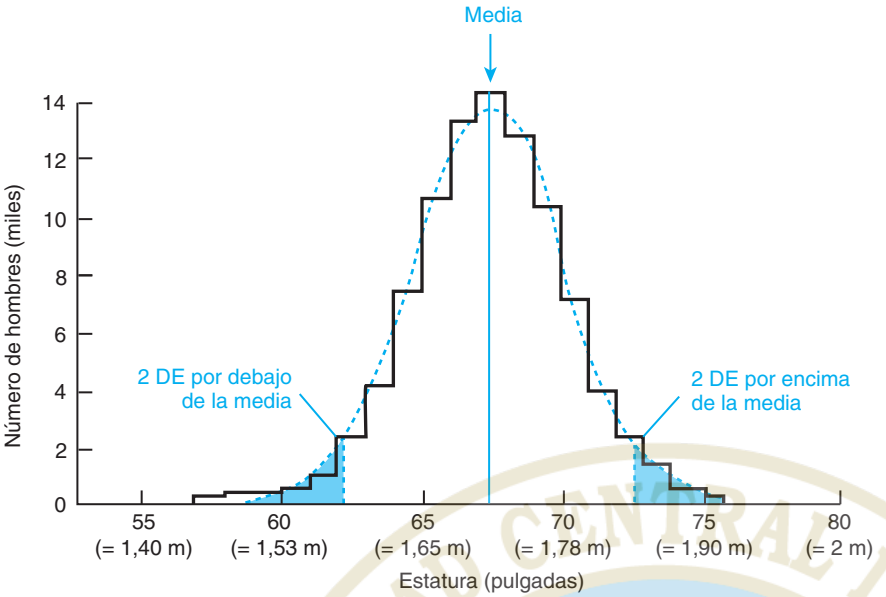


Figura 8-2 ■ Distribución de la estatura en una muestra de 91.163 varones jóvenes ingleses en 1939 (línea negra). La línea azul es una curva normal (de Gauss) con la misma media y desviación estándar (DE) que los datos observados. Las áreas sombreadas indican las personas inusualmente altas o bajas (>2 DE por encima o por debajo de la media). (Adaptada de Harrison GA, Weiner JS, Tanner JM, et al: Human Biology, 2.ª ed. Oxford, Oxford University Press, 1977.)

su inclusión por ser gemelos y sólo después determinar su estado de salud (**detección poblacional**). La comprobación voluntaria puede llevar a resultados sesgados porque los gemelos, y sobre todo los monocigóticos, que suelen tener estrechos lazos emocionales, aceptan participar con más probabilidad si son concordantes para la enfermedad, lo que infla artificialmente la tasa de concordancia. Con todo, en los estudios bien diseñados los gemelos ofrecen una oportunidad excelente de estudiar la presencia de una enfermedad cuando las diferencias genéticas son constantes (al medirse la concordancia en gemelos monocigóticos criados juntos o separados) o cuando existen diferencias genéticas pero las influencias ambientales son similares (al medirse la concordancia en gemelos monocigóticos comparados con dicigóticos).

Análisis genético de los rasgos cuantitativos

Los parámetros fisiológicos medibles, tales como la presión arterial, el colesterol sérico y el índice de masa corporal, varían en los individuos y son determinantes importantes de salud o enfermedad en la población. Esta variación suele deberse tanto a las diferencias en el genotipo como a factores no genéticos (p. ej., ambientales). El reto de los genetistas es determinar el grado de contribución de los genes a esa variabilidad, identificar esos genes y averiguar los alelos responsables.

Distribución normal

Cuando se representan parámetros fisiológicos cuantitativos medidos en la población a través de representar el número de individuos de la población en el eje de ordenadas y el valor del parámetro en el eje de abscisas, con frecuencia se origina una curva en campana muy familiar conocida como **distribución normal (curva de Gauss)** (fig. 8-2). **En una gráfica de la frecuencia poblacional de un valor con distribución normal, la posición del pico y la forma de la gráfica están determinadas por dos cantidades: la media (μ)** y la varianza (σ^2), respectivamente. La media es el promedio aritmético de los valores y, dado que hay más personas que presentan valores para un rasgo cerca del promedio, la curva tiene su pico máximo coincidiendo con en el valor medio. La variancia (o su raíz cuadrada, la **desviación estándar, σ**) es una medida del grado de dispersión de los valores a cada lado de la media, y por tanto determina la anchura de la curva. Todo parámetro fisiológico mensurable es un **fenotipo cuantitativo**, con una media y una varianza. La varianza de una cantidad medida en la población se denomina **varianza fenotípica total**.

Rango normal

El concepto de rango normal de un parámetro fisiológico es fundamental en la medicina clínica. Por ejemplo, la estatura extremadamente alta o baja, la hipertensión, la hipercolesterolemia y la obesidad se consideran anormales cuando su valor se sitúa claramente fuera del rango normal. Al evaluar la salud o enfermedad en los niños, se comparan la estatura, el peso, la perímetro craneal y otras mediciones con los valores «normales» esperados para esa edad y sexo. Pero ¿cómo se determina el «rango normal»? En medicina, en muchas situaciones un determinado parámetro fisiológico es «normal» o «anormal» según lo ajejado que se encuentre de la media ya sea por arriba o por debajo. La distribución normal proporciona una guía para establecer los límites del rango normal. La teoría estadística básica establece que, cuando un rasgo cuantitativo presenta una distribución normal en la población, sólo el 5% de la población tendrá un valor con más de 2 desviaciones estándar por encima o por debajo de la media poblacional. (Nótese que la palabra «normal» se utiliza aquí con dos significados: la usamos tanto para expresar que un parámetro fisiológico tiene una distribución normal como para decir que el valor de un individuo se encuentra dentro del rango normal.)

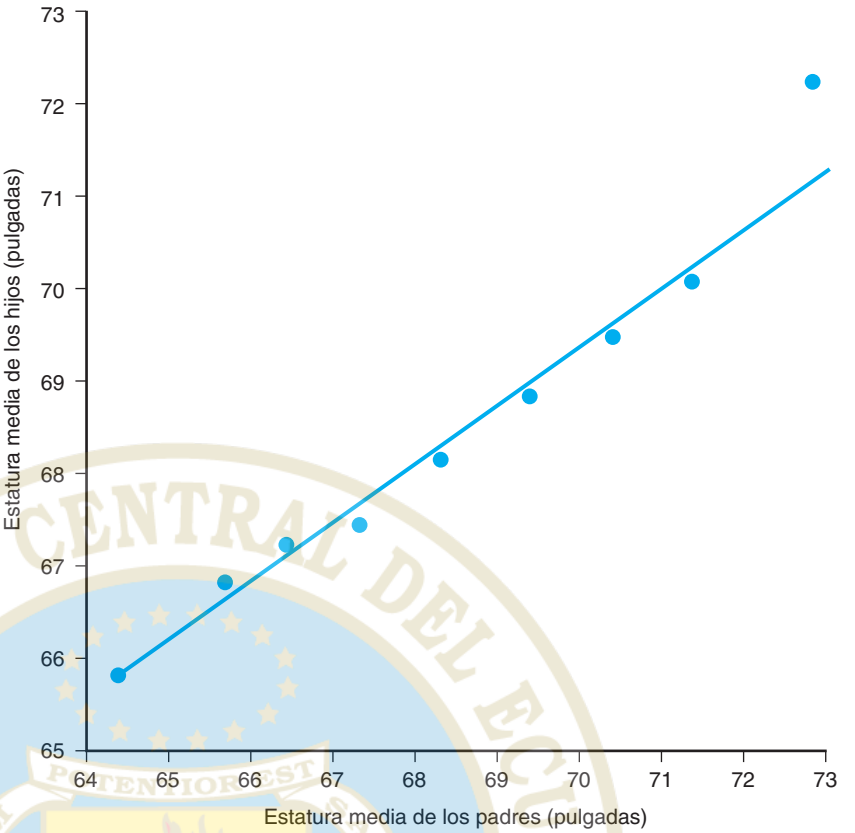


Figura 8-3 ■ Correlación entre la estatura parental media y la estatura de los hijos. La estatura media de los padres se representa en la abscisa en intervalos de 1 pulgada (64-65, 65-66, etc.) y la estatura media de los hijos, con los mismos intervalos, en la coordenada. La línea recta es la que mejor se ajusta a los puntos de los datos. (Un observador avispado notará que la inclinación de la línea no es de 45°. Eso refleja el hecho de que los hijos de padres altos, aunque sigan siendo más altos que la media, tienden a serlo menos que sus padres, mientras que los hijos de padres bajos, aunque sean más bajos que la media, tienden a ser más altos que sus padres. Ese fenómeno, conocido como «regresión a la media», fue observado hace más de 100 años por Galton.) Equivalencia en metros: 64 =1,626 m; 65 = 1,651 m: 66 = 1,676 m; 67 = 1,702 m; 68 = 1,727m; 69 = 1,753 m; 70 = 1,778 m; 71 = 1,803 m; 72 = 1,829 m; 73 = 1,854.

Agregación familiar de los rasgos cuantitativos

Al igual que la agregación familiar, medida a través de λ_r y de estudios de casos y controles, se emplea para evaluar el papel de la herencia en los rasgos cualitativos de una enfermedad, los estudios de familias también pueden utilizarse para determinar el papel de la herencia en los rasgos cuantitativos. Sin embargo, los rasgos cuantitativos no están presentes o ausentes, sino que se trata de medidas. Por tanto, no podemos sencillamente limitarnos a comparar la prevalencia de la enfermedad en los parientes con la de los controles, o el grado de concordancia en gemelos. En vez de eso, los genetistas miden la **correlación** de una determinada cantidad fisiológica en los parientes, es decir, la tendencia de que los valores reales de una medida fisiológica concreta sea más parecida entre los familiares que entre la población general. El **coeficiente de correlación** (simbolizado por la letra *r*) es una medida estadística aplicada a un par de mediciones, como por ejemplo la presión arterial de una persona y la media de las presiones arteriales de sus hermanos. Por consiguiente, decimos que existe una **correlación positiva** entre las medidas de la presión arterial de un grupo de pacientes y la de sus parientes cuando verificamos que, cuanto mayor es la presión arterial de un paciente, la de sus familiares también es más elevada. (Existe una **correlación negativa:** cuanto mayor es la elevación del valor en un paciente, menor es el valor en sus parientes. Las medidas todavía se correlacionan, pero en sentidos opuestos.) El valor de r puede variar de entre 0, cuando no existe correlación, a +1, para una correlación positiva perfecta, y a –1, para una correlación negativa perfecta.

En la figura 8-3 se muestra la estatura promedio de más de 200 parejas de progenitores representada contra la estatura promedio de sus casi 1.000 hijos adultos. Existe una correlación positiva, aunque no perfecta (r = ~ 0,6) entre la estatura media de los padres y la de sus hijos.

La correlación entre parientes puede utilizarse para estimar la influencia genética de un rasgo cuantitativo si se asume que el grado de similitud de los valores de ese rasgo medidos en los familiares es proporcional al número de alelos que comparten en los loci relevantes para el rasgo en cuestión. Cuanto más cercano es el parentesco entre los individuos de una familia, más probable es que compartan alelos en los loci que determinan un rasgo cuantitativo y más fuerte será la correlación entre sus valores. Sin embargo, al igual que ocurre con los rasgos de enfermedades que tienen agregación familiar, dado que los parientes comparten genes y factores ambientales, la correlación de un determinado valor fisiológico en los parientes refleja la influencia tanto de los factores hereditarios como de los factores ambientales comunes. Una correlación no demuestra que los genes son enteramente responsables de ella.

Heredabilidad

El concepto de **heredabilidad** (simbolizado por h^2) fue desarrollado para cuantificar el papel de las diferencias genéticas en la determinación de la variabilidad de los rasgos cuantitativos. La heredabilidad se define como la fracción de la varianza fenotípica total de un rasgo cuantitativo de causa genética y, por tanto, es una medida de hasta qué punto los diferentes alelos en varios loci son responsables

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

de la variabilidad en un rasgo cuantitativo determinado encontrado en la población. Cuanto más elevada es la heredabilidad, mayor es la contribución de las diferencias genéticas entre las personas en la causalidad de la variabilidad del rasgo. El valor de h^2 oscila entre 0, cuando los genes no ejercen ninguna influencia sobre la varianza fenotípica total, a 1, cuando los genes son totalmente responsables por la varianza fenotípica.

La heredabilidad de un rasgo es un concepto hasta cierto punto teórico. Se estima a partir de la correlación entre las medidas de un rasgo en parientes con grados de parentesco conocido, como padres e hijos, hermanos y, como describiremos a continuación, gemelos monocigóticos y dicigóticos. Sin embargo, existen varias dificultades prácticas para medir e interpretar la h^2. Una de ellas es que los parientes comparten algo más que sus genes; también comparten exposiciones ambientales y, por tanto, la correlación entre parientes puede no reflejar solamente su relación genética familiar. En segundo lugar, incluso cuando la heredabilidad de un rasgo es elevada, eso no revela su mecanismo de herencia subyacente, como el número de loci implicados o la forma en que interactúan los alelos en esos loci. Por último, por muy tentador que resulte considerar la heredabilidad como una cualidad intrínseca de un rasgo cuantitativo en concreto, no puede ser tenida en cuenta aisladamente del grupo poblacional y de las condiciones de vida en los que se ha calculado.

Estimación de la heredabilidad a partir de estudios de gemelos. Los estudios de gemelos, que pueden utilizarse para evaluar por separado el papel de los genes y del ambiente en los rasgos cualitativos de las enfermedades, también sirven para estimar la heredabilidad de los rasgos cuantitativos. La varianza en los valores de una medida fisiológica efectuada en una serie de gemelos monocigóticos (que comparten el 100% de los genes) se compara con la varianza de los valores de esa medida en una serie de gemelos dicigóticos (que, por término medio, comparten el 50% de los genes). La fórmula para calcular h^2 es:

$$h^2 = \frac{\text{Varianza en parejas dicigóticas} - \text{varianza en parejas monocigóticas}}{\text{Varianza en parejas monocigóticas}}$$

Cuando la variabilidad de un rasgo está determinada sobre todo por el ambiente, la varianza en las parejas de gemelos dicigóticos será similar a la verificada en las parejas de gemelos monocigóticos, y el numerador, y por lo tanto, la propia h^2, tenderá a 0. Cuando la variabilidad está determinada exclusivamente por el componente genético, la varianza de los pares monocigóticos será 0 y h^2 será 1.

Los genetistas han estudiado durante décadas la estatura de los adultos como modelo de la forma de determinar la contribución de la herencia y el ambiente a un rasgo cuantitativo. Se ha recopilado un gran número de mediciones (p. ej., del reclutamiento militar). La gráfica de la frecuencia de varias estaturas en la población (v. fig. 8-2) evidencia una curva en forma de campana que se ajusta a la distribución normal. Utilizando el método de los gemelos en muestras de población proveniente del norte de Europa, se estima que la h^2 para la estatura es aproximadamente de 0,8, lo que indica que la mayor parte de la variabilidad en los individuos se debe a las diferencias genotípicas entre ellos, y no a las diferentes exposiciones ambientales.

Otro ejemplo lo constituye la comparación de gemelos monocigóticos criados juntos y por separado con gemelos dicigóticos criados juntos y separados, un método clásico para medir la heredabilidad de los rasgos complejos. Los estudios del índice de masa corporal en gemelos muestran un valor elevado para la heredabilidad (h^2 = 0,70 a 0,80), lo que indica que existe una gran influencia de la herencia en ese rasgo.

En los estudios de gemelos es necesario hacer una serie de asunciones para simplificar el cálculo de la heredabilidad. La primera es que los gemelos monocigóticos y los dicigóticos del mismo sexo y criados juntos sólo difieren en que comparten todos (monocigóticos) o la mitad (dicigóticos) de sus genes, y se da por supuesto que sus experiencias y exposiciones ambientales son idénticas. Cuando analizamos la heredabilidad de la estatura o del índice de masa corporal, es probable que esa premisa no se aleje demasiado de la realidad, pero resulta mucho más difícil justificarla cuando se estima la heredabilidad de medidas cuantitativas más complicadas, como los resultados de las pruebas de personalidad o el cociente intelectual. Otro aspecto a tener en cuenta es que no siempre se puede extrapolar la heredabilidad estimada en gemelos a la población general, a diferentes grupos étnicos o, incluso, al mismo grupo, si las condiciones socioeconómicas cambian a lo largo del tiempo.

Limitaciones de los estudios de agregación familiar, concordancia para una enfermedad y heredabilidad

Los estudios de agregación familiar, el análisis de la concordancia en gemelos y las estimaciones de heredabilidad no especifican qué loci o alelos están implicados, cuántos alelos hay o cómo un determinado genotipo y un conjunto de influencias ambientales interactúan para ocasionar una enfermedad o para determinar el valor de un parámetro fisiológico en concreto. En la mayoría de los casos, todo lo que podemos demostrar es que existe una contribución génica y poco más.

Históricamente, los genetistas han carecido de las herramientas necesarias para estudiar familias y poblaciones para identificar directamente los factores implicados en la mayor parte de las enfermedades multifactoriales. En su defecto, han intentado comprender los mecanismos subyacentes en la herencia de las enfermedades complejas creando modelos teóricos. En esos modelos, los genetistas especificaban un conjunto de alelos en varios loci desconocidos, cierto número de factores ambientales y la naturaleza de la interacción entre esos factores, y luego los sometían a prueba para verificar hasta qué punto podían predecir la pauta de herencia de una enfermedad observada en familias concretas. Una buena concordancia entre la predicción teórica y la observación sugería que el modelo teórico era una buena aproximación del verdadero mecanismo subyacente a la enfermedad. Desgraciadamente, muchos modelos diferentes pueden cuadrar con un modelo de herencia en una primera aproximación, lo que dificultaba determinar si algún modelo, o ninguno de ellos, se

acercaba más al mecanismo subyacente correcto. Ahora, el Proyecto Genoma Humano ha proporcionado poderosos instrumentos de análisis genéticos, que posibilitan el análisis directo de familias y poblaciones para identificar los genes y los alelos específicos que contribuyen a la susceptibilidad a la enfermedad. Los estudios empíricos diseñados para identificar el modo en que alelos concretos en loci específicos interactúan con factores ambientales relevantes para alterar la predisposición a enfermedades complejas son un objetivo central de la **epidemiología genética** (discutida con más detalle en el cap. 10). Ese campo se está desarrollando con rapidez, y está claro que la base genética de muchas de las enfermedades más complejas de los seres humanos se elucidará en los próximos años.

GENÉTICA Y MODIFICADORES AMBIENTALES EN LAS ENFERMEDADES MONOGÉNICAS

Como se discute en el capítulo 7, las diferencias en el genotipo de una persona pueden explicar las variaciones en el fenotipo de muchos trastornos monogenéticos. Por ejemplo, en la **fibrosis quística** (FQ) la presencia o ausencia en un paciente de una insuficiencia pancreática que requiera sustitución enzimática puede explicarse en gran medida según los alelos que estén mutados en el gen *CFTR*. Sin embargo, la correlación puede no ser perfecta para otros alelos, loci y fenotipos. Utilizando una vez más la fibrosis quística como ejemplo, la variación del grado de enfermedad pulmonar permanece inexplicada incluso después de la corrección para la heterogeneidad alélica. Se ha propuesto que los genotipos situados en otros loci genéticos podrían actuar como modificadores genéticos, es decir, genes con alelos que ejercen un efecto sobre la severidad de la enfermedad pulmonar encontrada en pacientes con fibrosis quística. Por ejemplo, la reducción en el FEV_1 (volumen espiratorio forzado en el primer segundo) es una medida de uso corriente para la determinación del deterioro de la función pulmonar en pacientes con fibrosis quística. El FEV_1, calculado como el porcentaje del valor esperado para los pacientes con fibrosis quística (el porcentaje de FEV_1 específico para los pacientes con fibrosis quística) puede ser considerado un rasgo cuantitativo, que se compara en gemelos monocigóticos y dicigóticos para obtener la estimación de la heredabilidad de la severidad de la enfermedad pulmonar en pacientes con fibrosis quística, con independencia de su genotipo *CFTR* (dado que los gemelos tienen las mismas mutaciones CF). Se ha verificado que la disminución en el porcentaje del FEV_1 específico para la fibrosis quística se correlaciona mejor en los estudios de gemelos monocigóticos comparados con los dicigóticos, con una heredabilidad de 0,5, lo que sugiere que genes modificadores desempeñan un papel en el resultado de esta medida de enfermedad pulmonar. Por otro lado, como la heredabilidad no es 1, el análisis también demuestra que, probablemente, los factores ambientales son asimismo importantes al influir en la severidad de la enfermedad pulmonar de los pacientes con fibrosis quística con genotipos idénticos en el locus *CFTR*.

En la actualidad, los loci específicos que albergan los alelos responsables de la modificación de la severidad de la enfermedad pulmonar en la fibrosis quística no se conocen por completo. Dos de los candidatos son el MBL_2, un gen que codifica la proteína sérica denominada lectina fijadora de manosa, y el locus $TGFB_1$, que codifica la citoquina que trasforma el factor de crecimiento β (TGF_1 β). La lectina fijadora de manosa es una proteína plasmática del sistema inmune innato que se une a los carbohidratos en la superficie de muchos organismos patógenos y que ayuda a destruirlos por medio de la fagocitosis y activación del complemento. En las poblaciones europeas existen varios alelos comunes en el locus MBL_2 que ocasionan una reducción plasmática de la lectina. Un nivel bajo de lectina fijadora de manosa se asocia a una evolución peor, lo que puede deberse a la dificultad para controlar las infecciones e inflamaciones del tracto respiratorio inferior. Los alelos de $TGFB_1$ que ocasionan una producción más elevada de TGFβ también se asocian a una evolución peor, quizá porque el TGFβ promueve la formación de cicatrices y fibrosis en el pulmón después de una inflamación.

Características de la herencia en las enfermedades complejas

- Los genes contribuyen a las enfermedades de herencia compleja, pero éstas no son trastornos monogenéticos y no evidencian una pauta de herencia mendeliana simple.
- Las enfermedades de herencia compleja presentan a menudo agregación familiar porque los parientes de un individuo afectado tienen más probabilidad de tener los alelos que predisponen a la enfermedad en común con la persona afectada que los individuos no emparentados.
- Las parejas de parientes que comparten genotipos que predisponen a la enfermedad en loci relevantes pueden ser discordantes para el fenotipo (evidencian falta de penetrancia), debido al papel crucial de los factores no genéticos en la causalidad de la enfermedad. Los ejemplos más extremos de falta de penetrancia, a pesar de poseer genotipos idénticos, son los gemelos monocigóticos discordantes.
- La enfermedad es más frecuente en los parientes cercanos del probando y menos frecuente en los parientes más lejanos, que comparten con él un menor número de los alelos que predisponen a la enfermedad. Se espera que exista más concordancia para la enfermedad en los gemelos monocigóticos que en los dicigóticos.

EJEMPLOS DE RASGOS MULTIFACTORIALES CON FACTORES GENÉTICOS Y AMBIENTALES CONOCIDOS

Retinitis pigmentaria digénica

El ejemplo más sencillo de un rasgo multigénico (p. ej., el determinado por el efecto aditivo de los genotipos en múltiples loci) ha sido encontrado en unas pocas familias de pacientes con una forma de degeneración retiniana denominada **reti-**

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

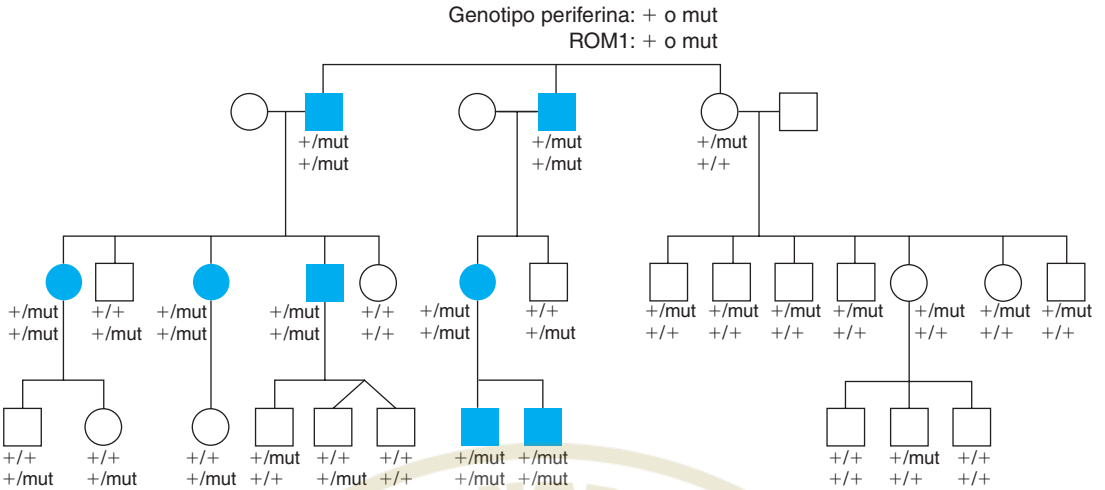


Figura 8-4 ■ Genealogía de una familia con retinitis pigmentosa debida a una herencia digénica. Los símbolos rellenos son los individuos afectados. Debajo de cada símbolo se escribe el genotipo de cada individuo para el locus de la periferina *(primera línea)* y el locus *ROM1 (segunda línea)*. El alelo normal es + y el alelo mutante es mut. (De Kajiwara K, Berson EL, Dryja TP: Digenic retinitis pigmentosa due to mutations at the unlinked peripherin/RDS and ROM1 loci. Science 264:1604-1608, 1994.)

nitis pigmentosa (fig. 8-4). En esas familias están presentes dos mutaciones raras en dos genes diferentes no relacionados, que codifican proteínas de los fotorreceptores. Los pacientes heterocigotos para una determinada mutación de cambio de sentido en un gen que codifica la proteína periferina de la membrana fotorreceptora, o para un alelo nulo en el otro gen, que codifica otra proteína relacionada de la membrana fotorreceptora, denominada Rom1, *no* desarrollan la enfermedad. No obstante, los pacientes heterocigotos para *ambas* mutaciones *sí* la desarrollan. Por tanto, la enfermedad está causada por la forma más sencilla de herencia multigénica, la debida al efecto de alelos mutantes en dos loci sin que ningún factor ambiental conocido ejerza influencia sobre la presencia de la enfermedad o su severidad. Esas dos proteínas fotorreceptoras están asociadas de forma no covalente en las pilas de discos membranosos encontradas en los fotorreceptores de la retina. Así, en los pacientes con retinitis pigmentosa digénica el efecto deletéreo de cada mutación por separado es insuficiente para causar la enfermedad, pero su presencia conjunta es suficiente para traspasar el umbral de daño celular, muerte del fotorreceptor y pérdida de visión.

Trombosis venosa

Otro ejemplo de interacción entre dos genes que predisponen a una enfermedad se encuentra en el grupo de trastornos denominados estados de hipercoagulabilidad, en los que se forman coágulos arteriales o venosos de forma inapropiada y causan complicaciones que ponen en riesgo la vida **(Caso 41)**. Sin embargo, en el caso de la hipercoagulabilidad entra en juego un tercer factor, una influencia ambiental que aumenta todavía más el riesgo de enfermedad en presencia de los factores genéticos predisponentes. Uno de esos trastornos es la **trombosis venosa cerebral idiopática**, en la que se forman coágulos en el sistema venoso del cerebro. Eso ocasiona una oclusión catastrófica de las venas cerebrales, sin que concurran factores desencadenantes como una infección o un tumor. Afecta a adultos jóvenes y, pese a ser bastante rara (<1/100.000 en la población), presenta una elevada tasa de mortalidad (entre el 5 y el 30%). Se conoce que tres factores relativamente comunes (dos genéticos y uno ambiental) que conducen a un funcionamiento anormal del sistema de coagulación también aumentan por separado el riesgo de trombosis venosa cerebral: una mutación frecuente de cambio de sentido en el factor de coagulación V; otra variante común en la región no traducida 3' del gen del factor de coagulación protrombina, y el uso de anticonceptivos orales (fig. 8-5).

Un alelo mutante del factor V (el **factor V Leiden, FVL**) presenta una sustitución de la arginina por la glutamina en la posición 506 (Arg506Gly) y tiene una frecuencia alélica de alrededor del 2,5% en la población blanca, pero es rara en otros grupos poblacionales. Esa alteración afecta a un sitio de escisión utilizado para degradar el factor V, lo que aumenta la estabilidad de la proteína y alarga la duración de su efecto procoagulante. Los portadores heterocigotos de FVL constituyen aproximadamente el 5% de la población blanca y tienen un riesgo de trombosis venosa cerebral que, si bien todavía se considera bajo, es siete veces superior a la población general, mientras que en los homocigotos ese riesgo es 80 veces superior. El segundo factor de riesgo es la mutación del gen de la **protrombina** que cambia una G por una A en la posición 20210 en la región 3' no traducida del gen (protrombina g.20210G>A). Aproximadamente el 2,4% de los blancos son heterocigotos para esa mutación, que es rara en otros grupos étnicos. Ese cambio aumenta el nivel del mRNA de la protrombina lo que ocasiona una elevación de la traducción y de los niveles de la proteína. Los heterocigotos para el alelo 20210G>A protrombina incrementan entre tres y seis veces el riesgo de trombosis venosa cerebral. Por último, el uso de anticonceptivos orales que contengan estrógenos sintéticos aumenta el riesgo de trombosis entre 14 y 22 veces, con independencia del genotipo existente en el factor V y en los loci de la protrombina, probablemente al incrementar los niveles de muchos factores de coagulación en la sangre. Utilizar anticonceptivos orales siendo he-

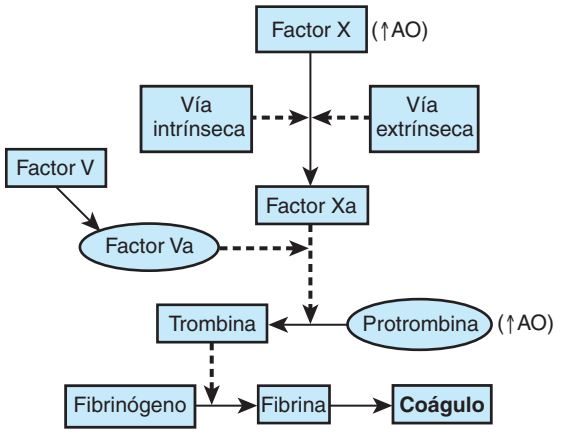


Figura 8-5 ■ La cascada de la coagulación relevante para las mutaciones del factor V de Leiden y la protrombina. Cuando el factor X es activado, tanto por la vía intrínseca como por la extrínseca, el factor V induce la producción, a partir de la protrombina, de trombina, una proteína coagulante que a su vez escinde el fibrinógeno para originar la fibrina necesaria para la formación del coágulo. Los anticonceptivos orales (AO) aumentan los valores de protrombina, factor X y otros factores de la coagulación en la sangre. El estado de hipercoagulabilidad puede explicarse por la interacción sinérgica de factores genéticos y ambientales que aumentan los valores del factor V, la protrombina, el factor X y otros para inducir la coagulación. Las formas activadas de las proteínas de la coagulación se indican con la letra *a*. Las flechas continuas representan las vías; las discontinuas representan los estimuladores.

terocigoto para el FVL ocasiona sólo un modesto aumento del riesgo comparado con el de cada factor por separado, pero cuando una persona heterocigota para la protrombina 20210G>A toma esos anticonceptivos su riesgo relativo de trombosis venosa cerebral se incrementa entre un 30 y un 150%. Por tanto, esos tres factores, dos genéticos y uno ambiental, aumentan cada uno por separado el riesgo de padecer un estado de hipercoagulabilidad anormal; tener dos o tres de esos factores al mismo tiempo aumenta todavía más el riesgo de sufrir una rara y devastadora enfermedad del sistema vascular cerebral.

Estos alelos del factor V y de la protrombina 20210G>A, así como un alelo de la metileno tetrahidrofolato reductasa sensible al calor (v. más adelante) también han sido implicados como factores de riesgo que predisponen gravemente a la **trombosis arterial placentaria**. Ser portador de una de estas mutaciones eleva el riesgo de esta complicación obstétrica, rara pero grave, una media de 5 veces en relación a la población general. La disfunción placentaria resultante se asocia con preeclampsia grave, separación prematura de la placenta de la pared uterina, retraso del crecimiento intrauterino y muerte prenatal.

Existe un gran interés en el papel desempeñado por alelos FVL y protrombina 20210G>A en la **trombosis venosa profunda** (TVP) de las extremidades inferiores, una enfermedad bastante más frecuente que la trombosis venosa cerebral idiopática y que la trombosis arterial placentaria. La trombosis venosa profunda de las extremidades inferiores ocurre en aproximadamente 1 de cada 1.000 individuos al año, con una mortalidad debida sobre todo a la embolia pulmonar de hasta el 10%, en función de la edad y de la presencia de otras patologías clínicas. Se sabe que muchos factores ambientales aumentan el riesgo de trombosis venosa profunda, como el trauma, la cirugía (sobre todo la ortopédica), las enfermedades malignas, los periodos prolongados de inmovilización, los anticonceptivos orales y la edad avanzada. El factor V de Leiden aumenta el riesgo relativo de un primer episodio de trombosis venosa profunda siete veces en heterocigotos y 80 veces en homocigotos. Los heterocigotos que usan anticonceptivos orales tienen un aumento del riesgo de 30 veces, en comparación con los controles. Los heterocigotos para la protrombina 20210G>A también presentan un aumento del riesgo relativo para esa patología de dos a tres veces. Las personas heterocigotas tanto para el factor V de Leiden como para la protrombina 202210G>A sufren un aumento del riesgo relativo 20 veces superior al de la población general. Es interesante que la heterocigocidad para el factor V de Leiden o para la protrombina 20210G>A, por separado, apenas tiene efecto sobre el riesgo de recurrencia de la trombosis venosa profunda después de un primer episodio, pero juntas actúan de forma sinérgica y aumentan el riesgo de recurrencia de dos a tres veces.

La interacción de esos factores genéticos con el uso de anticonceptivos orales ha originado la propuesta de que los médicos realicen un cribado en todas las mujeres para las mutaciones predisponentes del factor V y de la protrombina antes de prescribirles píldoras anticonceptivas. No obstante, si bien los portadores de los alelos del factor V de Leiden y de la protrombina 20210G>A tienen un riesgo mayor de eventos trombóticos que los no portadores, y el riesgo se incrementa todavía más con el uso de anticonceptivos, estos alelos son frecuentes en la población, al igual que el uso de anticonceptivos, mientras que la incidencia de fenómenos trombóticos es pequeña. Por tanto, sólo cabe la conclusión de que estos factores no causan enfermedad en todas las personas que usan anticonceptivos o que son heterocigotas para uno de esos alelos. En caso contrario, la trombosis sería mucho más frecuente de lo que de hecho es. Por ejemplo, casi 1 de cada 40 mujeres blancas es heterocigota para la protrombina 20210G>A y, sin embargo, menos de 1 de 1.000 heterocigotas sufre una trombosis cerebral venosa con el uso de anticonceptivos orales.

Los efectos del factor V de Leiden y de la protrombina 20210G>A nos proporcionan un claro ejemplo de la diferencia que existe entre aumentar la susceptibilidad a una enfermedad y causarla realmente, así como entre el riesgo relativo y el riesgo absoluto que confiere un genotipo en particular. *Un factor de riesgo puede aumentar el riesgo, pero no es un buen predictor en un individuo concreto sobre si éste desarrollará complicaciones* (v. cap. 17). En consecuencia, resulta muy controvertido que, por el mero hecho de que una mujer en edad reproductiva se esté planteando el uso de contraceptivos orales, eso justifique el gasto y las complicaciones potenciales debidas a posible discriminación laboral y por parte de las compañías aseguradoras (en las sociedades que carecen de protección contra la discriminación ge-

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

nética) de someterse a pruebas para el factor V de Leiden y la protrombina 20210G>A, a menos que concurra alguna señal adicional de advertencia, como una historia personal o familiar de trombosis venosa inexplicada o recurrente. Por tanto, las recomendaciones consensuadas para efectuar las pruebas para el factor V de Leiden y la protrombina 20210G>A (v. recuadro) *no* incluyen el cribado de todas las mujeres que estén a punto de empezar a tomar anticonceptivos orales en ausencia de una historia personal o familiar de trombosis.

Recomendaciones consensuadas para las pruebas para el factor V de Leiden y la protrombina 20210G>A

- Cualquier tipo de trombosis venosa en una persona con menos de 50 años.
- Trombosis venosa en localizaciones inhabituales (p. ej., venas hepáticas, mesentéricas o cerebrales).
- Trombosis venosa recurrente.
- Trombosis venosa e importante historia familiar de enfermedad trombótica.
- Trombosis venosa en una mujer embarazada o una mujer que toma anticonceptivos orales.
- Parientes de individuos menores de 50 años con trombosis venosa.
- Infarto de miocardio en una mujer fumadora menor de 50 años.

Enfermedad de Hirschsprung

En la patogenia de una anomalía del desarrollo del sistema nervioso parasimpático del intestino conocida como **enfermedad de Hirschsprung** (HSCR) se han descrito una serie de factores genéticos que interactúan de una forma más compleja (Caso 20). En la enfermedad de Hirschsprung se produce una ausencia completa de algunas o todas las células ganglionares intrínsecas de los plexos submucosos y mientéricos del colon. Un colon aganglionar no tiene peristaltismo, lo que acarrea un estreñimiento grave, síntomas de obstrucción intestinal y una dilatación general del colon (megacolon) proximal al segmento aganglionar. El trastorno afecta a uno de cada 5.000 recién nacidos. La forma más corriente es un defecto aislado que compromete a un único segmento de pequeño tamaño, pero también puede afectar segmentos colónicos largos y continuos, o presentarse como un elemento de un grupo más amplio de anomalías congénitas, que incluyen la sordera y anomalías en la pigmentación de los ojos y el pelo (síndrome de **Waardenburg-Shah**).

La pauta de herencia de la enfermedad de Hirschsprung tiene muchas de las características de un trastorno de genética compleja. La razón del riesgo relativo para hermanos, λ_s, es muy alta (alrededor de 200), pero los gemelos monocigóticos no muestran una concordancia perfecta. La enfermedad de Hirschsprung puede presentarse a lo largo de múltiples generaciones o puede afectar a varios hijos en una familia, o ambas cosas, lo que sugiere un trastorno autosómico dominante o recesivo, respectivamente, pero los riesgos de recurrencia no son exactamente del 50% ni del 25%, como sería de esperar si se tratara de un rasgo autosómico dominante o recesivo para la enfermedad. Por último, los varones presentan el doble de riesgo de desarrollar la enfermedad de Hirschsprung que las mujeres de la misma familia.

Mutaciones en muchos genes diferentes pueden causar la enfermedad. En algunas familias, la afectación de segmentos colónicos largos presenta una herencia mendeliana. En ese caso, los defectos congénitos suelen deberse a mutaciones en el gen *RET* situada en 10q11.2, que codifica RET, un receptor de la tirosincinasa. Una pequeña proporción de familias con herencia mendeliana de la enfermedad de Hirschsprung tiene mutaciones en el gen que codifica uno de los ligandos que se enlaza a RET, como el factor neurotrófico derivado de líneas celulares gliales (GDNF). Se han descrito otros individuos con mutaciones en uno u otro de este par de genes: el gen *EDNRB* en 13q22, que codifica el receptor de endotelina B acoplado a la proteína G, y el gen *EDN3*, que codifica su ligando la endotelina 3, en 20q13. El receptor de endotelina B y RET pueden señalizar de forma independiente por caminos paralelos, y también interactuar para promocionar el desarrollo de las colonias de células ganglionares.

Aunque varias mutaciones distintas en los exones codificadores de *RET* pueden causar la enfermedad de Hirschsprung en muchos individuos de una familia, la penetrancia de esos alelos *RET* está lejos de ser completa. En algunas familias, la penetrancia requiere que un individuo tenga al mismo tiempo ambas mutaciones, la *RET* y la *GDNF*. La explicación más probable de esas observaciones es que algunos alelos mutantes del *RET* conservan suficiente función residual para evitar el desarrollo de la enfermedad, a menos que concurra otra disfunción de otro componente de las vías de señalización relevantes.

La naturaleza multifactorial de la enfermedad de Hirschsprung se vio todavía con más claridad cuando se analizó la base genética de su forma más corriente, la que sólo afecta a un corto segmento del colon, en familias que no mostraban una pauta evidente de herencia mendeliana para ese trastorno. Cuando se estudió en 67 parejas de hermanos concordantes para la enfermedad de Hirschsprung los loci y los conjuntos de alelos en esos loci que cada hermano tenía en común con un hermano o hermana afectados, se encontró que compartían de modo significativo los alelos de tres loci: la región 10q11.2, donde está *RET*, y otras dos regiones, en 3p21 y 19q12, aunque en la actualidad se desconocen los genes concretos responsables en esas dos regiones (figura 8-6). Se verificó que la mayoría de las parejas de hermanos concordantes (55 de 67) compartían alelos en los tres loci. En concreto, las 55 parejas tenían una variante común del DNA en el primer intrón del gen *RET*, que reduce la función de un elemento regulador. Esa variante es corriente en determinadas poblaciones y tiene una frecuencia aproximada del 25% en las personas blancas y del 40% en las asiáticas. Dado que la mayor parte de los portadores de esa variante no presentan la enfermedad de Hirschsprung, la variante debe tener una penetrancia muy baja e interactuar con otros loci genéticos para causar la enfermedad. Se encontró

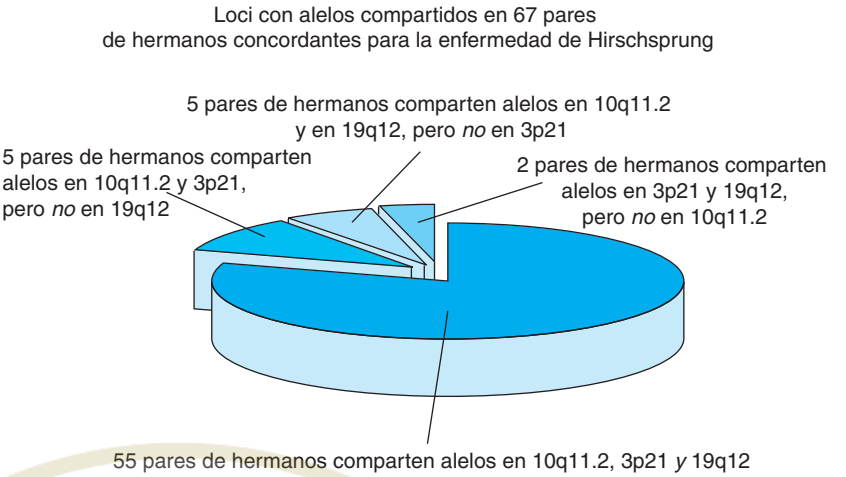


Figura 8-6 ■ Representación de los alelos que comparten 67 pares de hermanos concordantes para la enfermedad de Hirschsprung, dividida según el número de loci en los que los hermanos comparten alelos. Los tres loci se sitúan en 10q11.2 (*RET*), 3p21 y 19q12. (Datos aportados por A. Chakravarti, Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland.)

que una minoría de parejas de hermanos concordantes (12 de 67) sólo compartía alelos en dos de los tres loci, y que ninguna de las parejas de hermanos concordantes los compartía en un solo loci o en ninguno. Por tanto, la enfermedad de Hirschsprung es multifactorial y resulta del efecto aditivo de los alelos de susceptibilidad en los loci *RET*, *EDNRB* y otros. La identificación de una variación frecuente y de baja penetrancia del DNA en un intensificador no codificador en un intrón de RET ilustra que las variantes genéticas que modifican la expresión de un rasgo multifactorial pueden ser sutiles en el modo como ejercen su efecto sobre la expresión génica y, por tanto, en la penetrancia y expresión de la enfermedad. Resulta asimismo aleccionador verificar que los mecanismos genéticos subyacentes para esta malformación congénita relativamente bien definida han resultado ser tan sorprendentemente complejos, aunque es probable que sean bastante más sencillos que los mecanismos implicados en enfermedades más comunes de herencia compleja, como la diabetes.

Diabetes mellitus tipo 1

Existen dos formas principales de diabetes mellitus: el **tipo 1** (**insulinodependiente, DMID**) **(Caso 23)** y **tipo 2** (**no insulinodependiente, DMNID**) **(Caso 30)**. El tipo 1 representa alrededor del 10% de los casos y el tipo 2 el 88%. Se diferencian en la edad típica de inicio, en la concordancia en gemelos monocigóticos y en la asociación con alelos concretos del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH; v. cap. 9). Se observa agregación familiar en ambos tipos, pero en una misma familia suele estar presente únicamente el tipo 1 o el 2.

La diabetes tipo 1 tiene una incidencia en la población blanca de alrededor de 1 en 500 (0,2%), y es menor en poblaciones africanas y asiáticas. Acostumbra manifestarse en la infancia o la adolescencia. Se produce por una destrucción autoinmune de las células β del páncreas, que normalmente producen insulina. La mayoría de los niños que tendrán diabetes tipo 1 desarrollan en la infancia múltiples autoanticuerpos contra varias proteínas endógenas además de la insulina, mucho tiempo antes de presentar la enfermedad.

Asociación del CMH en la diabetes tipo 1

Existen sólidas evidencia de la implicación de factores genéticos en la diabetes tipo 1, pues la concordancia en los gemelos monocigóticos es aproximadamente del 40%, muy superior a la de los gemelos dicigóticos, del 5%. El riesgo de esa enfermedad en los hermanos de un probando afectado es alrededor del 7%, lo que resulta en una estimación de λ_r = 7%/0,2% = ~35. Se sabe hace mucho tiempo que el locus del CMH (v. cap. 9) es un factor genético importante en la diabetes tipo 1, como indica el hallazgo de que aproximadamente el 95% de los pacientes con diabetes tipo 1 (en comparación con la mitad de la población) son heterocigotos para los alelos *HLA-DR3* o *HLA-DR4* en el locus clase II del HLA en el CMH.

Los primeros estudios que mostraron una asociación entre el *HLA-DR3* y el *HLA-DR4* y la diabetes mellitus tipo 1 se basaron en el método estándar utilizado en esa época para diferenciar los distintos alelos, que consistía en las reacciones inmunológicas que ocurrían en un tubo de ensayo. Ese método ha quedado superado por la determinación directa de la secuencia del DNA correspondiente a los distintos alelos. La secuenciación del CMH en un gran número de individuos ha revelado que los «alelos» *DR3* y *DR4* no constituyen en absoluto alelos únicos, sino que ambos pueden subdividirse en más de una docena de alelos situados en un locus que hoy se denomina *DRB1* y se define por su secuencia de DNA. Además, también se ha verificado que la asociación entre determinados alelos de *DRB1* y la diabetes tipo 1 se debía en parte a los alelos de otro locus clase II, el *DQB1*, situado a una distancia de unos 80 kb del *DRB1*. Esos alelos forman un haplotipo común el uno con el otro (debido a un desequilibrio de ligamiento; v. cap. 10). El *DQB1* codifica la cadena β, una de las que constituyen un dímero para la formación de la proteína clase II DQ. Al parecer, la presencia del ácido aspártico (Asp) en la posición 57 de la cadena DQβ (v. fig. 9-7) tiene una asociación im-

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

portante con la *resistencia* a la diabetes tipo 1, mientras que otros aminoácidos situados en esa posición (alanina, valina o serina) confieren susceptibilidad a la misma. Aproximadamente el 90% de los pacientes con diabetes tipo 1 son homocigotos para los alelos *DQB1* que no codifican Asp en la posición 57. Dado que la molécula DQ y en especial en la posición 57 de la cadena β, tiene una importancia crítica para el enlace del antígeno y su presentación a la célula T para que responda, es probable que las diferencias en el enlace del antígeno, determinadas por el aminoácido que esté situado en la posición 57 de la cadena β de DQ, contribuya de forma directa a la respuesta autoinmune que destruye las células productoras de insulina del páncreas. Sin embargo, otros loci y alelos del CMH también son importantes, como se puede deducir al comprobar que algunos pacientes con diabetes tipo 1 poseen un ácido aspártico en esta posición de la cadena β de DQ.

Tabla 8-5

Riesgo empírico para el consejo genético en la diabetes de tipo 1

Parentesco con el individuo afectado	Riesgo de desarrollo de diabetes tipo 1
Gemelos monocigotos	40%
Hermanos	7%
Hermanos sin haplotipos DR en común	1%
Hermanos con 1 haplotipo DR en común	5%
Hermanos con 2 haplotipos DR en común	17% (20-25% si el haplotipo compartido es el *DR3/DR4*)
Hijos	4%
Hijos de madre afectada	3%
Hijos de padre afectado	5%

Otros genes distintos a los loci clase II del CMH en la diabetes tipo 1

El haplotipo CMH, por sí solo, es responsable únicamente de una parte de la contribución genética al riesgo de diabetes tipo 1 en los hermanos de un probando. Los estudios de familias con diabetes tipo 1 (tabla 8-5) sugieren que, incluso cuando los hermanos comparten los mismos haplotipos clase II del CMH, el riesgo de padecer la enfermedad es de aproximadamente el 17%, muy por debajo de la tasa de concordancia en gemelos monocigóticos, que es cercana al 40%. Por tanto, han de existir otros genes, en algún otro sitio del genoma, que predisponen también a desarrollar diabetes tipo 1, si aceptamos que los gemelos monocigóticos y los hermanos tienen exposiciones ambientales similares. Además del CMH, se han propuesto más de una docena de loci que también aumentarían la susceptibilidad a la diabetes tipo 1, pero sólo existen pruebas sustanciales de tres. Entre ellos está un polimorfismo de repetición en tándem en el promotor del propio gen de la insulina, y polimorfismos de un único nucleótido en el gen regulador de la inmunidad *CTLA4* y en el gen *PTPN22*, que codifica una proteína fosfatasa (v. cap. 9). La identificación de otros genes de susceptibilidad para la diabetes tipo 1, tanto dentro como fuera del CMH, continúa siendo objeto de una intensa investigación. En la actualidad, la naturaleza de los factores de riesgo no genéticos en la diabetes tipo 1 se desconoce en su mayor parte.

No obstante, los factores genéticos por sí solos no causan la diabetes tipo 1, puesto que la concordancia en gemelos monocigóticos es de sólo el 40% aproximadamente, y no del 100%. Hasta que se obtenga un cuadro más completo de los factores genéticos y no genéticos implicados en el desarrollo de la diabetes tipo 1, la determinación del riesgo utilizada en el asesoramiento genético debe seguir siendo empírico (v. tabla 8-5).

Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer (EA) **(Caso 3)** es una afección neurodegenerativa fatal que afecta al 1-2% de la población de los Estados Unidos. Es la causa más común de demencia en las personas mayores y es la responsable de más de la mitad de todos los casos de demencia. Al igual que en otras demencias, los pacientes experimentan una pérdida de memoria crónica y progresiva, así como de otras funciones intelectuales, que se asocia a la muerte de las neuronas corticales. Los factores de riesgo más significativos para la enfermedad de Alzheimer son la edad, el género y la historia familiar. Una vez alcanzados los 65 años, el riesgo de demencia, y de la enfermedad de Alzheimer en particular, se incrementa de forma sustancial con la edad y el sexo femenino (tabla 8-6).

El diagnóstico definitivo de la enfermedad de Alzheimer sólo puede efectuarse *post mortem*, basándose en el hallazgo neuropatológico de las características agregaciones de proteínas (placas β-amiloides y ovillos neurofibrilares; v. cap. 12). El principal componente de esas placas es un pequeño péptido (de entre 39 y 42 aminoácidos), el Aβ, derivado de la escisión de una proteína neuronal normal, la precursora de la proteína amiloide. La estructura secundaria del Aβ confiere a las placas las características de tinción de las proteínas amiloides.

Existen tres raras formas autosómicas dominantes de la enfermedad (v. tabla 12-9), en las que la edad de inicio se sitúa entre la tercera y la quinta década, y una forma común de la enfermedad de Alzheimer con inicio después de los 60 años (inicio tardío). Esta forma no tiene una pauta clara de herencia mendeliana, pero presenta agregación familiar y una elevada razón de riesgo relativo (λ_r = 4-5), típica de los trastornos con herencia compleja. Los individuos con un pariente de primer grado con enfermedad de Alzheimer tienen aproximadamente un riesgo 3 a 4 veces mayor de desarrollar también esa patología. Los estudios de gemelos han producido resultados inconsistentes, pero sugieren una concordancia en gemelos monocigóticos del 50% y en gemelos dicigóticos del 18%.

El alelo ε4 de la apolipoproteína E

El primer factor genético que se asoció con la enfermedad de Alzheimer de inicio tardío fue el locus de la **apolipoproteína E** *(apoE)*. La apoE es una proteína componente de la partícula de la lipoproteína de baja densidad (LDL) y

Tabla 8-6

Riesgo acumulativo según la edad y el sexo para la enfermedad de Alzheimer y demencia

Intervalo de tiempo después de los 65 años	Riesgo de desarrollar enfermedad de Alzheimer (%)	Riesgo de desarrollar cualquier tipo de demencia (%)
65 a 80 años		
• Hombres	6,3	10,9
• Mujeres	12	19
65 a 100 años		
• Hombres	25	32,8
• Mujeres	28,1	45

Datos de Seshadri S, Wolf PA, Beiser A, et al: Lifetime risk of dementia and Alzheimer's disease. The impact of mortality on risk estimates in the Framingham Study. Neurology 49:1498-1504, 1997.

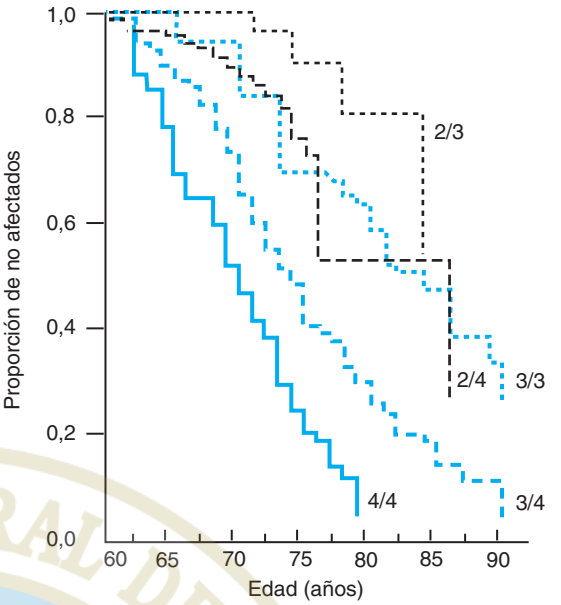


Figura 8-7 ■ Probabilidad de no resultar afectado por la enfermedad de Alzheimer en función de la edad para distintos genotipos *APOE*. En un extremo está el homocigoto ε4/ ε4, que tiene menos del 10% de probabilidad de permanecer libre de la enfermedad a la edad de 80 años, mientras que un heterocigoto ε2/ ε3 tiene más del 80% de probabilidad de no padecer la enfermedad a la edad de 80 años. (Modificada de Strittmatter WJ, Roses AD: Apolipoprotein E and Alzheimer's disease. Annu Rev Neurosci 19:53-77, 1996.)

está implicada en la eliminación de LDL al interactuar con receptores de alta afinidad en el hígado. La apoE también es un componente de las placas amiloides de la enfermedad de Alzheimer y se sabe que se enlaza con el péptido Aβ. El gen *APOE* se sitúa en el cromosoma 19 y posee tres alelos, ε2, ε3 y ε4, resultantes de la sustitución de la arginina por dos residuos diferentes de cisteína en la proteína (v. tabla 12-10).

Cuando se comparó el genotipo en el locus *APOE* de pacientes con la enfermedad de Alzheimer y de controles, se encontró que el genotipo con al menos un alelo ε4 era entre dos y tres veces más frecuente en los pacientes que en los controles (tabla 8-7), tanto en la población general de EE.UU. como de Japón, mientras que mostró una asociación mucho menor en la población hispana y afroamericana. Resulta todavía más llamativo que el riesgo para la enfermedad de Alzheimer parece incrementarse cuando los dos alelos *APOE* son ε4, a través de un efecto sobre la edad de inicio de la enfermedad: ésta es más baja en los pacientes con dos alelos ε4 que en los que sólo tienen uno. En un estudio de pacientes con la enfermedad de Alzheimer y controles no afectados (fig. 8-7), los pacientes homocigotos para ε4/ε4 tuvieron la edad de inicio de la enfermedad más temprana, seguidos de los heterocigotos ε4/ε3, y por último, de los demás genotipos, con una edad de inicio significativamente menos temprana.

En la población general, el alelo ε4 es un claro factor de predisposición que incrementa el riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer, al modificar la edad de inicio a la baja. La enfermedad de Alzheimer se manifiesta antes de que la mayoría de los pacientes mueran de otras patologías de la vejez. A pesar de este riesgo aumentado, otros factores genéticos y ambientales deben desempeñar un papel importante, puesto que muchos homocigotos ε4/ε4 viven hasta una edad muy avanzada sin evidenciar la enfermedad de Alzheimer, y entre el 50 y el 75% de todos los heterocigotos portadores de un alelo ε4 nunca la desarrollan. También existe una asociación entre la presencia del alelo ε4 y enfermedad neurodegenerativa tras sufrir lesiones cerebrales (como se observa en boxeadores profesionales), lo que indica que al menos un factor ambiental, el trauma cerebral, interactúa con el alelo ε4 en la patogenia de la enfermedad de Alzheimer. Por tanto, la variante ε4 de *APOE* representa un ejemplo primario de un alelo de predisposición: *predispone de forma importante a un rasgo complejo, pero no predestina a ningún individuo portador del alelo a desarrollar la enfermedad*. Otros genes y factores ambientales están claramente implicados, pero todavía no han sido identificados. La prueba para determinar la presencia del alelo ε4 en personas asintomáticas sigue siendo desaconsejable, ya que no todos los portadores de ese alelo, tanto homocigotos como heterocigotos, desarrollarán la enfermedad de Alzheimer, como tampoco

Tabla 8-7

Asociación del alelo apolipoproteína E ε4 con la enfermedad de Alzheimer (EA)*

Genotipo	Frecuencia			
	Estados Unidos		Japón	
	EA	*Controles*	*EA*	*Controles*
ε4/ε4; ε4/ε3; o ε4/ε2	0,64	0,31	0,47	0,17
ε3/ε3; ε2/ε3; o ε2/ε2	0,36	0,69	0,53	0,83

*Frecuencia de los genotipos con y sin el alelo ε4 en los pacientes con la enfermedad de Alzheimer (EA) y en los controles, en Estados Unidos y Japón.

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 8-8

Algunas malformaciones congénitas comunes de herencia multifactorial

Malformaciones	Incidencia poblacional (por 1.000)
Labio leporino con o sin paladar hendido	0,4-1,7
Paladar hendido	0,4
Luxación congénita de cadera	2*
Cardiopatías congénitas	4-8
Defectos del septo ventricular	1,7
Persistencia del ducto	0,5
Defectos del septo auricular	1,0
Estenosis aórtica	0,5
Defectos del tubo neural	2-10
Espina bífida y anencefalia	Variable
Estenosis pilórica	1**, 5*

*Por 1.000 hombres.
**Por 1.000 mujeres.
Nota: La incidencia poblacional es aproximada. Muchos de esos trastornos son heterogéneos y suelen ser multifactoriales, aunque no siempre.
Datos de Carter CO: Genetics of common single malformations. Br Med Bull 32:21-26, 1976; Nora JJ: Multifactorial inheritance hypothesis for the etiology of congenital heart diseases: the genetic environmental interaction. Circulation 38:604-617, 1968; y Lin AE, Garver KL: Genetic counseling for congenital heart defects. J Pediatr 113:1105-1109, 1988.

existe en la actualidad ninguna intervención que afecte a la probabilidad de desarrollarla (v. cap. 17).

Malformaciones congénitas multifactoriales

Varias malformaciones congénitas comunes que se presentan de forma aislada, y no como parte de un síndrome, tienden a recurrir en las familias. La agregación familiar y el riesgo elevado de recurrencia en los parientes de un individuo afectado son característicos de los rasgos complejos (tablas 8-8 a 8-10). Algunas de las malformaciones congénitas más importantes de herencia compleja son los **defectos del tubo neural**, el **labio leporino** con o sin paladar hendido y las **cardiopatías congénitas**.

Defectos del tubo neural

La anencefalia y la espina bífida son defectos del tubo neural (DTN) que suelen ocurrir en las mismas familias y se considera que tienen una patogénesis común (fig. 8-8 y tabla 8-9). En la anencefalia, el cerebro anterior, las meninges que lo recubren, la calota y la piel del cráneo están ausentes. Muchos niños con anencefalia nacen muertos, y los que nacen vivos sobreviven apenas algunas horas. Alrededor de dos terceras partes de los afectados son niñas. En la espina bífida existe un fallo en la fusión de los arcos vertebrales, generalmente en la región lumbar. Hay varios grados de severidad, desde la espina bífida oculta, en la que el defecto se limita al arco óseo, hasta la espina bífida abierta, en la que el defecto óseo se asocia también con meningocele (protusión de las meninges) o mielomeningocele (protusión de las meninges y de elementos neurales a través del defecto; v. fig. 8-8).

En su conjunto, los DTN son una de las primeras causas de nacidos muertos, de mortalidad en la primera infancia y de minusvalías en los niños que sobreviven. La incidencia de DTN al nacer varía de casi el 1% en Irlanda al 0,2% o menos en los Estados Unidos. La frecuencia también parece variar con factores sociales y la estación del año en que se ha producido el nacimiento, y oscila ampliamente en el tiempo (con un marcado descenso en los últimos años; v. discusión más adelante).

Una pequeña proporción de DTN tiene causas específicas conocidas, como las bridas amnióticas (conexiones fibrosas entre el amnios y el feto causadas por una ruptura temprana del amnios, lo que puede alterar determinadas estructuras durante el desarrollo embriológico), algunos defectos monogénicos de expresión pleiotrópica, algunos trastornos cromosómicos y ciertos teratógenos. Sin embargo, la mayoría de los DTN son defectos aislados de causa desconocida.

Tabla 8-9

Riesgo de recurrencia (%) de labio leporino con o sin paladar hendido y de malformaciones del tubo neural*

Parientes afectados	Labio leporino con o sin paladar hendido	Anencefalia y espina bífida
Ningún hermano		
Ningún progenitor	0,1	0,3
Un progenitor	3	4,5
Ambos progenitores	34	30
Un hermano		
Ningún progenitor	3	4
Un progenitor	11	12
Ambos progenitores	40	38
Dos hermanos		
Ningún progenitor	8	10
Un progenitor	19	20
Ambos progenitores	45	43
Un hermano y un pariente de segundo grado		
Ningún progenitor	6	7
Un progenitor	16	18
Ambos progenitores	43	42
Un hermano y un pariente de tercer grado		
Ningún progenitor	4	5,5
Un progenitor	14	16
Ambos progenitores	44	42

*Esos riesgos de recurrencia en las familias se calcularon antes de la introducción generalizada de la suplementación materna con ácido fólico durante la gestación (v. más adelante).
De Bonaiti-Pellié C, Smith C: Risk tables for genetic counselling in some common congenital malformations. J Med Genet 11:374-377, 1974.

Tabla 8-10

Riesgo empírico de labio leporino con o sin paladar hendido en parientes de probandos afectados

Población afectada	Incidencia de labio leporino con o sin paladar hendido (%)	λ_r
Población general	0,1	–
Parientes de primer grado	4,0	40
Parientes de segundo grado	0,7	7
Parientes de tercer grado	0,3	3

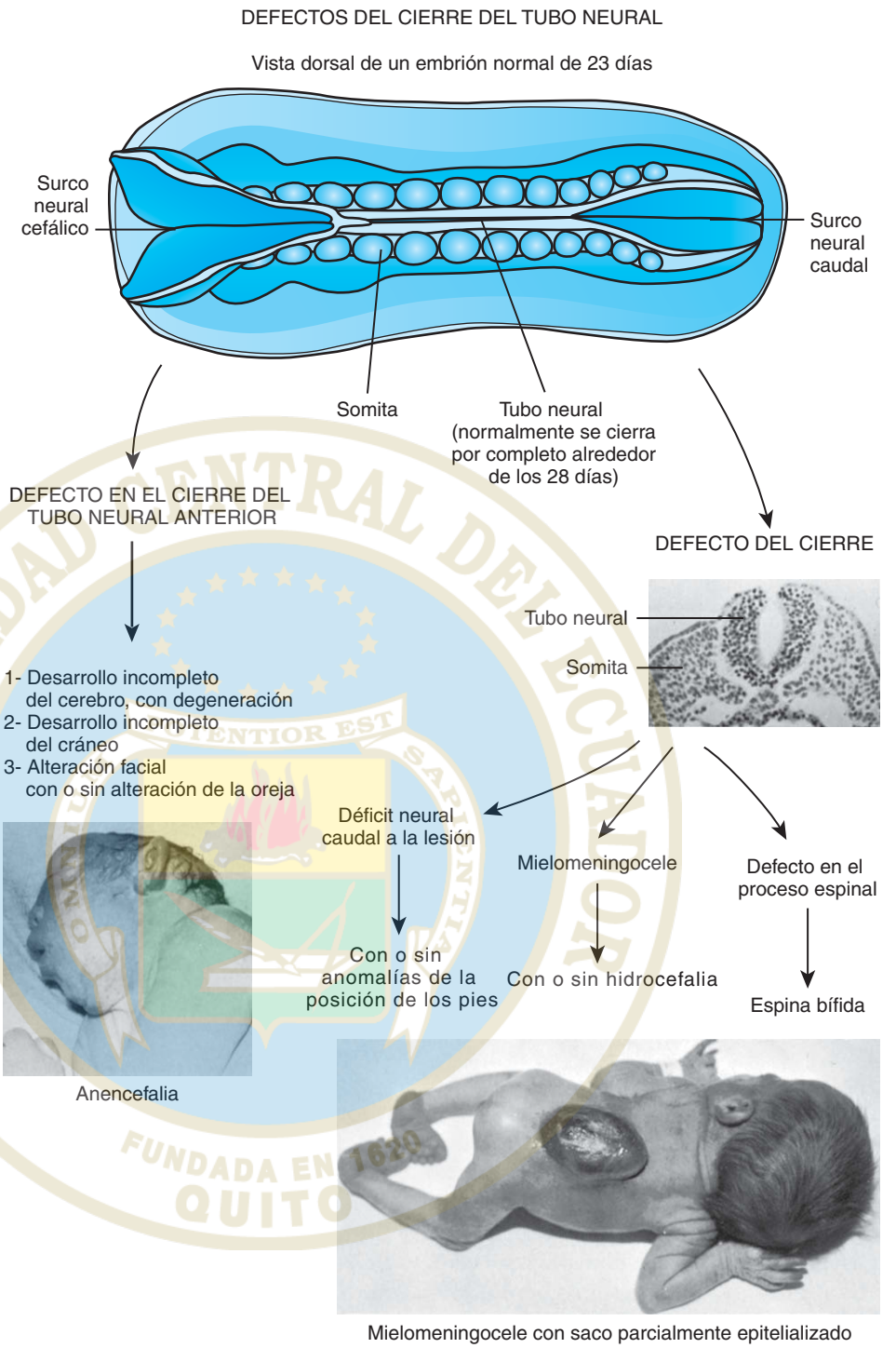


Figura 8-8 ■ Origen de los defectos del tubo neural, la anencefalia y la espina bífida. (De Jones KL: Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation, 4.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 1988.)

Deficiencia materna de ácido fólico y defectos del tubo neural. Durante mucho tiempo se creyó que los DTN seguían un modelo de herencia multifactorial determinado por múltiples factores genéticos y ambientales. Resultó asombroso descubrir que el factor aislado más importante implicado en la causalidad de los DTN es una deficiencia vitamínica. Se observó que el riesgo de DTN tenía una correlación inversa con los valores séricos de ácido fólico en la gestante, con un umbral de 200 µg/l, por debajo del cual el riesgo de DTN pasa a ser significativo. Además de los valores séricos bajos de ácido fólico, también se encontraron valores elevados de homocisteína en las madres de los niños con DTN, lo que sugiere que la anormalidad bioquímica se sitúa en el paso del reciclado del tetrahidrofolato a homocisteína metilato y de ésta a metionina (v. fig. 12-7). Las concentraciones de ácido fólico se ven muy

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

influidas por la ingesta dietética y pueden reducirse significativamente durante el embarazo, incluso con una ingesta típica de 230 µg/día. El impacto de la deficiencia de ácido fólico se ve potenciado por una variante genética de la enzima 5,10 metilenotetrahidrofolato reductasa (MTHFR), causada por una frecuente mutación de cambio de sentido, que da lugar a una enzima menos estable que la normal. La inestabilidad de esta enzima obstaculiza el reciclado del tetrahidrofolato e interfiere con la metilación de la homocisteína a metionina. El alelo mutante es tan corriente en muchas poblaciones que entre el 5 y el 15% de la población es homocigótica para esa mutación. En estudios de niños con DTN y sus madres se encontró que las madres de estos niños tenían el doble de probabilidad de ser homocigóticas para el alelo mutado que codifica la enzima inestable. Sin embargo, no todas las madres de niños con DTN y valores bajos de ácido fólico son homocigotas para el alelo mutante MTHFR, lo que indica que los valores bajos de ácido fólico pueden estar causados por otros factores genéticos desconocidos o únicamente por una simple deficiencia dietética. Todavía no se ha conseguido averiguar cómo contribuye este defecto enzimático a la aparición del DTN, ni si la malformación es un efecto directo de los valores elevados de homocisteína, de los valores bajos de metionina o de algún otro trastorno metabólico.

Prevención de los defectos del tubo neural. El descubrimiento de la deficiencia de ácido fólico en los DTN ha resultado en una notable iniciativa de salud pública para concienciar a las mujeres sobre la necesidad de suplementar la dieta con ácido fólico desde un mes antes de la concepción hasta dos meses después, cuando ya se ha formado el tubo neural. Se ha demostrado que la suplementación con 400-800 µg de ácido fólico al día en las mujeres que están planeando quedarse embarazadas reduce la incidencia de DTN más del 75%. Existe una viva discusión sobre si se debe enriquecer todos los alimentos con ácido fólico como medida de salud pública, para evitar el problema de las mujeres que no suplementan su dieta con ácido fólico durante la gestación.

Los padres de un niño con DTN tienen un riesgo potencial aumentado de recurrencia de la malformación en futuros embarazos (v. tabla 8-9). Ese riesgo es hoy más potencial que real, ya que puede ser sustancialmente modificado con la suplementación de ácido fólico en la dieta.

Los DTN también se encuentran entre las malformaciones para las que existe un diagnóstico prenatal. La anencefalia y la mayoría de los casos de espina bífida pueden ser identificados durante el embarazo por la detección de altas concentraciones de **alfafetoproteína** (AFP) y otras sustancias fetales en el líquido amniótico, así como por **ecografía** (v. capítulo 15 para discusión ulterior). Sin embargo, menos del 5% de los pacientes con DTN nacen de mujeres que ya han tenido un hijo afectado. Por esa razón, se está generalizando el cribado de los DTN en todas las mujeres embarazadas mediante la determinación de la AFP y de otras sustancias fetales en el suero materno. Por tanto, podemos prever que la combinación de la terapia preventiva con ácido fólico y el cribado materno de la AFP proporcionarán importantes beneficios para la salud pública, al reducir de manera drástica la incidencia de DTN.

Labio leporino y paladar hendido

El labio leporino con o sin el paladar hendido, LL(P), es una de las malformaciones congénitas más frecuentes, y afecta a 1,4 de cada 1.000 nacidos en todo el mundo. Existe una considerable variación en su frecuencia en los diferentes grupos étnicos: alrededor de 1,7 por 1.000 en los japoneses, 1,0 por 1.000 en los blancos y 0,4 por 1.000 en los afroamericanos. También se observan tasas relativamente altas en algunas poblaciones norteamericanas de ascendencia asiática, como por ejemplo en los indios del sudoeste de EE.UU. y en la costa oeste de Canadá. La tasa de concordancia es aproximadamente del 30% en gemelos monocigóticos y del 2% (la misma que el riesgo de hermanos no gemelos) en gemelos dicigóticos (v. tabla 8-4). El LL(P) suele ser etiológicamente distinto del paladar hendido aislado y se origina de un fallo de la fusión del proceso frontal con el proceso maxilar alrededor del 35.º día de gestación. Aproximadamente del 60 al 80% de los afectados por LL(P) son varones.

El LL(P) es una entidad heterogénea que comprende tanto el **LL(P) sindrómico**, en el cual el labio leporino es parte de un síndrome del que forman parte otras anomalías, como el **LL(P) no sindrómico**, que no se asocia con otros defectos congénitos. El LL(P) sindrómico puede heredarse como un trastorno monogénico mendeliano o estar causado por un trastorno cromosómico (en especial la trisomía 13 y 4p–) (v. cap. 6) o una exposición teratógena (embriopatía rubeólica, talidomida o anticonvulsivantes) (v. cap. 14). El LL(P) no sindrómico también puede heredarse como un trastorno monogénico, pero en general ocurre de forma esporádica en algunas familias y evidencia cierto grado de agregación familiar pero sin una herencia de clara pauta mendeliana en otras (v. tabla 8-9). Una de las predicciones de la herencia multifactorial es que el riesgo de recurrencia aumenta cuantos más parientes afectados tenga un individuo en la familia (v. tablas 8-9 y 8-10). Otra predicción de la herencia multifactorial es que el riesgo de LL(P) en los parientes de probandos gravemente afectados son mayores que el riesgo de los parientes de los probandos con afectación leve. En efecto, en las familias con un probando con un caso aislado de LL(P) existe un aumento del riesgo de recurrencia con el aumento de la gravedad del probando, de unilateral a bilateral y de sólo labio leporino a LL(P) (tabla 8-11). La explicación de todas esas observaciones es que cuanto más grave sea la enfermedad de un probando y más parientes afectados tenga éste, mayor será también la carga de alelos predisponentes para esa enfermedad en la familia.

El estudio de formas raras monogénicas de LL(P) sindrómico ha producido avances en la identificación de los genes responsables del LL(P) no sindrómico multifactorial. Entre esas formas se incluye el labio leporino ligado al X con anquiloglosia (freno de la lengua debido a un frenillo corto o anterior) y dos formas de labio leporino autosómico dominante, una que se asocia a la ausencia de algún diente y otra con infertilidad y anosmia (incapacidad de oler). Esas tres formas mendelianas de labio leporino sindrómico se derivan de mutaciones en dos genes de factores de trascripción, *TBX1* y *MSX1*, y en el gen *FGFR1*, que codifica una molécula de señalización celular. Sin embar-

Tabla 8-11

Riesgo de labio leporino con o sin paladar hendido en hermanos de probandos afectados con fisuras de gravedad creciente

Fenotipo del probando	Incidencia de labio leporino con o sin paladar hendido en los hermanos (%)
Labio leporino unilateral sin paladar hendido	4,0
Labio leporino unilateral con paladar hendido	4,9
Labio leporino bilateral sin paladar hendido	6,7
Labio leporino bilateral con paladar hendido	8,0

go, el hallazgo más llamativo es que se han encontrado varias mutaciones raras de esos tres genes en pacientes de distintos grupos étnicos que presentan LL(P) *no sindrómico*. La frecuencia de las mutaciones en pacientes con LL(P) es aproximadamente del 5% para *TBX1*, 2% para *MSX1* y 1% para *FGFR1*. En todos los casos, la investigación de otros miembros de la familia puede revelar individuos afectados con características más típicas de los síndromes asociados con las mutaciones en el gen en cuestión. Otro gen de factor de transcripción, *IRF6*, en el que las mutaciones ocasionan la forma sindrómica de LL(P) conocida como **síndrome de Van der Woude**, también está implicado en el labio leporino no sindrómico. El síndrome de Van der Woude presenta depresiones en el labio inferior en el 85% de los pacientes, pero el 15% pueden tener sólo labio leporino o hendidura palatina. Sin embargo, es muy probable que esos genes representen sólo una pequeña parte de toda la contribución genética a ese defecto congénito, y que la regla sea una marcada heterogeneidad de locus y alelos. Se desconoce hasta qué punto la mayoría de los pacientes con LL(P) presentan el defecto debido a tener raros alelos en otros loci únicos o debido a interacciones multifactoriales entre alelos más comunes y muchos loci. Por último, un factor de riesgo bien conocido para LL(P) es que la madre sea fumadora. El grado del riesgo asociado a ese factor ambiental puede tener asimismo una base genética, debido a una variación genética en la madre o el feto que modifique la metabolización de los contaminantes producidos al fumar tabaco.

La secuenciación de los genes implicados en LL(P) puede proporcionar información útil a las familias que buscan consejo genético, en especial cuando en la familia hay historia que sugiere alguna anormalidad que implique la lengua, los dientes, el sentido del olfato o infertilidad. Con todo, la utilidad de la detección de mutaciones se ve limitada por nuestro desconocimiento acerca de la penetrancia del espectro de alelos mutantes que pueden estar presentes en todos esos cuatro loci. En ausencia de información adicional específica sobre la implicación de un locus o una mutación en concreto, las cifras empíricas del riesgo (tablas 8-9 a 8-11) son las únicas directrices para el consejo genético.

Cardiopatías congénitas

Las cardiopatías congénitas son comunes, con una frecuencia entre 4 y 8 casos por 1.000 nacimientos. Forman un grupo heterogéneo, con defectos ocasionados en unos casos por mecanismos monogénicos o cromosómicos y en otros por exposición a teratógenos, como la infección por rubéola o la diabetes materna. En general, no se conoce la causa y se piensa que la mayoría de los casos tiene un origen multifactorial.

Existen muchos tipos de cardiopatías congénitas, con diferentes incidencias poblacionales y riesgos empíricos. Sin embargo, se sabe que cuando los defectos cardíacos recurren en una familia, los niños afectados no tienen necesariamente el mismo defecto anatómico, aunque las lesiones que recurren suelen poseer un mecanismo embrionario similar. Si utilizamos estos mecanismos como base para una clasificación, podemos distinguir cinco grupos principales de cardiopatías congénitas: lesiones que afectan al flujo, defectos de migración o de muerte celular, anomalías de la matriz extracelular y defectos del crecimiento dirigido. Se observa una pauta familiar sobre todo en el grupo de las lesiones que afectan al flujo y que constituye una gran categoría que corresponde a alrededor del 50% de las cardiopatías congénitas. Las lesiones que afectan al flujo incluyen el síndrome del corazón izquierdo hipoplásico, la coartación de la aorta, los defectos del septo auricular del tipo *secundum*, la estenosis de la válvula pulmonar, que es un tipo común de defecto del septo ventricular, y otras formas (fig. 8-9). Hasta el 25% de todos los pacientes con lesiones que afectan al flujo, sobre todo los que presentan tetralogía de Fallot, pueden tener una deleción en la región cromosómica 22q11, encontrada en el **síndrome velocardiofacial** (v. cap. 6).

¿Se heredan como un rasgo multifactorial las cardiopatías congénitas aisladas? Para las lesiones de flujo, las tasas de riesgo relativo en hermanos, λ_r, respaldan una agregación familiar (tabla 8-12). Hasta que no sepamos más, las cifras de esta tabla pueden utilizarse como estimaciones de los riesgos de recurrencia de lesiones que afectan al flujo en parientes de primer grado. Sin embargo, se produce un rápido descenso del riesgo (hasta niveles no mucho mayores que los de la población general) en los parientes de segundo y tercer grado de los pacientes índice con lesiones que afectan al flujo. De forma análoga, podemos asegurar a los parientes de pacientes con cardiopatías congénitas diferentes a los defectos que afectan al flujo que su riesgo no es superior al de la población general. Para mayor tranquilidad, hoy muchas cardiopatías congénitas pueden detectarse antes del nacimiento por medio de la ecografía (v. cap. 15).

Tabla 8-12

Incidencia poblacional y riesgo de recurrencia de varias lesiones que afectan al flujo

Defecto	Incidencia poblacional (%)	Frecuencia en hermanos (%)	$\lambda_{hermanos}$
Defecto del septo ventricular	0,17	4,3	25
Persistencia del conducto arterioso	0,083	3,2	38
Defecto del septo auricular	0,066	3,2	48
Estenosis aórtica	0,044	2,6	59

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

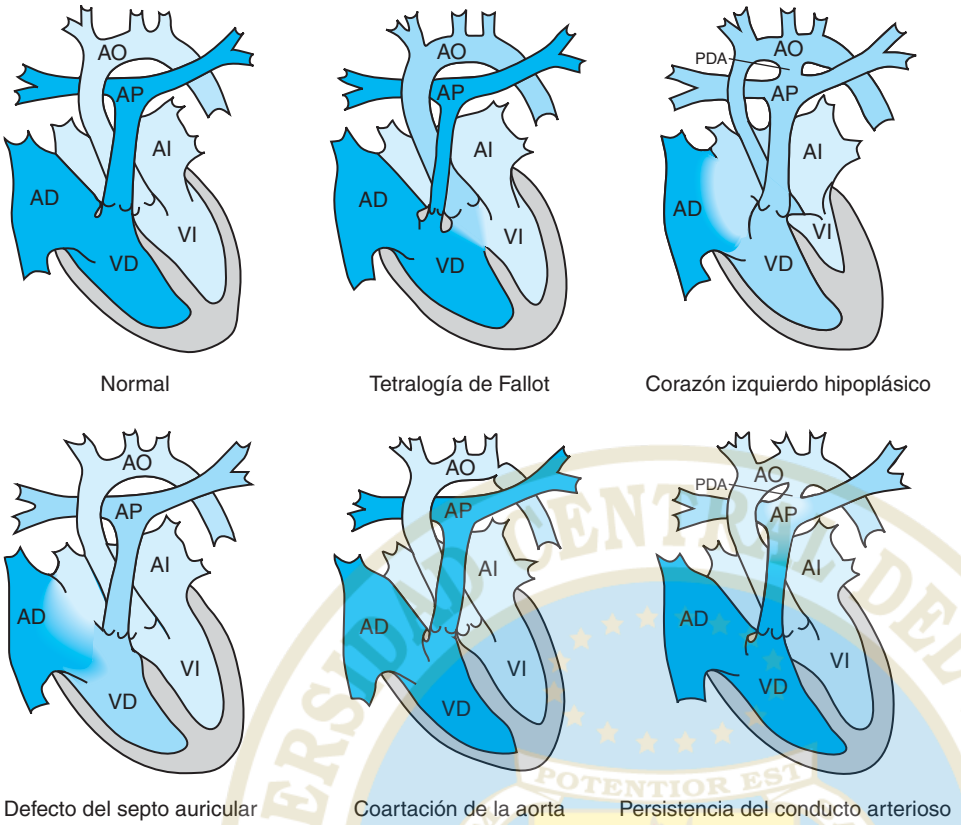


Figura 8-9 ■ Diagrama de varias lesiones que afectan al flujo encontradas en cardiopatías congénitas. AD, aurícula derecha; VD, ventrículo derecho; AI, aurícula izquierda; VI, ventrículo izquierdo; AP, arteria pulmonar; AO, aorta. La sangre del lado izquierdo se muestra en azul claro y la del lado derecho, en azul oscuro. La mezcla anormal de sangre oxigenada y no oxigenada se señala con azul intermedio.

Enfermedades mentales

Las enfermedades mentales se encuentran entre las enfermedades humanas más comunes y complejas, y afectan al 4% de la población en todo el mundo. Su coste anual en atención médica y servicios sociales sobrepasa los 150 mil millones de dólares sólo en EE.UU. Entre las enfermedades mentales más graves están la **esquizofrenia** y el **trastorno bipolar** (enfermedad maniacodepresiva).

La esquizofrenia afecta al 1% de la población mundial. Es una enfermedad mental devastadora, que suele presentarse al final de la adolescencia o al principio de la edad adulta y que se caracteriza por anormalidades del pensamiento, de las emociones y de las relaciones sociales y que a menudo se asocia con alucinaciones y alteraciones del humor. Tanto los estudios de gemelos como los de agregación familiar apoyan la contribución genética a la esquizofrenia. Se estima que la concordancia en monocigotos para esa enfermedad se sitúa entre el 40 y el 60%; la concordancia en dicigotos está entre el 10 y el 16%. La tasa de riesgo de recurrencia es elevada en los parientes de primer y segundo grado de los pacientes esquizofrénicos (tabla 8-13).

Tabla 8-13

Razones del riesgo de recurrencia y del riesgo relativo en familiares de esquizofrénicos

Parentesco con el individuo afectado de esquizofrenia	Riesgo de recurrencia (%)	λ_r
Hijo de dos progenitores esquizofrénicos	46	23
Hijo	9-16	11,5
Hermano	8-14	11
Sobrino	1-4	2,5
Tío	2	2
Primo de primer grado	2-6	4
Nieto	2-8	5

De www.nchpeg.org/cdrom/empiric.html.

A pesar de que existe una considerable evidencia a favor de la contribución genética a la esquizofrenia, hay poca certidumbre acerca de los genes y los alelos que predisponen a esa enfermedad. Por tanto, el consejo genético se basa en las cifras empíricas de riesgo (v. tabla 8-13). Una excepción es la alta prevalencia de esquizofrenia en los portadores de la deleción del 22q11, responsable del **síndrome velocardiofacial** (también conocido como síndrome de DiGeorge) (v. cap. 6). Se calcula que 25% de los pacientes con la deleción 22q11 desarrollan esquizofrenia, incluso en ausencia de parte o de la mayoría de los demás signos de ese síndrome. Se desconoce el mecanismo por el cual la deleción de 3 Mb del DNA en 22q11 causa la enfermedad mental en los pacientes con el síndrome velocardiofacial.

El trastorno bipolar es sobre todo una enfermedad del humor, en la que se alternan episodios caracterizados por un estado de ánimo elevado (euforia excesiva), grandiosidad, comportamiento peligroso de alto riesgo y autoestima exacerbada (manía) con períodos de depresión, disminución del interés en actividades normalmente agradables, sentimientos

de inutilidad y pensamiento suicida. La prevalencia del trastorno bipolar es de 0,8%, aproximadamente la misma que la de la esquizofrenia, con una edad de inicio similar. La seriedad de esa condición se pone en evidencia por la alta tasa de suicidio (10 a 15%) en los pacientes afectados.

Los estudios de gemelos y de agregación familiar apoyan fuertemente la contribución genética al trastorno bipolar. La concordancia en gemelos monocigóticos es del 62% y en gemelos dicigóticos, del 8%. El riesgo de la enfermedad también es elevado en los parientes de los individuos afectados (tabla 8-14). Un aspecto llamativo del trastorno bipolar en las familias es que la enfermedad tiene una expresividad variable: algunos miembros de una misma familia muestran el trastorno bipolar clásico, otros tienen sólo depresión (trastorno unipolar) y a otros se les diagnostica un síndrome psiquiátrico que afecta tanto al pensamiento como al humor (**trastorno esquizoafectivo**). Tal como ocurre en el caso de la esquizofrenia, se desconoce en gran parte los genes y los alelos que predisponen al trastorno bipolar. Por tanto, el consejo genético se basa en las cifras empíricas de riesgo (v. tabla 8-14).

Table 8-14

Razones del riesgo de recurrencia y del riesgo relativo en familiares de personas con trastorno bipolar

Parentesco con el individuo afectado de trastorno bipolar	Riesgo de Risk (%)*	λ_r
Hijo de dos progenitores con trastorno bipolar	50-70	75
Hijo	27	34
Hermano	20-30	31
Pariente de segundo grado	5	6

*Recurrencia de trastorno bipolar, unipolar o esquizoafectivo.
De www.nchpeg.org/cdrom/empiric.html

Enfermedad de las arterias coronarias

La enfermedad de las arterias coronarias (EAC) provoca la muerte de aproximadamente 450.000 personas al año en Estados Unidos y es la primera causa de morbilidad y mortalidad en el mundo desarrollado. La EAC debida a la aterosclerosis es la principal causa de los casi 1.500.000 casos de infarto de miocardio y de las más de 200.000 muertes por esa causa que ocurren anualmente. En conjunto, la EAC cuesta más de 100 mil millones de dólares al año en atención sanitaria y pérdida de productividad en EE.UU. Por razones que se desconocen, los varones presentan un riesgo superior de EAC tanto en la población general como en las familias afectadas.

Los estudios de gemelos y familias han demostrado en repetidas ocasiones el papel de la herencia en la EAC, sobre todo cuando ocurre en individuos relativamente jóvenes. El riesgo de recurrencia en parientes de primer grado varones es mayor que el de la población general cuando el probando es una mujer (aumenta siete veces), comparado con un aumento del riesgo de 2,5 en las mujeres parientes de un caso índice varón. Cuando el probando es joven (<55 años), el riesgo de EAC es 11,4 mayor que el de la población general. Los estudios de gemelos muestran una tendencia similar. Un estudio de 21.004 gemelos en Suecia reveló que, después de controlar los factores de riesgo como la diabetes, el tabaco y la hipertensión, si un gemelo varón había tenido un infarto antes de los 65 años, el riesgo de esa enfermedad en el otro gemelo aumentaba entre seis y ocho veces si era monocigótico y tres veces si era dicigótico. En las gemelas, el aumento del riesgo de infarto de miocardio en las monocigóticas era todavía más elevado: 15 veces si eran monocigóticas y sólo 2,6 veces si eran dicigóticas y uno de los gemelos sufría un infarto de miocardio antes de los 65 años. Cuanto mayor era el primer gemelo al tener un infarto de miocardio, menos se elevaba el riesgo del otro gemelo. Esa pauta de aumento de riesgo sugiere que, cuando el caso índice es mujer o joven, la contribución

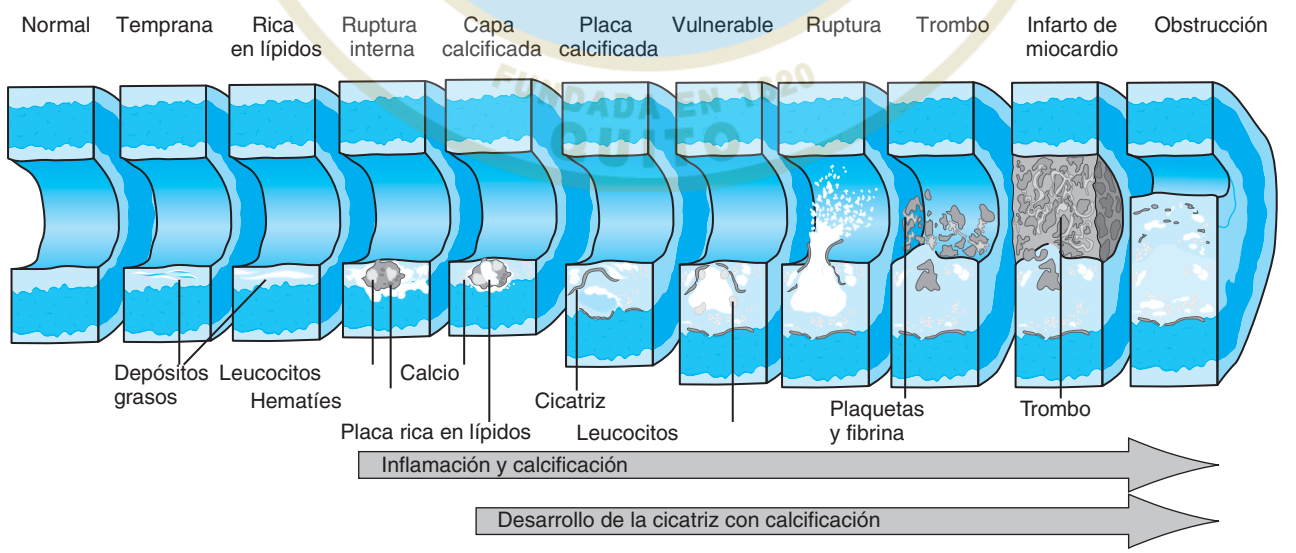


Figura 8-10 ■ Secciones de una arteria coronaria que demuestran las etapas que conducen a la arteriopatía coronaria. Factores genéticos y ambientales pueden actuar en cualquier fase de la vía o en todas ellas, y contribuir al desarrollo de esta enfermedad compleja y frecuente. (Adaptada con autorización de una ilustración original de Larry Almonte.)

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Genes y productos génicos implicados en la progresión del proceso de la enfermedad arterial coronaria

Se ha sugerido y, en algunos casos, implicado a un gran número de genes y de productos génicos en el desarrollo de una o más etapas de la enfermedad arterial coronaria. Entre ellos se incluyen genes que codifican proteínas implicadas en:

- El trasporte y metabolismo de lípidos séricos –colesterol, apolipoproteína E, C-III, el receptor LDL y lipoproteína–, así como el valor del colesterol total. La lipoproteína de baja densidad (LDL) elevada y lipoproteína de alta densidad (HDL) disminuida incrementan ambas el riesgo de enfermedad arterial coronaria y son en sí mismas rasgos con herencia significativa, entre el 40 y el 60% la primera y entre el 45 y el 75% la segunda.
- La vasoactividad, como la enzima conversora de la angiotensina.
- La coagulación sanguínea, la adhesión plaquetaria y la fibrinólisis, como el inhibidor de la activación del plasminógeno 1 y las glicoproteínas de la superficie plaquetaria Ib y IIIa.
- Los procesos inmunes e inflamatorios.
- Los componentes de la pared arterials.

Consejo genético en familias de pacientes con rasgos multifactoriales

Los mecanismos por los que los genes y el ambiente interaccionan para causar enfermedades de herencia compleja son en gran parte desconocidos. Para el consejo genético dependemos de la medición de los riesgos reales de recurrencia en grupos de familias para obtener riesgos promedio de recurrencia estimados empíricamente. Por supuesto, el riesgo concreto de una familia en particular puede ser superior o inferior a ese promedio. Por ahora, esos riesgos empíricos calculados basándose en la población, aunque a menudo inadecuados, son la única fuente disponible para hacer predicciones genéticas. No obstante, deben tenerse en cuenta ciertos principios generales al proporcionar consejo genético de trastornos multifactoriales:

- El riesgo de recurrencia es mucho más alto para los parientes de primer grado de los miembros afectados de la familia que para los parientes más lejanos.
- La mejor estimación del riesgo de recurrencia es el riesgo empírico, que es sencillamente el riesgo de recurrencia de un pariente del mismo grado y observado en familias similares. Suele ser útil expresar el riesgo empírico como un múltiple del riesgo poblacional del defecto. El riesgo empírico se basa por completo en la experiencia pasada y no implica que comprendamos los factores genéticos y ambientales implicados en la patogenia de la malformación. Un riesgo empírico es un promedio estimado para la población y no es necesariamente acurado o preciso para una familia específica
- En general, el riesgo de recurrencia aumenta por: la presencia de más de un pariente afectado; una forma grave o el inicio precoz del trastorno; una persona afectada del sexo con menos probabilidad de estar afectado; consanguinidad de los progenitores.
- Deben evitarse dos errores frecuentes en el cálculo del riesgo:

  Si el progenitor de un niño con un defecto congénito multifactorial tiene otro hijo con una pareja distinta, los niños son parientes de segundo grado, no de primero, y el riesgo empírico para el segundo niño es mucho menor que si éste tuviese los dos progenitores en común (en general, el riesgo es aproximadamente del 1%, en lugar del 5%).

  Cuando un tío o una tía no afectados de un niño con un defecto multifactorial preguntan sobre el riesgo de que se presente el mismo defecto en sus hijos, el riesgo que ha de calcularse no es el del tío o la tía (parientes de segundo grado del probando), sino el de los hijos del tío o la tía (parientes de tercer grado).
- En el caso de muchas enfermedades comunes con agregación familiar, una pequeña proporción de los casos se debe a un trastorno monogénico con herencia mendeliana, que resulta enmascarado por el pequeño tamaño de las familias y por una penetrancia incompleta. Como el riesgo de recurrencia es mucho más alto en las formas mendelianas, el genetista ha de sospechar que es muy probable que pueda existir un trastorno monogénico cuando haya algo inusual en la presentación de la enfermedad, sobre todo si tiene un inicio inusualmente temprano o si se asocian aspectos clínicos atípicos en ese trastorno. Las formas mendelianas de la enfermedad pueden presentar características clínicas o de laboratorio que exijan una investigación específica.

genética de infarto de miocardio es probablemente mayor en la familia, por lo que se eleva el riesgo de la enfermedad en los parientes del probando.

Las diferencias genéticas pueden predisponer a la EAC o proteger de ella al actuar en muchas etapas distintas de la evolución de las lesiones ateroscleróticas en las arterias coronarias (fig. 8-10; v. también cuadro). Lo que empieza como un pequeño depósito de grasa en la íntima de la arteria evoluciona a una placa fibrosa que contiene músculo liso, lípidos y tejido fibroso. Esas placas de la íntima se vascularizan y pueden sangrar, ulcerarse y calcificarse, causando, entonces, un importante estrechamiento vascular, al tiempo que se crea un terreno propicio para la trombosis, lo que conduce a una oclusión repentina y completa y al infarto de miocardio.

Se conocen unos pocos trastornos mendelianos con EAC. La hipercolesterolemia familiar **(Caso 14)**, un defecto autosómico dominante del receptor de LDL discutido en el capítulo 12, es el más frecuente, pero sólo es responsable de aproximadamente el 5% de los supervivientes de infarto de miocardio. La mayor parte de los casos de infarto muestran una herencia multifactorial, con factores predisponentes genéticos y no genéticos. Los factores de riesgo para la EAC incluyen varios trastornos multifactoriales con componente genético: la hipertensión, la obesidad y la diabetes mellitus. En ese contexto, las alteraciones metabólicas y fisiológicas que esos trastornos implican también contribuyen a aumentar el riesgo de EAC. Debido a la multiplicidad de proteínas y factores ambientales que contribuyen al desarrollo de la EAC, es de suponerse que ésta sea una condición multifactorial compleja (v. cuadro).

A menudo, la EAC es un hallazgo casual en la historia familiar de pacientes con otras enfermedades genéticas. En vista de su elevado riesgo de recurrencia, los médicos y los consejeros genéticos deben sopesar si los parientes de primer grado de los pacientes de EAC han de ser evaluados con más detenimiento y recibir consejo genético y tratamiento, incluso cuando la EAC no sea el principal problema genético por el cual el paciente o su familiar han acudido a la consulta. Esa evaluación está claramente indicada cuando el probando es joven.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

King RA, Rotter JI, Motulsky AG: The Genetic Basis of Common Diseases, 2.ª ed. Oxford, Inglaterra, Oxford University Press, 2002.

Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE: Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics, 4.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 2001.

BIBLIOGRAFÍA ESPECÍFICA

Aznar J, Vayá A, Estellés A, et al: Risk of venous thrombosis in carriers of the prothrombin G20210A variant and factor V Leiden and their interaction with oral contraceptives. Haematologica 85:1271-1276, 2000.

Bolk Gabriel S, Salomon R, Pelet A, et al: Segregation at three loci explains familial and population risk in Hirschsprung disease. Nat Genet 31:89-93, 2002.

Concannon P, Erlich HA, Julier C, et al: Type 1 diabetes: evidence for susceptibility loci from four genome-wide linkage scans in 1,435 multiplex families. Diabetes 54:2995-3001, 2005.

Ebers GC, Sadovnick AD, Risch NJ, et al: A genetic basis for familial aggregation in multiple sclerosis. Nature 377:150-151, 1995.

Emison ES, McCallion AS, Kashuk CS, et al: A common sex-dependent mutation in a *RET* enhancer underlies Hirschsprung disease risk. Nature 434:857-863, 2005.

Emmerich J, Rosendaal FR, Cattaneo M, et al: Combined effect of factor V Leiden and prothrombin 20210A on the risk of venous thromboembolism. Thromb Haemost 86:809-816, 2001.

Foy CA, Grant PJ: Genes and the development of vascular disease. Postgrad Med J 73:271-278, 1997.

Grody WW, Griffin JH, Taylor AK, et al: American College of Medical Genetics Consensus Statement on Factor V Leiden Mutation Testing, 2005. *www.acmg.net/resources/policies/pol-009.asp*

Hawkes CH: Twin studies in medicine—what do they tell us? Q J Med 90:311-321, 1997.

Kajiwara K, Berson EL, Dryja TP: Digenic retinitis pigmentosa due to mutations at the unlinked peripherin/*RDS* and *ROM1* loci. Science 264:1604-1608, 1994.

Lin AE, Garver KL: Genetic counseling for congenital heart defects. J Pediatr 113:1105-1109, 1988.

Marenberg ME, Risch N, Berkman LF, et al: Genetic susceptibility to death from coronary heart disease in a study of twins. N Engl J Med 330:1041-1046, 1994.

Martinelli I, Sacchi E, Landi G, et al: High risk of cerebral-vein thrombosis in carriers of a prothrombin-gene mutation and in users of oral contraceptives. N Engl J Med 38:1793-1797, 1998.

Mein CA, Esposito L, Dunn MG, et al: A search for type 1 diabetes susceptibility genes in families from the United Kingdom. Nat Genet 19:297-300, 1998.

Mitchell LE: Epidemiology of neural tube defects. Am J Med Genet C Semin Med Genet 135:88-94, 2005.

Peyser PA: Genetic epidemiology of coronary artery disease. Epidemiol Rev 19:80-90, 1997.

Potter JD: Epidemiology informing clinical practice: from bills of mortality to population laboratories. Nat Clin Pract Oncol 2: 625-634, 2005.

Risch N: Linkage strategies for genetically complex traits. I. Multilocus models. Am J Hum Genet 46:222-228, 1990.

Rosendaal FR: Hematology, the American Society of Hematology Education Program Book. Washington, DC, American Society of Hematology, 2005, págs. 1-12.

Sadovnick AD, Dircks A, Ebers GC: Genetic counseling in multiple sclerosis: risks to sibs and children of affected individuals. Clin Genet 56:118-122, 1999.

Strittmatter WJ, Roses AD: Apolipoprotein E and Alzheimer's disease. Annu Rev Neurosci 19:53-77, 1996.

Tsuang MT: Recent advances in genetic research on schizophrenia. J Biomed Sci 5:28-30, 1998.

DIRECCIONES DE INTERNET

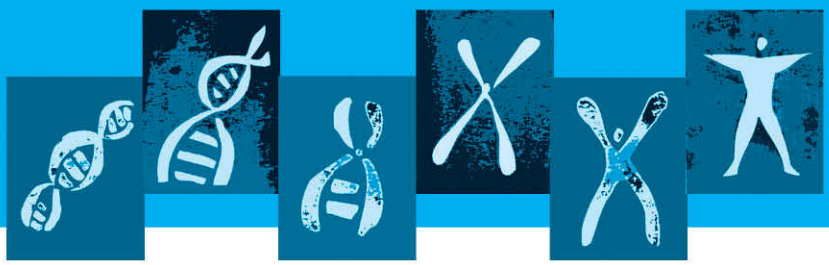
National Coalition for Health Professional Education in Genetics (NCHPEG): Mental disorders. *http://www.nchpeg.org/cdrom/empiric.html*

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

PROBLEMAS

1. Una determinada malformación presenta un riesgo de recurrencia en hermanos e hijos de las personas afectadas del 10%, en sobrinos, del 5%, y en primos hermanos, del 2,5%.
   a) ¿Es más probable que se trate de un rasgo autosómico dominante de penetrancia reducida o un rasgo multifactorial? Explíquelo.
   b) ¿Qué otro dato podría apoyar su conclusión?
2. A menudo, una diferencia grande entre los sexos en la afectación de una enfermedad indica herencia ligada al X. ¿Cómo determinaría usted que la estenosis pilórica tiene una herencia multifactorial y no ligada al X?
3. Un grupo de niños y niñas afectados por una malformación congénita tienen todos padres normales. ¿Cómo determinaría que esa malformación tiene una probabilidad mayor de ser multifactorial que autosómica recesiva?

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST OMNIUM SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO



Capítulo 9

Variación genética en los individuos y las poblaciones: mutación y polimorfismo

Este capítulo es uno de los dedicados a examinar la naturaleza de las diferencias determinadas genéticamente entre los individuos. La secuencia del DNA nuclear de dos seres humanos es idéntica en casi el 99,9%. Sin embargo, es precisamente esa pequeña fracción diferente de la secuencia del DNA la responsable de la variabilidad determinada genéticamente entre las personas. Algunas de las diferencias en la secuencia del DNA tienen poco o ningún efecto sobre el fenotipo, mientras que otras son responsables directas de enfermedades. Entre esos dos extremos, se sitúan las diferencias responsables de la variabilidad fenotípica determinada genéticamente en la anatomía, la fisiología, las intolerancias alimentarias, las respuestas terapéuticas y las reacciones adversas a los medicamentos, la susceptibilidad a las infecciones, la predisposición al cáncer y, quizá, incluso la variabilidad en varios rasgos de la personalidad, la aptitud atlética y el talento artístico. Uno de los conceptos importantes de la genética humana y de sus aspectos clínicos es que la enfermedad genética es sólo una de las manifestaciones más evidentes y, a menudo, más notables de las diferencias genéticas, el extremo de un continuo de variaciones que abarca desde variantes raras que causan enfermedades y variantes más comunes que pueden aumentar la predisposición a éstas, hasta las variaciones más frecuentes en la población, sin relevancia conocida con respecto a las enfermedades.

MUTACIÓN

Categorías de las mutaciones humanas

Una mutación se define como cualquier cambio en la secuencia de un nucleótido o en la organización del DNA. Las mutaciones pueden clasificarse en tres categorías (tabla 9-1): las que afectan el número de cromosomas en la célula (**mutaciones genómicas**), las que alteran la estructura de un cromosoma en concreto (**mutaciones cromosómicas**) y las que alteran genes concretos (**mutaciones génicas**). Las mutaciones genómicas son alteraciones del número de cromosomas intactos (denominadas **aneuploidías**), que se originan de errores en la segregación de los cromosomas durante la mitosis o la meiosis (v. caps. 5 y 6). Las mutaciones cromosómicas son cambios que implican sólo una parte de un cromosoma, como las duplicaciones o triplicaciones parciales, las deleciones, las inversiones y las translocaciones, que pueden ocurrir de manera espontánea o ser el resultado de una segregación anómala de un cromosoma translocado durante la meiosis. Las mutaciones génicas son cambios en la secuencia del DNA de los genomas del núcleo o la mitocondria, que van desde una modificación tan pequeña como la de un solo nucleótido hasta cambios que pueden afectar a muchos millones de pares de bases. Muchos tipos de mutaciones están representados entre los diversos alelos de distintos loci en más de mil enfermedades génicas diferentes, al igual que entre los millones de variantes del DNA encontradas a lo largo del genoma en la población normal. La descripción de las distintas mutaciones no sólo aumenta la conciencia de la diversidad genética humana y de la fragilidad de la herencia genética humana, sino que, de manera muy significativa, proporciona una información necesaria para la detección y el cribado de enfermedades génicas en familias concretas que tienen riesgo de padecerlas, como también para la población en su conjunto.

Una mutación genómica que deleciona o duplica todo un cromosoma modifica la dosis y, en consecuencia, el nivel de expresión de cientos o miles de genes. De manera análoga, una mutación cromosómica que deleciona o duplica grandes porciones de uno o más cromosomas también puede afectar a la expresión de cientos de genes. Incluso una pequeña mutación génica puede tener una gran repercusión,

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 9-1

Tipos de mutación y sus frecuencias estimadas

Clase de mutación	Mecanismo	Frecuencia (aproximada)	Ejemplos
Mutación genómica	Segregación cromosómica errónea	$2\text{-}4 \times 10^{-2}$/división celular	Aneuploidía
Mutación cromosómica	Reordenación cromosómica	6×10^{-4}/división celular	Translocaciones
Mutación génica	Mutación en un par de bases	10^{-10}/par de bases /división celular	Mutaciones
		$10^{-5}\text{-}10^{-6}$/locus/generación	puntuales

Basada en Vogel F, Motulsky AG: Human Genetics, 3.ª ed. Berlin, Springer-Verlag, 1997; y Crow JF: The origins, patterns and implications of human spontaneous mutation. Nat Rev Genet 1:40-47, 2000.

según el gen que haya sido alterado y el efecto de esa alteración en la expresión génica. Una mutación génica que consista en la modificación de un único nucleótido en la secuencia codificante puede conducir a la pérdida completa de la expresión de ese gen o a la formación de una proteína variante con propiedades alteradas. Los cambios fenotípicos producidos por mutaciones génicas se tratarán en detalle en los capítulos 11 y 12.

Sin embargo, algunos cambios en el DNA pueden no tener efecto fenotípico. Es posible que una translocación o una inversión cromosómica no afecten a una porción crítica del genoma y no produzcan ningún efecto fenotípico. Una mutación en un gen puede no presentar efectos porque el cambio no altera la secuencia primaria de aminoácidos o porque, aunque lo haga, el cambio resultante en la codificación de ese aminoácido no modifica las propiedades funcionales de la proteína. Por tanto, no todas las mutaciones tienen consecuencias clínicas.

Los tres tipos de mutaciones se producen con una frecuencia considerable en muchas células diferentes. Si la mutación ocurre en el DNA de las células que formarán la línea germinal, esa mutación puede transmitirse a las generaciones futuras. Por el contrario, las **mutaciones somáticas** se producen por azar en sólo un subconjunto de células de ciertos tejidos y dan lugar al mosaicismo somático, como el que puede apreciarse, por ejemplo, en muchos tipos de cáncer. Las mutaciones somáticas no pueden ser transmitidas a la siguiente generación.

Origen de las mutaciones

Mutaciones genómicas

Como discutimos ampliamente en el capítulo 5, los errores en la segregación de un par de cromosomas durante la meiosis causan mutaciones genómicas responsables de enfermedades como la trisomía 21 (síndrome de Down). Las mutaciones genómicas producen aneuploidía cromosómica y son las mutaciones observadas con más frecuencia en los seres humanos (v. tabla 9-1), con una tasa de error de segregación de una por cada 25 a 50 divisiones celulares meióticas (v. cap. 5). Esta estimación es claramente a la baja, puesto que las consecuencias para el desarrollo embrionario de muchas de estas mutaciones pueden ser tan graves que los fetos aneuploides resultantes son abortados de manera espontánea poco después de la concepción, sin llegar a ser detectados. Las mutaciones genómicas también son frecuentes en las células cancerosas (v. cap. 16).

Mutaciones cromosómicas

Las mutaciones cromosómicas son mucho menos comunes que las genómicas, y ocurren con una tasa aproximada de una reordenación por cada 1.700 divisiones celulares. Aunque la frecuencia de las mutaciones genómicas y cromosómicas puede parecer elevada, raramente se perpetúan de una generación a otra porque suelen ser incompatibles con la vida o con la reproducción normal. Las mutaciones cromosómicas también son frecuentes en las células cancerosas (v. cap. 16).

Mutaciones génicas

Las mutaciones génicas, incluidas las sustituciones de pares de bases, las inserciones y las deleciones (fig. 9-1), se originan mediante dos mecanismos básicos: errores producidos durante el proceso normal de replicación del DNA o mutaciones ocasionadas por un fallo en la reparación del DNA dañado, al intentar dejar su secuencia tal como era antes del daño. Algunas mutaciones son espontáneas, mientras que otras son inducidas por agentes físicos o químicos denominados **mutágenos**, porque incrementan mucho la frecuencia de mutaciones.

Errores en la replicación del DNA. La mayor parte de los errores de replicación son eliminados con rapidez del DNA y son corregidos por una serie de enzimas reparadoras del DNA, que primero reconocen la cadena que contiene la base incorrecta en la recién sintetizada doble hélice y luego la sustituyen con la base complementaria correcta, durante el proceso llamado de «corrección de pruebas». La replicación del DNA (v. fig. 2-5) ha de ser un proceso muy preciso; en caso contrario, la carga de mutaciones sería intolerable para el organismo y nuestra especie dejaría de existir. La enzima DNA polimerasa duplica con exactitud la doble hélice, mediante una combinación de reglas estrictas de emparejamiento de las bases (la A se empareja con la T, y la C con la G) y a través de la corrección de pruebas molecular. Únicamente introduce un nucleótido incorrecto en una de las cadenas hijas a cada 10 millones de pares de bases (¡todo eso mientras se mueve a lo largo del cromosoma humano a la tasa de unos 50 pares de bases por segundo!). Una verificación adicional de los errores de replicación corrige entonces más del 99,9% de los fallos en la replicación del DNA. Por tanto, la tasa global de mutaciones que resulta de errores de replicación es notablemente baja, 10^{-10} por par de bases y por división celular. Como el genoma diploide humano contiene aproximadamente 6×10^9 pares

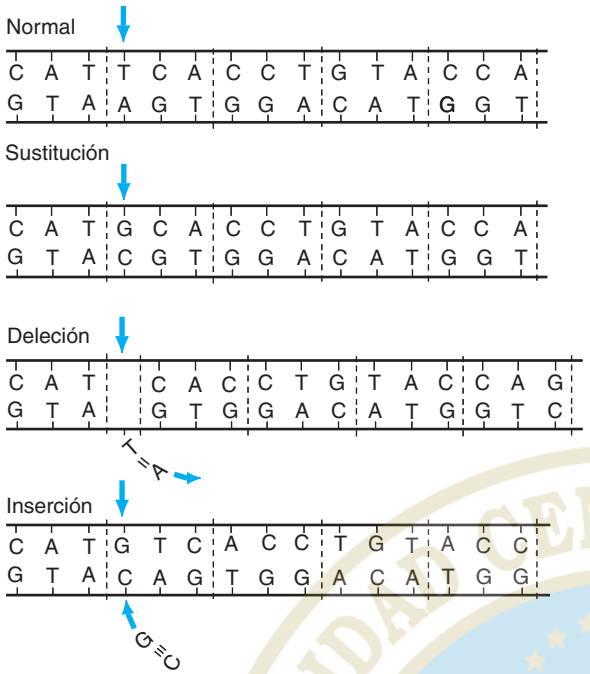


Figura 9-1 ■ Ejemplos de mutaciones génicas. La primera base del segundo codón está mutada por una sustitución, una deleción o una inserción. Tanto la deleción como la inserción de un único par de bases conducen a una mutación por cambio de marco de lectura, en la que se modifica el marco de lectura de la traducción. Véase el texto para más detalles.

de bases de DNA, los errores en la replicación ocasionan menos de una mutación nueva en un par de bases en cada división celular.

Reparación del daño del DNA. Además de los errores de replicación, se calcula que entre 10.000 y 1.000.000 nucleótidos por célula humana y por día sufren daño debido a procesos químicos espontáneos, como la depurinación, la desmetilación y la desaminación; por reacciones con mutágenos químicos (naturales o no) del ambiente, y por exposición a las radiaciones ionizantes o ultravioleta. Una parte de ese daño es reparada, pero no la totalidad. Aunque el daño sea reconocido y eliminado, es posible que el mecanismo de reparación no lea con exactitud la cadena complementaria y, por consiguiente, cree mutaciones al introducir bases equivocadas. Por tanto, al contrario de lo que ocurre con las modificaciones del DNA relacionadas con su replicación, y que suelen subsanarse mediante el procedimiento de la corrección de pruebas, los cambios de nucleótidos producidos por el daño al DNA y su reparación resultan a menudo en mutaciones permanentes.

TIPOS DE MUTACIONES Y SUS CONSECUENCIAS

En este apartado trataremos la naturaleza de las diferentes mutaciones, sus mecanismos subyacentes y sus efectos sobre los genes implicados. En los capítulos 11 y 12 volveremos a examinar las formas en que las mutaciones en genes espe-

Tipos de mutaciones en las enfermedades genéticas humanas

Sustituciones de nucleótidos (mutaciones puntuales)	Porcentaje de mutaciones que causan enfermedades	Deleciones e inserciones	Porcentaje de mutaciones que causan enfermedades
Mutaciones de cambio de sentido (sustituciones de aminoácidos)	50%	Adición o deleción de un pequeño número de bases	25%
Mutaciones sin sentido (codones de terminación prematura)	10%	Si el número de bases implicadas no es un múltiple de 3, causa un cambio del marco de lectura con una terminación prematura de la secuencia posterior.	
Mutaciones del procesamiento del RNA (destrucción de los sitios de empalme de consenso, sitios caperuza y sitios de poliadenilación, o creación de sitios crípticos)	10%	Si el número de bases implicadas es un múltiple de 3, se pierden o se ganan aminoácidos en el producto traducido.	
Mutaciones de sitios de corte y empalme *(splicing)*, que ocasionan mutaciones de cambio de marco de lectura y codones de terminación prematuros	10%	Deleciones, inversiones, fusiones y duplicaciones más extensas (pueden estar mediadas por una homología en la secuencia del DNA, dentro de la cadena de DNA o entre dos cadenas).	5%
Mutaciones reguladoras que afectan al enlace del factor de trascripción, al control de la trascripción o a otros aspectos de la expresión génica	Raro	Inserción de elementos L1 o *Alu* (afecta a la secuencia de la codificación)	Raro
		Expansión de secuencias repetidas de trinucleótidos	Raro

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

cíficos de enfermedades causan estas últimas. Cada tipo de mutación que se discute aquí se ilustra con al menos un ejemplo de enfermedad. Sin embargo, las distintas mutaciones que causan una enfermedad monogénica concreta son a menudo heterogéneas. Por tanto, en casos diferentes de una misma enfermedad suelen estar implicadas diferentes mutaciones (v. cuadro en la pág. anterior).

Sustituciones de nucleótidos

Mutaciones de cambio de sentido

La sustitución de un único nucleótido (o **mutación puntual**) en una secuencia de DNA puede alterar el código en un triplete de bases y causar la sustitución de un aminoácido por otro en el producto génico. Esas mutaciones se denominan **mutaciones de cambio de sentido** (*«missense»* en inglés) porque alteran el «significado» de la cadena codificante del gen, al especificar un aminoácido diferente. En muchos trastornos, como las hemoglobinopatías descritas en el capítulo 11, la mayoría de las mutaciones detectadas son mutaciones de cambio de sentido (v. tabla 11-2).

Otras sustituciones de bases que se producen tanto dentro como fuera de las secuencias codificantes de un gen también pueden tener efectos pronunciados en los productos génicos, o interferir de manera directa en el propio proceso de trascripción. Como discutiremos en detalle en el capítulo 11, ciertas mutaciones en la región 5' del promotor o en la región 3' no traducida del gen de la β-globina conducen a un descenso pronunciado de la cantidad producida de mRNA de la β-globina procesado y maduro. Esas mutaciones, de hecho, han sido cruciales para dilucidar la importancia de determinados nucleótidos de esas regiones para la expresión génica.

Mutaciones que generan una terminación prematura de la traducción

Las mutaciones puntuales en una secuencia de DNA que causan la sustitución del codón normal por un aminoácido en uno de los tres codones de terminación se denominan **mutaciones sin sentido** (*«nonsense»* en inglés). Como la traducción del mRNA cesa al alcanzar un codón de terminación (v. cap. 3), una mutación que convierte una secuencia codificante presente en un exón en un codón de terminación ocasiona que la traducción se detenga a medio camino de la secuencia codificante del mRNA. Las consecuencias de las mutaciones que causan una terminación prematura son dos. En primer lugar, el mRNA portador de una mutación prematura es a menudo inestable (**degradación del mRNA por mutación sin sentido**), y eso imposibilita la traducción. Incluso cuando el mRNA es lo suficientemente estable como para ser traducido, la proteína truncada suele ser tan inestable que es rápidamente degradada en la célula (v. tabla 11-4).

Una mutación puntual, además de crear un codón de terminación prematuro, puede destruir el codón de terminación normal y permitir que la traducción continúe hasta alcanzar el codón de terminación siguiente. Esa mutación crea una proteína con aminoácidos adicionales en su extremo carboxilo y, además, puede alterar toda función de regulación ejercida por la región 3' no traducida justo a partir del codón de terminación normal.

Mutaciones del procesamiento del RNA

Tal como se describe en el capítulo 3, el mecanismo normal que convierte los transcritos iniciales de RNA en mRNA maduro requiere una serie de modificaciones, como el añadido de la caperuza 5', la poliadenilación y el corte y empalme *(splicing)*. Todos esos pasos en la maduración del RNA dependen de secuencias específicas en el mRNA. Se han descrito dos tipos generales de mutaciones de sitios de corte y empalme. Para que los intrones del RNA no procesado se separen y los exones se empalmen para dar lugar a un RNA maduro, es necesaria una secuencia específica de nucleótidos, situada en la unión exón-intrón (sitio donante 5') o en la unión exón-intrón (sitio aceptante 3'), o cerca de ellas. Las mutaciones que afectan a esas bases necesarias, tanto en el sitio donante como en el aceptante, interfieren y, a veces, impiden totalmente el proceso de corte y empalme normal del RNA en ese sitio (v. fig. 11-12). Un segundo tipo de mutaciones que afectan al proceso de corte y empalme implica una sustitución de bases del intrón que no afecta a la secuencia misma de los sitios donantes o aceptantes. Esa variedad de mutaciones crea sitios donantes o aceptantes alternativos, que compiten con los sitios normales durante el procesamiento del RNA. Por tanto, en esos casos al menos cierta proporción del mRNA maduro puede contener secuencias de intrones que están ensambladas de forma incorrecta. En el capítulo 11 también se presentan ejemplos de este mecanismo de mutación.

«Puntos críticos» de mutación

Los cambios de nucleótidos que envuelven la sustitución de una purina por la otra (A por G, o G por A) o de una pirimidina por la otra (C por T, o T por C) se denominan **transiciones**. Por otra parte, la sustitución de una purina por una pirimidina, o viceversa, se llama **transversión**. Si las sustituciones de nucleótidos se produjesen al azar, habría el doble de transversiones que de transiciones, porque cada base puede sufrir dos transversiones pero sólo una transición. Sin embargo, diferentes procesos mutagénicos causan preferentemente uno u otro tipo de sustitución.

Por ejemplo, las transiciones se encuentran sobrerrepresentadas en las sustituciones de un solo par de bases que originan enfermedades génicas. La explicación para ese fenómeno es probablemente que la principal forma de modificación del DNA en el genoma humano implica la **metilación** de los residuos de citosina (para formar 5'metilcitosina), sobre todo cuando están situados inmediatamente 5' a una guanina (p. ej., como el dinucleótido 5'-CG-3'). La desaminación espontánea de la 5-metilcitosina a timidina (compare la estructura de la citosina y de la timina en la fig. 2-2) en el doblete CG da lugar a transiciones C > T o G > A (según sea la cadena de DNA en la que se encuentra la 5-metilcitosina mutada). Más del 30% de todas las sustituciones de un único nucleótido son de este tipo, y se producen a una tasa 25 veces superior que la de cualquier otra mutación que afecte a un solo nucleótido. Por tanto, el doblete CG representa un verdadero *«punto crítico»* para la mutación en el genoma humano.

Deleciones e inserciones

Las mutaciones también pueden producirse por inserción, inversión, fusión y deleción de las secuencias de DNA. Al-

gunas deleciones e inserciones involucran sólo a unos pocos nucleótidos y, en general, se las detecta más fácilmente mediante el secuenciado de nucleótidos. En otros casos, un segmento sustancial de un gen, o un gen entero, se deleciona, invierte, duplica o transloca, lo que crea una disposición nueva de las secuencias génicas. Como se ha discutido en el capítulo 4, esas mutaciones suelen detectarse mediante una transferencia *Southern* del DNA de un paciente, o por el análisis de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de la nueva unión que se ha formado por el segmento translocado. En raras ocasiones las deleciones son lo bastante grandes para ser visibles citogenéticamente. En general, para poder detectarlas incluso con bandas prometafásicas de alta resolución, esas mutaciones han de delecionar al menos entre 2 y 4 millones de pares de bases de DNA. En muchas ocasiones, esas deleciones eliminan más de un gen y se asocian a un síndrome de genes contiguos (v. cap. 6). Las translocaciones intercromosómicas se detectan mejor mediante el cariotipo espectral.

Deleciones e inserciones pequeñas

Algunas deleciones e inserciones afectan sólo a un pequeño número de pares de bases. Cuando el número de bases implicadas no es un múltiplo de tres (es decir, no es un número entero de codones) y cuando ocurren en una secuencia codificante, el marco de lectura se altera empezando en el punto de inserción o deleción. Las mutaciones resultantes se denominan **mutaciones de cambio de marco de lectura**. Por eso, en el punto de inserción o deleción se crea una secuencia diferente de codones, que codifica unos pocos aminoácidos anormales seguidos de un codón de terminación en el marco cambiado. Por el contrario, si el número de pares de bases insertadas o delecionadas es un múltiplo de tres, no se produce un cambio de marco y los aminoácidos correspondientes serán insertados o delecionados en el producto génico traducido.

Deleciones e inserciones grandes

Las alteraciones de la estructura génica lo suficientemente grandes para ser detectadas por transferencia Southern son poco comunes, pero han sido descritas en muchos trastornos heredados. La frecuencia de esas mutaciones difiere de forma notable entre las distintas enfermedades genéticas. Algunos trastornos se caracterizan por una frecuencia elevada de deleciones detectables, mientras que en otros la deleción es una causa muy rara de mutación. Por ejemplo, las deleciones en el gen de la distrofina, que es muy grande y está situado en el cromosoma X, y que causa la **distrofia muscular de Duchenne** (Caso 12) (v. cap. 12), y de la neurofibromina, gen que también es muy grande y es responsable de la **neurofibromatosis tipo 1** (Caso 29), están presentes en más del 60% de los casos. Muchos casos de α-talasemia se deben a la deleción de uno de los dos genes de la α-globina en el cromosoma 16, mientras que la **β-talasemia** sólo en raras ocasiones se debe a la deleción de un gen de la β-globina (Caso 39) (v. cap. 11). En algunos casos, se conocen bien los fundamentos de la deleción génica, que probablemente está mediada por una recombinación aberrante de entre copias múltiples de secuencias de DNA similares o idénticas. En otros casos, no se conoce el mecanismo de la deleción.

La inserción de grandes cantidades de DNA es una causa de mutación mucho más rara que la deleción. No obstante, se ha descrito un nuevo mecanismo de mutación, consistente en la inserción de secuencias L1, en casos raros y esporádicos de hemofilia A (Caso 18) .Como hemos mencionado en el capítulo 3, la familia de secuencias repetitivas dispersas L1 representa una clase de DNA repetido que puede ser transcrito a un RNA que, cuando se produce una trasncripción inversa, genera una secuencia de DNA que puede insertarse en diferentes lugares del genoma. En unos pocos pacientes con hemofilia A se encontraron secuencias L1 de varios kb de largo insertadas en un exón del gen del factor VIII, que interrumpían la secuencia codificante e inactivaban el gen. Este hallazgo sugiere, al menos, que algunas de las 850.000 copias que se estima existen de la familia L1 en el genoma humano son capaces de causar enfermedad por mutagénesis de inserción.

Efectos de la recombinación

Una causa importante de mutación encontrada en algunas enfermedades implica la deleción o la duplicación mediadas por la recombinación entre secuencias muy similares o idénticas de DNA. Por ejemplo, se ha documentado que la recombinación entre diferentes miembros de la clase de la familia de secuencias de DNA repetitivo *Alu* (v. cap. 3) situado en los intrones del gen del receptor de la lipoproteína de baja densidad causa la duplicación de varios exones, lo que ocasiona la hipercolesterolemia familiar (caso 14) (v. cap. 12). En otros casos, un gen puede pertenecer a una familia génica representada por copias similares del gen situado en tándem en un cromosoma (v. cap. 3). Cuando los miembros de esa familia se localizan en un tándem de cabeza a cola en la misma región cromosómica, a veces se desalinean y se aparean erróneamente en la meiosis (cuando se aparean dos homólogos) o en la mitosis después de la replicación (cuando las dos cromátidas hermanas intercambian a menudo DNA).

Una recombinación que se produzca entre cromosomas mal apareados o entre dos cromátidas hermanas puede ocasionar deleción o duplicación génica. Se piensa que el mecanismo de **entrecruzamiento desigual** es el responsable de la deleción de uno de los genes de la α-globina en la α-talasemia (v. cap. 11) y de la variación en el número de copias de los genes del pigmento visual verde en el grupo de genes de los pigmentos visuales rojo y verde del cromosoma X, tanto en personas con visión normal para los colores como en varones con un defecto ligado al X en la percepción del verde o el rojo (fig. 9-2A). También puede producirse apareamiento anormal y recombinación entre dos secuencias repetidas similares en una sola cadena de DNA. Dependiendo de la orientación de esas secuencias, esa recombinación puede llevar a una deleción o una inversión. Por ejemplo, casi la mitad de los casos graves de hemofilia A se deben a una recombinación que invierte una serie de exones, alterando así la estructura del gen (fig. 9-2B).

Mutaciones dinámicas

Las mutaciones en trastornos como la **enfermedad de Huntington** (Caso 22) y el **síndrome del X frágil** (Caso 15) implican la amplificación de secuencias repetidas de trinucleótidos

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

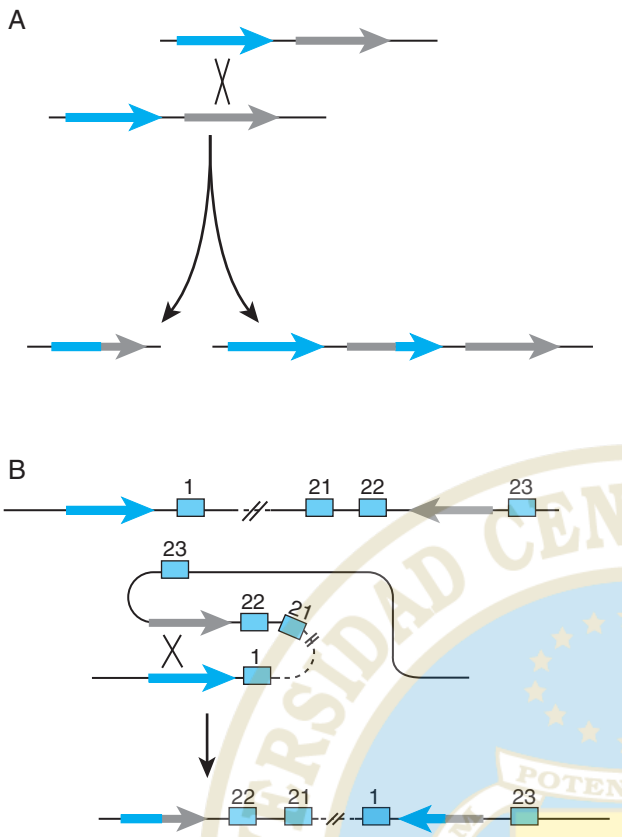


Figura 9-2 ■ **A:** La recombinación desigual, pero homóloga, entre cromátidas hermanas o cromosomas homólogos mal alineados que contienen secuencias altamente homólogas *(flechas azules y grises)* conduce a dos productos: uno con una única copia de la secuencia y otro con tres copias. **B:** Una recombinación entre secuencias homólogas invertidas de la misma cadena y separadas por 500 kb (una hacia arriba del gen del factor VIII y la otra en el intrón 22 de ese gen) resulta en la inversión de los exones 1 y 22 del gen, lo que lo altera y causa hemofilia.

(v. caps. 7 y 12). En esas enfermedades, una simple repetición de un trinucleótido situada en la región codificante (en el caso de la enfermedad de Huntington) o en una región transcrita, pero no traducida de un gen (en el caso del síndrome del X frágil), puede expandirse durante la gametogénesis, lo que se denomina **mutación dinámica**, e interfiere con la expresión normal del gen. La repetición en la región codificante ocasionará un producto proteico anormal, mientras que la expansión de la repetición en las regiones transcritas de un gen, pero no traducidas, puede interferir con la transcripción, el procesamiento del mRNA o la traducción. No se comprende del todo cómo se producen las mutaciones dinámicas. Se piensa que durante la replicación se pueden producir errores cuando la cadena en crecimiento se desliza mientras la polimerasa está intentando extender la cadena, y posteriormente regresa a la plantilla fuera del sitio en el que estaba cuando perdió contacto con la cadena molde.

Nomenclatura uniforme de las mutaciones

A medida que los investigadores identifican y catalogan muchos miles de mutaciones génicas que causan enfermedades y que los laboratorios dan cuenta de mutaciones para uso clínico en diagnóstico y consejo genético, existe una necesidad evidente de uniformar la nomenclatura para describir esas mutaciones sin ambigüedades, tanto para fines clínicos como de investigación (v. cuadro en la pág. siguiente).

Estimaciones de las tasas de mutación en la línea germinal en seres humanos

La tasa de mutación de un gen suele expresarse como el número de nuevas mutaciones por locus por generación. La manera más directa de estimar esta tasa es medir la incidencia de los casos nuevos y esporádicos de una enfermedad genética autosómica dominante o ligada al X, que tenga una penetrancia completa y un fenotipo reconocible con claridad en el momento del nacimiento o poco después. La acondroplasia (Caso 1) es una de las enfermedades que se ajustan a esos requisitos para el cálculo directo de una tasa de mutación. En un estudio se detectaron 7 niños acondroplásicos en una serie de 242.257 nacimientos consecutivos. Los siete tenían progenitores de estatura normal y, dado que la acondroplasia es completamente penetrante, los siete casos se consideraron mutaciones nuevas. Asumiendo un diagnóstico preciso, la tasa de mutación nueva puede calcularse como 7 mutaciones en un total de 2×242.257 alelos, o aproximadamente $1,4 \pm 0,5 \times 10^{-5}$ mutaciones por locus por generación.

La tasa de mutación se ha estimado para algunos trastornos hereditarios, en los que se determinó la existencia de mutaciones nuevas a través de la aparición y detección del fenotipo de la enfermedad (tabla 9-2). La tasa media de mutaciones génicas es aproximadamente de 1×10^{-6} mutaciones por locus por generación, pero las tasas varían en un rango de 1.000 veces, de 10^{-4} a 10^{-7} mutaciones por locus por generación. La razón de esas diferencias puede estar relacionada con algunos o con todos los siguientes factores: el tamaño del gen, la fracción de alelos mutantes que producen un fenotipo concreto observable, la edad y el sexo del progenitor que sufrió la mutación, el mecanismo de la mutación y la presencia o ausencia de «puntos calientes» de mutación, como los dinucleótidos metilados CG, en el gen. Los genes de la distrofia muscular de Duchenne (DMD) y de la neurofibromatosis *(NF1)* son muy largos, por lo que no es de extrañar que la tasa de mutación sea elevada en esos loci. Sin embargo, las diferencias en las tasas de mutación no pueden ser completamente explicadas por esos factores. Por ejemplo, la acondroplasia, que tiene una tasa de mutación relativamente elevada de $1,4 \times 10^{-5}$, se produce casi exclusivamente por la mutación en un único nucleótido, que cambia un codón de glicina por arginina en la posición 380 (Gly380Arg) del receptor del factor de crecimiento de los fibroblastos. Se desconoce la razón por la que este nucleótido parece sufrir mutación con tanta facilidad. Las estimaciones de la tabla 9-2 reflejan los datos de enfermedades muy visibles y perjudiciales. Las mutaciones menos graves o evidentes, así como las más

Nomenclatura de las mutaciones

La posición de una mutación se designa con el prefijo g., c., m. o p., según se sitúe en el DNA genómico (es decir, nuclear), en una secuencia del cDNA, en el DNA mitocondrial o en una proteína, respectivamente.

Para indicar un cambio de nucleótido se coloca primero el número de esa base, seguido del nucleótido original, el símbolo > y el nuevo nucleótido en esa posición. En el DNA genómico, los símbolos están en mayúscula y en el mRNA, en minúscula.

Cuando no se conoce la secuencia genómica entera, los nucleótidos de un intrón (llamados «secuencia intrónica» o IVS) se numeran +1, +2 , etc., donde +1 es la G invariable de GT en el sitio de empalme donante 5', o como –1, –2, etc., contando hacia atrás desde la muy invariable G del AG en el sitio de empalme aceptor 3'.

Las pequeñas deleciones se indican por los números de los nucleótidos delecionados, separados por _ (guión bajo), seguidos por el término *del* y luego por los nucleótidos que han sido delecionados.

Las pequeñas inserciones se designan por *ins* después de los dos nucleótidos entre los que ha sucedido la inserción, seguido de los nucleótidos que han sido insertados.

Una mutación de cambio de sentido o sin sentido puede describirse en el contexto de la secuencia de la proteína indicándose el aminoácido correcto, la posición de ese residuo y el aminoácido que ha reemplazado el normal.

En el cDNA, el A del comienzo de la traducción ATG se designa +1. La base siguiente corriente arriba es –1; no existe el 0. La metionina aminoterminal recibe el número +1 en la proteína.

Ejemplos

c.1444g>a: una mutación en la posición 1444 de la hexoaminidasa A cDNA, que causa la enfermedad de Tay-Sachs.

g.IVS33+2T>A: una mutación que sustituye una A por una T en un sitio del corte y empalme (*«splicing»*) donante GT del intrón 33 de un gen.

g.IVS33–2A>T: una mutación que sustituye una T por una A en el sitio del corte y empalme aceptor altamente conservado del AG en el mismo intrón.

c.1524_1527delCGTA: una deleción de cuatro nucleótidos, números 1524 a 1527 en el cDNA.

c.1277_1278insTATC: una inserción de cuatro bases entre los nucleótidos 1277 y 1278 en la hexoaminidasa A cDNA, mutación común que causa la enfermedad de Tay-Sachs.

Glu6Val: una mutación de cambio de sentido, de ácido glutámico a valina en el residuo 6 en la β-globina, que causa la anemia de células falciformes.

Gln39X: una mutación de cambio de sentido, de glutamina para codón de terminación (X) en la posición 39 en la β-globina, que causa la β^0-talasemia.

graves y letales, hubieran escapado a la detección. Por tanto, la tasa global de mutación nueva puede ser considerablemente mayor.

A pesar de las limitaciones de este y otros métodos para determinar la tasa media de mutación génica, todos los métodos ofrecen esencialmente el mismo rango de valores para la tasa de mutación en la línea germinal: alrededor de 10^{-4} a 10^{-6} por locus por generación, con la mediana más próxima al 10^{-6}. Si tomamos el 10^{-6} por locus por generación como la media y dado que existen cerca de 25.000 genes en el genoma humano, hay un riesgo de 2,6% de una mutación nueva en un locus por generación. Por tanto, es probable que al menos *1 de cada 40 personas haya recibido un gen mutado nuevo de uno de sus progenitores*.

Tabla 9-2

Tasas de mutación estimadas para determinados genes humanos

Acondroplasia	Herencia	Locus (proteína)	Tasa de mutación*
Acondroplasia	AD	*FGFR3 (receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos)*	$1{,}4 \times 10^{-5}$
Aniridia	AD	*AN2 (Pax6)*	$2{,}9\text{-}5 \times 10^{-6}$
Distrofia muscular de Duchenne	Ligada al X	*DMD (distrofina)*	$3{,}5\text{-}10{,}5 \times 10^{-5}$
Hemofilia A	Ligada al X	*F8 (factor VIII)*	$3{,}2\text{-}5{,}7 \times 10^{-5}$
Hemofilia B	Ligada al X	*F9 (factor IX)*	$2\text{-}3 \times 10^{-6}$
Neurofibromatosis, tipo 1	AD	*NF1(neurofibromina)*	$4\text{-}10 \times 10^{-5}$
Poliquistosis renal de tipo 1	AD	*PKD1 (policistina)*	$6{,}5\text{-}12 \times 10^{-5}$
Retinoblastoma	AD	*RB (Rb)*	$5\text{-}12 \times 10^{-6}$

*Expresada como mutaciones por locus por generación.
AD: autosómica dominante.
Basada en Vogel F, Motulsky AG: Human Genetics, 3.ª ed. Berlín, Springer-Verlag, 1997.

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

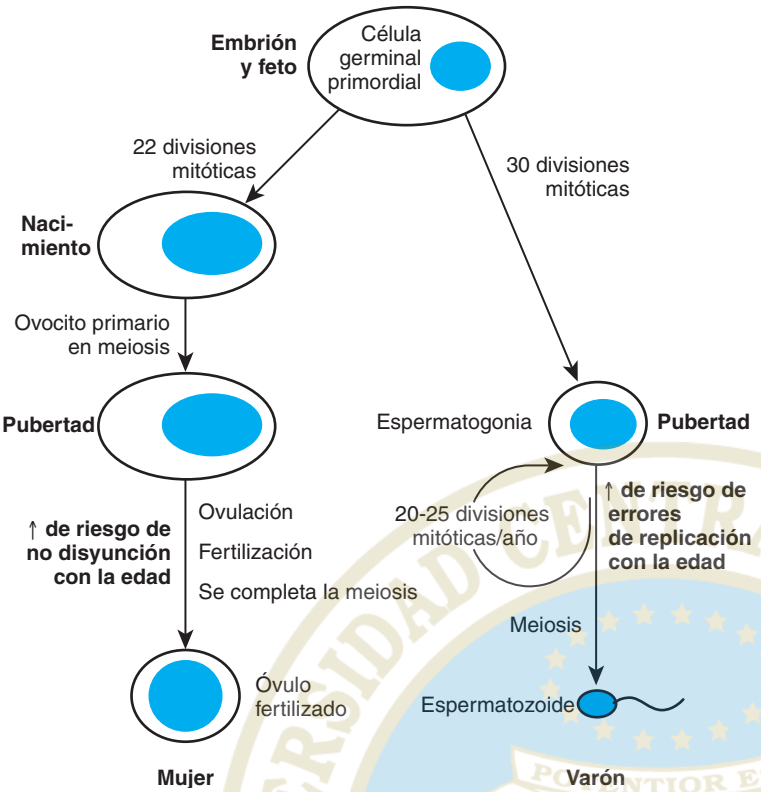


Figura 9-3 ■ Gametogénesis y mutagénesis. La ilustración muestra las diferencias en el riesgo de mutaciones génicas y genómicas durante varias etapas de la gametogénesis en la mujer y el varón.

Diferencias de género en la tasa de mutaciones

Las nuevas mutaciones pueden producirse en la línea germinal durante cualquier división mitótica y durante la división meiótica en la espermatogénesis y la ovogénesis. Sin embargo, existen importantes diferencias entre los sexos, tanto en el número como en el momento de las divisiones mitóticas y meióticas, que pueden afectar a la frecuencia y el tipo de mutaciones de los gametos paternos y maternos.

Como hemos mencionado en el capítulo 2, en la ovogénesis cada óvulo haploide es el producto de alrededor de 22 divisiones mitóticas durante la vida fetal, tras lo cual se convierte en un ovocito primario, entra en meiosis I y permanece suspendido en esa etapa hasta que se produce la ovulación, años o décadas después, cuando por fin se completa la meiosis I (fig. 9-3). No se produce la replicación del DNA una vez que el ovocito primario está formado. Se especula con la posibilidad de que, cuanto más tiempo permanecen los ovocitos en meiosis I, mayor es la probabilidad de que se produzca un error consistente en la no-disyunción cuando por fin las células completan la meiosis. Esas características de la ovogénesis pueden ayudar a explicar que las trisomías autosómicas de los cromosomas 13, 18 y 21, al igual que la aneuploidía de los cromosomas sexuales 47,XXX, ocurren entre 80 y 100% de las veces en la línea germinal materna y no en la paterna, así como el aumento de su frecuencia a medida que aumenta la edad de la madre, pero no del padre (v. cap. 6).

La espermatogénesis, por el contrario, implica una serie de divisiones celulares continuas a lo largo de la vida, lo que da lugar a aproximadamente 1 billón de espermatozoides. Esas células son el resultado de unas 30 divisiones mitóticas durante el desarrollo intrauterino y la infancia hasta la pubertad, y de unos 20 a 25 ciclos de replicación al año a partir de ahí (v. fig. 9-3). Si aceptamos una frecuencia de errores de replicación de 10^{-10} por base de DNA por división celular, cada espermatogonia diploide, que contiene 6×10^9 pares de bases de DNA, acumulará $10^{-10} \times 6 \times 10^9 = \sim 0{,}6$ mutaciones nuevas cada vez que se replique antes de la meiosis. Por ejemplo, cada espermatozoide de un varón de 25 años es producto de alrededor de 30 ciclos de replicación prepuberales y de 270 pospuberales, por lo que cada espermatozoide contendrá aproximadamente $300 \times 0{,}6 = \sim 180$ mutaciones nuevas en algún punto del DNA, como resultado de los errores de replicación. En un varón de 55 años, el número de errores por espermatozoide se elevaría a alrededor de 600. Por supuesto, la mayoría de esas mutaciones no son perjudiciales (o serán recesivas, o letales para el espermatozoide, de modo que no se mostrarán fenotípicamente en la concepción resultante ni en el recién nacido). Se ha estimado que la proporción de mutaciones puntuales aparecidas de forma aleatoria y que son perjudiciales es aproximadamente de 1/2.000, por lo que, según la edad del varón, *aproximadamente entre 1 de cada 10 y 1 de cada 3 espermatozoides es portador de una mutación perjudicial nueva* en alguna parte del genoma.

Como el DNA de los espermatozoides ha experimentado muchos más ciclos de replicación que el DNA de los óvulos, sería de esperar que las mutaciones puntuales fue-

sen mucho más frecuentes en un origen paterno que materno. En las enfermedades de herencia dominante de alta penetrancia, como la acondroplasia, ciertos casos de **craneosinostosis** (**síndromes de Apert, Pfeiffer** o **Crouzon**), y las **neoplasias endocrinas múltiples** tipo 2 (MEN2A y 2B), las nuevas mutaciones responsables suelen ser mutaciones de cambio de sentido que casi siempre surgen en la línea germinal paterna. Además, cuanto mayor sea el varón, más ciclos de replicación habrán precedido la división meiótica, por lo que es de esperar que la frecuencia de nuevas mutaciones génicas de origen paterno se incremente con la edad del padre. De hecho, un aumento de las mutaciones génicas de origen paterno con el aumento de la edad ha sido observado en algunos trastornos, sobre todo en la acondroplasia, el síndrome de Apert y la **hemofilia B** ligada al X (en la que el abuelo materno es el origen de la nueva mutación en la madre del probando). Por el contrario, las mutaciones nuevas en la distrofia muscular de Duchenne muestran poco sesgo global en cuanto al origen parental o la edad de los progenitores. Sin embargo, cuando se dividen las nuevas mutaciones de ese trastorno en mutaciones puntuales, más raras, y deleciones intragénicas, más comunes, verificamos que aproximadamente el 90% de todas las nuevas mutaciones puntuales son de origen paterno, mientras que siete de cada ocho mutaciones nuevas por deleción en la *DMD* son maternas. No obstante, no se sabe por qué en otras enfermedades el efecto del origen parental y de la edad sobre el espectro de mutaciones no es tan marcado.

Es bien conocido el pronunciado efecto del progenitor de origen en los trastornos de repetición de trinucleótidos (v. cap. 12). Por ejemplo, las expansiones muy largas de la repetición CAG que causan la **enfermedad de Huntington** juvenil son en general de origen paterno. Por otro lado, las expansiones enormes de la repetición CGG en el síndrome del X frágil casi siempre ocurren durante la gametogénesis femenina. Esas diferencias pueden deberse a las diferencias biológicas básicas entre la ovogénesis y la espermatogénesis, pero también pueden resultar de la selección contra los gametos portadores de expansiones de repetición, como se ha verificado con relación a los espermatozoides portadores de repeticiones CGG extremadamente largas, asociadas con el síndrome del X frágil.

DIVERSIDAD GENÉTICA HUMANA

La mayoría de las estimaciones de tasas de mutación descritas implican la detección de mutaciones perjudiciales con evidentes efectos sobre el fenotipo. Sin embargo, muchas mutaciones no son perjudiciales, sino que se piensa que son selectivamente neutrales; algunas pueden ser incluso beneficiosas. A lo largo de la evolución, el influjo constante de nuevas variaciones de nucleótidos ha asegurado un alto grado de diversidad genética e individualidad. Esa cuestión abarca todos los campos de la genética médica y humana. La diversidad genética puede manifestarse como cambios en el patrón de tinción de los cromosomas (v. cap. 5), como variación en el número de copias de segmentos de megabases del DNA, como cambios en los nucleótidos del DNA, como alteraciones en las proteínas o como una enfermedad.

Concepto del polimorfismo genético

La secuencia de DNA en exactamente el mismo punto de un cromosoma es muy similar en los cromosomas de muchos individuos en todo el mundo. De hecho, en un segmento de DNA humano de unos 1.000 pares de bases elegido al azar sólo varía, de media, un par de bases entre dos cromosomas homólogos heredados de los progenitores (suponiendo que los progenitores no estén emparentados). Esa cifra es aproximadamente 2,5 veces mayor que la proporción de nucleótidos heterocigotos estimada para las regiones del genoma que codifican proteínas (alrededor de 1 en 2.500 pares de bases). La diferencia era de esperar, pues de forma intuitiva lo más probable es que las regiones que codifican proteínas sufran una presión selectiva más fuerte y, por tanto, la incidencia de mutaciones en esas regiones a lo largo de la evolución ha de ser menor.

Cuando una variante es tan común que se encuentra en más del 1% de los cromosomas en la población general, constituye lo que se conoce como **polimorfismo genético**. En cambio, los alelos con frecuencias inferiores al 1% son, por convención, **variantes raras**. Aunque muchas mutaciones nocivas que llevan a enfermedades genéticas son variantes raras, no existe una correlación simple entre la frecuencia alélica y el efecto del alelo en la salud. Muchas variantes raras no tienen efecto perjudicial, mientras que se sabe que algunas variantes lo suficientemente comunes como para ser consideradas polimorfismos predisponen a enfermedades graves.

Existen muchos tipos de polimorfismo. Algunos se producen por variantes de centenares a millones de pares de bases de DNA, debidas a deleciones, duplicaciones, triplicaciones, etc., y no se asocian con ningún fenotipo conocido de enfermedad. Otras alteraciones de tamaño similar son variantes raras que causan claramente enfermedades graves. Los polimorfismos también pueden deberse a cambios en una o unas pocas bases del DNA localizado entre genes o en los intrones, no tener consecuencias para el funcionamiento del gen y sólo detectarse por análisis directo del DNA. Los cambios de secuencia también pueden situarse en la secuencia codificante de los propios genes, y dar como resultado diferentes variantes de proteínas que pueden ocasionar, a su vez, fenotipos netamente distintos. Otras están en regiones reguladoras y también pueden ser importantes en la determinación del fenotipo, al afectar a la trascripción o a la estabilidad del mRNA.

Los polimorfismos constituyen un elemento clave en la investigación y la práctica de la genética humana. La capacidad de detectar las diferentes formas de un gen o los distintos segmentos del genoma proporciona instrumentos decisivos para una amplia gama de aplicaciones. Como se ejemplifica en este y en otros capítulos posteriores, los marcadores genéticos tienen una enorme importancia como instrumentos de investigación para el mapeo de un gen en una región concreta de un cromosoma, mediante el análisis de ligamiento o de asociación alélica (v. cap. 10). Ya son de uso corriente en medicina para el diagnóstico prenatal de enfermedades genéticas y la detección de heterocigotos (v. cap. 15), así como en los bancos de sangre y en la tipificación de los tejidos para transfusiones y trasplantes de órganos (v. más adelante en este capítulo). Los polimorfismos son el fundamento de las investigaciones actuales para proporcionar una **medicina**

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 9-3

Tipos de polimorfismos del DNA

Polimorfismo	Base del polimorfismo	Número de alelos
SNP	Sustitución de una base de un par en una localización	2
Indel		
Simple	Presencia o ausencia de un segmento corto de DNA	2
STRP	~5-25 copias, en tándem, de una unidad de repetición con 2, 3 o 4 nucleótidos repetidos	Típicamente, 5 o más
VNTR	Centenares a miles de copias, en tándem, de una unidad de nucleótido de repetición de 10 a 100 nucleótidos	Típicamente, 5 o más
CNP	Típicamente, la presencia o ausencia de segmentos de DNA de 200 bp a 1,5 Mb, aunque también pueden ocurrir duplicaciones en tándem de 2,3 o más copias	Entre 2 y unas pocas

CNP, polimorfismo del número de copias; SNP, polimorfismo de nucleótido único; STRP, polimorfismo de tándem corto de repetición; VNTR, repetición en tándem de número variable.

personalizada basada en el genoma (v. cap. 17), en la que se ajusta el tratamiento médico de un individuo en función de si es o no portador de variantes polimórficas que aumenten o disminuyan su riesgo de enfermedades comunes en los adultos (como la cardiopatía coronaria, el cáncer y la diabetes; v. cap. 8), eleven la probabilidad de complicaciones después de una cirugía o influyan en la eficacia o en la seguridad de una medicación en particular. Por último, los polimorfismos se han convertido en una nueva y poderosa arma en las aplicaciones forenses, como las pruebas de identidad para la determinación de paternidad, la identificación de restos de víctimas de delitos o la verificación de la concordancia entre el DNA de un sospechoso y la del que ha cometido un crimen.

VARIACIÓN HEREDADA Y POLIMORFISMO EN EL DNA

La enorme cantidad de información de secuencias de DNA provenientes de muchos centenares de individuos de todo el mundo, obtenida por el Proyecto Genoma Humano, ha proporcionado la información necesaria para empezar a caracterizar los tipos y frecuencias de la variación polimórfica en la secuencia del DNA humano. Como resultado, hemos comenzado a crear catálogos de la diversidad de la secuencia del DNA humano. Los polimorfismos del DNA pueden clasificarse de acuerdo con la variación de la secuencia del DNA entre diferentes alelos (tabla 9-3).

Polimorfismos de un único nucleótido (SNP)

Los polimorfismos más sencillos y más frecuentes de todos son los **polimorfismos de un único nucleótido** (SNP; del inglés *single nucleotide polymorphisms*). En general, tienen sólo dos alelos que corresponden a dos bases distintas que ocupan un determinado sitio en el genoma. Los SNP son comunes y ocurren, de media, una vez a cada 1.000 pares de bases, es decir, existen aproximadamente 3.000.000 diferencias entre dos genomas humanos tomados al azar. La cifra total de posiciones variantes entre todos los seres humanos es bastante más elevada, y se estima en más de 10.000.000, aunque es probable que esta estimación sea demasiado baja, puesto que todavía no tenemos el catálogo completo de todas las variantes, sobre todo de las raras, en todos los grupos étnicos del mundo. Muchos millones de SNP ya han sido identificados y catalogados en la población mundial. Se ha elegido un subconjunto de aproximadamente el 10% de los SNP más frecuentes para usarlos como marcadores en un mapa de alta densidad del genoma humano, conocido como el mapa de haplotipos (HapMap; v. cap. 10).

Se investiga activamente el significado para la salud de la gran mayoría de los polimorfismos de un único nucleótido. El hecho de que los SNP sean comunes no implica que sean neutrales o que no ejerzan ningún efecto sobre la salud o la longevidad. Al parecer, el efecto de los SNP frecuentes es una modificación sutil de la susceptibilidad a la enfermedad, más que la causa directa de una enfermedad grave.

Polimorfismos de inserción-deleción

La siguiente clase de polimorfismos comprende los resultantes de las variaciones producidas por la **inserción o la d ele-ción (indels)** de entre 2 y 100 nucleótidos. El número de indels en el genoma es del orden de centenares de miles. Aproximadamente la mitad se denominan **simples**, porque sólo tienen dos alelos, es decir, la presencia o ausencia del segmento insertado o delecionado. La otra mitad son **multialélicos**, pues poseen un número variable de un segmento de DNA que se repite en tándem en una determinada localización. Los indels multialélicos se subdividen en polimorfismos **microsatélites** y **minisatélites**.

Microsatélites

Los microsatélites son segmentos de DNA que consisten en unidades de dos, tres o cuatro nucleótidos, como TGTG…TG, CAACAA…CAA, o AAATAAAT…AAAT, que se repiten entre una y una pocas docenas de veces. Los diferentes alelos en un polimorfismo microsatélite son el resultado de las distintas cantidades de repeticiones de unidades de nucleótidos en cualquier microsatélite, por lo que a menudo se los denomina **polimorfismos cortos de repetición en tándem** (**STRP**; del inglés *short tandem repeat polymorphisms*). Un locus microsatélite tiene con frecuencia muchos alelos (longitudes de repetición) presentes en la población, y su genotipo puede ser fácilmente establecido mediante la determinación del tamaño del fragmento de PCR obtenida con cebadores que lindan con la repetición del microsatélite (fig. 9-4). Se

conocen muchas decenas de miles de loci polimórficos microsatélite en el genoma humano.

Minisatélites

Otra clase de polimorfismos de tipo indel provienen de la inserción en tándem de un número variable (en general, de centenares o miles) de copias de una secuencia de DNA de 10 a 100 pares de bases de longitud, conocida como *minisatélites*. Esa clase de polimorfismo tiene muchos alelos (fig. 9-5), debido a la variación en el número de copias del minisatélite que se repiten en tándem, y se la denomina polimorfismo de **repetición en tándem con número variable de copias** (VNTR; del inglés *variable number of tandem repeats*). Los marcadores que dan más información poseen varias docenas o más de alelos, por lo que resulta improbable que dos individuos no emparentados compartan los mismos alelos. Aunque se considera que la mayoría de los indel, tanto los polimorfismos simples como los STRP o los VNTR, no tienen repercusión sobre la salud humana, sí que se han implicado algunos VNTR en enfermedades.

Las secuencias repetidas de minisatélites que se han encontrado en muchos polimorfismos de tipo VNTR diferentes se parecen lo suficiente entre sí como para posibilitar la detección de muchos loci diferentes de manera simultánea, utilizando un sólo fragmento de minisatélite como sonda en una sola hibridación de transferencia *Southern*. Sólo los gemelos idénticos tienen un patrón indistinguible (fig. 9-6) y, por tanto, la detección simultánea de varios polimorfismos VNTR fue uno de los primeros métodos de **determinación de la huella de DNA** usados en las pruebas de identidad. La detección de los polimorfismos de microsatélite mediante la transferencia *Southern* ha sido ampliamente superada por la tipificación de los microsatélites con el PCR. Por ejemplo, el FBI de EE.UU. usa en la actualidad 13 marcadores STRP en su panel de huellas de DNA. Es tan improbable que dos individuos (que no sean gemelos monocigóticos) tengan genotipos idénticos en los 13 loci, que el panel permite la comprobación definitiva acerca de si dos muestras provienen o no del mismo individuo.

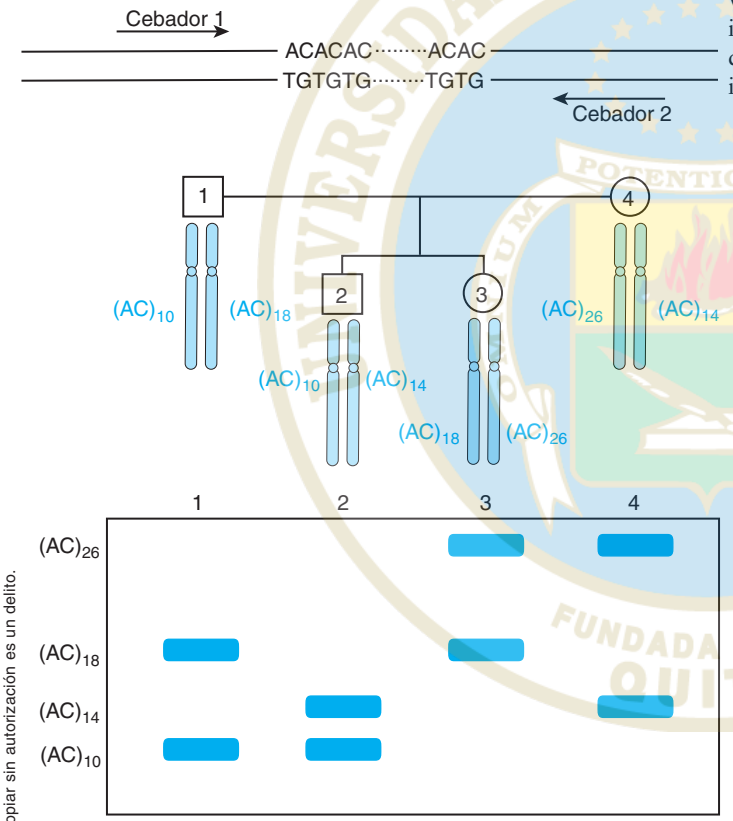


Figura 9-4 ■ Marcadores microsatélites en el DNA humano. Arriba se representa un DNA que contiene un marcador microsatélite en un cromosoma $(AC)_n$. Los cebadores 1 y 2 son los de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), complementarios a las secuencias únicas colindantes con la repetición del nucleótido. Abajo se ilustra una genealogía que muestra la herencia codominante de un polimorfismo de microsatélite, debido a la variación en el número de dinucleótidos AC. El genotipo de cada individuo se muestra debajo de su símbolo en la genealogía. La PCR amplifica los fragmentos de diferentes tamaños con los cebadores 1 y 2 a cada lado del segmento de dinucleótidos AC, y se determina sus longitudes relativas separándolos mediante la electroforesis en gel *(abajo)*.

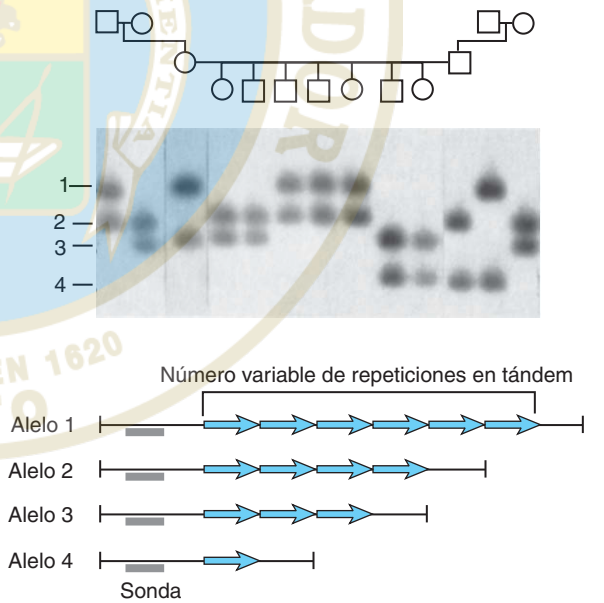


Figura 9-5 ■ Herencia codominante de un polimorfismo de DNA autosómico, causado por un número variable de repeticiones en tándem. Los alelos 1 y 4 están relacionados entre sí por un número variable de secuencias cortas de DNA idénticas (o casi) *(flechas)*. La variación del tamaño puede detectarse después de la digestión por una enzima de restricción e hibridación con una sonda única, que se sitúa fuera de las secuencias VNTR propiamente dichas, pero dentro de los sitios de restricción utilizados para definir los fragmentos alélicos. (Cortesía de Bowcock, Washington University, St. Louis, Missouri.)

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

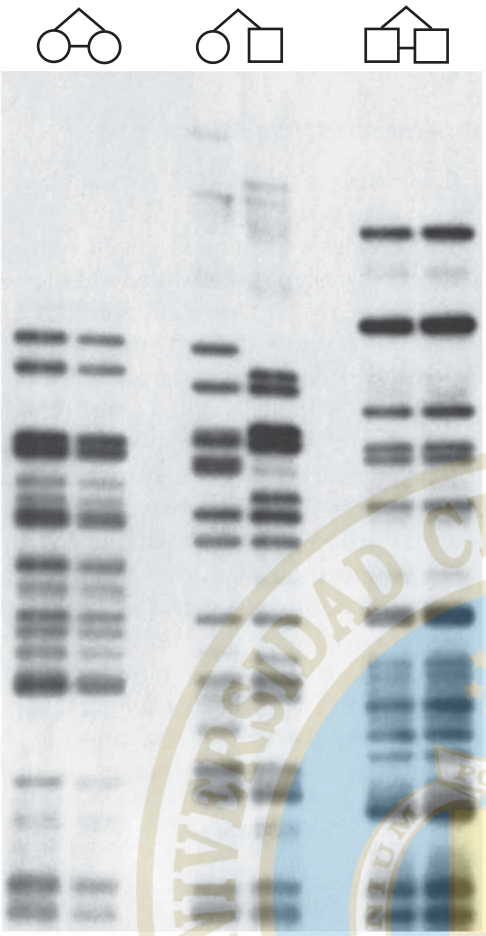


Figura 9-6 ■ Huellas digitales genéticas idénticas o de DNA de gemelos, obtenidas mediante una sonda que detecta los polimorfismos VNTR en muchos loci del genoma. Cada par de columnas contiene DNA de una pareja de gemelos. Los gemelos del primer conjunto (al igual que los del tercero) tienen huellas digitales genéticas idénticas, lo que indica que son gemelos idénticos (monocigóticos). El conjunto del centro contiene huellas de DNA claramente diferentes, lo que indica que son gemelos no idénticos. (Cortesía de Alec Jeffreys, University of Leicester, Reino Unido.)

Polimorfismos del número de copias

Los últimos polimorfismos que han sido descubiertos son los **polimofismos del número de copias** (CNP; del inglés *copy number polymorphisms*). Consisten en variaciones en el número de copias de segmentos largos del genoma, que van de 200 a casi 2 Mb. Los CNP pueden consistir en sólo dos alelos (es decir, la presencia o ausencia de un segmento), o en múltiples alelos, debido a la presencia de 0, 1, 2, 3 o más copias de un segmento de DNA en tándem. Los CNP sólo se han logrado identificar y estudiar recientemente porque las regiones delecionadas o repetidas suelen ser demasiado pequeñas para poder ser vistas citogenéticamente y demasiado largas para ser detectadas por la secuenciación del DNA. Sin embargo, los CNP se identifican fácilmente a través de la aplicación de una nueva tecnología, la **hibridación genómica comparativa**, como se expuso en el capítulo 4. Al igual que ocurre con todos los polimorfismos del DNA, se desconoce en gran parte la influencia de los diferentes alelos CNP en la salud y la susceptibilidad a las enfermedades, pero es objeto de intensas investigaciones. Los CNP constituyen un fondo de variaciones comunes que será necesario comprender para poder interpretar adecuadamente las alteraciones en el número de copias que se observan en los pacientes.

VARIACIÓN HEREDADA Y POLIMORFISMOS EN LAS PROTEÍNAS

Aunque todos los polimorfismos son, en última instancia, el resultado de diferencias en la secuencia del DNA, se han estudiado algunos loci polimórficos mediante el examen de las variaciones en las proteínas codificadas por los respectivos alelos, en vez de examinar las diferencias en las secuencias de DNA de los propios alelos. Se calcula que, probablemente, todo individuo es heterocigoto para los alelos que determinan polipéptidos estructuralmente diferentes en alrededor del 20% de todos los loci. Al comparar individuos de diferentes grupos étnicos, se ha encontrado que un porcentaje todavía más elevado de proteínas exhibe un polimorfismo detectable. Por tanto, en la especie humana existe un notable grado de individualidad bioquímica en la fabricación de enzimas y otros productos génicos. Además, dado que los productos de muchas de las vías bioquímicas interactúan entre sí, resulta creíble que cada individuo, con independencia de su estado de salud, posee una conformación química única y genéticamente determinada y, por tanto, responde también de una manera única a las influencias ambientales, dietéticas y farmacológicas. Ese concepto de la **individualidad química**, postulado por primera vez hace un siglo por el médico británico Archibald Garrod con notable visión de futuro, sigue siendo válido en la actualidad.

Abordaremos aquí algunos polimorfismos con repercusión médica: los grupos sanguíneos ABO y Rh, importantes para establecer la compatibilidad en las transfusiones de sangre, y el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), que desempeña un papel primordial en la medicina de trasplantes. Estudiar las variaciones de las proteínas en lugar de estudiar el DNA que las codifica tiene una utilidad real. Al fin y al cabo, los productos proteicos variantes de varios alelos polimórficos son a menudo los responsables de los diferentes fenotipos y, por tanto, probablemente determinan el modo en que las variaciones genéticas en un locus afectan a la interacción entre el individuo y el ambiente.

Polimorfismos de los grupos sanguíneos

Los primeros ejemplos de variaciones de proteínas genéticamente determinadas fueron detectados en los antígenos encontrados en la sangre, llamados **antígenos de los grupos sanguíneos**. Se conoce la existencia de numerosos polimorfismos en los componentes de la sangre humana, sobre todo en los antígenos ABO y Rh de los eritrocitos. Los sistemas ABO y Rh tienen una importancia especial en las transfusiones sanguíneas, los trasplantes de tejidos y órganos y la enfermedad hemolítica del recién nacido.

Sistema ABO

Podemos clasificar la sangre humana en cuatro tipos, de acuerdo con la presencia de dos antígenos, A y B, en la superficie de los eritrocitos, y en la presencia de los dos anticuerpos correspondientes, anti-A y anti-B, en el plasma. Existen cuatro fenotipos principales: O, A, B y AB. Las personas tipo A tienen el antígeno A en los eritrocitos, las tipo B tienen el antígeno B, las tipo AB tienen tanto el antígeno A como el B, y las tipo O no tienen ninguno de los dos. La reacción de los hematíes de cada tipo con los antisueros anti-A y anti-B se muestran en la tabla 9-4.

Los grupos ABO poseen una característica que otros sistemas de grupos sanguíneos no comparten, y es la relación recíproca en un individuo entre los antígenos presentes en los hematíes y los anticuerpos del plasma (v. tabla 9-4). Cuando los hematíes carecen del antígeno A, el plasma contiene anti-A; cuando los hematíes carecen del antígeno B, el plasma contiene anti-B. Se desconoce la causa de esa relación recíproca, aunque se piensa que se forma anti-A y anti-B en respuesta a la ocurrencia natural de los antígenos de tipo A y de tipo B existentes en el ambiente (p.ej., en bacterias).

Un locus en el cromosoma 9 determina los grupos sanguíneos ABO. Los alelos *A, B* y *O* en ese locus son un ejemplo clásico de multialelismo, en el que tres alelos, dos de los cuales (*A* y *B*) se heredan como un rasgo codominante y el tercero (O) como un rasgo recesivo, determinan cuatro fenotipos. Los antígenos A y B se producen mediante la acción de los alelos *A* y *B* sobre la glicoproteína de la superficie celular de los eritrocitos denominada antígeno H. La especificidad antigénica proviene de los azúcares terminales específicos que se añaden o no a la sustancia H. El alelo *B* codifica la glicosiltransferasa que reconoce de manera preferente el azúcar D-galactosa y lo añade al término de una cadena oligosacárida que contiene el antígeno H, creando así el antígeno B. El alelo *A* codifica una forma ligeramente diferente de la enzima que reconoce de manera preferente la N-acetilgalactosamina en lugar de la D-galactosamina, y añade N-acetilgalactosamina al precursor, creando así el antígeno A. El tercer alelo, *O*, codifica una versión mutante de la transferasa que carece de actividad como transferasa, y no afecta en absoluto, de modo detectable, a la sustancia H.

Se ha logrado determinar las diferencias moleculares en el gen de la glicosiltransferasa responsables de los alelos *A, B* y *O*. Cuatro diferencias en la secuencia de nucleótidos entre los alelos *A* y *B* producen cambios en los aminoácidos que alteran la especificidad de la glicosiltransferasa. El alelo *O* tiene una deleción de un único par de bases en el gen ABO que codifica la región, lo que ocasiona una mutación de cambio de marco de lectura que elimina la actividad de la transferasa en los individuos tipo O. Ahora que están disponibles las secuencias del DNA, la tipificación de los grupos ABO se está efectuando directamente en el genotipo, en vez de en el fenotipo, sobre todo cuando existen dificultades técnicas para los análisis serológicos, como es frecuente en las investigaciones forenses y en las pruebas de paternidad.

La principal importancia médica de los grupos sanguíneos ABO es en las transfusiones de sangre y en el trasplante de órganos y tejidos. Existen combinaciones compatibles e incompatibles en el sistema ABO. Una combinación compatible es aquella en la que los eritrocitos del donante no son portadores del antígeno A o B que se corresponde con los anticuerpos del suero del receptor. Si bien en teoría existen donantes universales (grupo O) y receptores universales (grupo AB), se da a los pacientes sangre de su propio grupo ABO, excepto en emergencias. La presencia habitual de los antígenos anti-A y anti-B explica el fracaso de buena parte de los primeros intentos de transfusión sanguínea, porque esos anticuerpos pueden causar la destrucción inmediata de las células incompatibles del grupo ABO. En los trasplantes de órganos y tejidos, la compatibilidad entre el donante y el receptor, tanto ABO como de antígeno leucocitario humano (HLA), es esencial para la supervivencia del implante.

Tabla 9-4

Genotipos ABO y reactividad sérica

Fenotipo del eritrocito	Reacción con anti-A	Reacción con anti-B	Anticuerpos séricos
O	–	–	Anti-A, anti-B
A	+	–	Anti-B
B	–	+	Anti-A
AB	+	+	Ninguno

– : ausencia de reacción; + : reacción.

Sistema Rh

El sistema Rh es parejo al sistema ABO en cuanto a su importancia clínica, debido a su papel en la enfermedad hemolítica del recién nacido y en las incompatibilidades en las transfusiones. La denominación Rh proviene de los monos Rhesus que fueron usados en los experimentos que condujeron al descubrimiento del sistema. En pocas palabras, la población se divide en individuos Rh-positivos, que expresan en los eritrocitos el antígeno Rh D, un polipéptido codificado por un gen *(RHD)* en el cromosoma 1, y individuos Rh-negativos, que no expresan este antígeno. La frecuencia de individuos Rh-negativos presenta gran variación en los diferentes grupos étnicos. Por ejemplo, el 17% de los blancos y el 7% de los afroamericanos son Rh-negativos, mientras que la frecuencia entre los japoneses es del 0,5%.

Enfermedad hemolítica del recién nacido

Desde el punto de vista clínico, la mayor importancia del sistema Rh radica en que las personas Rh-negativas pueden formar con rapidez anticuerpos anti-Rh tras la exposición a eritrocitos Rh-positivos. Esto es un problema grave sobre todo cuando una mujer está embarazada de un feto Rh-positivo. Durante la gestación, normalmente cruzan la placenta pequeñas cantidades de sangre fetal, que alcanzan el torrente sanguíneo materno. Cuando la madre es Rh-negativa y el feto Rh-positivo, la madre forma anticuerpos que vuelven a la circulación fetal y dañan los eritrocitos fetales, causando la enfermedad hemolítica del recién nacido, de consecuencias graves si no se trata.

En las embarazadas Rh-negativas, puede minimizarse su riesgo de inmunización por los eritrocitos fetales Rh-positivos con una inyección de inmunoglobulina Rh entre las semanas 28 a 32 de gestación, y otra después del parto. La inmuno-

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

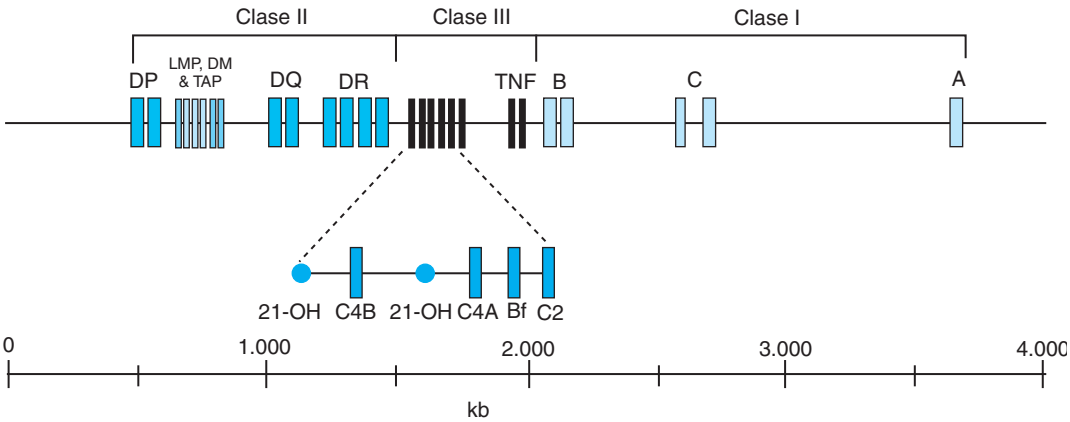


Figura 9-7 ■ Esquema del complejo mayor de histocompatibilidad en el cromosoma 6p. DP, DQ y DR: genes del antígeno de clase II; B, C y A: genes del antígeno de clase I; LMP: genes que codifican los componentes de una proteasa grande multifuncional; DM: heterodímeros de los genes DMA y DMB, que codifican la molécula procesadora de antígeno necesaria para el enlace del péptido con los antígenos de clase II del MHC; TAP: transportador asociado con el procesamiento del antígeno; TNF: factor de necrosis tumoral; Bf: factor B de properdina; C2, C4A y C4B: componentes del complemento; 21-OH: 21-hidroxilasa. (Uno de los loci 21-OH es un seudogén.) Véase texto para más detalles.

globulina Rh elimina todas las células fetales Rh-positivas de la circulación materna antes de que la mujer se sensibilice a ellas. También se emplea la inmunoglobulina después de un aborto o de procedimientos invasivos, como la obtención de muestras de las vellosidades coriónicas o la amniocentesis, si algunas células Rh-positivas han alcanzado la circulación materna. El descubrimiento del sistema Rh y su papel en la enfermedad hemolítica del recién nacido ha supuesto una importante contribución de la genética a la medicina. Antes considerada la enfermedad genética humana más frecuente, la enfermedad hemolítica del recién nacido es en la actualidad relativamente rara debido a las medidas preventivas, que son hoy una práctica rutinaria en la medicina obstétrica.

Complejo mayor de histocompatibilidad

El MHC (del inglés *major histocompatibility complex*) se compone de un gran grupo de genes situados en el brazo corto del cromosoma 6 (fig. 9-7). Basándose en diferencias estructurales, esos genes se distribuyen en tres clases. Dos de ellas, los genes I y II, corresponden a los genes del antígeno leucocitario humano (HLA), descubiertos por su importancia en los trasplantes entre individuos no emparentados. Los genes de clase I y II codifican proteínas de la superficie celular que tienen un importante papel en el desencadenamiento de la respuesta inmunitaria y, más específicamente, en la «presentación» del antígeno a los linfocitos, que no pueden reconocer y responder a un antígeno, a menos que éste haya formado un complejo con una molécula del HLA en la superficie de una célula presentadora de antígeno. Se conocen muchas centenas de diferentes alelos de las clases I y II del HLA, y se descubren más a diario, lo que los convierte con diferencia en los loci más polimórficos del genoma humano.

Los genes de clase I *(HLA-A, HLA-B* y *HLA-C)* codifican proteínas que son parte integrante de la membrana plasmática de todas las células nucleadas (fig. 9-8). Una proteína de clase I se compone de dos subunidades de polipéptidos, una cadena pesada codificada en el MHC y un polipéptido no polimórfico, la β_2-microglobulina, que es codificada por un gen situado fuera del MHC, en el cromosoma 15. Los péptidos derivados de proteínas intracelulares se generan por la degradación proteolítica mediada por una gran proteasa multifuncional. Los péptidos son transportados entonces a la superficie celular y se enlazan a una hendidura de la molécula de clase I, para presentar el antígeno peptídico a las células T citotóxicas (v. fig. 9-8).

La región clase II se compone de varios loci, como los *HLA-DP, HLA-DQ* y *HLA-DR*, que codifican las proteínas de las membranas celulares. Cada molécula clase II es un heterodímero compuesto de subunidades α y β, codificadas ambas por el MHC. Las moléculas de clase II presentan péptidos derivados de proteínas extracelulares que han sido absorbidas por lisosomas y transformadas en péptidos para su presentación a las células T (v. fig. 9-8).

Existen otros loci génicos en el MHC (v. fig. 9-7), pero no tienen relación funcional con los genes HLA de clase I y II y no actúan para determinar la histocompatibilidad o la respuesta inmunitaria. Sin embargo, algunos de esos genes se asocian a enfermedades, como la **hiperplasia adrenal congénita** (v. cap. 6), causada por la deficiencia de la 21-hidroxilasa, y la **hemocromatosis**, una enfermedad hepática causada por la sobrecarga de hierro **(Caso 17)**.

Alelos y haplotipos HLA

El sistema HLA puede resultar confuso al principio, porque la nomenclatura usada para definir y describir los diferentes alelos HLA ha sufrido un cambio radical a medida que se ha generalizado la secuenciación del DNA del MHC. En el sistema tradicional de nomenclatura del HLA, se distinguían los diferentes alelos serológicamente. El tipo de HLA de un individuo se determinaba verificando la reacción de sus células ante una serie de antisueros diferentes o de linfocitos reactivos. Éstos se obtenían de centenares de mujeres multíparas, que desarrollaban a lo largo de la gestación una reacción inmune contra los antígenos paternos tipo I y II expresados en sus fetos. Cuando las células de dos individuos no emparentados producían el mismo patrón de reacción en una serie de anticuerpos y células, se consideraba que tenían los mismos tipos de HLA y se asignaba un número a los alelos que repre-

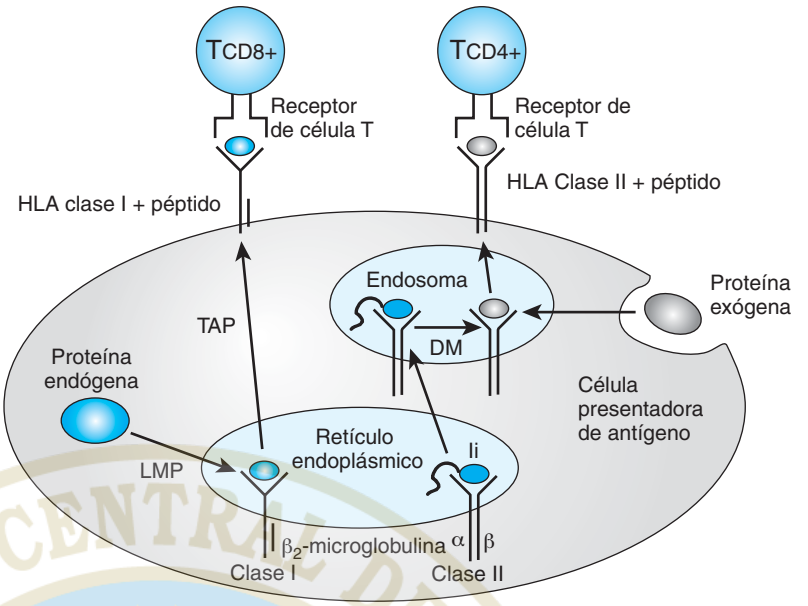


Figura 9-8 ■ Interacción entre moléculas del MHC de clase I y clase II, proteínas exógenas y receptores de células T. LMP: gran proteasa multifuncional; TAP: transportador asociado con el procesamiento del antígeno; Ii: cadena invariable; DM: heterodímero codificado por los genes *DMA* y *DMB*; CD8+: células T citotóxicas; CD4+: células T ayudantes. (Adaptada de Thorsby E: HLA-associated diseases. Hum Immunol 53:1-11, 1997.)

sentaban, como *B27* en el locus *HLA-B* clase I, o *DR3* en el locus *DR* de la clase II. Sin embargo, a medida que se fueron identificando los genes responsables de la codificación de los genes de las cadenas de las clases I y II del MHC, se demostró que los alelos HLA que se definían inicialmente como únicos desde el punto de vista serológico consistían, en realidad, en múltiples alelos determinados por diferentes variantes de secuencias de DNA, incluso en el mismo alelo serológico. Las 100 especies serológicas de *HLA-A, B, C, DR, DQ* y *DP* abarcan en la actualidad más de 1.300 alelos, definidos por la secuencia de DNA. Por ejemplo, existen más de 24 variantes de la secuencia del ácido nucleico del gen *HLA-B* en lo que antes se definía como «el» alelo *B27* mediante las pruebas serológicas. La mayoría de las variantes de DNA, aunque no todas, cambian un codón triplete y, por tanto, un aminoácido en el péptido codificado por ese alelo. Se le asigna un número propio a cada alelo que cambia un aminoácido en el péptido HLA-B. Así, los alelos número 1, 2, etc., del grupo de alelos correspondientes a lo que solía considerarse desde el punto de vista serológico un único alelo *B27*, se denominan ahora *HLA-B*2701, HLA-B*2702*, etc.

Los alelos HLA en los diferentes loci clase I y II de un determinado cromosoma forman en conjunto un haplotipo. Los alelos son codominantes: cada progenitor tiene dos haplotipos y expresa ambos. Esos loci están situados tan cerca unos de otros que, en una familia, el haplotipo entero puede transmitirse como un bloque único al hijo (fig. 9-9). Por tanto, el progenitor y el hijo comparten sólo un haplotipo, y la probabilidad de que dos hermanos hereden los mismos haplotipos es del 25%. Como la aceptación de los tejidos transplantados tiene un alto grado de correlación con el grado de parecido entre los haplotipos HLA (y los grupos sanguíneos ABO) entre el donante y el receptor, el donante ideal para un trasplante de médula ósea o de órganos es un hermano del receptor compatible para ABO e idéntico para HLA.

En cualquier grupo étnico, algunos alelos HLA son frecuentes, mientras que otros raramente o nunca se detectan. De forma análoga, algunos haplotipos tienen una frecuencia mucho más alta de la esperada, y otros son extremadamente raros o no existen. Por ejemplo, la mayoría de las 3×10^7 combinaciones alélicas que en teoría pueden formar un haplotipo en los individuos de raza blanca nunca han sido observadas. Esa restricción en la diversidad de los haplotipos posibles en una población se deriva de lo que se conoce como **desequilibrio de ligamiento** (v. cap. 10) y puede explicarse por la compleja interacción de varios factores. Entre ellos, se incluyen las bajas tasas de recombinación meiótica en la pequeña distancia física existente entre los loci HLA; las influencias ambientales que efectúan una selección positiva de determinadas combinaciones de los alelos HLA para formar un haplotipo; y los factores históricos, como la antigüedad de la fundación de la población, el número de fundadores y la cantidad de inmigración que ha ocurrido en esa población (v. más adelante en este capítulo).

Existen también grandes diferencias en la frecuencia de alelos y haplotipos entre las poblaciones. Un alelo o un haplotipo puede ser común en una población y muy raro en otra. Una vez más, las diferencias en la distribución de alelos y haplotipos en el MHC se derivan de factores genéticos, ambientales e históricos complejos existentes en las diferentes poblaciones.

HLA y asociación con enfermedades

Espondilitis anquilosante. Con la definición creciente de alelos HLA ha sobrevenido el reconocimiento de la asociación entre ciertas enfermedades y determinados alelos HLA y haplotipos. Se desconoce la base etiológica de la mayor parte de esas asociaciones. La mayoría, aunque no todas, son autoinmunes, es decir, están asociadas a una respuesta inmunitaria anómala dirigida contra uno o varios antígenos propios, que se supone que está relacionada con una variación de la respuesta inmunitaria resultante del polimorfirsmo de los genes correspondientes (tabla 9-5). La **espondilitis anquilosante**, una enfermedad inflamatoria crónica de la columna y las articulaciones sacroilíacas, es un ejemplo. En estudios más antiguos, que se basaban en los alelos *B27* definidos serológicamente, se verificó que sólo el 9% de los noruegos, por

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

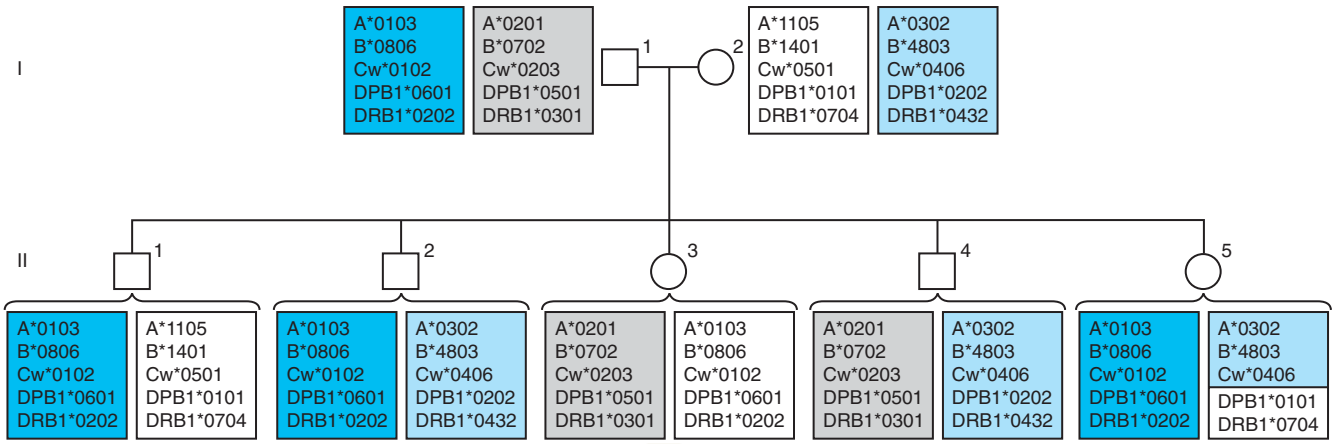


Figura 9-9 ■ Herencia de los haplotipos HLA. En general, un haplotipo se transmite como una unidad, tal como se observa en esta figura. Muy raramente, un progenitor transmitirá un haplotipo recombinante a su hijo, como se ve en el individuo II-5, que ha recibido un haplotipo que es una recombinación entre los loci de clase I y clase II.

ejemplo, son positivos para *B27*, frente al más del 95% de los que presentan espondilitis anquilosante. Por tanto, el riesgo de desarrollar esa enfermedad es al menos 150 veces más alto en las personas que tienen *B27* que en los que no lo tienen. Aunque menos del 5% de los individuos positivos para *B27* desarrollan la enfermedad, hasta el 20% de los positivos pueden presentar manifestaciones leves y subclínicas de la enfermedad, sin síntomas ni incapacidad. Una explicación de por qué algunos individuos positivos para *B27* no desarrollan la enfermedad reside, en parte, en que la secuenciación del DNA ha demostrado que existen más de dos docenas de alelos diferentes en «el» alelo *HLA-B27* que se definió en un principio serológicamente. La frecuencia de esos diferentes alelos varía dentro de un grupo étnico y entre diferentes grupos. Si sólo algunos de esos alelos *B27* predisponen a la enfermedad, mientras que otros pueden incluso ser protectores, los

Tabla 9-5

Alelos del HLA con importante asociación con enfermedades

Enfermedad	Alelo HLA (serológico)	Frecuencia (%)*		Razón de *Odds***
		Pacientes	*Controles*	
Espondilitis anquilosante	*B27*	>95	9	>150
Síndrome de Reiter	*B27*	>80	9	>40
Uveítis anterior aguda	*B27*	68	9	>20
Tiroiditis subaguda	*B35*	70	14	14
Psoriasis vulgar	*Cw6*	87	33	7
Narcolepsia	*DQ6*	>95	33	>38
Enfermedad de Graves	*DR3*	65	27	4
Artritis reumatoide	*DR4*	81	33	9
Artritis reumatoide juvenil	*DR8*	38	7	8
Enfermedad celíaca	*DQ2*	99	28	>250
Esclerosis múltiple	*DR2, DQ6*	86	33	12
Diabetes mellitus tipo 1	*DQ8*	81	23	14
Diabetes mellitus tipo 1	*DQ6*	<1	33	0,02
Hemocromatosis	*A3*	75	13	20
Hiperplasia suprarrenal congénita (deficiencia de 21-OH)	*B47*	25	0,2	80-150

*Los datos de frecuencia provienen de poblaciones noruegas y son aproximados.

**La razón de *Odds* es aproximada, y se calcula como ad/bc, donde a = número de pacientes con el antígeno, b = número de controles con el antígeno, c = número de pacientes sin el antígeno y d = número de controles sin el antígeno (v. cap. 10).

Adaptada de Fugger L, Tisch R, Libau R, et al: The role of human major histocompatibility complex (HLA) genes in disease. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds): The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 7.ª ed. Nueva York, McGraw-Hill, 1995, págs. 555-585; Bell JI, Todd JA, McDevitt HO: The molecular basis of HLA-disease association. Adv Hum Genet 18:1-41, 1989; y Thorsby E: HLA associated diseases. Hum Immunol 53:1-11, 1997.

estudios realizados en diferentes grupos étnicos que toman a todos los alelos *B27* como un único alelo encontrarán tasas muy diferentes de la enfermedad en los individuos positivos para *B27*.

En otros casos, la asociación entre un determinado alelo o haplotipo HLA y una enfermedad no se debe a diferencias funcionales de los genes de la respuesta inmunitaria codificados por los alelos HLA. En vez de eso, se debe a que un determinado alelo del MHC está presente, y con una frecuencia extremadamente elevada, en cromosomas que también contienen mutaciones causantes de enfermedad en otro gen del MHC, debido al desequilibrio de ligamento (v. cap. 10). Como se ha mencionado con anterioridad, los trastornos autosómicos recesivos de la **hiperplasia suprarrenal congénita**, debida a una deficiencia de la 21-hidroxilasa, y de la **hemocromatosis** primaria provienen de mutaciones en genes que se encuentran en el MHC. El análisis de las diferentes mutaciones responsables de la hiperplasia adrenal ha revelado que algunas de las mutaciones en este locus se produjeron inicialmente en cromosomas con determinados haplotipos, y se heredaron posteriormente como un bloque a lo largo de múltiples generaciones, asociadas a esos marcadores del haplotipo específico. Otro ejemplo es la hemocromatosis, un trastorno autosómico recesivo común que produce sobrecarga de hierro. Más del 80% de los pacientes con esa enfermedad son homocigotos para una mutación frecuente, Cys282Tyr, en el gen de la hemocromatosis (*HFE*), y tienen los alelos *HLA-A*0301* en su locus *HLA-A*. La asociación no se debe a que *HLA-A*0301* cause de alguna manera la hemocromatosis. El *HFE* está implicado en el transporte o el metabolismo del hierro en el intestino; el *HLA-A*, como gen de la respuesta inmune clase I, no tiene efecto sobre el transporte de hierro. La asociación se debe a la proximidad de los dos loci y al desequilibrio de ligamento existente entre la mutación Cys-282Tyr en *HFE* y el alelo *A*0301* en *HLA-A*.

Se desconoce la base funcional de la mayoría de las asociaciones entre el HLA y las enfermedades. Las moléculas HLA integran el reconocimiento de antígenos por parte de las células T. Es posible que diferentes alelos polimórficos resulten en variaciones estructurales de esas moléculas de la superficie celular, lo que conduce a diferencias en la capacidad de las proteínas para interactuar con el antígeno y el receptor de la célula T al iniciar la respuesta inmune, y afecta a unos procesos tan críticos como la inmunidad ante las infecciones y la tolerancia a las propias células para prevenir la autoinmunidad.

HLA y trasplantes de tejidos

Como indica la denominación complejo mayor de histocompatibilidad, los loci HLA son los determinantes principales de la tolerancia al trasplante y del rechazo al injerto, por lo que desempeñan un importante papel en la medicina de trasplantes. A pesar de los avances impresionantes en el diseño de poderosos fármacos inmunosupresores para evitar el rechazo en los trasplantes de órganos, sólo una concordancia absolutamente perfecta para el HLA y los alelos de los grupos sanguíneos, como ocurre en los gemelos monocigóticos, puede proporcionar una tasa del 100% de éxito en un trasplante, sin necesidad de terapia inmunosupresora. Para el trasplante de órganos sólidos, como los riñones, el porcentaje de injertos que sobreviven después de 10 años es del 72% cuando el donante y el receptor son hermanos con HLA idéntico, pero ese porcentaje desciende al 56% cuando el donante es un hermano con sólo un haplotipo HLA en común con el receptor.

El trasplante de médula ósea representa un desafío mayor que el de un órgano sólido: no sólo el huésped puede rechazar el injerto, sino que también el injerto, al contener linfocitos inmunocompetentes, puede atacar al huésped, lo que se conoce como enfermedad injerto contra huésped (GVHD, del inglés *graft-versus-host-disease)*. La supervivencia a los 8 años de un trasplante de médula ósea en pacientes con leucemia mielógena crónica después de la quimioterapia es del 60% cuando el donante y el receptor son incompatibles para un único locus clase I o II, pero desciende al 25% cuando son incompatibles tanto para la clase I como la II. Asimismo, la enfermedad injerto contra huésped es menos frecuente y grave cuanto mejor sea la compatibilidad clase I.

Debido a que las probabilidades de éxito de un trasplante de médula ósea son claramente más altas cuanto mayor es el número de compatibilidades, y a que la diversidad de haplotipos HLA es inmensa en una misma población y entre los diferentes grupos étnicos, se han registrado en bases de datos millones de donantes no emparentados de médula ósea, con el HLA clasificado de modo que sea posible buscar la mejor compatibilidad posible para un determinado paciente que necesite un trasplante de médula ósea.

GENOTIPOS Y FENOTIPOS EN POBLACIONES

Variación genética en poblaciones

La genética de poblaciones es el estudio cuantitativo de la distribución de las variaciones genéticas en las poblaciones y de la manera en que las frecuencias de los genes y los genotipos se mantienen o cambian. La genética de las poblaciones se ocupa de los factores genéticos, como las mutaciones y la reproducción, y de los factores ambientales y sociales, como la selección y la migración, que determinan conjuntamente la frecuencia y la distribución de los alelos y los genotipos en las familias y las comunidades. La descripción matemática del comportamiento de los genes en las poblaciones es un elemento importante de muchas especialidades, como la antropología, la biología de la evolución y la genética humana. En la actualidad, los genetistas están utilizando los principios y métodos de la genética de poblaciones para estudiar muchas cuestiones no resueltas de la historia y la estructura génica de las poblaciones humanas, el flujo de genes entre diferentes poblaciones y generaciones y, lo que es muy importante, los mejores métodos para identificar la susceptibilidad genética de enfermedades comunes. En la práctica de la genética médica, la genética poblacional proporciona los conocimientos sobre varios genes causantes de enfermedades que son frecuentes en distintas poblaciones. Esa información es necesaria para el diagnóstico clínico y el consejo genético, e incluye la determinación de las frecuencias alélicas necesarias para el cálculo del riesgo.

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

En esta sección, describiremos el equilibrio de Hardy-Weinberg, que es el concepto central de la genética de poblaciones. Examinaremos sus premisas y los factores que pueden causar una desviación real o aparente del equilibrio en poblaciones reales frente a las ideales. Por último, el capítulo abordará el modo a través del cual las diferencias en la frecuencia de genes que ocasionan enfermedades surgen entre los miembros de diferentes grupos más o menos aislados genéticamente.

Factores genéticos en la resistencia al virus de la inmunodeficiencia humana

Para ilustrar los principios básicos que determinan las frecuencias alélicas y genotípicas en las poblaciones podemos utilizar un ejemplo importante correspondiente a un rasgo autosómico común, determinado por un solo par de alelos. Tomemos el gen *CCR5*, que codifica un receptor de citocina de la membrana celular, que sirve como punto de entrada para ciertas cepas del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), que causa el síndrome de inmunodeficiencia adquirida *(SIDA)*. Una deleción en ese gen de 32 pares de bases da lugar a un alelo (Δ*CCR5*) que codifica una proteína no funcional debido al cambio de marco de lectura y a su terminación prematura. Los individuos homocigotos para el alelo Δ*CCR5* no expresan el receptor en la superficie celular y, como consecuencia, son resistentes a la infección por el VIH. La pérdida de función de *CCR5* parece ser un rasgo benigno y su única consecuencia fenotípica conocida es la resistencia a las infecciones por el VIH. El alelo normal se distingue fácilmente del alelo con la deleción de 32 pares de bases Δ*CCR5* mediante el análisis del gen con la reacción en cadena de la polimerasa. El análisis de una muestra de 788 individuos de Europa proporcionó información acerca del número de individuos que eran homocigotos para los dos alelos o heterocigotos (tabla 9-6).

Basándonos en las frecuencias genotípicas observadas, podemos determinar de forma directa las frecuencias alélicas simplemente contando los alelos. En ese contexto, cuando nos referimos a la frecuencia poblacional de un alelo, estamos considerando un **conjunto de genes** hipotético, que sería el conjunto de todos los alelos en un determinado locus de toda la población. Para los loci autosómicos, el tamaño del conjunto de genes de un locus es el doble del número de individuos de la población, porque cada genotipo autosómico consiste en dos alelos, es decir, un individuo Δ*CCR5*/ Δ*CCR5* tiene dos alelos Δ*CCR5*, mientras que un individuo *CCR5*/ Δ*CCR5* tiene uno de cada. Así, en este ejemplo la frecuencia observada del alelo *CCR5* es:

$$\frac{(2 \times 647) + (1 \times 134)}{788 \times 2} = 0{,}906$$

De manera análoga, puede encontrarse la frecuencia del alelo Δ*CCR5*, que es 0,094, sumando el número de alelos Δ*CCR5* de manera directa [(2 × 7) + (1 × 134) = 148 de un total de 1.576 alelos] o simplemente restando la frecuencia del alelo normal *CCR5*, 0,906, de 1, porque la frecuencia de los dos alelos ha de ser 1.

Ley de Hardy-Weinberg

Como hemos visto con el ejemplo del gen del receptor de la citocina *CCR5*, podemos utilizar una muestra de individuos, con genotipos conocidos, de una población para inferir la estimación de las frecuencias alélicas simplemente contando los alelos en los individuos con cada genotipo. ¿Es posible la estimación inversa? ¿Podemos calcular la proporción de la población con distintos genotipos una vez que conocemos las frecuencias alélicas? Inferir las frecuencias genotípicas a partir de las alélicas no es tan sencillo como contar, porque en realidad no conocemos de antemano cómo se distribuyen los

Ley de Hardy-Weinberg

La ley de Hardy-Weinberg se basa en estos supuestos:

- La población es grande y los emparejamientos se efectúan al azar con respecto al locus en cuestión.
- Las frecuencias alélicas permanecen constantes a lo largo del tiempo, porque:

La tasa de mutación es inapreciable.

Los individuos con cualquier genotipo tienen la misma capacidad de emparejarse y transmitir sus genes, es decir, no existe una selección contra un genotipo determinado.

No ha existido una inmigración significativa de individuos provenientes de una población con frecuencias alélicas muy distintas de la población endógena.

Tabla 9-6

Frecuencias genotípicas del alelo *CCR5* normal y del alelo Δ*CCR* delecionado

Genotipo derivadas	N.º de personas	Frecuencia genotípica relativa observada	Alelo	Frecuencias alélicas
CCR5/*CCR5*	647	0,821		
CCR5/Δ*CCR5*	134	0,168	*CCR5*	0,906
Δ*CCR5*/Δ*CCR5*	7	0,011	Δ*CCR5*	0,094
Total	788	1.000		

Datos de Martinson JJ, Chapman NH, Rees DC, et al: Global distribution of the CCR5 gene 32-basepair deletion. Nat Genet 16:100-103, 1997.

alelos entre los homocigotos y los heterocigotos. Sin embargo, si una población cumple determinados postulados, existe una relación matemática sencilla, conocida como ley de Hardy-Weinberg, para el cálculo de las frecuencias genotípicas a partir de las frecuencias alélicas. Esa ley, que constituye la piedra angular de la genética de poblaciones, debe su nombre a Geoffrey Hardy, un matemático inglés, y a Wilhelm Weinberg, un médico alemán, que la formularon de manera independiente en 1908.

La ley de Hardy-Weinberg tiene dos componentes fundamentales. El primero es que, en determinadas condiciones ideales (v. cuadro), existe una relación simple entre las frecuencias alélicas y las genotípicas en una población. Supongamos que p es la frecuencia del alelo A y q es la del alelo a en el conjunto genético, y que los alelos se combinan al azar para formar genotipos, es decir, que los emparejamientos en la población ocurren completamente al azar con respecto a los genotipos en ese locus. La probabilidad de que dos alelos A se emparejen para producir el genotipo AA es p^2. La probabilidad de que dos alelos a se unan para dar lugar al genotipo aa es q^2. Y la probabilidad de tener un alelo A y un a en un par, para dar el genotipo Aa, es $2pq$ (el factor 2 proviene de que el alelo A puede heredarse de la madre y el a del padre, o viceversa). *La ley de Hardy-Weinberg postula que la frecuencia de los tres genotipos, AA, Aa y aa, viene dada por los términos de la fórmula binomial* $(p + q)^2 = p^2 + 2pq + q^2$.

Un segundo componente de la ley de Hardy-Weinberg es que si las frecuencias alélicas no cambian de generación en generación, la proporción relativa de los genotipos tampoco cambiará, es decir, *las frecuencias de los genotipos permanecerán constantes, en equilibrio, de generación en generación, si las frecuencias alélicas p y q permanecen constantes*. Más concretamente, cuando los emparejamientos se dan al azar en una población que está en equilibrio y donde los genotipos AA, Aa y aa están presentes en las proporciones $p^2 : 2pq : q^2$, entonces las frecuencias genotípicas en la generación siguiente mantendrán las mismas proporciones relativas de $p^2 : 2pq : q^2$. La demostración de este equilibrio aparece en la tabla 9-7. Es importante resaltar que el equilibrio de Hardy-Weinberg no especifica ningún valor determinado para p y q. Cualquiera que sea la frecuencia alélica en una población, las frecuencias genotípicas serán $p^2 : 2pq : q^2$, y esas frecuencias genotípicas relativas permanecerán constantes de generación en generación, siempre y cuando las frecuencias alélicas también se mantengan constantes y se mantengan otras condiciones.

Aplicando la fórmula de Hardy-Weinberg al ejemplo del gen *CCR5* que hemos visto anteriormente, con una frecuencia relativa de los dos alelos en el conjunto genético de 0,906 (para el alelo normal *CCR5*) y de 0,094 (para Δ*CCR5*), la ley de Hardy-Weinberg postula que las proporciones relativas de las tres combinaciones de alelos (genotipos) son: $p^2 = 0{,}906 \times 0{,}096 = 0{,}821$ (por retirar dos alelos *CCR5* del conjunto), $q^2 = 0{,}094 \times 0{,}094 \times 0{,}009$ (por dos alelos Δ*CCR5*), y $2pq = (0{,}906 \times 0{,}094) + (0{,}094 \times 0{,}906) = 0{,}170$ (por un alelo *CCR5* y un Δ*CCR5*). Cuando esas frecuencias genotípicas, *calculadas* con la ley de Hardy-Weinberg, se aplican a una población de 788 individuos, el número de personas que es previsible encontrar con los tres diferentes genotipos (647 : 134 : 7) es, de hecho, idéntico al realmente *observado* en la tabla 9-6. Mientras se cumplan las premisas de la ley de Hardy-Weinberg en la población, es de esperar que esas frecuencias genotípicas (0,821 : 0,170 : 0,009) se mantengan constantes generación tras generación en esa población.

Como acabamos de ver, la distribución de Hardy-Weinberg de genotipos en las poblaciones es simplemente una distribución binomial $(p + q)^n$, donde los símbolos p y q representan las frecuencias de dos alelos alternativos en un locus (donde $p + q = 1$), y $n = 2$, que representa el par de alelos de cualquier locus autosómico o cualquier locus ligado al X en mujeres. (Las frecuencias de los genes ligados al X en varones, que sólo tienen un cromosoma X, se tratarán separadamente más adelante.) Si un locus tiene tres alelos, con frecuencias p, q y r, la distribución genotípica puede calcularse con la fórmula $(p + q + r)^2$. En términos generales, las frecuencias genotípicas de cualquier número conocido de alelos a_n con frecuencias alélicas $p_1, p_2, \ldots p_n$, pueden calcularse a partir de los términos de expansión de $(p_1 + p_2 + \ldots p_n)^2$.

Tabla 9-7

Frecuencia derivada de distintos tipos de emparejamiento y descendencia para una población en equilibrio de Hardy-Weinberg con los genotipos parentales en la proporción $p^2 : 2pq : q^2$

Tipos de emparejamientos			Descendencia		
Madre	*Padre*	*Frecuencia*	*AA*	*Aa*	*aa*
AA	AA	$p^2 \times p^2 = p^4$	(p^4)		
AA	Aa	$p^2 \times 2pq = 2p^3q$	$1/2(2p^3q)$	$1/2(2p^3q)$	
Aa	AA	$2pq \times p^2 = 2p^3q$	$1/2(2p^3q)$	$1/2(2p^3q)$	
AA	aa	$p^2 \times q^2 = p^2q^2$		(p^2q^2)	
aa	AA	$q^2 \times p^2 = p^2q^2$		(p^2q^2)	
Aa	Aa	$2pq \times 2pq = 4p^2q^2$	$1/4(4p^2q^2)$	$1/2(4p^2q^2)$	$1/4(4p^2q^2)$
Aa	aa	$2pq \times q^2 = 2pq^3$		$1/2(2pq^3)$	$1/2(2pq^3)$
aa	Aa	$q^2 \times 2pq = 2pq^3$		$1/2(2pq^3)$	$1/2(2pq^3)$
aa	aa	$q^2 \times q^2 = q^4$			(q^4)

Suma de descendencia AA $= p^4 + p^3q + p^3q + p^2q^2 = p^2(p^2 + 2pq + q^2) = p^2(p + q)^2 = p^2$. (Recordar que $p + q = 1$.)
Suma de descendencia Aa $= p^3q + p^3q + p^2q^2 + p^2q^2 + 2\,p^2q^2 + pq^3 + pq^3 = 2pq(p^2 + 2pq + q^2) = 2pq(p + q)^2 = 2pq$.
Suma de descendencia aa $= p^2q^2 + pq^3 + pq^3 + q^4 = q^2(p^2 + 2pq + q^2) = q^2(p + q)^2 = q^2$.

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 9-8

Genes ligados al X y frecuencias genotípicas (ceguera al color)

Sexo	Genotipo	Fenotipo	Incidencia (aproximada)
Varón	X^{+}	Visión normal para los colores	$p = 0{,}92$
	X^{cb}	Ceguera al color	$q = 0{,}08$
Mujer	X^{+}/X^{+}	Normal (homocigoto)	$p^2 = (0{,}92)^2 = 0{,}8464$
	X^{+}/X^{cb}	Normal (heterocigoto)	$2pq = 2(0{,}92)(0.08) = 0{,}1472$
		Normal (total)	$p^2 + 2pq = 0{,}9936$
	X^{cb}/X^{cb}	Ceguera al color	$q^2 = (0{,}08)^2 = 0{,}0064$

La ley de Hardy-Weinberg en enfermedades autosómicas recesivas

La aplicación práctica más importante de la ley de Hardy-Weinberg en genética médica es el consejo genético en casos de trastornos autosómicos recesivos. En una enfermedad del tipo de la **fenilcetonuria** (PKU; v. cap. 12), la frecuencia de homocigotos afectados en la población puede determinarse de forma precisa, porque la enfermedad es detectada mediante programas de cribado neonatal. Sin embargo, los portadores heterocigotos son asintomáticos y su incidencia poblacional es imposible de cuantificar de manera directa a partir del fenotipo. La ley de Hardy-Weinberg permite estimar la frecuencia de los heterocigotos y la utilización de este dato para el consejo genético. Por ejemplo, la frecuencia aproximada de fenilcetonuria en Irlanda es 1/4.500. Los individuos afectados suelen ser heterocigotos para diferentes alelos mutantes, más que homocigotos para el mismo alelo mutante. En la práctica, sin embargo, acostumbramos agrupar todos los alelos causantes de la enfermedad y tratarlos como si fueran un único alelo de frecuencia q, incluso cuando la heterogeneidad alélica es significativa. Así, la frecuencia de individuos afectados = 1/4.500 = q^2, q = 0,015 y $2pq$ = 0,029, o aproximadamente el 3%. La frecuencia de portadores en la población irlandesa es, por tanto, 3%, y existiría una probabilidad de alrededor del 3% de que un progenitor del que se sabe que es portador de fenilcetonuria a raíz del nacimiento de un hijo afectado encontrara una nueva pareja igualmente irlandesa que también fuera portadora. Sin embargo, si la nueva pareja fuera originaria de Finlandia, donde la frecuencia de fenilcetonuria es mucho más baja (~ 1/200.000), la probabilidad de que esta última fuera portadora sería sólo del 0,6%.

La ley de Hardy-Weinberg en las enfermedades ligadas al X

Recordemos que, para los genes ligados al X, existen sólo dos genotipos posibles para los varones, mientras que hay tres para las mujeres. Para ilustrar las frecuencias génicas y genotípicas cuando el gen en cuestión es ligado al X, utilizamos el rasgo conocido como **ceguera a los colores rojo y verde**, que está causado por una mutación en la serie de genes de los pigmentos visuales rojo y verde del cromosoma X. Usamos ese tipo de ceguera como ejemplo porque, hasta donde sabemos, no se trata de un rasgo perjudicial (excepto por las posibles dificultades con los semáforos), y esas personas no sufren una selección. Como veremos más adelante, el efecto de la selección complica las estimaciones de las frecuencias génicas.

Empleamos el símbolo *cb* para todos los alelos mutantes de la ceguera a los colores, y el símbolo + para el alelo normal, con frecuencias q y p, respectivamente (tabla 9-8). Las frecuencias de los alelos normales y mutantes pueden calcularse de forma directa a partir de la incidencia de los fenotipos correspondientes en *varones*, sencillamente contando los alelos. Como las mujeres tienen dos cromosomas X, sus genotipos se distribuyen como los genotipos autosómicos, pero dado que los alelos de la ceguera a los colores son recesivos, las homocigotas normales y las heterocigotas no se diferencian. Como se aprecia en la tabla 9-8, la frecuencia de la ceguera a los colores es mucho más baja en las mujeres que en los varones, pese a que las frecuencias alélicas son, por supuesto, idénticas en ambos sexos. Menos del 1% de las mujeres tienen ceguera a los colores, pero casi el 15% son portadoras de un alelo mutante para esa enfermedad y tienen una probabilidad del 50% de que cada hijo varón presente ceguera a los colores.

FACTORES QUE ALTERAN EL EQUILIBRIO DE HARDY-WEINBERG

La ley de Hardy-Weinberg supone que se cumplan diversos supuestos. El primero es que la población sea grande y que los emparejamientos entre sus miembros se produzcan al azar. En una población muy pequeña los acontecimientos al azar pueden alterar de manera radical una frecuencia alélica, que se apartará del primer supuesto. Éste tampoco se cumple cuando la población contiene subgrupos cuyos miembros elijen casarse entre ellos de forma dirigida en vez de con un miembro escogido al azar de la población general. El segundo es que las frecuencias alélicas no cambian con el tiempo. Ello implica que no exista inmigración ni emigración de grupos con frecuencias alélicas en el locus de interés radicalmente diferentes de las frecuencias alélicas de la población general. De modo análogo, la selección a favor o en contra de determinados alelos o nuevas mutaciones que se suman al conjunto genético también contradicen los supuestos de la ley de Hardy-Weinberg. En la práctica, el no cumplimiento de algunas de estas condiciones perjudican más que otras la aplicación de la ley a las poblaciones humanas. Como se muestra en las secciones siguientes, el no cumplimiento del supuesto de los emparejamientos al azar puede producir grandes desviaciones de la frecuencia de individuos homocigotos para un rasgo autosómico recesivo en comparación con el que podríamos esperar a partir de las frecuencias alélicas de la población. Por otro lado, los cambios en las frecuencias alélicas debido a mutación, selección

o migración suelen causar desviaciones menos importantes o sutiles del equilibrio de Hardy-Weinberg. Por último, cuando no se cumple dicho equilibrio para un determinado alelo que causa enfermedad, puede ser interesante investigar por qué el alelo y sus genotipos asociados no están en equilibrio.

Excepción al cumplimiento de la reglas de existencia de poblaciones grandes y de emparejamientos aleatorios

El principio del emparejamiento aleatorio dice que, para cualquier locus, un individuo con un determinado genotipo tiene una probabilidad puramente aleatoria de emparejarse con otro individuo de cualquier otro genotipo, y que esas proporciones sólo están determinadas por las frecuencias relativas de los diferentes genotipos en la población. Sin embargo, la elección dirigida de la pareja puede no ser al azar. En las poblaciones humanas el emparejamiento no aleatorio puede ocurrir debido a tres fenómenos distintos, pero relacionados entre sí: la **estratificación**, el **emparejamiento dirigido** y la **consanguinidad**.

Estratificación

La estratificación describe una población que contiene subgrupos que han mantenido una relativa separación genética durante la época moderna. En todo el mundo existen numerosas poblaciones estratificadas; por ejemplo, la población de EE.UU. está estratificada en muchos subgrupos, como los blancos, los afroamericanos y varios grupos de indios americanos, asiáticos e hispanos. Las poblaciones estratificadas también existen en otras partes del mundo. Cuando la selección de la pareja en una población se restringe a los miembros de un subgrupo en concreto, el resultado para cualquier locus con más de un alelo es un exceso de homocigotos en la población general y el déficit correspondiente de heterocigotos, comparado con las frecuencias alélicas que se esperaría en el conjunto de la población si los emparejamientos ocurrieran al azar.

Supongamos que una población contiene un grupo minoritario que constituye el 10% de ésta, y que en ese grupo un alelo mutante de una enfermedad autosómica recesiva tiene una frecuencia de $q_{min} = 0{,}05$. En la mayoría restante que representa el 90% de la población, q_{may} es 0. Un ejemplo de esa situación es, precisamente, la población afroamericana de EE.UU. y el alelo mutante en el locus de la β-globina, responsable de la anemia falciforme. La frecuencia global del alelo de la enfermedad en la población total, q_{pop}, es por tanto $0{,}05/10 = 0{,}005$ y, simplemente, aplicando la ley de Hardy-Weinberg, encontraríamos una frecuencia de la enfermedad en el conjunto de la población de $q^2_{pop} = 0{,}000025$, si los emparejamientos fueran perfectamente aleatorios entre toda la población. No obstante, si un grupo minoritario se empareja de forma casi exclusiva con otros miembros de su mismo grupo, la frecuencia de individuos afectados en el grupo minoritario sería $(q^2_{min}) = 0{,}0025$. Como el grupo minoritario es un décimo de la población total, la frecuencia real de la enfermedad en la población total es $0{,}0025/10 = 0{,}00025$, diez veces mayor de lo que se esperaría al aplicar la ley de Hardy-Weinberg a la población en su conjunto, sin tener en cuenta la estratificación. Por otra parte, la estratificación no influye en la frecuencia de las enfermedades autosómicas dominantes, y ejerce sólo un pequeño efecto sobre la frecuencia de las enfermedades ligadas al X, al incrementar el reducido número de mujeres homocigotas para el alelo mutante.

Emparejamiento dirigido

El emparejamiento dirigido consiste en la elección de una pareja debido a que ésta posee algunos rasgos particulares. Suele ser positivo, es decir, las personas tienden a escoger parejas que se les parezcan (p. ej., en el idioma materno, la inteligencia, la estatura, el color de la piel, el talento musical o la capacidad atlética). En la medida en que la característica compartida por los progenitores es genéticamente determinada, el efecto genético global del emparejamiento dirigido positivo es un incremento de la proporción de genotipos homocigotos a expensas del heterocigoto.

Un aspecto clínicamente importante del emparejamiento dirigido positivo es la tendencia a elegir parejas con problemas médicos similares, como la sordera y la ceguera congénitas o la estatura excepcionalmente baja (enanismo). En ese caso, no se aplica lo esperado por el equilibrio de Hardy-Weinberg, porque el genotipo de la pareja en el locus de la enfermedad no está determinado por las frecuencias alélicas encontradas en la población general. Por ejemplo, en el caso de dos progenitores con **acondroplasia** (Caso 1), un trastorno autosómico dominante, los hijos homocigotos para el gen de la acondroplasia presentan una forma severa de enanismo, que es letal y que apenas se detecta, a menos que ambos progenitores sean heterocigotos para la acondroplasia.

Cuando una pareja tiene un trastorno autosómico recesivo causado por la misma mutación o por mutaciones alélicas en el mismo gen, todos sus hijos también presentarán la enfermedad. Por supuesto, no todos los casos de ceguera, sordera o baja estatura tienen la misma base genética. Se han descrito muchas familias en las que, por ejemplo, dos progenitores con albinismo han tenido hijos con pigmentación normal, o dos con sordera han tenido hijos con audición normal, debido a la heterogeneidad del locus (discutida en el cap. 7). Sin embargo, incluso cuando existe heterogeneidad genética con emparejamiento dirigido, la probabilidad de que dos individuos sean portadores de mutaciones en el mismo locus causante de enfermedad es superior a la que existiría si hubiera realmente un emparejamiento aleatorio, por lo que el riesgo de enfermedad en los hijos también es mayor. Aunque el efecto poblacional a largo plazo de este tipo de emparejamiento dirigido positivo sobre las frecuencias génicas de la enfermedad es insignificante, una determinada familia puede encontrarse con un riesgo genético muy elevado.

Consanguinidad y endogamia

La **consanguinidad**, al igual que la estratificación y el emparejamiento dirigido positivo, ocasiona un aumento en la frecuencia de las enfermedades autosómicas recesivas, al incrementar la frecuencia del emparejamiento entre portadores de trastornos autosómicos recesivos (v. cap. 7). A diferencia de los trastornos encontrados en las poblaciones estratificadas, en las que cada subgrupo tiene probabilidad de presentar una alta frecuencia de unos pocos alelos, los trastornos recesivos observados en los hijos de parientes

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

con lazos de parentesco pueden ser muy raros, porque los emparejamientos consanguíneos favorecen la homocigocidad de alelos poco comunes. De forma similar, en el **aislamiento** genético la probabilidad de emparejarse con otro portador de una característica recesiva determinada puede ser tan elevada como el observado en los matrimonios entre primos, un fenómeno conocido como **endogamia** (v. cap. 7).

Por ejemplo, entre los judíos asquenazíes de Estados Unidos, los alelos mutantes para la **enfermedad de Tay-Sachs** (gangliosidosis) (v. cap. 12) **(Caso 38)** son relativamente más frecuentes que en otros grupos étnicos. La frecuencia de esa enfermedad es 100 veces más alta en los judíos asquenazíes (1en 3.600) que en la mayoría de las demás poblaciones (1 en 360.000). Por tanto, la frecuencia de portadores de Tay-Sachs entre los judíos asquenazíes es aproximadamente 1 en 30 (q^2 = 1/3.600, q = 1/60, $2pq$ = ~1/30), mientras que la frecuencia de portadores en los no asquenazíes es alrededor de 1 en 300.

Excepciones al mantenimiento de frecuencias alélicas constantes

Deriva genética en poblaciones pequeñas

El azar puede ejercer un efecto mucho mayor sobre las frecuencias alélicas en una población pequeña que en una grande. Cuando la población es de tamaño reducido, efectos aleatorios, como el aumento de fertilidad o la supervivencia de portadores de una mutación, *que ocurren por razones no relacionadas con el hecho de ser portador del alelo mutante* (en cuyo caso se trataría de selección, y no de un acontecimiento casual), pueden ocasionar que la frecuencia alélica se modifique de una generación a la siguiente. En una población grande, esos efectos eventuales se diluirían en la media pero, en una población pequeña, la frecuencia de los alelos puede fluctuar por efector del azar de generación en generación. Ese fenómeno, denominado **deriva genética**, puede explicar el hecho de que las frecuencias alélicas cambien cuando un evento casual actúa sobre el reducido conjunto genético de una pequeña población.

Mutación y selección

A diferencia del emparejamiento selectivo, que puede modificar de manera sustancial la frecuencia relativa predicha por el equilibrio de Hardy-Weinberg con respecto a varios genotipos, los cambios de la frecuencia alélica debidos a la selección o la mutación suelen ser lentos, con pequeños incrementos, y causan una desviación del equilibrio de Hardy-Weinberg mucho menor, al menos para las enfermedades recesivas. La tasa de mutaciones es, en general, muy inferior a la frecuencia de heterocigotos para las enfermedades autosómicas recesivas, de modo que una mutación nueva tiene poco efecto a corto plazo sobre las frecuencias alélicas de esas enfermedades. Además, la mayoría de los alelos recesivos perniciosos se encuentran ocultos en los heterocigotos, por lo que no están sujetos a selección. En consecuencia, resulta improbable que la selección ejerza efectos importantes a corto plazo sobre la frecuencia de esos alelos recesivos. Por tanto, en principio, el equilibrio de Hardy-Weinberg puede aplicarse incluso a los alelos que causan enfermedades autosómicas recesivas graves. Sin embargo, para las enfermedades de herencia dominante o ligada al X, la mutación y la selección modifican las frecuencias alélicas de lo que se esperaría según el equilibrio de Hardy-Weinberg, al reducir o incrementar de manera sustancial determinados genotipos.

Hemos tratado con anterioridad en este capítulo la base molecular de la mutación. Aquí examinaremos el concepto de **eficacia biológica (fitness)**, el principal factor a determinar si una mutación se pierde de inmediato, se estabiliza en la población o incluso llega a ser, con el tiempo, el alelo predominante en el locus en cuestión. La frecuencia de un alelo en una población representa el equilibrio entre la tasa de aparición de alelos mediante mutación y los efectos de la selección. Si la tasa de mutación o la eficacia de la selección se alteran, es de esperar que la frecuencia alélica varíe.

La transmisión de un alelo a la siguiente generación depende de su eficacia biológica (*f*), que es una medida del número de hijos de las personas afectadas que sobreviven hasta la edad reproductiva, comparado con un grupo control adecuado. Cuando un alelo mutante tiene exactamente la misma probabilidad de estar representado en la siguiente generación que un alelo normal, f = 1. Cuando un alelo causa muerte o esterilidad, la selección actúa contra él de forma radical, y $f = 0$. Un parámetro relacionado es el **coeficiente de selección**, **s**, que es una medida de la pérdida de eficacia biológica y se define como $1 - f$, es decir, la proporción de alelos mutantes que no se transmiten y que, por tanto, se pierden debido a la selección. Desde el punto de vista genético, una mutación que impide la reproducción de un adulto es tan letal como la que produce un aborto precoz del embrión, porque en ambos casos la mutación no se transmite a la siguiente generación. Por tanto, la eficacia biológica es el resultado del efecto conjunto de la supervivencia y la fertilidad. En sentido biológico, la eficacia biológica no tiene connotaciones de superioridad, excepto en un único aspecto: la capacidad comparativa de contribuir al conjunto genético de la generación siguiente.

Selección en enfermedades recesivas. La selección en contra de mutaciones recesivas perjudiciales tiene un efecto mucho menor sobre la frecuencia poblacional de los alelos mutantes que la selección en contra de mutaciones dominantes, porque sólo una pequeña proporción de esos genes están presentes en homocigotos y, por tanto, se encuentran expuestos a las fuerzas de selección. Aunque hubiera una selección total en contra de los homocigotos ($f = 0$), como en muchas condiciones autosómicas recesivas, harían falta muchas generaciones hasta que se redujera de forma apreciable la frecuencia génica, porque la mayoría de los alelos mutantes se encuentran en heterocigotos con eficacia biológica normal. Por ejemplo, la frecuencia de los alelos mutantes que producen la **fenilcetonuria** (**PKU**; v. cap. 12), q, es de aproximadamente el 1% en muchas poblaciones blancas. El 2% de la población ($2 \times p \times q$) es heterocigota, con un alelo mutante, mientras que sólo un individuo de cada 10.000 (q^2) es homocigoto, con dos alelos mutantes. La proporción de alelos mutantes en homocigotos es:

$$\frac{2 \times 0{,}0001}{(2 \times 0{,}0001) + (1 \times 0{,}02)} = \sim 0{,}01$$

Así, sólo aproximadamente el 1% de todos los alelos mutantes de la población se encuentran en homocigotos afectados y, por tanto, expuestos a la selección, de no existir tratamiento dietético disponible. Eliminar la selección contra un trastorno autosómico recesivo como la fenilcetonuria mediante un tratamiento médico eficaz incrementaría de un modo igualmente lento la frecuencia génica a lo largo de muchas generaciones. *Por tanto, siempre y cuando los emparejamientos sean aleatorios, podemos considerar que los genotipos de las enfermedades autosómicas recesivas están en el equilibrio de Hardy-Weinberg, a pesar de la selección contra los homocigotos para el alelo recesivo*. La relación matemática entre el genotipo y las frecuencias alélicas que describe la ley de Hardy-Weinberg se mantiene a efectos prácticos en las enfermedades recesivas.

Selección en las enfermedades dominantes. Los alelos mutantes dominantes están expuestos directamente a la selección, a diferencia de los alelos mutantes recesivos, que en su mayor parte se encuentran «ocultos» en los heterocigotos. Por tanto, los efectos de la selección y la mutación son más evidentes y pueden medirse con más facilidad en los rasgos dominantes. Un alelo dominante genéticamente letal, si tiene penetrancia completa, está expuesto a la selección en los heterocigotos, lo que elimina todos los alelos responsables de la enfermedad en una sola generación. Se sabe o se supone que varias enfermedades humanas son rasgos autosómicos dominantes con una eficacia biológica nula o cercana a cero, por lo que siempre surgen de mutaciones nuevas, y no de mutaciones autosómicas dominantes heredadas (tabla 9-9). Se conocen los genes y los alelos mutantes específicos de algunas, y los estudios familiares evidencian nuevas mutaciones en los individuos afectados que no han sido heredadas de los progenitores. En otros trastornos se desconocen los genes, pero se observa un efecto de la edad paterna (discutido con anterioridad en este capítulo), lo que sugiere (aunque no prueba) una mutación nueva en la línea germinal del padre como posible causa del trastorno. La implicación para el consejo genético es que los progenitores de un hijo con un trastorno genético letal que sea autosómico dominante tienen un bajo riesgo de recurrencia, puesto que la enfermedad, en general, necesitaría que se produjera una nueva mutación para recurrir (excepto que debe tenerse en cuenta la posibilidad de mosaicismo en la línea germinal; v. cap. 7).

Equilibrio entre mutación y selección en las enfermedades dominantes. Cuando una enfermedad dominante es nociva pero no letal, las personas afectadas pueden reproducirse pero, aun así, contribuir por debajo de la media a la generación siguiente; es decir, su eficacia biológica *f* puede estar reducida. Esa mutación se pierde a través de la selección a una tasa proporcional a la pérdida de eficacia biológica de los heterocigotos. La frecuencia de los alelos mutantes responsables de la enfermedad en la población representa, por tanto, un equilibrio entre la pérdida de los alelos mutantes por efecto de la selección y la ganancia obtenida mediante mutaciones recurrentes. Se alcanza una frecuencia alélica estable en el nivel en el que se equilibran dos fuerzas opuestas: una (la selección), que retira los alelos mutantes del conjunto genético, y otra (nuevas mutaciones), que vuelve a añadirle nuevos alelos mutantes. La tasa de mutaciones por generación, μ, en el locus de una enfermedad, ha de ser suficiente para dar cuenta de esa fracción de la totalidad de los alelos mutantes (frecuencia alélica *q*) que se pierden por selección en cada generación. Así:

$$\mu = sq$$

Cuando una enfermedad genética limita la reproducción de forma tan grave que la eficacia biológica es cero ($s = 1$), se la denomina **genéticamente letal.** En una enfermedad genéticamente letal, todo alelo existente en la población ha de ser una mutación nueva, ya que es imposible heredarlo (en ausencia de mosaicismo gonadal). En la acondroplasia, la eficacia biológica de los pacientes afectados no es cero, pero tienen sólo alrededor de una quinta parte del número de hijos de las personas con estatura normal en la población. Por tanto, su eficacia biológica media, *f*, es 0,20, y el coeficiente de selección, *s*, es 0,80. Sólo se transmite el 20% de los alelos acondroplásicos de una generación a la siguiente. Dado que la frecuencia de la acondroplasia no se reduce, las nuevas mutaciones deben ser las responsables de reemplazar el 80% de los alelos mutantes que se pierden en la población a través de la selección.

Si la eficacia biológica de las personas afectadas se incrementa de repente (p. ej., debido a los avances médicos), la incidencia observada de la enfermedad en la población aumentará y alcanzará un nuevo equilibrio. El retinoblastoma y algunos tumores embrionarios de herencia dominante y apa-

Tabla 9-9

Ejemplos de trastornos que se presentan como casos esporádicos debido a nuevas mutaciones con eficacia biológica nula

Acrodisostosis	Anomalías congénitas múltiples, sobre todo manos cortas con disostosis periférica, nariz pequeña y retraso mental
Síndrome de Apert	Craneosinostosis, pulgares anchos y primer dedo del pie grande, órbitas rasas, hipertelorismo, deficiencia mental frecuente pero variable. Mutación en el gen del receptor 2 del factor de crecimiento fibroblástico. Muy raramente, una persona afectada por este síndrome dismórfico se reproduce; en ese caso, el 50% de su descendencia estará afectada
Atelosteogénesis	Forma letal precoz de enanismo de miembros cortos
Síndrome de Cornelia de Lange	Retraso mental, micromelia, sinofridia y otras anormalidades. Puede estar cansada por una mutación en el gen *NIPBL*
Síndrome de la hiperostosis de Lenz-Majewski	Huesos densos y gruesos, sinfalangismo y cutis laxo
Osteogénesis imperfecta tipo 2	Tipo letal perinatal, con el colágeno tipo 1 defectuoso (v. cap. 12)
Displasia tanatofórica	Forma letal precoz de enanismo de miembros cortos debido a mutaciones en en el gen del receptor 3 del factor de crecimiento fibroblástico

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

rición durante la infancia son ejemplos de trastornos que en la actualidad tienen un pronóstico mucho mejor, con lo que se prevé que la frecuencia de la enfermedad en la población ascenderá. La frecuencia alélica, la tasa de mutación y la eficacia biológica están relacionadas. Por tanto, si conocemos dos de esos tres datos, podemos estimar el tercero.

Equilibrio entre mutación y selección en las mutaciones recesivas ligadas al X. En los fenotipos ligados al X de interés médico que son recesivos, o casi, la selección se produce en los varones hemicigotos y no en las mujeres heterocigotas, a excepción de la pequeña proporción de mujeres que manifiestan heterocigosis con baja eficacia biológica. Sin embargo, en esta breve discusión partiremos del supuesto de que las mujeres heterocigotas tienen una eficacia biológica normal.

Dado que los varones tienen un cromosoma X y las mujeres dos, el total de alelos ligados al X en el conjunto genético del conjunto de la población se repartirá, y un tercio de los alelos mutantes estará presente en los varones y dos tercios en las mujeres. Como vimos en el caso de las mutaciones autosómicas dominantes, los alelos mutantes perdidos por medio de la selección deben ser reemplazados por la recurrencia de nuevas mutaciones para que la incidencia observada de la enfermedad pueda mantenerse. Si la incidencia de una enfermedad grave ligada al X no se está modificando, pero la selección está actuando únicamente contra los varones hemicigóticos, la tasa de mutación, μ, debe igualar el coeficiente de selección, *s* (la proporción de alelos mutantes que no son transmitidos a la generación siguiente), multiplicado por *q*, la frecuencia alélica, multiplicado por 1/3, ya que la selección está operando sólo sobre un tercio de los alelos mutantes de la población, es decir, los que están presentes en los varones. Así:

$$\mu = sq/3$$

En una enfermedad genéticamente letal ligada al X, $s = 1$ y un tercio de todas las copias del gen mutante responsable se pierde en cada generación. Por tanto, se espera que un tercio de las personas que tienen esa enfermedad sean portadoras de una mutación nueva, y sus madres genéticamente normales tengan un riesgo bajo de tener más hijos con el mismo trastorno (suponiendo que no exista mosaicismo). En los trastornos menos graves, como la hemofilia A, la proporción de individuos afectados a causa de mutaciones nuevas es inferior a un tercio (en la actualidad, alrededor del 15%). Como el tratamiento de la hemofilia mejora con rapidez, se espera que la frecuencia total de alelos mutantes aumente también con rapidez y alcance un nuevo equilibrio, como hemos mencionado en el caso de las enfermedades autosómicas dominantes. Suponiendo que la tasa de mutación en ese locus permanece igual, la *proporción* de hemofílicos a causa de mutaciones nuevas descenderá, aunque la incidencia de la enfermedad aumente. Ese cambio tendría implicaciones significativas para el consejo genético con respecto a ese trastorno (v. cap. 19).

Migración y flujo génico

La migración puede cambiar la frecuencia alélica mediante el **flujo génico**, que se define como la lenta difusión de genes a través de una barrera. El flujo génico suele implicar una gran población y un cambio gradual de las frecuencias génicas. Los genes de las poblaciones emigrantes, con sus propias frecuencias alélicas características, se diluyen de forma gradual en el conjunto génico de la población a la que han emigrado. (La palabra «emigrante» se utiliza aquí en el sentido amplio de atravesar una barrera reproductiva, que puede ser racial, étnica o cultural, y no necesariamente geográfica, y no implica el desplazamiento físico de una región a otra.)

La frecuencia del alelo con deleción de 32 pares de bases en el gen receptor de citocina *CCR5*, Δ*CCR5*, ha sido estudiada en muchas poblaciones de todo el mundo. La frecuencia más elevada del alelo Δ*CCR5*, de alrededor del 10%, se encuentra en Europa occidental y Rusia, y desciende hasta unos pocos puntos porcentuales en Oriente Próximo y el subcontinente indio. El alelo Δ*CCR5* es virtualmente inexistente en África y Extremo Oriente, lo que sugiere que la mutación se originó en blancos y se difundió hacia poblaciones situadas más al este (fig. 9-10).

Otro ejemplo de flujo génico entre poblaciones se refleja en la frecuencia de los alelos mutantes específicos que causan la fenilcetonuria. Existen claros indicios de que las mutaciones más comunes son de origen celta. Esas mismas mutaciones han aparecido hoy en muchas otras poblaciones en todo el mundo. La presencia de los mismos alelos de fenilcetonuria en diferentes poblaciones refleja la migración geográfica de los celtas. Así, la frecuencia de fenilcetonuria es aproximadamente de 1/4.500 en Irlanda, pero la prevalencia del trastorno declina de forma gradual hacia el norte y el sur de Europa. Ha existido un flujo génico mucho menor hacia el este de Asia, y la incidencia de fenilcetonuria en Japón es sólo de alrededor de 1/109.000.

DIFERENCIAS ÉTNICAS EN LA FRECUENCIA DE VARIAS ENFERMEDADES GENÉTICAS

En la exposición anterior de la ley de Hardy-Weinberg se mencionó que, en equilibrio, las frecuencias genotípicas están determinadas por las frecuencias alélicas, y permanecen estables de una generación a otra siempre que la población sea grande, aislada y que los emparejamientos entre individuos se produzcan al azar. Sin embargo, hay un problema que interesa a los genetistas humanos y que al que la ley de Hardy-Weinberg no ofrece respuesta: ¿por qué, para empezar, las frecuencias alélicas difieren en las distintas poblaciones? En especial, ¿por qué algunos alelos mutantes claramente nocivos en homocigotos son relativamente comunes en determinados grupos de la población y no en otros? Abordaremos esas cuestiones en el resto de este capítulo.

La especie humana cuenta con más de 6 mil millones de personas y se encuentra separada en muchas subpoblaciones o grupos étnicos, que se distinguen por su apariencia, origen geográfico y su historia. A pesar de que los 25.000 genes, con su localización y su orden en los cromosomas, son casi idénticos en todos los seres humanos, existe un extenso polimorfismo entre los individuos en una población, como hemos mencionado con anterioridad. La mayoría de las variaciones se encuentran con frecuencias similares en todas las poblaciones humanas. Sin embargo, otros alelos, aunque están presentes en todos los grupos, pueden evidenciar diferencias notables

de frecuencia entre grupos de población. Por último, algunas variantes alélicas se limitan a determinadas poblaciones, si bien no están presentes en todos los miembros de ese grupo. Como los seres humanos modernos vivían en pequeños asentamientos aislados hasta hace poco tiempo, es probable que las diferencias en las frecuencias de ciertos alelos persistieran y pudieran incluso incrementarse. Se piensa que algunos factores facilitan que se desarrollen las diferencias entre distintos grupos étnicos, tanto en los alelos como en sus frecuencias. Dos de esos factores son la **deriva genética** (estudiada con anterioridad), que incluye la distribución no aleatoria de alelos entre los individuos que fundaron determinadas subpoblaciones (**efecto fundador**) y la **ventaja heterocigótica** bajo condiciones ambientales que favorecen la eficacia reproductiva de los portadores de mutaciones nocivas. Trataremos de ambas en la siguiente sección.

Para los genetistas especializados en poblaciones y los antropólogos, los marcadores genéticos neutros desde el punto de vista de la selección proporcionan un medio de rastrear la historia humana identificando los flujos de los genes. Por ejemplo, algunos polimorfismos sólo existen en poblaciones del África subsahariana, lo que da lugar a que exista una diversidad mayor de polimorfismos entre los propios subsaharianos que entre éstos y cualquier otro grupo étnico. Esos datos respaldan la hipótesis de que los seres humanos modernos desarrollaron en África una diversidad genética considerable durante un millón de años o más, mucho antes de que, entre 40.000 y 100.000 años atrás, pequeños subgrupos migraran de África hacia el resto del mundo, llevando con ellos una diversidad genética más limitada.

Las diferencias en las frecuencia de los alelos que causan enfermedades genéticas son importantes para los genetistas clínicos y los consejos genéticos porque ocasionan diferentes riesgos de enfermedad en grupos específicos de la población. Entre los ejemplos bien conocidos se encuentran la enfermedad de Tay-Sachs en las personas descendientes de judíos asquenazíes, la enfermedad de células falciformes en afroamericanos y la fibrosis quística y la fenilcetonuria en la población blanca (tabla 9-10).

La β-talasemia, una enfermedad heredada de la hemoglobina, es un ejemplo claro de las diferencias étnicas, tanto en la frecuencia de la enfermedad como en los alelos que son responsables de causarla en las poblaciones con incidencia elevada de esta enfermedad (v. cap. 11) **(Caso 39)**. El trastorno es común en personas de ascendencia mediterránea y del este de Asia, y muy raro en los demás grupos étnicos. Aunque docenas de diferentes alelos pueden causar la β-talasemia, algunos tienden a ser mucho más frecuentes en algunas poblaciones, de modo que cada población tiene sólo unos pocos alelos comunes. Por ejemplo, los alelos más corrientes de β-talasemia en las personas de origen mediterráneo son muy raros en las del sudeste de Asia o del subcontinente asiático; de manera análoga, los alelos más corrientes en el sudeste asiático y en la India son bastante raros en los otros dos grupos étnicos no relacionados. Esa información es útil para el consejo genético y el diagnóstico prenatal. Por ejemplo, cuando personas en EE.UU de ascendencia mediterránea presentan riesgo de tener hijos con β-talasemia, el análisis del DNA de los progenitores para sólo siete alelos mutantes tiene más del 90% de probabilidad de proporcionar la información necesaria para el diagnóstico prenatal.

Deriva génica

La deriva génica puede explicar la frecuencia elevada de un alelo de una enfermedad nociva en la población. Por ejemplo,

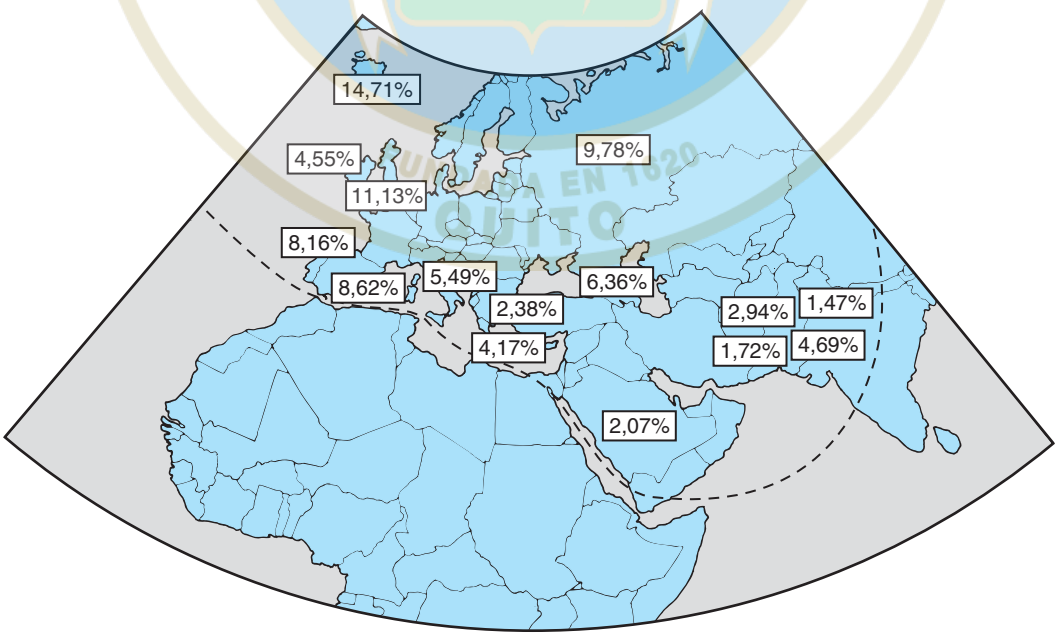


Figura 9-10 ■ Frecuencia de los alelos *ΔCCR5* en las poblaciones de Europa, Oriente Próximo y subcontinente indio. (De Martinson JJ, Chapman NH, Rees DC, et al.: Global distribution of the *CCR5* gene 32-basepair deletion. Nat Genet 16:100-103, 1997.)

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 9-10

Incidencia, frecuencia génica y frecuencia de heterocigotos para algunos trastornos autosómicos en diferentes poblaciones

Trastorno	Población	Incidencia	Frecuencia alélica	Frecuencia de heterocigotos
RECESIVO		q^2	q	$2pq$
Anemia falciforme (genotipo S/S)*	Afroamericanos	1 de 400	0,05	1 de 11
	Hispanoamericanos	1 de 40.000	0,005	1 de 101
Deficiencia de alfa-1-antitripsina (genotipo Z/Z)**	Dinamarca	1 de 2.000	0,022	1 de 22
	Afroamericanos	1 de 100.000	0,04	1 de 125
Fibrosis quística (todos los alelos mutantes)**	Blancos norteamericanos	1 de 2.000	0,022	1 de 22
	Finlandia	1 de 25.000	0,0063	1 de 80
	México	1 de 8.500	0,011	1 de 47
Fenilcetonuria (todos los alelos mutantes)	Escocia	1 de 5.300	0,014	1 de 37
	Finlandia	1 de 200.000	0,002	1 de 250
	Japón	1 de 109.000	0,003	1 de 166
Enfermedad de Tay-Sachs**	Judíos asquenazíes americanos	1 de 3.900	0,016	1 de 32
	Judíos no asquenazíes americanos	1 de 112.000	0,003	1 de 170
DOMINANTE		$2pq + q^2$	q	
Hipercolesterolemia familiar**	Regiones de Québec, Canadá	1 de 122	0,004	—
	Africaners, África del Sur	1 de 70	0,007	—
Distrofia miotónica**	Europa	1 de 25.000	0,00002	—
	Regiones de Québec, Canadá	1 de 475	0,0011	—

*V. cap. 11.
** V. cap. 12.

cuando ocurre una nueva mutación en una población pequeña, su frecuencia está representada por una única copia entre todas las copias de ese gen existentes en la población. Los efectos del ambiente o de otros factores aleatorios que son independientes del genotipo pueden ocasionar cambios significativos en la frecuencia de alelos causantes de enfermedad al actuar sobre una población pequeña. A partir de ahí, durante unas cuantas generaciones puede existir una fluctuación considerable de la frecuencia génica, aunque el tamaño del nuevo grupo de la población permanezca reducido. Esos cambios tenderán a diluirse a medida que la población aumenta de tamaño. A diferencia del flujo genético, en el que las frecuencias génicas se modifican por mestizaje, el mecanismo de la deriva génica es el azar.

Efecto fundador

Cuando una pequeña subpoblación se separa de una población mayor, las frecuencias génicas en la pequeña población pueden diferir de la originaria porque el nuevo grupo contiene una muestra aleatoria y de pequeño tamaño del grupo inicial y, por azar, puede no tener sus mismas frecuencias génicas. Ese tipo de deriva génica se denomina efecto fundador. Si resulta que uno de los fundadores de un nuevo grupo es portador de un alelo relativamente raro, este alelo tendrá una frecuencia muy superior a la que tenía en el grupo de mayor tamaño del que se ha derivado en nuevo grupo. Un ejemplo es la elevada incidencia de la enfermedad de Huntington en la región del lago Maracaibo, en Venezuela (v. cap. 12), pero existen abundantes ejemplos del efecto fundador que implican a otros alelos de enfermedad en poblaciones genéticamente aisladas de todo el mundo.

Un buen ejemplo del efecto fundador es la Vieja Orden Amish, una comunidad religiosa aislada de procedencia europea, que se asentó en Pensilvania y dio lugar a varias pequeñas subpoblaciones genéticamente aisladas a lo largo de EE.UU. y Canadá. Los amish tienden a tener familias extensas, con una elevada frecuencia de matrimonios consanguíneos. La incidencia de determinados síndromes raros, autosómicos recesivos, como el **síndrome de Ellis-van Creveld**, de nanismo de piernas cortas, polidactilia, anormalidades en dientes y uñas y una elevada incidencia de cardiopatías congénitas (fig. 9-11) encontrados en algunas comunidades, aunque no en otras, ilustra el efecto fundador.

La población francófona de Canadá también presenta altas frecuencias de ciertos trastornos, raros en otros lugares. Una enfermedad característica de la región relativamente aislada de Lac Saint Jean, en Québec, es la **tirosinemia tipo 1** hereditaria. Ese trastorno autosómico recesivo causa fallo hepático y disfunción tubular renal debido a una deficiencia de fumarilacetoacetasa, una enzima del catabolismo de la tirosina. Esa enfermedad tiene una frecuencia global de alrededor de 1/100.000 en otros lugares de Québec, así como en Noruega y Suecia, pero su frecuencia es de 1/685 en la región de Saguenay-Lac Saint Jean. Como era de esperar de un efecto fundador, el 100% de los alelos mutantes de los pacientes de Saguenay-Lac Saint Jean se deben a la misma mutación, ubicada en el sitio de dador del corte y empalme *(splicing)* del intrón 12.



Figura 9-11 ■ Manos de un paciente con el síndrome de Ellis-van Creveld, un trastorno muy raro que presenta una frecuencia elevada en algunos grupos Amish. (Cortesía de David Rimoin, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, California.)

La población de Finlandia, aislada genéticamente durante largo tiempo por factores geográficos, lingüísticos y culturales, ha pasado en los últimos 300 años de 400.000 habitantes a unos 5 millones. El aislamiento y el aumento de la población han permitido que los finlandeses desarrollaran un patrón característico de trastornos monogénicos. Se encuentra una alta frecuencia de al menos 20 enfermedades, raras en otras partes. Por ejemplo, la **coroideremia**, una enfermedad ocular degenerativa ligada al X, es muy rara en todo el mundo, pues sólo se han descrito 400 casos. Sin embargo, un tercio de ese total corresponde a pacientes oriundos de una pequeña región finlandesa, poblada por una gran familia extensa descendiente de una pareja fundadora nacida en la década de 1640 (fig. 9-12). Otra enfermedad genética finlandesa es la hiperornitinemia con **atrofia girata** del coroides y la retina, un trastorno autosómico recesivo causado por la deficiencia de ornitina aminotransferasa, que lleva a la pérdida de visión en adultos jóvenes (v. fig. 9-12). Como sería de esperar de un efecto fundador, se encontró una mutación en su forma homocigota en la mayoría de los casos aparentemente no relacionados de atrofia girata en Finlandia, pero en ninguno entre los casos de origen no finlandés. Por otra parte, trastornos corrientes en otras poblaciones europeas, como la fenilcetonuria, son bastante raros en Finlandia.

Por tanto, uno de los resultados del efecto fundador y de la deriva genética es que cada población puede ser caracterizada por sus propios alelos mutantes particulares, así como por un aumento o disminución de determinadas enfermedades. Como muestran esos ejemplos, la deriva genética y el efecto fundador pueden propiciar que alelos que no son favorables y ni siquiera neutrales, sino dañinos, se establezcan con una alta frecuencia. La relativa movilidad de la mayoría de las poblaciones actuales, en comparación con sus antepasados de sólo unas pocas generaciones atrás, puede reducir el efecto de la deriva genética en el futuro, al tiempo que aumenta el del flujo génico.

Selección positiva de los heterocigotos (ventaja heterocigótica)

Aunque ciertos alelos mutantes pueden ser nocivos en los homocigotos, es posible que existan condiciones ambientales en las que los heterocigotos para alguna enfermedad tengan un aumento de la eficacia biológica no sólo cuando son compara-

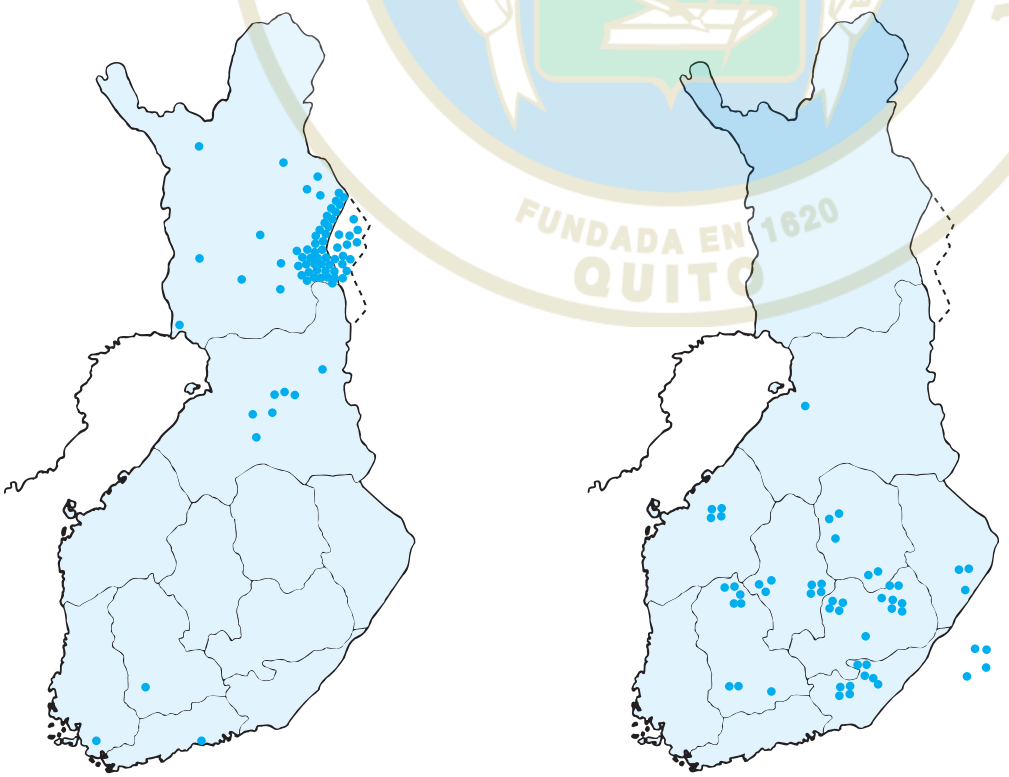


Figura 9-12 ■ Origen geográfico de los casos de dos trastornos genéticos prevalentes en Finlandia: la coroideremia ligada al X *(izquierda)* y la hiperornitinemia con atrofia girata de la coroides y retina *(derecha)*. La mayoría de los casos de las dos enfermedades se originaron en comunidades específicas de Finlandia, pero con diferente distribución. (Basada en Mitchell GA, Brody LC, Sipila I, et al: At least two mutant alleles of ornithine-δ-aminotransferase cause gyrate atrophy of the choroid and retina in Finns. Proc Natl Acad Sci USA 86:197-201, 1989; y Nario R, Nevanlinna HR, Perheentupa J: Hereditary diseases in Finland: rare flora in rare soil. Ann Clin Res 5:109-141, 1973.)

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

dos con los homocigotos para el alelo mutante, sino también con los homocigotos para el alelo normal. Esa situación se denomina **ventaja heterocigótica**. Incluso una ligera ventaja de los heterocigotos puede llevar a un incremento de la frecuencia de un alelo que es gravemente dañino en homocigotos, porque los heterocigotos sobrepasan en gran número a los homocigotos en la población. La situación en que las fuerzas de selección actúan tanto para mantener un alelo dañino como para retirarlo del conjunto genético se denomina **polimorfismo equilibrado**.

Malaria y hemoglobinopatías. Un ejemplo bien conocido de la ventaja heterocigótica es la resistencia a la malaria de los heterocigotos para la mutación de la enfermedad de células falciformes **(Caso 37)** (v. cap. 11). El alelo de la anemia falciforme alcanza su frecuencia más elevada en ciertas regiones del oeste de África, donde los heterocigotos están mejor adaptados que los dos tipos de homocigotos, pues son relativamente más resistentes a la malaria. En las regiones donde la malaria es endémica, los homocigotos normales son susceptibles a la malaria, por lo que muchos de ellos se infectan y sufren una afectación grave e incluso fatal, que produce una disminución de su eficacia biológica. Los homocigotos para la anemia falciforme presentan una desventaja todavía más importante, y una eficacia biológica cercana al cero, debido a la gravedad de su enfermedad hematológica (v. cap. 11). Los eritrocitos de los heterocigotos para la anemia falciforme son inhóspitos para el parásito de la malaria, y no se deforman en condiciones ambientales normales. Los heterocigotos tienen una eficacia biológica relativamente mayor que la de los dos tipos de homocigotos y presentan una tasa más elevada de reproducción. Por tanto, con el tiempo el alelo mutante de la anemia falciforme ha alcanzado la elevada frecuencia de 0,15 en algunas regiones del oeste de África donde la malaria es endémica, frecuencia esta mucho más alta de la que se produciría sólo por el efecto de mutaciones recurrentes.

La ventaja heterocigótica en la anemia falciforme demuestra que, cuando se quebranta uno de los supuestos fundamentales del equilibrio de la ley de Hardy-Weinberg –que la selección no altera de manera significativa las frecuencias alélicas–, la relación matemática entre las frecuencias alélicas y genotípicas se alejan de lo esperado por la ley de Hardy-Weinberg. Consideremos dos alelos, uno normal, *A*, y otro mutante, *S*, que dan lugar a tres genotipos: *A/A* (normal), *A/S* (portador heterocigoto) y *S/S* (enfermo de anemia falciforme). En una muestra de 12.387 individuos adultos de una población del oeste de África, los tres genotipos presentaban la siguiente proporción: 9.365 *A/A* : 2.993 *A/S* : 29 *S/S*. Si contamos los alelos *A* y *S* existentes en los tres genotipos, podemos determinar las frecuencias alélicas, que son $p = 0{,}877$ para el alelo *A* y $q = 0{,}123$ para el alelo *S*. De acuerdo con el equilibrio de Hardy-Weinberg, la razón de genotipos sería *A/A* : *A/S* : *S/S* = $p^2 : 2pq : q^2$ = 9.527 : 2.672 : 188. Sin embargo, la razón observada es 9.365 : 2.993 : 29, que difiere de manera significativa de la esperada. El ejemplo del alelo de la anemia falciforme ilustra cómo las fuerzas de la selección, actuando no sólo sobre el genotipo *S/S*, relativamente raro, sino también sobre los otros dos, *A/A* y *A/S*, mucho más frecuentes, altera la transmisión de los alelos *A* y *S* y ocasiona que ésta se aparte del equilibrio de Hardy-Weinberg en la población.

Sería de esperar que los cambios en las presiones selectivas condujeran a una rápida modificación de la frecuencia relativa del alelo de la anemia falciforme. En la actualidad, muchos heterocigotos para la anemia falciforme viven en regiones sin malaria, e incluso en las áreas afectadas se están llevando a cabo importantes esfuerzos para erradicar el mosquito responsable de la transmisión de la enfermedad. Existen evidencias de que, en la población afroamericana de EE.UU., la frecuencia del gen de la anemia falciforme puede ya estar bajando de los elevados niveles que presentaba hace varias generaciones en la población africana originaria, si bien es posible que otros factores, como la introducción de alelos de poblaciones no africanas en el conjunto genético afroamericano, estén desempeñando un papel en ese descenso.

Se piensa también que otros alelos nocivos, como los genes de la hemoglobina C, las talasemias y la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (v. cap. 18), así como el alelo benigno *FY* del sistema de grupos sanguíneos de Duffy, mantengan su elevada frecuencia actual en determinadas poblaciones debido a la protección que ofrecen contra la malaria. De igual modo, se ha propuesto la ventaja heterocigótica como explicación de la elevada frecuencia de la fibrosis quística en las poblaciones blancas y de la enfermedad de Tay-Sachs y otros trastornos que afectan al metabolismo de los esfingolípidos en la población de judíos asquenazíes.

Deriva génica contra ventaja heterocigota. No resulta fácil determinar si la deriva génica o la ventaja heterocigota es la responsable por la frecuencia aumentada de algunos alelos nocivos en determinadas poblaciones. Es posible que la presión selectiva ambiental haya estado actuando en el pasado y no se la pueda identificar en los tiempos modernos. Por ejemplo, el gradiente presentado por la frecuencia del alelo Δ*CCR5* de noroeste a sudeste refleja importantes diferencias en la frecuencia de este alelo en los distintos grupos étnicos. La frecuencia más alta del alelo Δ*CCR5* es del 21%, en los judíos asquenazíes, y es casi tan alta en Islandia y en Gran Bretaña. La actual pandemia de sida es demasiado reciente como para haber afectado las frecuencias génicas a través de la selección. La variación de las frecuencias alélicas en Europa es más consistente con la actuación de una deriva génica sobre un polimorfirsmo neutro. No obstante, es posible que otro factor de selección (quizás otra enfermedad infecciosa, como la peste bubónica) haya elevado la frecuencia del alelo Δ*CCR5* en las poblaciones del norte de Europa durante un período de intensa selección. Por tanto, los genetistas siguen debatiendo si la deriva génica o la ventaja heterocigótica (o ambas) explican de forma adecuada las frecuencias inusualmente elevadas que algunos alelos perjudiciales adquieren en ciertas poblaciones.

La genética de poblaciones usa métodos cuantitativos para explicar cómo y por qué las diferencias en la frecuencia de enfermedades genéticas y en los alelos responsables por las mismas surgieron entre diferentes individuos y grupos étnicos. La genética de poblaciones también es importante cuando intentamos identificar alelos de propensión a trastornos comunes y complejos utilizando métodos de asociación basados en la población, como abordaremos en el capítulo 10. No sólo es posible leer la fascinante historia de nuestra especie en

las pautas de la variación genética con que nos encontramos ahora, sino que la heterogeneidad genética también tiene importantes implicaciones prácticas para los profesionales que buscan ofrecer una atención sanitaria apropiada y personalizada a las poblaciones del mundo, de una manera a un tiempo eficaz y sensible.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Antonarakis SE: The nature and mechanisms of human gene mutation. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds): The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8.ª ed. Nueva York, McGraw-Hill, 2001, págs. 343-378.

Cavalli-Sforza LL: The DNA revolution in population genetics. Trends Genet 14:60-65, 1998.

Hartl DL: A Primer of Population Genetics, 3.ª ed. Sunderland, Mass, Sinauer Associates, 2000.

Li CC: First Course in Population Genetics. Pacific Grove, Calif, Boxwood Press, 1975.

Peltonen L, Uusitalo A: Rare disease genes—lessons and challenges. Genome Res 7:765-767, 1997.

BIBLIOGRAFÍA ESPECÍFICA

Antonarakis SE: Recommendations for a nomenclature system for human gene mutations. Nomenclature Working Group. Hum Mutat 11:1-3, 1998.

Buckley PG, Mantripragada KK, Piotrowski A, et al: Copy-number polymorphisms: mining the tip of an iceberg. Trends Genet 21:315-317, 2005.

Butler J: Forensic DNA Typing. San Diego, Calif, Academic Press, 2001.

Cox DW: α_1-Antitrypsin deficiency. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds): The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8.ª ed. Nueva York, McGraw-Hill, 2000, págs. 5559-5586.

Crow JF: The origins, patterns and implications of human spontaneous mutation. Nat Rev Genet 1:40-47, 2000.

Daniels G: The molecular genetics of blood group polymorphism. Transpl Immunol 14:143-153, 2005.

den Dunnen JT, Antonarakis SE: Nomenclature for the description of human sequence variations. Hum Genet 109:121-124, 2001.

den Dunnen JT, Antonarakis SE: Mutation nomenclature extensions and suggestions to describe complex mutations: a discussion. Hum Mutat 15:7-12, 2000.

Erlich HA, Opelz G, Hansen J: HLA DNA typing and transplantation. Immunity 14:347-356, 2001.

Gardner RJ: A new estimate of the achondroplasia mutation rate. Clin Genet 11:31-38, 1977.

Holden AL: The SNP consortium: summary of a private consortium effort to develop an applied map of the human genome. Biotechniques Suppl:22-4, 26, 2002.

Jeffreys AJ: DNA typing: approaches and applications. J Forensic Sci Soc 33:204-211, 1993.

Kunkel TA, Bebenek K: DNA replication fidelity. Annu Rev Biochem 69:497-529, 2000.

Lorey FW, Arnopp J, Cunningham GC: Distribution of hemoglobinopathy variants by ethnicity in a multiethnic state. Genet Epidemiol 13:501-512, 1996.

Lowe JB: Red cell membrane antigens. En: Stamatoyannopoulos G, Majerus PW, Perlmutter RM, Varmus H (eds): The Molecular Basis of Blood Diseases, 3.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 2001, págs. 314-361.

Marth G, Schuler G, Yeh R, et al: Sequence variations in the public human genome data reflect a bottlenecked population history. Proc Natl Acad Sci USA 100:376-381, 2002.

Martinson JJ, Chapman NH, Rees DC, et al: Global distribution of the CCR5 gene 32 basepair deletion. Nat Genet 16:100-103, 1997.

McCluskey J, Au Peh C: The human leucocyte antigens and clinical medicine: an overview. Immunogenetics 1:3-20, 1999.

Nagel RL, Ranney H: Genetic epidemiology of structural mutations of the β-globin gene. Semin Hematol 27:342-359, 1990.

Pearson CE, Edamura KN, Cleary JD: Repeat instability: mechanisms of dynamic mutations. Nat Rev Genet 6:729-742, 2005.

Ramachandran S, Deshpande O, Roseman CC, et al: Support from the relationship of genetic and geographic distance in human populations for a serial founder effect originating in Africa. Proc Natl Acad Sci USA 102:15942-15947, 2005.

Sheffield VC, Weber JL, Buetow KH, et al: A collection of tri- and tetranucleotide repeat markers used to generate high quality, high resolution human genome–wide linkage maps. Hum Mol Genet 4:1837-1844, 1995.

Stephens JC, Reich DE, Goldstein DB, et al: Dating the origin of the CCR5-delta32 AIDS-resistance allele by the coalescence of haplotypes. Am J Hum Genet 62:1507-1515, 1998.

Stockman JA 3rd: Overview of the state of the art of Rh disease: history, current clinical management, and recent progress. J Pediatr Hematol Oncol 23:554-562, 2001.

Wang DG, Fan J, Siao C, et al: Large-scale identification, mapping, and genotyping of single-nucleotide polymorphisms in the human genome. Science 280:1077-1082, 1998.

Watkins WS, Rogers AR, Ostler CT: Genetic variation among world populations: inferences from 100 *Alu* insertion polymorphisms. Genome Res 13:1607-1618, 2003.

Yamamoto F: Cloning and regulation of the *ABO* genes. Transfus Med 11:281-294, 2001.

DIRECCIONES DE INTERNET

Mutaciones humanas y base de datos de polimorfismos

Human Genome Variation Society. *http://www.genomic.unimelb.edu.au/mdi/dblist/dblist.html*, and Institute of Medical Genetics in Cardiff. *http://archive.uwcm.ac.uk/uwcm/mg/hgmd0.html*. Bases de datos exhaustivas de mutaciones en genes de cientos de diversas enfermedades humanas. Ambas incluyen enlaces a base de datos de mutaciones organizadas por enfermedad y por locus, actualizadas por investigadores de todo el mundo.

dbSNP at the National Center for Biotechnology Information. *http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/index.html* Repositorio central de SNP.

Human Genome Variation Database. *http://hgvbase.cgb.ki.se/cgi-bin/main.pl?page=index_new1.htm*. Base de datos de variantes del genoma humano gestionada por el Instituto Karolinska de Suecia.

European Bioinformatics Institute HLA Database. *http://www.ebi.ac.uk/imgt/hla/* Base de datos de alelos HLA.

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

PROBLEMAS

1. Entre los 4,5 millones de nacimientos ocurridos en una población a lo largo de 40 años, hubo 41 niños afectados de aniridia, un trastorno autosómico dominante, todos nacidos de padres normales. Si suponemos que esos casos se debieron a nuevas mutaciones, ¿cuál es la tasa estimada de mutación en el locus de la aniridia? ¿En qué premisas se basa esa estimación y por qué ésta podría ser demasiado alta o demasiado baja?

2. Si las mutaciones puntuales tienen una probabilidad mayor de ocurrir en la línea germinal paterna, ¿qué influencia tendría ese hecho en el consejo clínico de una familia cuyo único hijo varón está afectado por una de las enfermedades recesivas ligadas al X que con más frecuencia están causadas por mutaciones puntuales, como la hemofilia B, el síndrome de Lesch-Nyhan o la deficiencia de ornitina transcarbamilasa?

3. Un polimorfismo del DNA del tipo VNTR posee cinco alelos diferentes, cada uno con una frecuencia del 0,20. ¿Qué proporción de individuos sería de esperar que fueran heterocigotos en ese locus?

4. Una mujer Rh negativa se casa con un varón Rh positivo. ¿Tiene su descendencia riesgo de padecer la enfermedad hemolítica del recién nacido? En caso afirmativo, ¿el riesgo es mayor o menor en el primer embarazo o en los siguientes? ¿Se puede prevenir la enfermedad? ¿Qué ocurre si el varón también es Rh negativo?

5. Si la frecuencia del alelo Rh negativo es de 0,26 en una población, ¿qué fracción de los primeros embarazos sensibilizarían a la madre (presuponiendo el equilibrio de Hardy-Weinberg)? Si no se efectuara la profilaxis, ¿qué fracción de los segundos embarazos tendrían el riesgo de padecer la enfermedad hemolítica del recién nacido debida a incompatibilidad Rh?

6. En una población en equilibrio, tres genotipos presentan las siguientes proporciones: *A/A*, 0,81; *A/a*, 0,18; *a/a*, 0,01.
   a) ¿Cuáles son las frecuencias de *A* y de *a*?
   b) ¿Cuáles serán sus frecuencias en la siguiente generación?
   c) ¿Qué proporción de todos los emparejamientos en esa población son *A/a* × *A/a*?

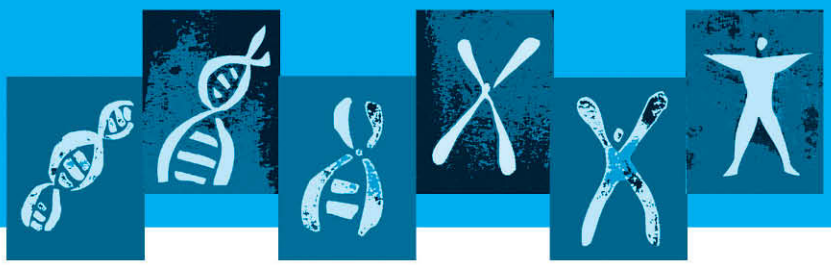
7. En un programa de cribado para la detección de portadores de la β-talasemia en una población italiana, se encontró que su frecuencia era de alrededor del 4%. Calcule:
   a) La frecuencia del alelo de la β-talasemia (suponiendo que sólo existe una mutación común de la β-talasemia en esa población).
   b) La proporción de emparejamientos de esa población que pueden tener un hijo afectado.
   c) La incidencia de fetos o recién nacidos afectados en esa población.
   d) La incidencia de β-talasemia en los hijos con ambos progenitores heterocigotos.

8. ¿Cuáles de las siguientes poblaciones están en el equilibrio de Hardy-Weinberg?
   a) *A/A*, 0.70; *A/a*, 0.21; *a/a*, 0.09.
   b) *Grupos sanguíneos MN*: (i) *M*, 0.33; *MN*, 0.34; *N*, 0.33. (ii) 100% *MN*.
   c) *A/A*, 0.32; *A/a*, 0.64; *a/a*, 0.04.
   d) *A/A*, 0.64; *A/a*, 0.32; *a/a*, 0.04.
   ¿Cómo explicaría las frecuencias de las poblaciones que no están en equilibrio?

9. Una pareja, Abby y Andrew, le consultan porque Anna, la hermana de Abby, tiene el síndrome de Hurler (una mucopolisacaridosis) y están preocupados por si pueden tener un hijo con ese mismo trastorno. El síndrome de Hurler es una enfermedad autosómica recesiva, y su incidencia es de alrededor del 1/90.000 en su comunidad.
   a) Si Abby y Andrew no son parientes consanguíneos, ¿cuál es el riesgo de que su primer hijo tenga el síndrome de Hurler?
   b) Si son primos hermanos, ¿cuál es el riesgo?
   c) ¿Qué contestaría a esas dos preguntas si la enfermedad en cuestión fuera la fibrosis quística en lugar del síndrome de Hurler?

10. En una determinada población, tres trastornos neurológicos graves –la distrofia muscular facioescapulohumeral, autosómica dominante; la ataxia de Friedreich, autosómica recesiva; la distrofia muscular de Duchenne, ligada al X– tienen la misma frecuencia poblacional de aproximadamente 1/25.000.
    a) ¿Cuáles son la frecuencia génica y la de heterocigotos para cada una de ellas?
    b) Suponga que todas pueden ser tratadas, de modo que se reduce de manera sustancial la selección en su contra y los individuos afectados pueden tener descendencia. ¿Cuál sería el efecto sobre la frecuencia génica en cada caso? ¿Por qué?

11. Como hemos visto en este capítulo, la tirosinemia tipo I, autosómica recesiva, tiene una incidencia observada de 1/685 individuos en una población de la provincia de Québec, pero de alrededor de 1/100.000 fuera de allí. ¿Cuál es la frecuencia del alelo mutante de la tirosinemia en esos dos grupos? Sugiera dos explicaciones posibles para la diferencia en la frecuencia del alelo entre la población de Québec y en las demás poblaciones.



Capítulo 10

Mapeo de los genes humanos e indentificación de los genes de enfermedades

Este capítulo proporciona una visión general del modo en que los genetistas utilizan la distribución de una enfermedad en los distintos miembros de una familia para identificar los genes responsables de la misma y las variantes de estos genes. Tanto si una enfermedad se hereda con un patrón mendeliano reconocible como si sólo presenta una frecuencia más alta en los parientes de un individuo afectado, la contribución genética a la enfermedad ha de resultar de las diferencias genotípicas existentes entre los miembros de la familia. Estas diferencias o bien ocasionan de forma directa la enfermedad o bien incrementan o disminuyen la predisposición a desarrollarla. El campo de la genómica tiene como piedra angular la secuencia completa del DNA humano obtenida por el Proyecto Genoma Humano, el cual ha dotado a los genetistas de la lista completa de todos los genes humanos, del conocimiento de su localización y estructura y de un catálogo de algunos de los millones de variantes de la secuencia del DNA encontradas en los individuos de las diferentes poblaciones. Como vimos en el capítulo 9, algunas de esas variantes son comunes, otras son raras y aún otras tienen distintas frecuencias en los diferentes grupos étnicos. Mientras que determinadas variantes tienen consecuencias funcionales claras, otras son con seguridad neutras. En el caso de la mayoría de ellas, se desconoce su significado para la salud y la enfermedad humanas.

En el capítulo 9, tratamos del efecto de las mutaciones, que alteran uno o más genes o loci para dar lugar a alelos variantes y polimorfismos. También abordamos el papel de la selección y de la deriva que afectan a la frecuencia de los alelos variantes en la población. En este capítulo, revisaremos el modo en que el proceso de la meiosis, al actuar tanto en el tiempo como en el espacio, determina las relaciones entre los genes y los loci polimórficos con sus vecinos.

En primer lugar, presentaremos lo que el estudio de la herencia de las variantes genéticas nos ha enseñado sobre la composición del genoma humano. Seguidamente, describiremos dos enfoques fundamentales en la identificación de los genes responsables de enfermedades. El primero de ellos, el **análisis de ligamiento**, *tiene como base la familia*. El análisis de ligamiento saca partido de manera explícita a las genealogías familiares para seguir la herencia de una enfermedad a lo largo de unas pocas generaciones, buscando la herencia consistente y repetida de una región concreta del genoma siempre que se transmite la enfermedad en la familia. El segundo enfoque, el **análisis de asociación**, *tiene como base la población*. El análisis de asociación no depende de manera explícita de la genealogía, sino que busca una frecuencia aumentada o disminuida de *un alelo* o de *un conjunto de alelos en particular*, en una muestra de individuos afectos extraída de la población y comparada con un grupo control de individuos no afectos. El análisis de asociación saca partido de toda la historia de una población para buscar alelos que tienen una frecuencia mayor o menor en los pacientes con una determinada enfermedad, en comparación con la población no afecta, que sirve de grupo control.

La utilización de estudios de ligamiento y de asociación para el mapeo y la identificación de los genes que producen enfermedades ha producido un enorme impacto sobre nuestra comprensión de la patogénesis y la patofisiología de muchas enfermedades. Ese conocimiento también conducirá a nuevos métodos de prevención, acercamiento y tratamiento de esas patologías (v. cuadro pág. siguiente).

ESTRUCTURA GENÉTICA DEL GENOMA HUMANO

Un hecho fundamental de la biología humana es que cada generación se reproduce a través de la combinación de gametos haploides que se forman mediante la recombinación de los cromosomas homólogos durante la meiosis y la segregación independiente de cada miembro de los 23 pares de cromosomas (v. cap. 2). Para comprender plenamente el concepto que subyace al análisis de ligamiento genético y a las pruebas de

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

¿Cómo contribuye el mapeo génico a la genética médica?

- El mapeo de una gen responsable de una enfermedad tiene aplicación clínica inmediata, al proporcionar información sobre la localización del gen, información que puede ser utilizada para el desarrollo de métodos indirectos de ligamiento que servirán para diagnóstico prenatal, diagnóstico presintomático e identificación de portadores.
- El mapeo de una gen responsable de una enfermedad es un primer paso fundamental para la identificación del gen responsable de la enfermedad. El mapeo de genes centra la atención sobre una región limitada del genoma, en la que llevar a cabo un análisis sistemático de todos los genes, de modo que podamos encontrar las mutaciones o variantes que contribuyen a la enfermedad (lo que se conoce como clonación posicional).
- La clonación posicional del gen responsable de una enfermedad proporciona la oportunidad de caracterizar diversos aspectos: existencia de heterogeneidad de locus, el espectro de la heterogeneidad alélica, la frecuencia de las distintas variantes que causan o predisponen a la enfermedad en varias poblaciones, la penetrancia y el valor predictivo positivo de las mutaciones, el porcentaje de contribución genética a una enfermedad atribuible a una variante en cualquier locus, y la historia natural de la enfermedad en individuos asintomáticos con riesgo de padecerla.
- La caracterización de un gen y de sus mutaciones avanza nuestra comprensión de la patogénesis de una enfermedad y tiene aplicaciones como el desarrollo de diagnósticos específicos y sensibles mediante la detección directa de las mutaciones, el cribado de portadores en la población para identificar los individuos que corren el riesgo de sufrir, ellos o sus descendientes, ese trastorno, los modelos celulares y animales, las terapias farmacológicas para prevenir, mejorar o ralentizar la enfermedad, y los tratamientos a través de la sustitución génica.

asociación, es necesario un breve repaso del comportamiento de los cromosomas y de los genes durante la meiosis. Parte de esta información ya ha sido expuesta en el material relativo a la gametogénesis presentado en el capítulo 2, pero además el Proyecto Genoma Humano y su aplicación al estudio de la variación humana han permitido que dispongamos de gran cantidad de datos nuevos al respecto.

Distribución independiente y recombinación homóloga en la meiosis

Durante la meiosis I, los cromosomas homólogos se emparejan y los pares se alinean a lo largo del huso meiótico. Los homólogos paternos y maternos intercambian segmentos homólogos por entrecruzamiento, creando nuevos cromosomas que forman un mosaico con porciones alternantes de cromosomas del abuelo y la abuela. Se muestran ejemplos de los cromosomas recombinados de la descendencia (generación II)

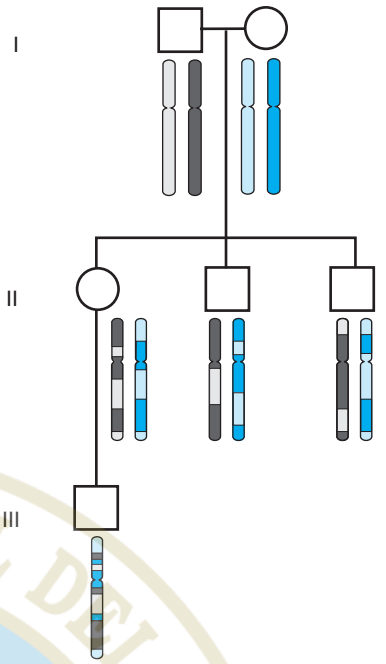


Figura 10-1 ■ Efectos de la recombinación en el origen de varias porciones de un cromosoma. Debido a los entrecruzamientos meióticos, la copia del cromosoma que el niño (generación III) ha heredado de su madre es un mosaico de segmentos de las copias de ese cromosoma provenientes de sus cuatro abuelos.

de la pareja de la generación I en la figura 10-1. También se muestra que el individuo de la generación III hereda un cromosoma materno que contiene segmentos provenientes de sus cuatro abuelos maternos. La creación de esos cromosomas mosaico subraya el concepto de la individualidad genética humana: cada cromosoma que un hijo hereda de un progenitor nunca es exactamente igual que ninguna de las dos copias de ese cromosoma en el progenitor. Lo que ocurre es que cada cromosoma contiene algunos segmentos provenientes del padre y otros de la madre del progenitor (la abuela y el abuelo del niño).

Dado que, en general, los cromosomas homólogos parecen idénticos al microscopio, ha de haber un método para diferenciarlos. Es la única manera de poder rastrear hasta los abuelos el origen de cada segmento cromosómico heredado por un niño en concreto, para determinar si se han producido recombinaciones a lo largo de los cromosomas homólogos, y dónde. Con ese fin, utilizamos los **marcadores genéticos**, que se definen como cualquier característica localizada en la misma posición de un par de cromosomas homólogos y que nos permita distinguir un cromosoma homólogo de otro. En esta época del Proyecto Genoma Humano, disponemos hoy de millones de marcadores genéticos cuyo genotipo puede ser determinado fácilmente a través de la reacción en cadena de la polimerasa (v. cap. 9).

Los alelos en los loci de diferentes cromosomas se distribuyen de forma independiente

Asumamos que existen dos loci polimórficos, 1 y 2, en dos cromosomas diferentes, con los alelos *D* y *d* en el locus 1 y

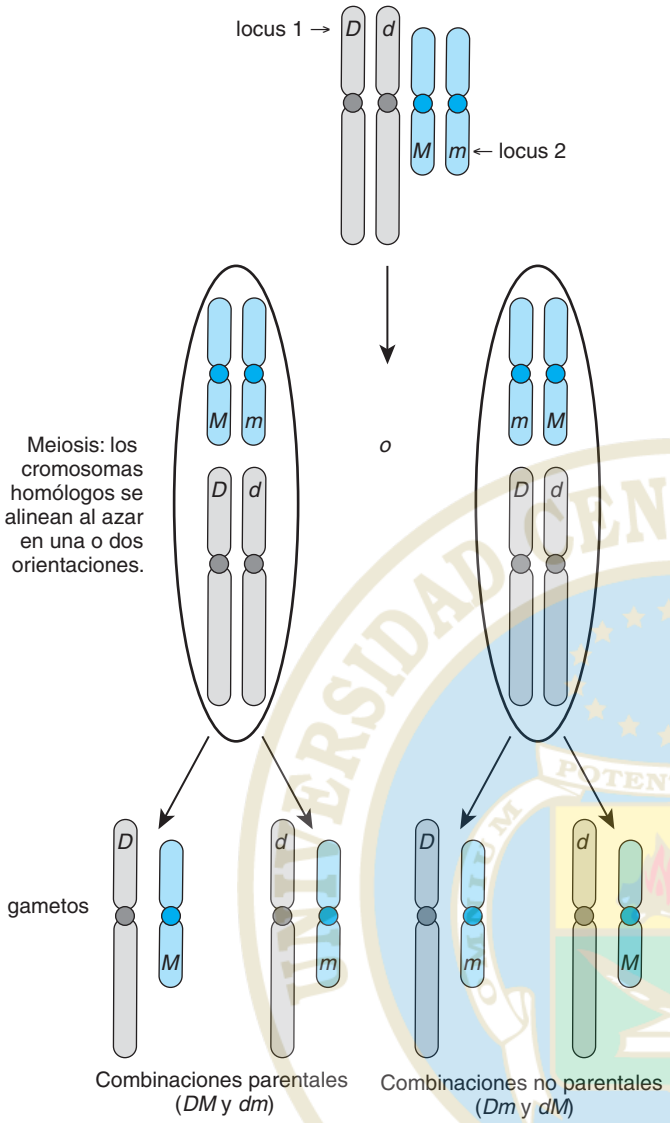


Figura 10-2 ■ Distribución independiente de alelos en dos loci, 1 y 2, cuando están situados en cromosomas diferentes. Se presupone que los alelos *D* y *M* han sido heredados de un progenitor, y *d* y *m* del otro.

los alelos *M* y *m* en el locus 2 (fig. 10-2). Supongamos que el genotipo de un individuo en esos loci es *Dd* y *Mm*, es decir, que es heterocigoto en ambos loci, y que ha heredado los alelos *D* y *M* de su padre y los alelos *d* y *m* de su madre. Cada combinación tiene la misma probabilidad de ocurrir que las demás, un fenómeno conocido como **distribución independiente**. Como los gametos *DM* sólo contienen los alelos provenientes del padre y los gametos *dm* sólo los alelos provenientes de la madre, esos gametos se denominan *parentales*. En contraste, los gametos *Dm* y *dM*, que contienen cada uno un alelo proveniente del padre y uno de la madre, se denominan gametos *no parentales*. La mitad de los gametos (50%) serán parentales (*DM* y *dm*) y la otra mitad (50%) no parentales (*Dm* y *dM*).

Los alelos en loci de un mismo cromosoma se distribuyen independientemente si ocurre al menos un entrecruzamiento entre ellos en cada meiosis

Supongamos que un individuo es heterocigoto en dos loci 1 y 2, con los alelos *D* y *M* provenientes del padre y los alelos *d* y *m* provenientes de la madre, pero en este caso los loci están en el mismo cromosoma (fig. 10-3). Los genes situados en el mismo cromosoma se denominan **sinténicos** (literalmente, «en la misma hebra»), con independencia de lo cerca o lejos que estén el uno del otro en el cromosoma. ¿Cómo se comportarán esos alelos durante la meiosis? Sabemos que se producen entre uno y cuatro entrecruzamientos por meiosis en cada cromosoma durante la etapa de las tétradas, cuando hay cuatro cromátides por cada par de cromosomas. Si *no* se produce entrecruzamiento en el segmento de las cromátides situado entre los loci (y con independencia de lo que ocurra en los segmentos fuera del intervalo entre los loci), los cromosomas que encontraremos en los gametos serán *DM* y *dm*, es decir, son iguales que los cromosomas parentales originales; un cromosoma parental es, por tanto, un cromosoma **no recombinante**. Si se produce al menos un entrecruzamiento en el segmento entre los loci, la cromátide resultante puede ser tanto no recombinante como *Dm* y *dM*, que *no* son iguales al los cromosomas parentales; ese cromosoma es, por tanto, un cromosoma **recombinante** (v. fig. 10-3). Cuando ocurre una, dos o más recombinaciones entre dos loci en la etapa de cuatro cromátides, se producen gametos que son un 50% no recombinantes (parentales) y un 50% recombinantes (no parentales), que es precisamente la misma proporción que se observa cuando los loci están en cromosomas distintos. Por tanto, si dos loci sinténicos están lo suficientemente apartados en el mismo cromosoma, habrá *al menos un* entrecruzamiento entre ellos en cada meiosis. En consecuencia, la razón de genotipos recombinantes y no recombinantes será, como promedio, de 1 : 1, exactamente lo que ocurriría si los loci se encontraran en cromosomas separados y tuvieran una distribución independiente.

Frecuencia de recombinación y distancia genética

La frecuencia de recombinación como medida de la distancia entre dos loci

Supongamos ahora que dos loci están en el mismo cromosoma pero muy distanciados, muy próximos o en algún punto intermedio (fig. 10-4A). Cuando los loci están muy distanciados, ocurre al menos un entrecruzamiento en el segmento cromosómico entre los loci 1 y 2, y se observarán en la descendencia, por término medio, tanto los genotipos no recombinantes *DM* y *dm* como los recombinantes *Dm* y *dM* en proporciones iguales. En este caso, los loci parecen distribuirse de forma independiente. Por otra parte, si los dos loci están tan juntos en el mismo cromosoma que nunca se producen entrecruzamientos entre ellos, no existirá recombinación. Los genotipos no recombinantes (los cromosomas parentales *DM* y *dm* de la fig. 10-4B) se transmiten siempre juntos, y la frecuencia de los genotipos recombinantes *Dm* y *dM* será 0. Entre esas dos situaciones extremas están los casos en que dos loci se encuentran lo suficientemente apartados para que ocurra al menos una recombinación entre ellos en algunas meiosis, pero no en otras (fig. 10-4C). En esa situa-

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

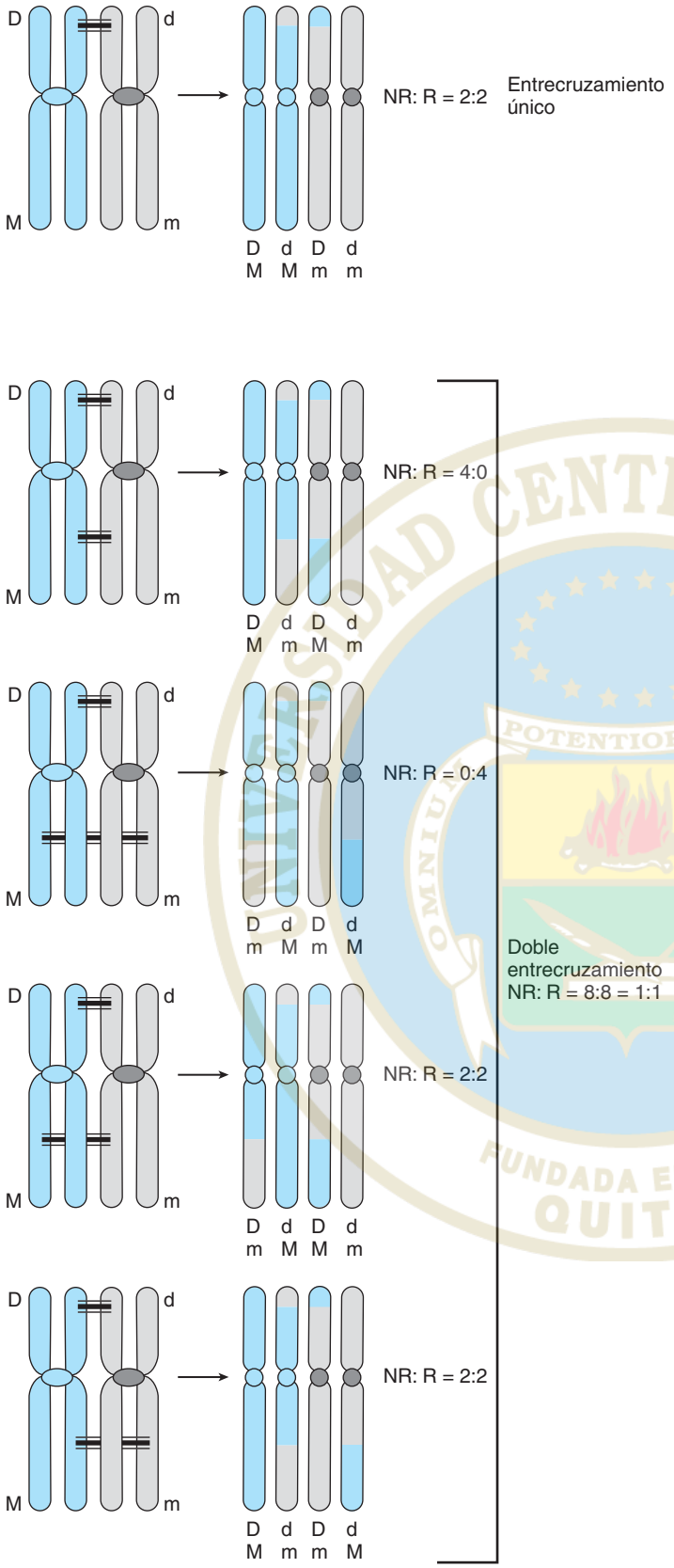


Figura 10-3 ■ El entrecruzamiento entre los cromosomas homólogos durante la meiosis es mostrado en los equivalentes de la izquierda. Los entrecruzamientos dan lugar a nuevas combinaciones de los alelos provenientes de la madre y del padre en los cromosomas recombinantes presentes en los gametos, mostrados a la derecha. Si no ocurre entrecruzamiento en el intervalo entre los loci 1 y 2, sólo se encuentran las combinaciones de los alelos parentales (no recombinantes) en los hijos, es decir, *DM* y *dm*. Si ocurren uno o dos entrecruzamientos en ese intervalo entre los loci, la mitad de los gametos contendrá una combinación no recombinante. Pasa lo mismo si ocurren más de dos entrecruzamientos entre los loci (no ilustrados aquí). NR, no recombinante; R, recombinante.

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
OMNIUM POTENTIOR EST SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

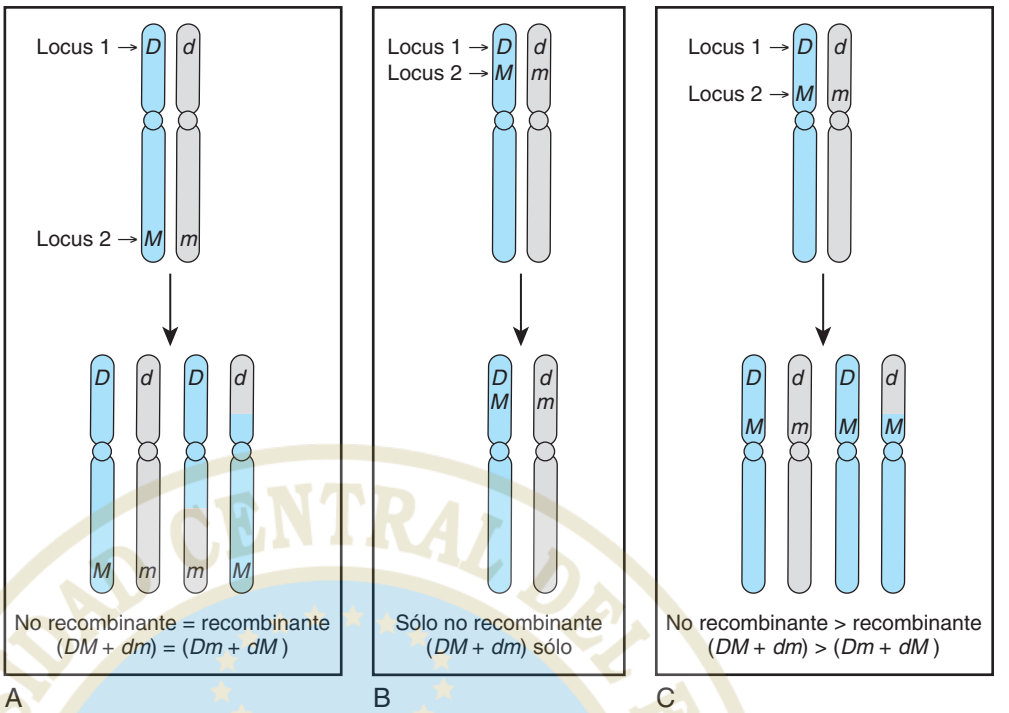


Figura 10-4 ■ Distribución de los alelos en dos loci, 1 y 2, cuando están localizados en el mismo cromosoma. **A:** los loci están muy apartados y es probable que ocurra al menos un entrecruzamiento entre ellos en cada meiosis. **B:** los loci están tan cerca que es muy improbable un entrecruzamiento entre ellos. **C:** Los loci están cerca en el mismo cromosoma, pero lo suficientemente lejos como para que ocurra entrecruzamiento entre ellos en el intervalo entre los dos loci en algunas meiosis, aunque no en otras.

ción, observaremos combinaciones de alelos recombinantes y no recombinantes en la descendencia, pero la frecuencia de cromosomas recombinantes en los dos loci disminuirá hasta situarse entre el 0 y el 50%: *cuanto menor es la frecuencia de recombinación, más cerca están los dos loci*. La representación usual de la frecuencia de recombinación (como una proporción, y no como un porcentaje) es la letra griega theta, θ, en la que θ varía entre 0 (ninguna recombinación) y 0,5 (distribución independiente).

Efecto de la heterocigocidad y de la fase en la detección de recombinaciones

Para detectar recombinaciones entre dos loci es necesario: *a)* que un progenitor sea heterocigoto (**informativo**) en ambos loci, y *b)* que sepamos qué alelo está en el locus 1 y cuál en el 2, en un mismo cromosoma. En un individuo heterocigoto en dos loci sinténicos, uno con los alelos *D* y *d*, y el otro con los alelos *M* y *m*, la denominada *fase* se define en función de qué alelo situado en el primer locus está en el mismo cromosoma que un alelo determinado situado en el segundo locus (fig. 10-5). Los alelos que se encuentran en el mismo cromosoma homólogo están en **acoplamiento** (o *cis*), mientras que los que se encuentran en cromosomas homólogos diferentes están en **repulsión** (o *trans*). La figura 10-6 muestra la genealogía de una familia con varios individuos afectados de **retinitis pigmentosa** (**RP**), una enfermedad degenerativa de la retina que causa ceguera progresiva asociada con pigmentación anormal de la retina. Podemos observar que I-1 es heterocigota para el marcador del locus 1 (con los alelos *A* y *a*) y para el del locus 2 (con los alelos *B* y *b*), como también lo es para esta enfermedad autosómica dominante (*D* es el alelo de la enfermedad y *d* el alelo normal). Podemos rastrear con facilidad la herencia de su alelo de la enfermedad o de su alelo normal y de los alelos situados en ambos loci marcadores en sus seis hijos. Sin embargo, si por ejemplo la madre (I-1) hubiera sido homocigota en el locus 2, con los alelos *bb*, todos los hijos habrían heredado un alelo materno *b*, con independencia de haber recibido un alelo mutante *D* o uno normal *d* en el locus de RP. Hubiera sido imposible entonces determinar si había ocurrido una recombinación. De manera análoga, si la familia de la figura 10-6 sólo proporcionara la información de que la persona I-1 era heterocigota, *Bb*, en el locus 2, y heterocigota para una forma autosómica dominante de RP, no sería posible determinar cuáles de sus hijos eran no recombinantes entre el locus RP y el locus 2 y cuáles eran recombinantes. Eso ocurre porque, para determinar quién es o no recombinante, necesitamos saber si el alelo *B* en el locus 2 estaba en el mismo cromosoma que el alelo *D* mutante para RP en el individuo I-1, y si el alelo *b* en el locus 2 estaba en el mismo cromosoma que el alelo normal *d* (v. fig. 10-6). El conjunto de alelos cuya fase está en acoplamiento en loci vecinos constituye lo que hemos llamado en los capítulos 7 y 9 el **haplotipo**.

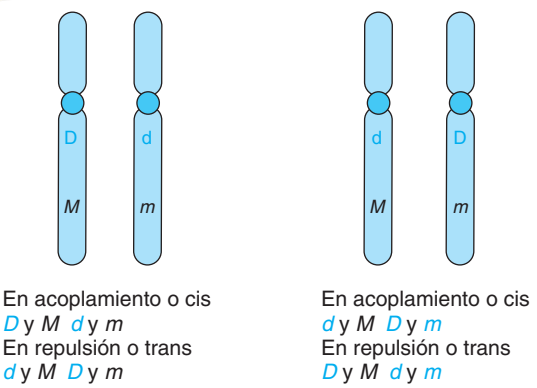


Figura 10-5 ■ Fases posibles de los alelos *M* y *m* en un locus marcador con los alelos D y d en un locus de enfermedad.

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

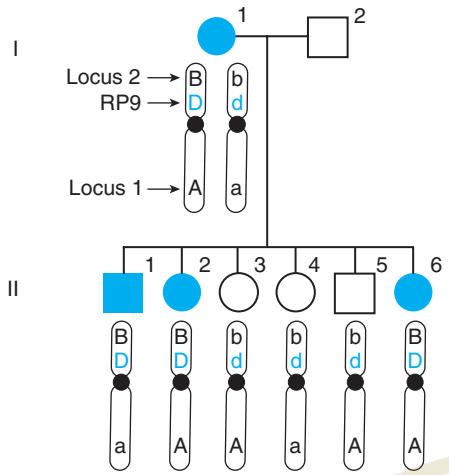


Figura 10-6 ■ Herencia conjunta del gen de una forma autosómica dominante de la retinitis pigmentosa, RP9, con el locus marcador 2 y no con el 1. Sólo se muestra la contribución materna a los genotipos de los hijos. La madre (I-1) está afectada por esta enfermedad dominante y es heterocigota en el locus RP9 (*Dd*), al igual que en los loci 1 y 2. Es portadora de los alelos *A* y *B* en el mismo cromosoma que el alelo mutante RP9 (*D*). El padre, no afectado, es homocigoto normal (*dd*) en el locus RP9, del mismo modo que en los dos loci marcadores (*AA* y *BB*). Su contribución a los hijos no se tiene más en cuenta. Los tres hijos afectados han heredado el alelo *B* en el locus 2 de su madre, mientras que los tres no afectados han heredado el alelo *b*. Así, los seis hijos son no recombinantes para RP9 y para el locus marcador 2. Sin embargo, los individuos II-1, II-3 y II-5 son recombinantes para RP9 y para el locus marcador 1, lo que indica que ha ocurrido un entrecruzamiento meiótico entre esos dos loci.

Ligamiento y frecuencia de recombinación

Se emplea el término **ligamiento** para describir que los alelos no siguen la distribución independiente de dos loci o, en otras palabras, la tendencia de alelos en loci próximos de un mismo cromosoma a transmitirse juntos, como si constituyeran una unidad, durante la meiosis. El análisis de ligamiento depende de la determinación de la frecuencia de recombinación, como medida de la proximidad de dos loci en un cromosoma. Si dos loci están tan cerca que $\theta = 0$ entre ellos, se dice que están **estrechamente ligados**; si están tan alejados que $\theta = 0{,}5$, **no están ligados** y se distribuyen de forma independiente. Entre esos dos extremos hay varios grados de ligamiento. Supongamos que el 80% de la descendencia de una meiosis informativa (es decir, en la que el progenitor es heterocigoto en ambos loci) es no recombinante y el 20%, recombinante. La frecuencia de recombinación sería, por tanto, del 20% ($\theta = 0{,}2$) a primera vista. Sin embargo, la precisión de esa medida depende del tamaño de la familia usada para hacer la medida. Si el 20% de la descendencia muestra una recombinación y el 80% no, el $\theta = 0{,}2$ estimado sólo será correcto si el número de descendientes es suficiente para poder suponer que la razón observada de 80 : 20 de no recombinantes para recombinantes es realmente diferente de la razón esperada de 50 : 50 de loci no ligados. Por ejemplo, si sólo tenemos cinco hijos, y cuatro son no recombinantes y uno es recombinante, la razón no diferirá de manera significativa de lo que se esperaría de dos loci que se distribuyeran de forma independiente. (¿Consideraríamos significativo si tiráramos una moneda al aire cinco veces y diera cara en cuatro? No, porque sería esperable que salieran cuatro o cinco caras en cinco lanzamientos al menos algunas veces, únicamente debido al azar.) Sin embargo, si observamos la misma razón de 80 : 20 después de determinar el genotipo de 50 niños de varias familias, ciertamente ese resultado sería considerado diferente de 50 : 50, del mismo modo que nos parecería bastante inusual tirar una moneda al aire 50 veces y que saliera cara en 40 ocasiones (¡40 o más caras en 50 lanzamientos ocurrirían sólo alrededor de 1 vez en 100 únicamente por azar, un hecho muy improbable!). Por tanto, la medición de θ exige métodos estadísticos para conocer el grado de precisión y fiabilidad de la medida. El método estadístico para determinar θ a partir de datos familiares, se basa en la determinación del **cociente de probabilidades o *LOD score*** (Z), siendo *LOD* las iniciales en ingés de *logarithm of the odds*, es el fundamento del análisis de ligamiento. La determinación del **cociente de probabilidades o *LOD score*** se tratará con detalle más adelante en este capítulo.

Hay que tener en cuenta un efecto adicional del tamaño de la muestra al medir θ. Resulta claro que, cuando dos loci están muy cerca uno de otro, se necesita que el tamaño de la muestra sea muy grande para tener alguna probabilidad de observar la única recombinación rara esperada en 100 o más descendientes. De otro modo, θ se registra simplemente con 0. En la práctica, es difícil medir con precisión los valores inferiores a 0,01, que exigen una ingente cantidad de datos, en general sólo disponible en unos pocos estudios, muy grandes, de genética humana.

Mapas genéticos y mapas físicos

La distancia genética entre dos loci es un concepto *teórico* que se basa en datos *reales*, el grado de las recombinaciones observadas, θ, entre los loci. La distancia genética se mide en unidades denominadas **centiMorgans (cM)**, que se definen como la distancia genética en la que, por término medio, se observa recombinación en el 1% de las meiosis. (El centiMorgan es el 1/100 de un Morgan, denominado así en honor a Thomas Hunt Morgan, que fue el primero en observar el entrecruzamiento genético en la mosca de la fruta *Drosophila*.) Por tanto, una fracción de recombinación del 1% ($\theta = 0{,}01$) indica una distancia genética de aproximadamente 1cM (seguidamente se explica el motivo de que esa distancia sea sólo una aproximación).

Sin embargo, a medida que aumenta la distancia entre dos loci, la frecuencia de recombinaciones que observamos entre ellos no aumenta de manera proporcional (fig. 10-7). Eso ocurre porque, a medida que se aumenta la distancia entre dos loci, la probabilidad de que el cromosoma portador de esos dos marcadores sufra más de un entrecruzamiento entre esos loci también se eleva. Como vimos en la figura 10-3, cuando dos loci están lo suficientemente apartados en el cromosoma de manera que hay al menos un entrecruzamiento en cada meiosis, se distribuyen de forma independiente ($\theta = 0{,}5$), con independencia de lo lejos que estén físicamente. De modo empírico, la frecuencia de recombinación empieza a subestimar de manera significativa la verdadera distancia genética cuando θ es mayor de 0,1.

Por tanto, para medir de forma precisa la distancia genética real entre dos loci muy alejados, hemos de emplear

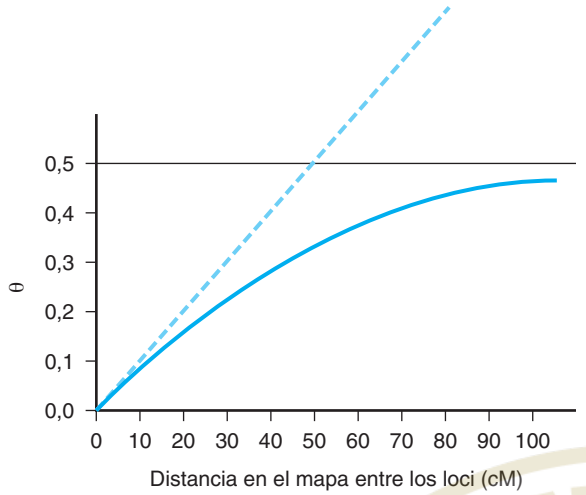


Figura 10-7 ■ La relación entre la distancia en el mapa en centiMorgans y la fracción de recombinación θ. La fracción de recombinación (línea continua) y la distancia en el mapa (línea discontinua) son casi iguales, con 1 cM = 0,01 recombinación, para los valores de distancia genética inferiores a 10 cM, pero empiezan a divergir debido a entrecruzamientos dobles a medida que la distancia entre los marcadores aumenta. La fracción de recombinación se acerca a un máximo de 0,5, con independencia de lo lejos que se sitúen los loci. La distancia genética aumenta proporcionalmente a la distancia entre los loci.

marcadores espaciados a pequeña distancia uno de otro en el intervalo entre esos dos loci y sumar los valores de θ entre los marcadores, ya que los valores de θ entre los pares de marcadores muy cercanos es una buena aproximación de la distancia genética entre ellos (fig. 10-8). Como ejemplo extremo, verificamos que dos marcadores situados en las puntas opuestas de un cromosoma se comportan como si no estuvieran ligados, con θ = 0,5. No obstante, la suma de todas las pequeñas frecuencias de recombinación entre los marcadores muy próximos entre sí nos permite una medida precisa de la distancia genética de los cromosomas humanos individuales. Así, por ejemplo, el cromosoma humano 1 es el más largo en distancia física (283 Mb), y también tiene la mayor distancia genética, 270 cM (0,95 cM/ Mb). El brazo q del cromosoma más pequeño, el número 21, tiene 30 Mb de distancia física y 62 cM (~ 2,1 cM/Mb) de distancia genética. La medición de la distancia genética de los cromosomas, combinada con

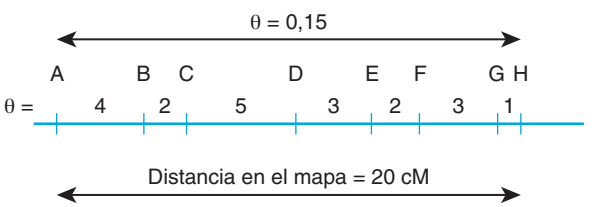


Figura 10-8 ■ Diagrama esquemático que muestra cómo, al sumarse pequeñas distancias genéticas, medidas como fracciones de recombinación, entre los loci vecinos A, B, C, etc., se obtiene una determinación precisa de la distancia genética entre los dos loci A y H, muy lejos uno de otro. El valor de θ entre A y H no constituye una medida precisa de la distancia genética.

la secuencia completa del DNA proporcionada por el Proyecto Genoma Humano, permite la comparación directa de la distancia genética con la física en la escala de baja resolución de un cromosoma entero. En conjunto, se calcula que el genoma humano contiene alrededor de 3.200 Mb y presenta una distancia genética de 3.615 cM, con una media de 1,13 cM/Mb. Además, como veremos más tarde, la relación entre la distancia genética y la distancia física no es uniforme a lo largo de un cromosoma, lo que se comprueba a medida que observamos la recombinación y la distancia física con una resolución cada vez mayor.

Diferencias sexuales en las distancias genéticas. Hemos descrito con anterioridad la medida de la recombinación meiótica sin hacer referencia a si está ocurriendo en la gametogénesis de un varón o una mujer. Al igual que la gametogénesis muestra diferencias según el sexo en el tipo de mutaciones y en sus frecuencias, también existen diferencias significativas de recombinación entre varones y hembras. En todos los cromosomas, la distancia genética en las mujeres, 4.460 cM, es un 72% mayor que en los varones, 2.590 cM, y también es un 70% mayor de forma consistente en las mujeres en cada cromosoma autosómico. Se desconoce la razón para el número más elevado de recombinaciones en las mujeres, aunque puede pensarse que tiene relación con el gran número de años en que los precursores de los gametos femeninos permanecen en meiosis I antes de la ovulación.

Equilibrio y desequilibrio de ligamiento

Los mapas genéticos se construyen, en general, contando directamente el número de recombinaciones que han ocurrido entre los loci de los descendientes de padres informativos para los alelos de esos loci. Esas medidas se basan en un pequeño número de recombinaciones durante unos pocos centenares a unos pocos millares de meiosis, y por tanto proporcionan un grado de resolución de aproximadamente 0,5 a 1 cM. Para medir distancias genéticas más pequeñas, sería necesario observar recombinaciones todavía más raras entre muchos miles a decenas de miles de meiosis, tarea enorme e impracticable. Sin embargo, existe otra característica en la estructura genética, un fenómeno conocido como **desequilibrio de ligamiento**, que permite la generación de un mapa con mayor resolución basado en la inferencia de las recombinaciones que ocurrieron durante millones de meiosis a lo largo de miles de generaciones, hasta el origen de los seres humanos modernos.

Para comprender el desequilibrio de ligamiento, necesitamos examinar primero su opuesto: el **equilibrio de ligamiento**. Consideremos dos loci: un locus 1 marcador polimórfico con dos alelos, *A* y *a*, y un locus 2 de enfermedad cercano, con el alelo *D* de enfermedad y el alelo *d* normal. Supongamos que el alelo *A* está presente en el 50% de los cromosomas en una población, y el alelo *a* en el otro 50%. En el locus 2, el alelo de enfermedad *D* está presente en el 10% de los cromosomas y el alelo *d* en el 90% (figura 10-9A). Conocer las frecuencias alélicas en esos dos loci no significa que sabemos la distribución de los alelos en los cuatro haplotipos posibles, *A-D, A-d, a-D* y *a-d*. En la figura 10-9B se ilustra la situación en la que la frecuencia en la población de ambos haplotipos que contienen el

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

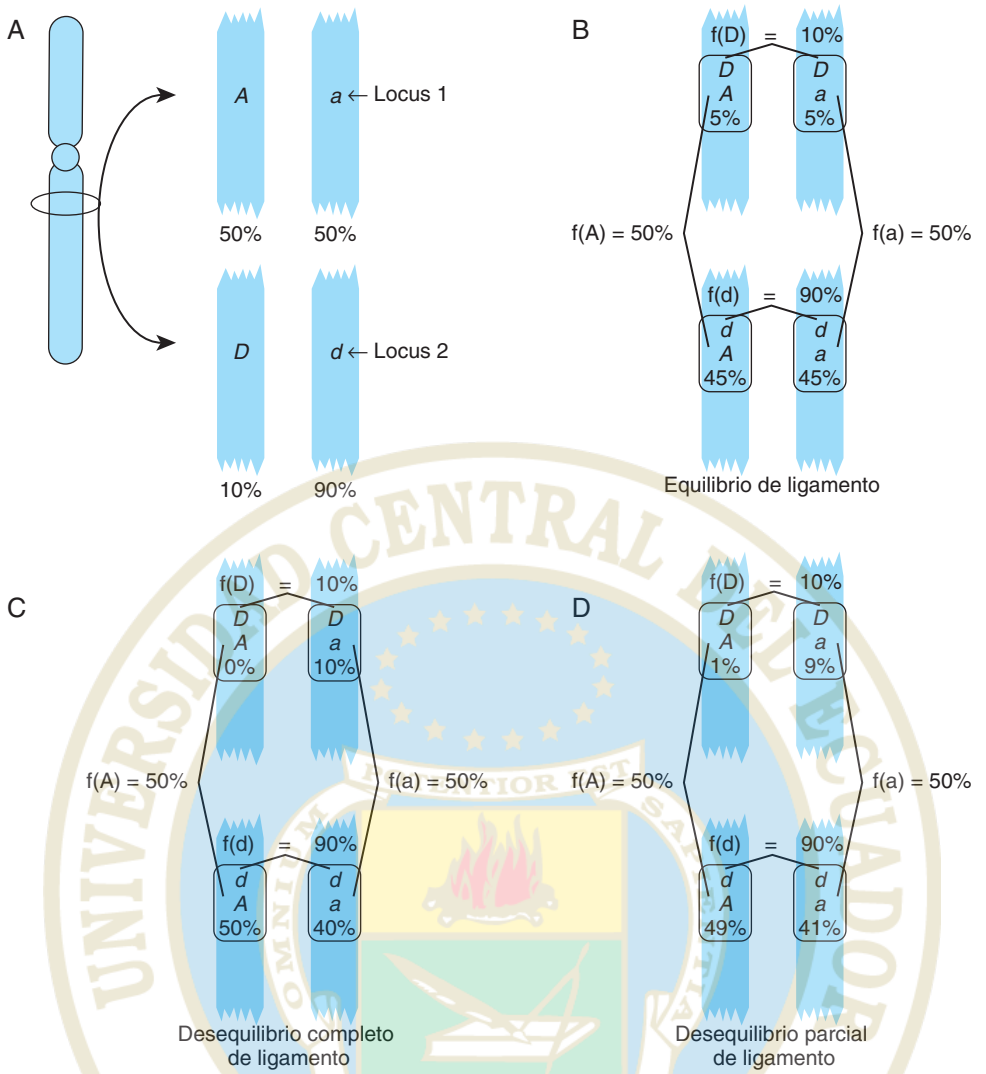


Figura 10-9 ■ Diagrama del equilibrio y desequilibrio de ligamiento entre los alelos en los loci 1 y 2. **A:** Los loci 1 y 2 están situados muy cerca uno de otro. Las frecuencias alélicas de *A* y de *a* en el locus 1 son ambas del 50%. Las frecuencias alélicas de *D* y *d* en el locus 2 son 10 y 90%. **B:** Frecuencias de los haplotipos en el equilibrio de ligamiento. Los haplotipos que contienen el alelo *D*, *D-A* y *D-a*, tienen cada uno una frecuencia del 5% y constituyen juntos el 10%, al igual que la frecuencia alélica f(D) del alelo *D*. De forma análoga, los haplotipos que contienen el alelo *A*, *D-A* y *d-A*, tienen frecuencias del 5 y el 45% respectivamente, y constituyen juntos el 50%, al igual que la frecuencia f(A) del alelo *A*. De forma análoga, la frecuencia f(a) del alelo *a* es 5% + 45% = 50%, y la f(d) del alelo *d* = 90%. **C:** Las frecuencias de los haplotipos en desequilibrio de ligamiento. El haplotipo que contiene el alelo de la enfermedad *D* tiene un aumento del alelo a en el locus 1; el haplotipo *D-A* no está presente en la población. Las frecuencias de los demás haplotipos son tales que no hay cambios en las frecuencias alélicas f(A), f(a), f(D) y f(d), sólo en las frecuencias de los distintos haplotipos. **D:** *Desequilibrio parcial de ligamiento*. El haplotipo *D-A* es raro, pero no inexistente en la población.

alelo *A* (*A-D* más *A-d*) es el 50%, la misma que la frecuencia alélica de *A* en esa población. De manera análoga, la frecuencia de los dos haplotipos que contienen el alelo *D* (*A-D* más *a-D*) es el 10%, la misma que la frecuencia del alelo *D* en la población. Cuando la frecuencia de cada alelo en los haplotipos es la misma que la de cada alelo en el conjunto de la población, se dice que los alelos están en **equilibrio de ligamiento**. De hecho, a un bajo grado de resolución de unos pocos centiMorgans, suele ocurrir que los alelos en dos loci a 1 cM o más de distancia uno de otro no evidencian ninguna fase preferida en la población. Cada haplotipo presenta en la población la frecuencia que sería esperada simplemente basándonos en la frecuencia de los alelos en los loci que conforman el haplotipo.

Sin embargo, al examinar haplotipos que comprenden loci muy próximos, cada haplotipo no siempre es tan frecuente como se esperaría basándose sólo en la frecuencia de los alelos en los loci que conforman el haplotipo. ¿Por qué ocurre eso? Cuando el alelo de una enfermedad entra por primera vez en una población (por mutación o por inmigración de un fundador portador del alelo de la enfermedad), el conjunto de alelos en marcadores ligados al locus de enfermedad constituye un **haplotipo contenedor de enfermedad**, en el que se sitúa el alelo responsable de

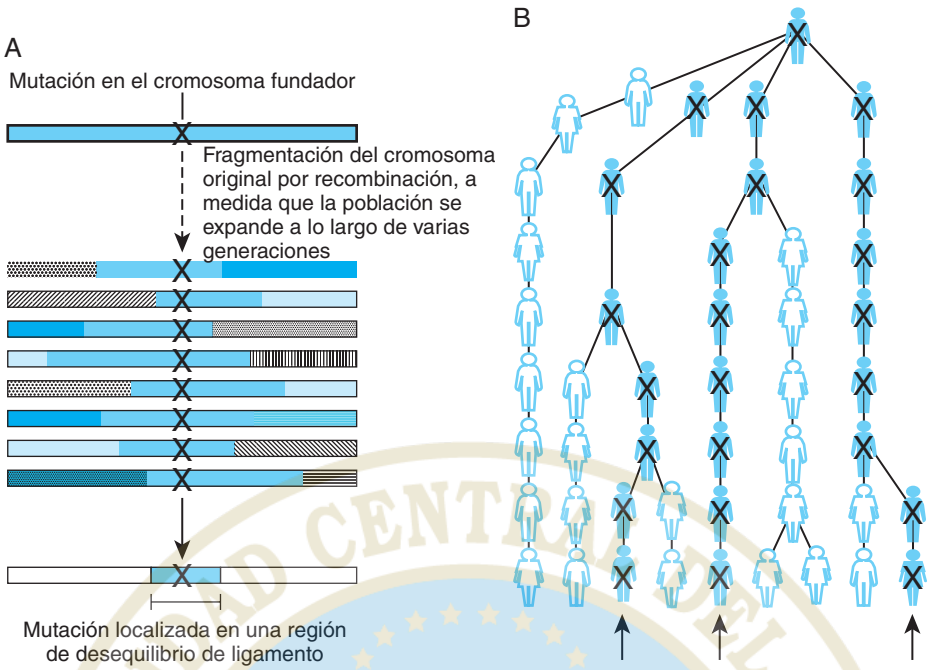


Figura 10-10 ■ **A:** A cada generación, la recombinación meiótica intercambia los alelos que, al inicio, estaban presentes en los loci polimórficos de un cromosoma en el que surgió una mutación asociada a una enfermedad (▬) con otros alelos presentes en el cromosoma homólogo. A lo largo de muchas generaciones, los únicos alelos que permanecen en fase de acoplamiento con la mutación son los situados en loci tan cercanos al locus mutante que una recombinación entre ellos es muy rara. Esos alelos están en desequilibrio de ligamiento con la mutación y constituyen un haplotipo asociado a la enfermedad. **B:** Los individuos afectados en la generación actual *(flechas)* son portadores de la mutación (X) en desequilibrio de ligamiento con el haplotipo asociado con la enfermedad (símbolos azules rellenos). En función de la antigüedad de la mutación y de otros factores genéticos poblacionales, por lo general un haplotipo asociado con una enfermedad abarca una región del DNA que va de unos pocos kb a unos pocos cientos de kb. (Adaptada de las ilustraciones originales de Thomas Hudson, McGill University, Canadá.)

la enfermedad (fig. 10-10). El grado de persistencia en el tiempo de este haplotipo contenedor de enfermedad original depende de la probabilidad de que las recombinaciones puedan *sacar* el alelo de enfermedad del haplotipo original y *meterlo* en cromosomas con un conjunto diferente de alelos en esos loci marcadores ligados. La rapidez con que la recombinación trasladará el alelo de enfermedad a un nuevo haplotipo es producto de dos factores: *a)* el número de generaciones y, por tanto, el número de oportunidades de recombinación desde que la mutación apareció por primera vez, y *b)* la frecuencia de recombinación entre los loci. (Un tercer factor, consistente en la selección a favor o en contra de determinados alelos en un haplotipo, también puede desempeñar un papel en teoría, pero ha sido difícil probar su efecto en los seres humanos.) La figura 10-11 muestra una gráfica de la tasa teórica en que se alcanza el equilibrio de ligamiento, como una función del número de generaciones y de la frecuencia de recombinación θ. Cuanto más corto es el tiempo transcurrido desde que apareció el alelo de enfermedad y menor el valor de θ, mayor es la probabilidad de que el haplotipo que contiene la enfermedad se mantenga intacto. Sin embargo, con períodos de tiempo más largos y valores de θ más elevados, el arrastre debido a la recombinación llegará a su culminación y las

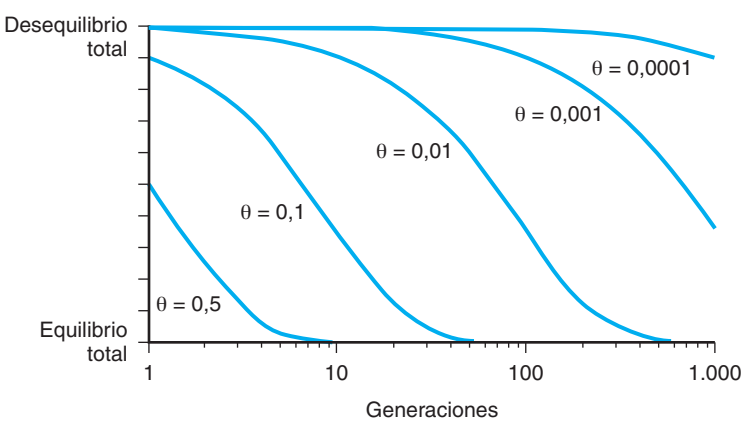


Figura 10-11 ■ Tasa teórica a la que se reduce el desequilibrio de ligamiento inicial entre los alelos situados en dos loci a medida que se acercan al equilibrio de ligamiento, en función del tiempo y de distintos valores de frecuencias de recombinación θ entre los marcadores. (Adaptada de G. Abecasis, University of Michigan. *http://www.sph.umich.edu/csg/abecasis/class/666.03.pdf.)*

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

frecuencias alélicas de los alelos marcadores en el haplotipo que incluye el alelo *D* de enfermedad se igualarán a las frecuencias de esos alelos marcadores en todos los cromosomas de la población. En ese punto, todos los alelos en el haplotipo habrán alcanzado el equilibrio de ligamiento.

Un haplotipo está en **desequilibrio de ligamiento** (**LD**; del inglés *linkage disequilibrium*) cuando no está en equilibrio. Por ejemplo, supongamos que se descubre que *todos* los cromosomas que portan el alelo *D* también tienen el alelo *a*, mientras que ninguno tiene el alelo *A* (v. fig. 10-9C). Así, el alelo *D* y el *a* se encuentran en un fuerte desequilibrio de ligamiento. Supongamos, como un último ejemplo, que el haplotipo *A-D* sólo está presente en el 1% de los cromosomas de la población (v. fig. 10-9D). El haplotipo *A-D* tiene una frecuencia muy inferior a la que se esperaría basándonos en la frecuencia de 50% del alelo *A* en la población como un todo. El haplotipo *a-D* tiene una frecuencia mucho más elevada de lo esperado. En otras palabras, los cromosomas portadores del alelo de enfermedad *D* están enriquecidos en el alelo *a* en detrimento del alelo *A*, comparados con los cromosomas que no portan el alelo de enfermedad.

Medida del desequilibrio de ligamiento. Para cuantificar los diferentes grados de desequilibro de ligamiento (LD), los genetistas suelen usar una medida denominada D' (v. más adelante). D' va desde 0, valor que indica un equilibrio de ligamiento, hasta un máximo de 1, que indica un desequilibrio de ligamiento muy intenso. Como el LD resulta no sólo de la distancia genética, sino también del intervalo de tiempo durante el que puede ocurrir la recombinación, es posible que poblaciones distintas con diferentes historias muestren valores distintos de D' entre los mismos marcadores en el genoma.

Mapa de haplotipos (HapMap)

Uno de los mayores esfuerzos con el fin de completar la secuencia del genoma humano es un proyecto diseñado para crear un mapa de haplotipos (**HapMap**) del genoma. La meta del proyecto HapMap es efectuar medidas de LD entre una amplia colección de millones de polimorfismos de nucleótido único (SNP) a lo largo del genoma para delinear la estructura genética de éste con gran resolución. Para lograr este reto, los genetistas han recopilado y caracterizado SNP en millones de loci, han desarrollado métodos económicos para determinar su genotipo con rapidez y los han utilizado, de par en par, para medir el desequilibrio de ligamiento entre marcadores vecinos a lo largo del genoma. Las medidas se llevaron a cabo en muestras compuestas de un hijo y sus dos progenitores, obtenidos de cuatro grupos geográficos distintos: una población primariamente europea, una del oeste de África, una de chinos Han y una oriunda de Japón.

¿Qué hemos aprendido del HapMap? En primer lugar, el estudio demostró que más del 90% de los polimorfismos de nucleótido único son compartidos por poblaciones tan distintas como las del oeste de África, Europa y este de Asia, y presentan frecuencias alélicas muy similares (figura 10-12A). Ese hallazgo indica que la mayoría del los SNP son muy antiguos y anteceden las olas de emigración que, a partir del este de África, poblaron el resto del mundo (fig. 10-12B). Sin embargo, una determinada fracción de los SNP puede tener alelos que están presentes en algunas poblaciones y en otras no, o puede evidenciar diferencias marcadas entre poblaciones de distintas partes del mundo. Esas diferencias en las frecuencias alélicas entre poblaciones que se encuentran en una pequeña fracción de los SNP puede ser consecuente tanto a la deriva génica/el efecto fundador como a la selección en regiones localizadas después de la salida de África. Esos SNP, denominados **marcadores informativos de ancestralidad**, están siendo utilizados para estudiar los orígenes humanos, las migraciones y el flujo génico. En algunos casos, se han empleado en investigaciones forenses que buscan determinar el posible origen étnico del autor de un delito, cuyo único dato es el DNA encontrado en la escena del crimen.

En segundo lugar, cuando se midió la presencia de desequilibrio de ligamiento para polimorfismos de nucleótido único cercanos a lo largo del genoma, los SNP contiguos han podido ser agrupados en clusters de distintos tamaños, en los que los SNP presentes en un determinado cluster mostraban un alto grado de desequilibrio de ligamiento entre ellos, pero no con los SNP fuera de ese cluster (figura 10-13A). Por ejemplo, el noveno SNP en el cluster 1 que se muestra en la figura 10-13A tiene el potencial de generar 2^9 = 512 haplotipos diferentes; no obstante, únicamente cinco haplotipos constituyen el 98% de todos los haplotipos vistos. Los valores de D' entre los SNP dentro del cluster se sitúan muy por encima del 0,8. Esos clústers de SNP con un grado de desequilibrio de ligamiento (LD) elevado, situados en segmentos de unos pocos kilobases hasta unas cuantas docenas de kilobases a lo largo del cromosoma se denominan **bloques de LD**. El tamaño de los bloques no es el mismo en todas las poblaciones. Las poblaciones africanas tienen bloques más pequeños, de un promedio de 7,3 kb por bloque, comparados con los 16,3 kb de los europeos. Los bloques de los chinos y los japoneses tienen bloques de un tamaño parecido e intermedio entre europeos y africanos, de 13,2 kb. Esas diferencias en el tamaño de los bloques se debe, con casi seguridad, al menor número de generaciones transcurridas desde la fundación de las poblaciones no africanas comparadas con éstas, lo que ha limitado el tiempo durante el cual ha existido la oportunidad para recombinaciones que rompan regiones de desequilibrio de ligamiento.

En tercer lugar, al realizar mediciones de las recombinaciones entre SNP muy próximos, el cociente entre la distancia física y los pares de bases que, como vimos con anterioridad, es muy constante, de ~1 cM/Mb a escala de todo el cromosoma, varió desde bastante menos de 0,01 cM/Mb hasta más de 60 cM/Mb, cuando se la midió con una escala muy fina de unos pocos kilobases (fig. 10-13B). Para obtener estas mediciones de alta resolución es necesario examinar muchas decenas de miles de meiosis en busca de recombinaciones. Las genealogías no resultan prácticas como fuente de un número tan grande de meiosis. Así, hemos de basarnos en la medición directa de la recombinación en los varones y hacer el genotipo de un gran número de espermatozoides individuales (lo que es muy laborioso y exigente desde el punto de vista técnico, y por tanto poco adecuado para mediciones a escala de todo el genoma), o usar métodos de genética de poblacio-

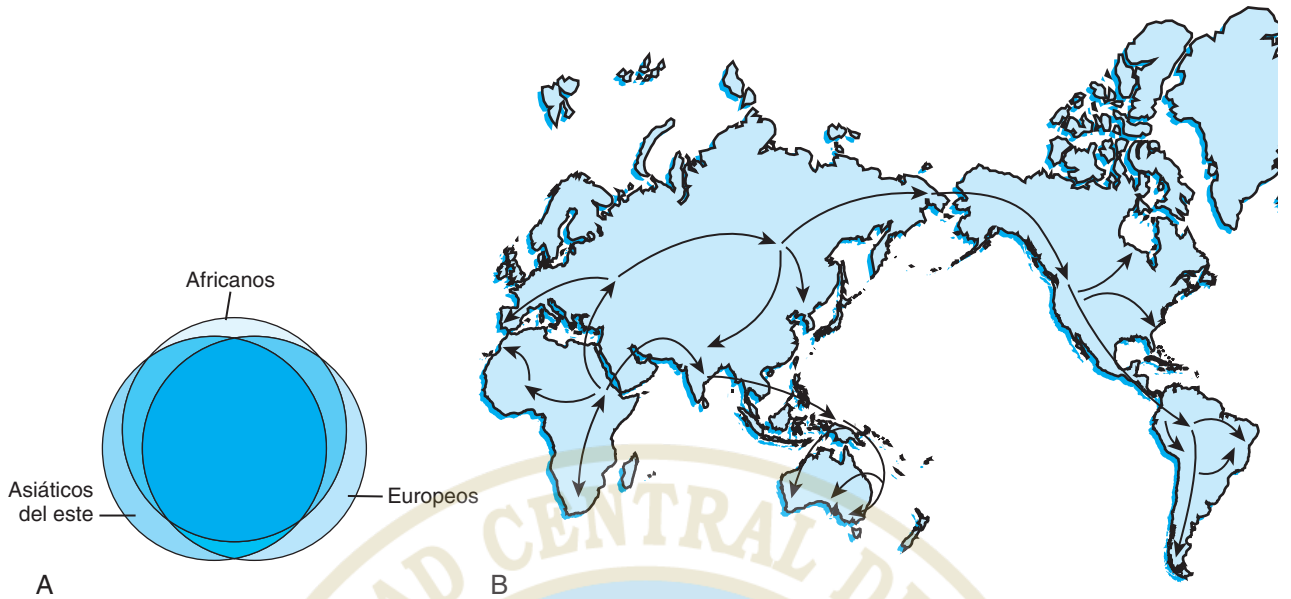


Figura 10-12 ■ **A:** Diagrama de los polimorfismos encontrados en las personas que viven en tres regiones del globo definidas a grosso modo. La gran mayoría de todos los alelos polimórficos ocurren en las tres poblaciones con frecuencias parecidas, pero un subconjunto en cada población o no ha sido detectado o tiene una frecuencia significativamente diferente a una o dos de las otras poblaciones. **B:** Flujo génico de los polimorfismos a medida que los seres humanos emigran de sus lugares de origen en el este de África. (Modificada de las diagramas proporcionadas por Thomas Hudson, McGill University, Canadá.)

nes para estimar cuántas recombinaciones han ocurrido durante un gran número de meiosis a lo largo de miles de generaciones. Por consiguiente, lo que a principio se pensaba que era una tasa bastante uniforme de recombinaciones entre marcadores polimórficos distantes millones de pares de bases de DNA es, en realidad, el resultado del promedio de las recombinaciones de los «puntos calientes» entremezclados con regiones con pocas recombinaciones o sin ellas, cuando lo hemos observado a una escala de unas pocas decenas de kilobases de DNA. No se conoce la base biológica de esos puntos calientes de recombinaciones.

Por último, cuando comparamos el HapMap de bloques de LD en unas pocas regiones del genoma para las que están disponibles mapas genéticos con resolución extremadamente alta, las fronteras entre bloques de LD vecinos coinciden a menudo con las regiones donde la recombinación es muy alta (v. fig. 10-13B). La correlación no es en absoluto exacta, y muchas fronteras aparentes entre bloques de LD no se sitúan sobre puntos calientes de recombinación. No es de extrañar esta ausencia de correlación perfecta, dado lo que ya suponemos acerca de los LD: les afecta no sólo el grado de probabilidad de que ocurran recombinaciones (p. ej., dónde están los puntos calientes), sino también la edad de la población y la frecuencia de los haplotipos presentes en los miembros fundadores de esta población.

La finalidad del HapMap no se limitaba a recabar información acerca de la arquitectura genética y de la historia del genoma humano. Su principal objetivo era proporcionar un instrumento poderoso para encontrar variantes genéticas que contribuyen a las enfermedades humanas. La forma de aplicar el HapMap con ese fin se describe más adelante en este capítulo.

MAPEO DE LOS GENES HUMANOS A TRAVÉS DE ANÁLISIS DE LIGAMIENTO

Determinar si dos loci están ligados

El análisis de ligamiento es un método para mapear los genes que utiliza los estudios familiares para determinar si dos genes muestran ligamiento (están **ligados**) cuando pasan de una generación a la siguiente. Para decidir si dos loci están ligados y, si esto es así, a qué distancia están uno de otro, nos basamos en dos datos. En primer lugar, verificamos si la fracción de recombinación θ entre los dos loci se desvía de manera significativa de 0,5. Determinar si dos loci están ligados equivale a preguntarse si la fracción de recombinación entre ellos difiere de manera significativa de la fracción 0,5 esperada para loci no ligados. En segundo lugar, si θ es inferior a 0,5, necesitamos estimar θ lo mejor que podamos, ya que eso nos dirá cuán cerca o lejos los loci ligados están uno de otro. Para ambas determinaciones, utilizamos una herramienta estadística denominado razón de probabilidades *(likelihoods odds ratio)*. Se procede de la siguiente manera: se examina un conjunto de datos familiares reales, se cuenta el número de hijos que muestran o no recombinación entre los loci y, por último, se calcula la probabilidad de observar los datos en distintos valores posibles de θ situados entre 0 y 0,5. Se calcula una segunda probabilidad basada en la hipótesis nula de que los dos loci no están ligados, es decir, que θ = 0,50. Tomamos la razón entre la probabilidad de observar los datos familiares para distintos valores de θ y la probabilidad de que los loci no estén ligados, para obtener razón de probabilidades (o el *odds ratio)*. La probabilidad a favor de un determinado valor de θ es, por tanto:

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

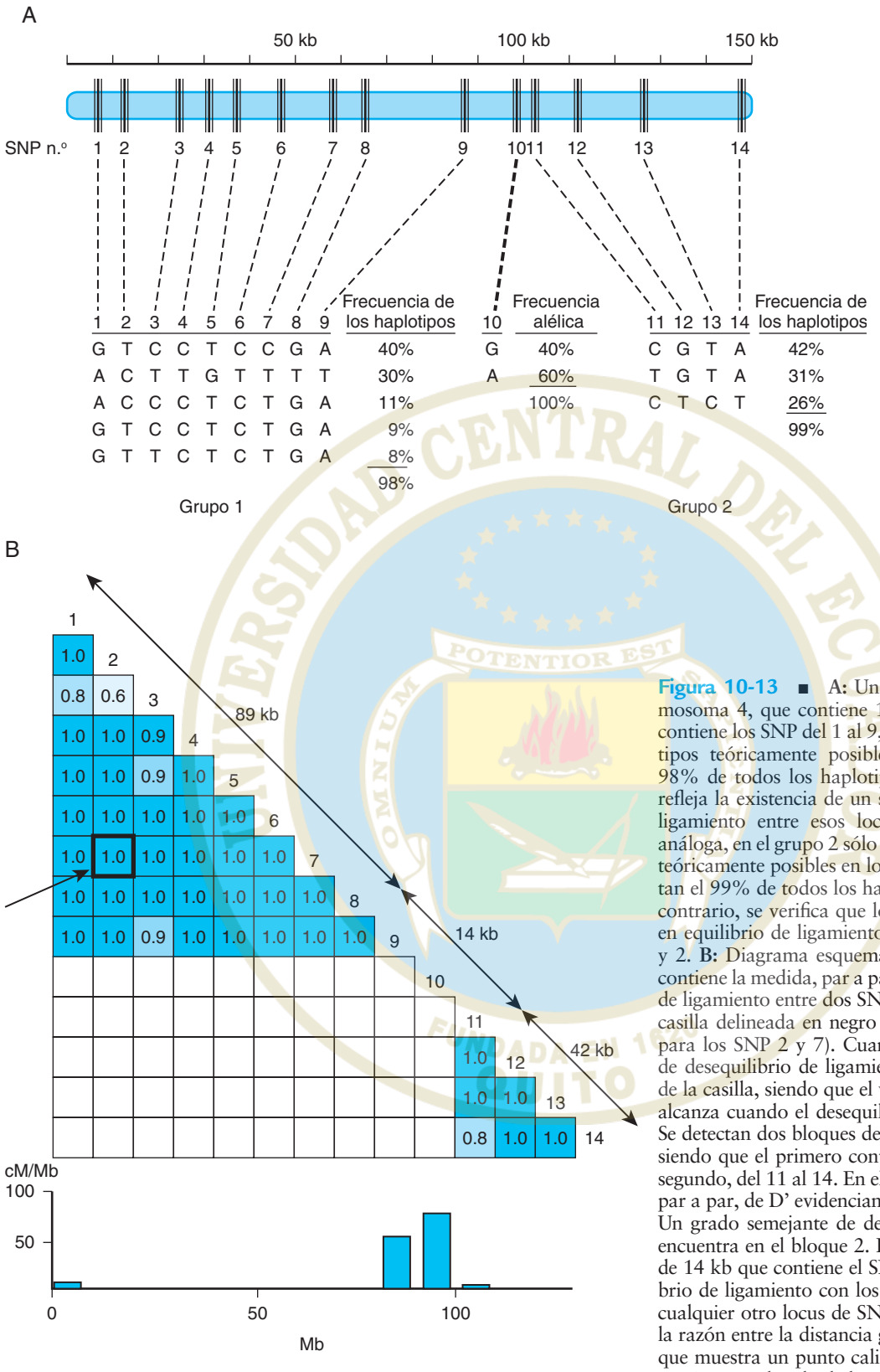


Figura 10-13 ■ **A:** Una región de 145 kb del cromosoma 4, que contiene 14 SNP. En el grupo 1, que contiene los SNP del 1 al 9, cinco de los $2^9 = 512$ haplotipos teóricamente posibles son responsables por el 98% de todos los haplotipos en la población, lo que refleja la existencia de un significativo desequilibrio de ligamiento entre esos loci de los SNP. De manera análoga, en el grupo 2 sólo tres de los $2^4 = 16$ haplotipos teóricamente posibles en los SNP del 11 al 14 representan el 99% de todos los haplotipos encontrados. Por el contrario, se verifica que los alelos en el SNP 10 están en equilibrio de ligamiento con los SNP en el grupo 1 y 2. **B:** Diagrama esquemático, en el que cada casilla contiene la medida, par a par, del grado de desequilibrio de ligamiento entre dos SNP (p. ej., la flecha señala a la casilla delineada en negro que contiene el valor de D' para los SNP 2 y 7). Cuanto más elevado es el grado de desequilibrio de ligamiento, más oscuro es el color de la casilla, siendo que el valor máximo de D' = 1,0 se alcanza cuando el desequilibrio de ligamiento es total. Se detectan dos bloques de desequilibrio de ligamiento, siendo que el primero contiene los SNP del 1 al 9 y el segundo, del 11 al 14. En el primer bloque, las medidas, par a par, de D' evidencian desequilibrio de ligamiento. Un grado semejante de desequilibrio de ligamiento se encuentra en el bloque 2. Entre esos bloques, la región de 14 kb que contiene el SNP 10 no muestra desequilibrio de ligamiento con los SNP vecinos 9 y 11, ni con cualquier otro locus de SNP. Abajo hay una gráfica de la razón entre la distancia genética y la física (cM/Mb), que muestra un punto caliente de recombinación en la región situada alrededor del SNP 10 entre los dos bloques, con valores de recombinación que son 50 a 60 veces superiores al promedio de aproximadamente 1,13 cM/Mb para el genoma. (Basada en datos y diagramas de Thomas Hudson, Quebec Genome Center, Montreal, Canadá.)

$$\frac{\text{Probabilidad de los datos si los loci están ligados con un } \theta \text{ determinado}}{\text{Probabilidad de los datos si los loci no están ligados } (\theta = 0,50)}$$

Las razones de probabilidades (o *odds ratios*) obtenidas para diferentes valores de θ suelen expresarse como el $\log_{10}$ de esa razón y se las denomina valores **LOD (Z)** (LOD proviene del inglés *logarithm of the odds*). (El uso del logaritmo permite que se combinen datos provenientes de diferentes familias mediante una simple suma.)

La razón de probabilidades es importante por dos motivos (v. cuadro). En primer lugar, porque proporciona un método con validez estadística que permite utilizar los datos de las familias para estimar la frecuencia de recombinación entre los loci. Eso ocurre porque la teoría estadística nos dice que el valor de θ que proporciona el mayor valor de Z es, en efecto, la mejor estimación de la fracción de recombinación que podemos obtener con los datos existentes. Ese valor de θ se denomina $\theta_{máx}$. Si $\theta_{máx}$ es diferente de 0,50, tenemos evidencia de ligamiento. Con todo, aunque $\theta_{máx}$ es la mejor estimación de θ que podemos conseguir, ¿es una buena estimación? La razón de probabilidades también permite contestar a esta pregunta, porque *cuanto mayor es el valor de Z, mejor es el* $\theta_{máx}$ *estimado*. Los valores positivos de Z (*odds* >1) para un θ dado sugieren que los dos loci están ligados, mientras que los valores negativos de Z (*odds* <1) sugieren que la probabilidad de ligamiento es menor que la posibilidad de que los dos loci no estén ligados. *Por convención, una puntuación de razones de probabilidad combinada igual o mayor que +3 (que equivale a una* odds ratio *de más de 1.000:1 a favor de ligamiento) es considerada una evidencia definitiva de que dos loci están ligados.*

Análisis de ligamiento paramétrico (o basado en modelo) de enfermedades mendelianas

El análisis de ligamiento se denomina paramétrico (o basado en un modelo) cuando parte de la premisa de que existe un modo específico de herencia (autosómico dominante, autosómico recesivo o ligado al X) que explica el patrón de herencia.

La puntuación de razones de probabilidad (Z) permite el mapeo de genes cuyas mutaciones causan enfermedades que siguen una herencia mendeliana.

Z ofrece:

- Una estimación mejor de la frecuencia de recombinación, $\theta_{máx}$, entre un locus marcador y el locus de la enfermedad;
- Una evaluación de la fuerza de los indicios de ligamiento para el valor de $\theta_{máx}$. Valores de la puntuación de razones de probabilidad superiores a 3 se consideran un fuerte indicio.

El ligamiento del locus de un gen de una enfermedad a un marcador con una localización física conocida, en un $\theta_{máx}$ concreto, implica que el locus del gen de la enfermedad ha de estar cerca del marcador.

El mapeo de genes a través de análisis de ligamiento ofrece la oportunidad de localizar genes médicamente relevantes siguiendo la herencia del trastorno y la de los alelos en los marcadores polimórficos, para verificar si el locus de enfermedad y el locus del marcador polimórfico están ligados. Volvamos a la familia mostrada en la figura 10-6. La madre tiene una forma autosómica dominante de retinitis pigmentosa (RP). Existen docenas de formas diferentes de esta enfermedad, y para muchas de ellas se ha encontrado su sitio específico en el genoma y se ha identificado el gen correspondiente. No sabemos qué forma de retinitis pigmentosa tiene la madre. Ella también es heterocigota para dos loci en el cromosoma 7, uno en 7p14 y otro en el extremo distal del brazo largo. Podemos ver que la transmisión del alelo mutante de retinitis pigmentosa (*D*) «sigue» siempre la del alelo *B* en el locus marcador 2 de la primera a la segunda generación en esta familia. Los tres descendientes con la enfermedad (que, por tanto, tienen que haber heredado el alelo mutante *D* materno en el locus RP) también han heredado el alelo *B* en el locus 2. Todos los descendientes que han heredado el alelo normal *d* materno también han heredado el alelo *b* y no desarrollarán retinitis pigmentosa. Sin embargo, el gen que codifica RP no muestra ninguna tendencia a seguir el alelo en el locus marcador 1.

Supongamos que θ es la «verdadera» fracción de recombinación entre RP y el locus 2, es decir, la fracción que encontraríamos si tuviéramos un número ilimitado de descendientes que examinar. En este sentido, podemos considerar que θ es la probabilidad de que se produzca una recombinación entre dos loci en cada meiosis. Como una recombinación ocurre o no ocurre, la probabilidad de una recombinación, θ, y la de que no haya recombinación deben sumar 1. Por tanto, la probabilidad de que no ocurra recombinación es 1 – θ. De hecho, sólo hay 6 hijos, y ninguno de ellos muestra recombinación. Como cada meiosis es un hecho independiente, se multiplica la probabilidad de una recombinación, θ, o de que no haya recombinación (1 – θ) para cada hijo. La probabilidad de observar cero descendientes recombinantes y seis sin recombinación entre RP y el locus marcador 2 es, por tanto, $(\theta)^0\,(1-\theta)^6$. Así, la razón de probabilidades (LOD *score*) entre RP y el marcador 2 es:

$$Z = \log_{10} \frac{\theta^0 (1-\theta)^6}{(1/2)^0 (1/2)^6}$$

El valor máximo de Z es 1,81, cuando θ = 0, y sugiere la existencia de ligamiento aunque no lo asegura, porque Z es positivo pero inferior a 3.

Combinación de la información de la razón de probabilidades (LOD score) en las familias

Del mismo modo que cada meiosis que genera hijos recombinantes o no recombinantes en una familia es un acontecimiento independiente, en las demás familias ocurre lo mismo. Por tanto, podemos multiplicar las probabilidades en el numerador y el denominador de cada razón de probabilidades. Una forma equivalente de cálculo, pero más conveniente, es sumar el $\log_{10}$ de cada razón de probabilidades calculada para los distintos valores de θ, para formar la puntuación Z global para todas las familias combinadas. Supongamos,

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

en el caso de la retinitis pigmentosa de la figura 10-6, que se estudiaran también otras dos familias y que una no mostrara recombinación entre el locus 2 y RP en cuatro hijos, y que la tercera mostrara ausencia de recombinación en cinco hijos. Las puntuaciones de razones de probabilidades pueden calcularse para cada familia y después sumarse (tabla 10-1). En este caso, podríamos decir que el gen RP en este grupo de familias está ligado al locus 2. Como se ha demostrado que la localización cromosómica del locus 2 polimórfico era 7p14, podemos situar la retinitis pigmentosa de esta familia en la región alrededor de 7p14, que está cerca de RP9, un locus ya identificado de una forma de retinitis pigmentosa autosómica dominante.

Sin embargo, si algunas de las familias del estudio tienen retinitis pigmentosa debida a una mutación en otro locus, la puntuación de razones de probabilidades entre familias será divergente, y algunas mostrarán una tendencia a dar positivo con pequeños valores de θ, mientras que otras darán una puntuación de razones de probabilidad fuertemente negativa para esos valores. Con todo, podemos sumar los valores de Z, pero el resultado mostrará una caída pronunciada de la puntuación de razones de probabilidad total. Así, cuando el análisis de ligamiento abarca a más de una familia, una heterogeneidad de locus insospechada puede oscurecer una evidencia real de ligamiento en un subconjunto de familias.

Tabla 10-1

LOD *scores* para tres familias con retinitis pigmentosa

θ =	0,00	0,01	0,05	0,10	0,20	0,30	0,40
Familia 1	1,8	1,78	1,67	1,53	1,22	0,88	0,48
Familia 2	1,2	1,19	1,11	1,02	0,82	0,58	0,32
Familia 3	1,5	1,48	1,39	1,28	1,02	0,73	0,39
Total	4,5	4,45	4,17	3,83	3,06	2,19	1.19

$Z_{máx}$ = 4,5 para $\theta_{máx}$ = 0.

La fase en el análisis de ligamiento

Genealogías con fase conocida y desconocida. Es importante tener información acerca de la fase en el análisis de ligamiento. La figura 10-14 ilustra dos genealogías de neurofibromatosis autosómica dominante tipo 1 (NF1) (Caso 29). En la familia de tres generaciones situada a la izquierda (v. fig. 10-14A), la madre afectada, II-2, es heterocigota tanto para el locus NF1 (*D/d*) como para el locus marcador (*M/m*), pero no tenemos información sobre el genotipo de sus progenitores. Su marido, II-1, no está afectado y es homocigoto tanto para el alelo normal *d* en el locus NF1 como para el alelo *M* en el locus marcador. Por tanto, sólo puede transmitir a su descendencia un cromosoma con el alelo normal (*d*) y el alelo *M*. Así, podemos deducir por inspección los alelos que cada hijo ha heredado de la madre. Los dos hijos afectados han recibido los alelos *m* y el alelo de enfermedad *D*, y el no afectado ha recibido el alelo *M* y el alelo normal *d*. Desconociendo la fase de estos alelos en la madre, podemos decir que o los tres hijos son recombinantes, o los tres son no recombinantes.

¿Cuál de esas dos posibilidades es la correcta? No es posible determinarlo con certeza, por lo que hemos de comparar las probabilidades de los dos resultados posibles. Dado que II-2 es heterocigota *M/m*, suponemos que la fase correcta de s us dos cromosomas es *D-m* y *d-M* la mitad de las veces y *d-M* y *D-m* la otra mitad (discutiremos más adelante si este supuesto es seguro). Si la fase del alelo de la enfermedad es *D-m*, los tres hijos han heredado un cromosoma en el que no ha ocurrido recombinación entre NF1 y el locus marcador. Si la probabilidad de recombinación entre NF1 y el marcador es θ, la probabilidad de no recombinación es (1 – θ), y la probabilidad de tener cero recombinaciones y tres cromosomas no recombinantes es $\theta^0 (1 - \theta)^3$. La contribución a la probabilidad total, presuponiendo que la fase es la correcta la mitad de las veces, es $1/2\ \theta^0 (1 - \theta)^3$. Sin embargo, en la otra mitad la fase correcta es *D-M* y *d-m*, lo que hace que los tres hijos sean recombinantes. La probabilidad, presuponiendo que esta fase es la correcta la mitad de las veces, es $1/2\ \theta^3 (1 - \theta)^0$. Para calcular la probabilidad total de esta genealogía, sumamos la probabilidad calculada suponiendo que una fase en la madre es la correcta y la calculada suponiendo que la fase correcta es la otra. Por tanto, la probabilidad global = $1/2 (1 - \theta)^3 + 1/2 (\theta^3)$.

Por otra parte, si no hay ligamiento entre estos dos loci, es de esperar que se segreguen de manera independiente y la probabilidad tanto de que la descendencia tenga un genotipo recombinante como uno no recombinante es igual a 1/2. La probabilidad de tener tres hijos con esos genotipos, bajo el

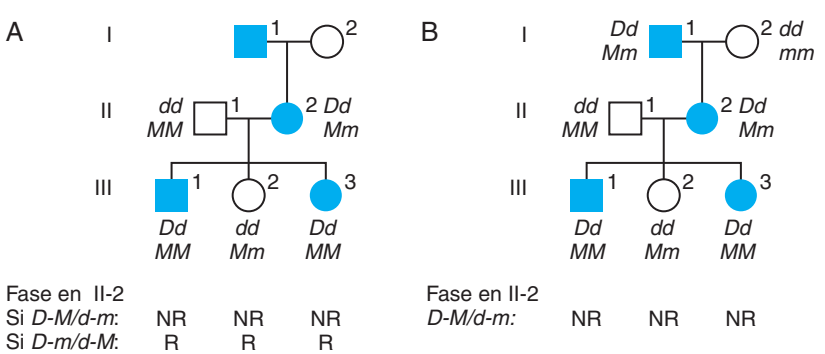


Figura 10-14 ■ Dos árboles genealógicos de la neurofibromatosis tipo 1, autosómica dominante (NF1). **A:** Se desconoce la fase del alelo de la enfermedad *D* y de los alelos marcadores *M* y *m* en el individuo II-2. **B:** Al tener disponible la información genotípica de la generación I, es posible determinar que el alelo de la enfermedad *D* y el alelo marcador *M* están en acoplamiento en el individuo II-2. NR, no recombinante; R, recombinante.

Tabla 10-2

Análisis de la probabilidad máxima de ligamiento entre NF1 y el locus marcador en el árbol genealógico de la figura 10-14

	RAZONES DE PROBABILIDAD O *LOD SCORES* (*Z*) PARA VARIOS VALORES DE θ						
Tipo de genealogía	0,00	0,01	0,05	0,10	0,20	0,30	0,40
Fase desconocida $Z_{máx} = 0{,}602$ para $\theta_{máx} = 0$	0,602	0,589	0,533	0,465	0,318	0,170	0,049
Fase conocida $Z_{máx} = 0{,}903$ para $\theta_{máx} = 0$	0,903	0,890	0,837	0,765	0,612	0,438	0,237

supuesto de que no hay ligamiento, es $(1/2)^3$, o 1/8. Así, la *odds* relativa para esta genealogía es:

$$\frac{1/2(1-\theta)^3 + 1/2(\theta^3)}{1/8}$$

Al evaluar las *odds* relativas para valores de θ de 0 a 0,5, el valor máximo de la puntuación de razones de probabilidad, $Z_{máx}$, es $\log_{10}(4) = 0{,}602$, cuando θ = 0,0 (tabla 10-2). Como esto dista mucho de una puntuación de razón de probabilidades (LOD *score*) mayor que 3, necesitaríamos al menos cinco familias equivalentes a ésta para establecer el ligamiento (para θ = 0,0) entre este locus marcador y NF1. Con cálculos ligeramente más complejos (facilitados de manera significativa por programas diseñados para agilizar el análisis de ligamiento), podemos determinar las puntuaciones de razones de probabilidad para otros valores de θ (v. tabla 10-2).

¿Por qué las dos fases en el individuo II-2 de la genealogía mostrada en la figura 10-14A son igualmente probables? En primer lugar, a menos que el locus marcador y NF1 estén tan próximos que produzcan un desequilibrio de ligamiento entre los alelos en esos loci, esperaríamos que estuvieran en equilibrio de ligamiento. En segundo lugar, como hemos visto en el capítulo 9, las mutaciones nuevas representan una fracción sustancial de la totalidad de los alelos en las enfermedades autosómicas dominantes que reducen la eficacia biológica, como es el caso de la NF1. Si se están produciendo nuevas mutaciones de forma independiente y repetida, los alelos que estaban presentes en los loci vecinos ligados cuando ocurrió cada mutación del gen *NF1* serán los alelos acoplados con la nueva mutación de la enfermedad. Es probable que un grupo de familias no emparentadas tengan muchos alelos mutantes diferentes, y cada uno de ellos tiene la misma probabilidad de estar acoplado con un alelo marcador polimórfico en un locus ligado que los demás. Así, era acertada la suposición de que, en la genealogía con fase desconocida de la figura 10-14A, la fase de los alelos en el individuo II-2 tiene exactamente la misma probabilidad de ser *D-M* y *d-m* que de ser *D-m* y *d-M*.

Supongamos ahora que la información adicional sobre el genotipo mostrada en la figura 10-14B pasa a estar disponible para la familia de la figura 10-14A. A simple vista, queda claro ahora que el abuelo materno, I-1, debe haber transmitido tanto el alelo NF1 *(D)* como el alelo *M* a su hija. Esta deducción no requiere ninguna hipótesis acerca de si se ha producido entrecruzamiento o no en la línea germinal del abuelo; lo que importa es que podemos estar seguros de que el cromosoma proveniente de la línea paterna en el individuo II-2 ha de ser *D-M* y el cromosoma de la línea materna, *d-m*. Al disponer de los genotipos de la primera generación, tenemos ahora una **genealogía con fase conocida**. Por tanto, podemos afirmar definitivamente que los tres hijos son no recombinantes y no necesitamos considerar la hipótesis opuesta. La probabilidad de tener tres hijos con el genotipo observado es ahora $(1-\theta)^3$. Al igual que en la genealogía anterior de fase desconocida, la probabilidad de los datos observados en ausencia de ligamiento entre los loci es $(1/2)^3 = 1/8$. En total, la *odds* relativa para esta genealogía es $(1-\theta)^3 \div 1/8$ a favor del ligamiento, y la puntuación de razón de probabilidades (LOD *score*) Z máxima para θ = 0,0 es 0,903, o 8 para 1 (v. tabla 10-2). Por tanto, la solidez de la evidencia a favor del ligamiento (8 para 1) es el doble en la situación de fase conocida que en la de fase desconocida (4 para 1).

Determinación de la fase a partir de las genealogías. Como se muestra en la genealogía de la figura 10-14B, tener los genotipos de los abuelos puede ser útil para determinar la fase en la siguiente generación. No obstante, no siempre se puede averiguar la fase de manera definitiva, según de qué genotipo se trate. Por ejemplo, si la abuela, I-2, hubiera sido heterocigota *M/m*, no habría sido posible determinar la fase del progenitor afectado, el individuo II-2. Para el análisis de ligamiento en las genealogías ligadas al X, el genotipo del abuelo materno es especialmente importante porque, como se ilustra en la figura 10-15, proporciona información directa sobre la fase de ligamiento en la madre. Como no puede existir recombinación entre los genes ligados al X en un varón, y la madre siempre recibe el único X del padre, cualquier marcador ligado al X presente en el genotipo de la madre y no en el de su padre debe haberlo heredado de su madre. El conocimiento de la fase, de gran importancia en el consejo genético, puede averiguarse así con facilidad a partir de los miembros varones apropiados de una genealogía ligada al X, siempre que puedan ser estudiados.

MAPEO DE RASGOS COMPLEJOS

Saber que una enfermedad heredada como un rasgo complejo tiene un componente hereditario significativo no quiere decir

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

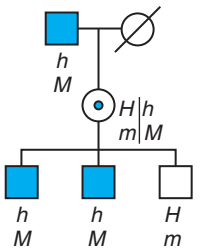


Figura 10-15 ■ Árbol genealógico de la hemofilia ligada al X. El abuelo afecto de la primera generación tiene la enfermedad (el alelo mutante *h)* y es hemicigoto para el alelo *M* en el locus ligado al X. Con independencia de la distancia entre el locus marcador y el gen del factor VIII en el cromosoma X, no existe recombinación entre la porción ligada al X del cromosoma X en el varón, y éste trasmitirá la mutación *h* de la hemofilia junto con el alelo *M*. La fase de su hija debe ser de acoplamiento entre *h* y *M*.

que se conozcan los genes y las variantes moleculares implicados. Se han utilizado dos alternativas metodológicas principales para localizar e identificar los genes que predisponen a las enfermedades complejas o contribuyen a la variabilidad genética de los rasgos cuantitativos. La primera es un tipo de análisis de ligamiento que se basa en pares de miembros de una familia, como los hermanos, que son concordantes para el fenotipo; se conoce como el **método del miembro afecto de la genealogía**. Como se ha tratado con anterioridad en el capítulo 8 (v. fig. 8-1), los hermanos tienen, en promedio, un alelo de cada dos en común (es decir, los dos hijos heredan el mismo alelo de sus progenitores) en cualquier locus. Cuando se comparte una región del genoma con una frecuencia mayor de la esperada para los parientes concordantes para un fenotipo en concreto, se deduce que los alelos predisponen a este fenotipo en uno o más loci en esta región. La segunda alternativa metodológica se denomina asociación, y busca un aumento de frecuencia de determinados alelos en las personas afectadas en comparación con las no afectadas en la población. Ambas alternativas metodológicas ofrecen ventajas y desventajas en situaciones concretas, como se trata en esta sección.

Análisis de ligamiento no paramétrico de enfermedades de rasgos complejos

El análisis de ligamiento con modelo (paramétrico), como se ha descrito con anterioridad en este capítulo, es una potente herramienta para mapear las enfermedades monogénicas, pero sólo en raras ocasiones es aplicable a los rasgos complejos. Por su misma naturaleza, las enfermedades que se heredan como rasgos complejos no suelen ser susceptibles de un análisis que depende de que se conozca que una mutación en un único gen, con una pauta específica de herencia mendeliana, causa la enfermedad. En vez de eso, se han desarrollado los **métodos sin modelo** (**no paramétricos**) que no requieren una hipótesis sobre el número de loci en los que los alelos contribuyen al rasgo. Esos métodos no paramétricos parten únicamente del supuesto de que los parientes afectados tendrán mayor probabilidad de presentar alelos de predisposición a la enfermedad en común que lo esperado sólo por azar.

••• Análisis no paramétrico de rasgos complejos

El análisis de ligamiento se denomina no paramétrico (sin modelo) cuando *no* presupone ningún modo específico de herencia (autosómica dominante, autosómica recesiva o ligada al X) para explicar el patrón de herencia.

El análisis del LOD *score* no paramétrico (NPL; del inglés *Non Parametric LOD score*) permite el mapeo de genes cuyas variantes contribuyen a la predisposición a enfermedades (los llamados rasgos cualitativos) y a las medidas fisiológicas (conocidas como rasgos cuantitativos) que no siguen un claro patrón de herencia mendeliana. Los análisis de NPL consisten en buscar un exceso de alelos compartidos entre parientes, como pares de hermanos, que estén ambos afectados por una enfermedad o que muestren gran similitud en algún rasgo cuantitativo, comparados con el promedio de la población.

El análisis de NPL proporciona una valoración de la solidez de la evidencia del aumento de alelos compartidos cerca de marcadores polimórficos. Un valor de NPL mayor que 3,6 se considera evidencia de un aumento de alelos compartidos; un NPL mayor que 5,4 se considera una evidencia sólida.

Análisis de ligamiento no paramétrico de rasgos cualitativos

Un tipo de análisis no paramétrico es el método de las parejas de hermanos afectados. Sólo se utilizan los hermanos concordantes para una enfermedad, con lo que se elimina el problema de determinar si un individuo no afectado es un portador sin penetrancia de los alelos que predisponen a la enfermedad o simplemente no los ha heredado. Tampoco es necesario partir de supuestos acerca del número de loci implicados o el modelo de herencia. En su lugar, se analizan los hermanos para determinar si existen loci en los que los pares de hermanos afectados comparten alelos con una frecuencia superior al 50% esperado sólo por azar (v. fig. 8-1). En el método de las parejas de hermanos afectados, se analiza el DNA de éstos de modo sistemático, utilizando cientos de marcadores polimórficos a lo largo de todo el genoma (la llamada **exploración del genoma** o ***genome scan***, en inglés) en busca de regiones compartidas por los dos hermanos con una frecuencia significativamente mayor de la esperada sólo por azar. El hallazgo de un grado elevado de alelos compartidos en un marcador polimórfico sugiere que existe un locus implicado en la enfermedad cercano al marcador. Es posible determinar si el grado de alelos compartidos se aparta de un modo significativo del 50% esperado por azar utilizando la razón de probabilidades máxima para obtener la **puntuación de razones de probabilidad no paramétrica** (NPL) para el exceso de alelos compartidos, al igual que el análisis de ligamiento paramétrico (basado en modelos) usa una puntuación de razones de probabilidad para verificar la significancia de

una frecuencia de recombinaciones entre dos loci que aparenta ser menor del 50%.

Errores por falso positivo. Cuantos más loci polimórficos se analizan en busca de un exceso de alelos compartidos, más probable es que algún locus evidencie lo que parece un aumento significativo de alelos compartidos sólo por azar. Para entender por qué ocurre esto, consideremos el ejemplo de la moneda. Aunque es poco probable que en un único experimento de lanzar la moneda al aire cinco veces salgan cinco caras, sí es probable que, si el experimento se repite cientos de veces, al menos en una de esas ocasiones salgan cinco caras. En una exploración del genoma típica, en la que se emplean 400 marcadores, se han propuesto umbrales de la puntuación de razones de probabilidad no paramétrica para determinar la significancia de un aumento de alelos compartidos, con el fin de reducir el riesgo de considerar significante a una mera fluctuación con respecto a las magnitudes esperadas de alelos compartidos. En esa situación, una puntuación de razones de probabilidad superior a aproximadamente 3,6 para la coincidencia de alelos compartidos en un locus tendrá una probabilidad inferior a 1 de 20 de ocurrir aleatoriamente; una puntuación de razones de probabilidad (LOD *score*) superior a 5,4 sólo se daría de forma aleatoria en 1 de cada 1.000 estudios.

A pesar de que el método de las parejas de hermanos afectados no requiere que se hagan suposiciones posiblemente incorrectas acerca del número de loci implicados y del modo como los alelos en esos distintos loci interactúan para ocasionar una enfermedad, es en cambio poco sensible y preciso. Su falta de sensibilidad se refleja en el hecho de que se precisa un gran número de parejas de hermanos para detectar una desviación significativa del 50% esperado de alelos compartidos. Supongamos, por ejemplo, que un alelo en el locus de una enfermedad tiene una frecuencia del 10% en la población y que multiplica por 4 el riesgo de enfermedad en los heterocigotos y por 16 en los homocigotos. En esa situación, en el mejor de los casos se necesitarían 185 parejas de hermanos para detectar un incremento de alelos compartidos alrededor del 60%. Si es poco frecuente que ese locus contribuya a la enfermedad o si multiplica por menos de 4 veces del riego de enfermedad en los heterocigotos, la elevación de la frecuencia de alelos compartidos por encima del 50% será proporcionalmente menor. En este caso, se necesitará un número mucho mayor de parejas de hermanos, del orden de miles o decenas de miles, para detectar el locus. Por tanto, en la práctica, es improbable que el método de parejas de hermanos identifique loci con sólo unos pocos alelos raros, o con alelos con una contribución menor a la enfermedad.

Los métodos no paramétricos también son imprecisos. Como no partimos del supuesto de que esté implicado un solo gen o un determinado modelo de herencia, no podemos deducir de forma definitiva si se ha producido una recombinación entre un posible locus que predispone a una enfermedad y el fenotipo de ésta. En el análisis paramétrico de ligamiento para el mapeo detallado de enfermedades monogénicas, los marcadores más cercanos a cada lado del gen de la enfermedad, que sí se recombinan al menos una vez con éste, definen los límites de un estrecho **intervalo crítico** en el que debe estar el gen de la enfermedad. Por su parte, los métodos no paramétricos sólo pueden identificar amplias regiones de incremento de alelos compartidos, y no ese estrecho intervalo crítico que delimita la localización del gen que contribuye al rasgo complejo. Sin embargo, cuando se ha utilizado el método no paramétrico de análisis de ligamiento para examinar regiones de interés, la búsqueda de variantes en esas regiones que están en desequilibrio de ligamiento con el gen de la enfermedad puede usarse con efectividad para estrechar la región de interés. Este alternativa combinada ha obtenido cierto éxito en el hallazgo de alelos de enfermedad que contribuyen a enfermedades complejas como la enfermedad intestinal inflamatoria y la degeneración macular asociada con la edad (v. ejemplos al final de este capítulo).

Análisis de ligamiento no paramétrico de rasgos cuantitativos

Los métodos de ligamiento no paramétrico basados en alelos compartidos también pueden utilizarse para mapear loci implicados en rasgos cuantitativos complejos. Si bien existen varios métodos, uno de los más interesantes es el **método de las parejas de hermanos muy discordantes**. Una vez más, no es necesario establecer supuestos acerca del número de loci implicados ni sobre el modelo de herencia. Las parejas de hermanos con valores de una medida fisiológica que se encuentran en los extremos de la curva de Gauss se consideran discordantes para ese rasgo cuantitativo y se deduce que es poco probable que compartan alelos en los loci que contribuyen a ese rasgo. Se analiza entonces de forma sistemática el DNA de estas parejas utilizando marcadores polimórficos a lo largo de todo el genoma en busca de regiones que compartan significativamente *menos* de lo esperado sólo por azar. Esos valores reducidos de alelos compartidos en un marcador polimórfico son sugestivos de que el marcador está ligado a un locus cuyos alelos contribuyen a la medida fisiológica en estudio.

Asociación con enfermedad

Una alternativa completamente distinta a la identificación de la contribución genética a las enfermedades complejas se basa en el hallazgo de *determinados alelos* que se asocian con una enfermedad. La presencia de un determinado alelo en un locus con mayor o menor frecuencia en los individuos afectados que en los controles se denomina **asociación con la enfermedad**. En un estudio de asociación, la frecuencia de un alelo determinado (como el del haplotipo HLA o el de un SNP o un haplotipo de SNP) se compara entre individuos afectados y no afectados en la población (v. cap. 9).

Si se trata de un estudio de casos y controles (v. cap. 17) en el que se selecciona en la población a los individuos

	Pacientes	Controles	Totales
Con el alelo	a	b	a + b
Sin el alelo	c	d	c + d
Totales	a + c	b + d	

a = número de pacientes con el alelo; b = número de controles con el alelo; c = número de pacientes sin el alelo; d = número de controles sin el alelo.

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

que tienen la enfermedad, se parean estos individuos con un grupo de controles sin la enfermedad y se determina los genotipos de los individuos de los dos grupos; se calcula entonces la asociación entre la enfermedad y el genotipo mediante un *odds ratio*. Utilizando la tabla de arriba, la probabilidad de que el portador de un alelo desarrolle la enfermedad es igual al número de portadores del alelo que desarrollan la enfermedad (a) dividido por el número de portadores del alelo que no la desarrollan (b). De manera análoga, la probabilidad de que los no portadores desarrollen la enfermedad es igual al número de no portadores que la desarrollan (c) dividido por el número de no portadores que no la desarrollan (d). Por tanto, el *odds ratio* de la enfermedad es el cociente de estas probabilidades, que es, un cociente de cocientes.

$$\text{Razones de probabilidad de la enfermedad} = \frac{\frac{a}{b}}{\frac{c}{d}} = \frac{ad}{bc}$$

Si se trata de un estudio transversal o de cohorte (v. cap. 17), en el que se elige una muestra al azar de la población total y luego se la analiza para la presencia de la enfermedad y la presencia del genotipo predisponente, la fuerza de la asociación es medida por la **razón de riesgo relativo** (**RRR**). La RRR compara la frecuencia de la enfermedad en todos los portadores del alelo de susceptibilidad ([a/ (a + b)] con la frecuencia de la enfermedad en todos los que no son portadores de ese alelo ([c/ (c + d)].

$$\text{RRR} = \frac{\frac{a}{a+b}}{\frac{c}{c+d}}$$

La RRR es aproximadamente igual que las razones de probabilidad cuando la enfermedad es rara (es decir, a < b y c < d). (No confundir la razón de riesgo relativo con λ_r, la **razón de riesgo en los familiares**, definida en el cap. 8. La λ_r es la prevalencia de un determinado fenotipo de una enfermedad en los parientes de un individuo afectado, frente a la prevalencia en la población general.)

Es posible determinar la **significancia** de una asociación de dos maneras. Una consiste sencillamente en verificar si los valores de a, b, c y d difieren de lo que se esperaría encontrar si no existiera asociación mediante el χ^2. La otra se determina con el **intervalo de confianza** del 95% para la razón de riesgo relativa. El intervalo son los valores en que se esperaría que la RRR recaiga el 95% de las veces cuando se establece el genotipo de un grupo similar de casos y controles sólo por azar. Si la frecuencia del alelo en cuestión fuera la misma en los pacientes y en los controles, la RRR sería 1. Por tanto, cuando el intervalo de confianza del 95% excluye el valor 1, la RRR relativa se desvía de lo que sería de esperar si no hubiera asociación, con un valor de P de <0,05.

Por ejemplo, supongamos que tenemos un estudio de casos y controles en el que a un grupo de 120 pacientes con **trombosis venosa cerebral** (TVC) (tratada en el cap. 8) y a otro de 120 controles pareados se les determinara el genotipo para el alelo 20210G > A en el gen de la protrombina (v. cap. 8).

	Pacientes con TVC	Pacientes sin TVC	Totales
Alelo 20210G > A presente	23	4	27
Alelo 20210G > A ausente	97	116	213
Total	120	120	240

Resulta claro que hay un incremento significativo del número de pacientes portadores del alelo 20210G > A frente a los controles ($\chi^2 = 15$, con 1 *df*; $P < 10^{-10}$). Como éste es un estudio de casos y controles, utilizamos las razones de probabilidad (Z) para determinar la fuerza de la asociación.

$$Z = (23/4)/(97/116) = \sim 6{,}9$$

Puntos fuertes y débiles de los estudios de asociación

Los métodos de asociación son herramientas potentes para localizar con precisión los genes que contribuyen a las enfermedades genéticas, al demostrar no sólo los genes, sino también los alelos responsables. Asimismo, son relativamente fáciles de realizar, puesto que sólo se necesitan muestras de un grupo de personas afectadas y de controles, y no requieren laboriosos estudios familiares ni la recogida de muestras de muchos miembros de una genealogía.

Sin embargo, los estudios de asociación deben ser interpretados con cautela, porque el hallazgo de un riesgo relativo aumentado con un alelo en un determinado locus no prueba que ese alelo, o incluso ese locus del alelo, esté implicado en la patogénesis de la enfermedad. Existen dos formas por las que un determinado alelo puede estar asociado con una enfermedad sin que esté de hecho implicado en la misma. La primera, y la más grave, es cuando ocurre una asociación debida por completo a un artefacto causado por la estratificación de la población (v. cap. 9). Cuando una población está estratificada en subpoblaciones separadas (como, por ejemplo, por etnia o religión), y es raro que los miembros de una subpoblación se emparejen con las demás, una enfermedad que por alguna razón es más común en una subpoblación puede dar la impresión (errónea) de estar asociada con algunos alelos que también son más comunes en esa subpoblación que en la población general. Sin embargo, la asociación ficticia debida a la estratificación puede ser minimizada por una cuidadosa elección de los controles. También se han desarrollado métodos que no utilizan el modelo de casos y controles, sino que verifican las asociaciones entre una enfermedad un alelos concretos en las familias. Esos métodos no sólo requieren asociación, sino también que el alelo asociado esté en un locus ligado al locus de la enfermedad. Esos métodos de asociación basados en las familias no están sujetos a los artefactos causados por la estratificación.

Una segunda limitación que interfiere con la significancia funcional cuando se encuentra una asociación entre un alelo y una enfermedad es que muchos loci pueden estar en desequilibrio de ligamiento. Supongamos que dos loci estrechamente ligados tienen dos alelos que están en desequilibrio de ligamiento entre sí. Eso significa que, cuando uno de los alelos está presente en el haplotipo, el otro también

tiene una probabilidad aumentada de estar presente dentro de este haplotipo. De hecho, todos los alelos en desequilibrio de ligamiento con un alelo en un locus implicado en la enfermedad mostrarán una asociación aparentemente positiva, tanto si tienen alguna relevancia funcional en la enfermedad como si no. Sin embargo, una asociación basada en el desequilibrio de ligamiento es aun así muy útil, dado que los alelos asociados deben de estar, como mínimo, en loci situados lo bastante cerca del locus de la enfermedad para parecer asociados.

Estudios de asociación con la totalidad del genoma *(genome-wide)* y el mapa de haplotipos

Hasta ahora, los estudios de asociación sobre los genes de enfermedades humanas se habían limitado a conjuntos específicos de variantes en grupos restringidos de genes. Por ejemplo, los genetistas buscaban asociaciones con las variantes en los genes que codifican proteínas que se suponen que están implicadas en una vía patológica de determinada enfermedad. Muchos de esos estudios de asociación se llevaron a cabo antes de la época del Proyecto Genoma Humano, y emplearon los loci HLA (v. cap. 9) porque éstos tienen un alto grado de polimorfismo y resulta fácil determinar su genotipo en los estudios de casos y controles. Sin embargo, una alternativa mucho más eficaz sería la búsqueda sistemática de asociaciones en la totalidad del genoma entre sus más de 10 millones de variantes y el fenotipo de una enfermedad, sin ninguna hipótesis previa acerca de los genes y de las variantes genéticas que podrían contribuir a la enfermedad. Aunque una tarea tan ingente no es viable en la actualidad, los adelantos recientes en genómica, basados en el HapMap (tratado con anterioridad), hacen posible una aproximación a la asociación a gran escala de la totalidad del genoma, que todavía posee suficiente fuerza para detectar asociaciones significantes a lo largo de todo el genoma.

¿Cómo facilita el HapMap los estudios de asociación con la totalidad del genoma? Cuando tratamos antes de las limitaciones de los estudios de asociación, señalamos que el desequilibrio de ligamiento (LD) puede llevar, en un estudio de casos y controles, a una asociación aparente entre un alelo y una enfermedad, incluso cuando el alelo no tiene una implicación funcional en la patogénesis de la enfermedad, porque el alelo asociado está en desequilibrio de ligamiento con otro alelo situado en un locus cercano que sí está funcionalmente implicado. De hecho, si la finalidad del estudio de asociación es encontrar de forma inmediata la variante específica que contribuye a la enfermedad, el desequilibrio de ligamiento puede crear confusión en los resultados. Sin embargo, supongamos que tenemos metas menos ambiciosas. Una asociación positiva entre una enfermedad e incluso un único alelo en algún lugar dentro de un bloque de desequilibrio de ligamiento señala de inmediato que la región del genoma situada en el bloque es la que contiene el alelo asociado con la enfermedad. Por tanto, esa región constituirá el lugar donde buscar la variante alélica que sí está implicada funcionalmente en el proceso mismo de la enfermedad. Esta estrategia, consistente en basarse en el desequilibrio de ligamiento para reducir el número de alelos polimórficos que se han de utilizar en un estudio de asociación, fue uno de los motivos principales de la creación del HapMap.

Etiquetas de SNP (tag SNP). Una vez que se ha encontrado que un alelo en un bloque de desequilibrio de ligamiento se asocia con una enfermedad, ¿son algunos alelos de ese bloque mejores que otros para representar todos los alelos que están con ella en desequilibrio de ligamiento? Si examinamos todos los haplotipos de un bloque de LD y medimos el grado de desequilibrio de ligamiento entre los alelos que forman los haplotipos, es posible identificar el conjunto mínimo y de mayor utilidad de alelos SNP (las llamadas etiquetas de SNP, en inglés **tag SNPs**) capaces de definir la mayoría de los haplotipos contenidos en cada bloque de SNP con un mínimo de redundancia. En teoría, un conjunto de etiquetas de SNP bien elegidas constituye en número mínimo de SNP cuyo genotipo es necesario para proporcionar una información casi completa sobre los haplotipos que están presentes en cualquier cromosoma. En la práctica, un análisis cuidadoso de las pautas de los bloques de LD indica que hacer el genotipo de unas pocas centenas de miles de SNP etiquetas es sólo un poco menos útil para un estudio de asociación que hacerlo de los más de 20 millones de genotipos de SNP en todas las variantes conocidas del genoma. Sin embargo, cualquier conjunto de etiquetas de SNP necesitará ser examinado y perfeccionado antes de que podamos saber si los resultados basados en las cuatro poblaciones estudiadas en el proyecto del HapMap son aplicables a todo el mundo.

Limitaciones de los estudios de asociación de la totalidad del genoma con el HapMap

Cuando nos basamos en el desequilibrio de ligamiento entre las variantes en los genes de una enfermedad y las etiquetas de SNP para encontrar los genes de la enfermedad en la población de todo el mundo, un buen resultado depende de dos supuestos fundamentales: la variante alélica que contribuye a la enfermedad: *a)* debe ser común, y *b)* no debe ser el resultado de mutaciones independientes recurrentes. La frecuencia del gen de la enfermedad afecta a un estudio de asociación de la totalidad del genoma basado en el LD con etiquetas de SNP porque los haplotipos que estas etiquetas definen en el HapMap son sólo los más corrientes en las distintas poblaciones estudiadas. Si sólo una fracción muy pequeña de los cromosomas con un determinado haplotipo contiene el gen de la enfermedad y la mayoría no lo contiene, los individuos sin el gen de la enfermedad pero con el haplotipo oscurecerán cualquier asociación que pudiera existir entre el haplotipo y la enfermedad. Las mutaciones recurrentes también dificultan encontrar una asociación utilizando las etiquetas de SNP porque si la misma variante ha ocurrido por mutación en múltiples ocasiones en diferentes haplotipos, ninguno de los haplotipos estará en desequilibrio de ligamiento con el alelo asociado con la enfermedad.

Las características, las virtudes y los defectos de los métodos de asociación y de ligamiento para el mapeo de los genes de enfermedades se resumen en el cuadro de la página siguiente.

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

••• Comparación entre el método de ligamiento y el de asociación

Ligamiento

- Sigue la herencia de un rasgo de una enfermedad de un individuo a otro en genealogías familiares.
- Busca regiones del genoma que contienen alelos de enfermedades: qué región ha heredado un individuo de qué progenitor.
- Utiliza de cientos a miles de marcadores polimórficos a lo largo del genoma.
- No está diseñado para encontrar las variantes específicas responsables o predisponentes a la enfermedad; sólo es capaz de delimitar dónde puede encontrarse la variante dentro (en general) de una o unas pocas megabases.
- Se basa en las recombinaciones que ocurren en las familias durante unas pocas generaciones para medir la distancia genética entre el gen de una enfermedad y los marcadores polimórficos de los cromosomas.
- Necesita muestras de familias, no sólo de personas afectadas por la enfermedad.
- Pierde fuerza en enfermedades de herencia compleja con una disminución sustancial de penetrancia.
- Se emplea en general para mapear las mutaciones que causan enfermedades con efectos lo suficientemente fuertes como para producir una pauta de herencia mendeliana.

Asociación

- Busca una alteración en la frecuencia de alelos concretos en los individuos afectados, en comparación con los controles en la población.
- Examina la posible implicación de alelos y haplotipos concretos en la enfermedad.
- Utiliza desde unos pocos marcadores en genes diana hasta cientos de miles de marcadores para los análisis de la totalidad del genoma.
- En ocasiones, es capaz de localizar con precisión la variante que es, de hecho, la responsable funcional de la enfermedad; más comúnmente, define un haplotipo que contiene la enfermedad en un intervalo de 1 a 10 kb.
- Se basa en el hallazgo de un conjunto de alelos que incluye el gen de la enfermedad y que permanece unido a lo largo de muchas generaciones, debido a la ausencia de recombinación entre los marcadores.
- Puede llevarse a cabo mediante muestras de casos y controles o cohortes de poblaciones.
- Es sensible al artefacto de la estratificación de la población, aunque éste puede controlarse mediante diseños de casos y controles adecuados o mediante el acercamiento basado en familias.
- Es el mejor método para encontrar variantes con pequeño efecto que contribuyen a rasgos complejos.

DEL MAPEO GÉNICO A LA IDENTIFICACIÓN DE GENES

La aplicación del mapeo génico a la genética médica ha deparado muchos éxitos notables. La estrategia general –mapear la localización del gen de una enfermedad mediante el análisis de ligamiento u otros medios, para después intentar identificar el gen basándose en su posición en el mapa– se denomina clonación posicional. Este método ha conducido a la identificación de genes asociados a cientos de trastornos mendelianos y a un pequeño número, pero creciente, de genes asociados con trastornos genéticamente complejos. En esta sección, presentamos la clonación del gen de la fibrosis quística (FQ) y de los genes asociados con la enfermedad de Crohn y de la degeneración macular asociada con la edad.

Clonación posicional de un trastorno autosómico recesivo mediante el mapeo por ligamiento paramétrico: fibrosis quística

La fibrosis quística **(Caso 10)** (v. cap. 12), debido a su frecuencia relativamente alta, sobre todo en la población blanca, y el desconocimiento casi total sobre su mecanismo fisiopatológico subyacente, constituyó un objetivo importante de la clonación posicional. Fueron analizadas muestras de DNA de casi 50 familias con fibrosis quística en busca de ligamiento entre la fibrosis quística (FQ) y cientos de marcadores de DNA a lo largo del genoma, hasta que al fin se identificó un ligamiento en el brazo largo del cromosoma 7. El ligamiento a otros marcadores adicionales de DNA de 7q31 a q32 estrechó la localización del gen de la FQ a una región de aproximadamente 500 kb del cromosoma 7.

Desequilibrio de ligamiento en la fibrosis quística. Sin embargo, en ese punto surgió una característica importante de la genética de la fibrosis quística: aunque los marcadores ligados más cercanos estaban todavía a cierta distancia del gen de la FQ, se evidenció que existía un desequilibrio de ligamiento significativo entre los alelos mutantes en el locus de la FQ y un determinado haplotipo en loci fuertemente ligado al locus de la fibrosis quística. Se analizaron las secuencias génicas de las regiones con los mayores grados de desequilibrio de ligamiento, lo que condujo al aislamiento del gen de la fibrosis quística en 1989. Este gen, denominado regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística *(CFTR)*, mostró un interesante espectro de mutaciones. Se encontró una deleción de 3 bp (ΔF508), que elimina una fenilalanina en la posición 508

de la proteína, en alrededor del 70% de todos los genes mutantes de FQ en las poblaciones del norte de Europa, pero nunca en los alelos normales de ese locus. Aunque estudios posteriores han demostrado que existen muchos cientos de alelos mutantes *CFTR* en todo el mundo, se utilizó la alta frecuencia de la mutación ΔF508 en las familias para mapear el gen de la fibrosis quística y el desequilibrio de ligamiento entre él y los alelos de otros loci polimórficos cercanos, que tan útiles se han mostrado para la identificación definitiva del gen *CFTR*.

La localización del locus de la fibrosis quística y la clonación del gen *CFTR* han posibilitado un amplio abanico de avances en la investigación y de aplicaciones clínicas, desde la patofisiología básica, el diagnóstico molecular para el consejo genético, el diagnóstico prenatal y los modelos animales hasta los intentos que se realizan en la actualidad el tratamiento de la enfermedad (v. cuadro de esta página).

Clonación posicional del gen de una enfermedad compleja mediante el mapeo paramétrico por ligamiento: enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn)

Enfermedad inflamatoria intestinal (IBD; del ingés *inflamatory bowel disease*). Se trata de un trastorno inflamatorio de tracto gastrointestinal que afecta sobre todo a adolescentes y adultos jóvenes. La enfermedad se divide en dos categorías principales: **enfermedad de Crohn** y **colitis ulcerativa.** Los estudios de familias y de gemelos indican que la enfermedad de Crohn es una enfermedad genética compleja que no posee una pauta de herencia mendeliana identificable (v. cap. 8).

Se llevaron a cabo muchos exámenes del genoma mediante análisis de hermanos afectados y de estudios de ligamiento paramétricos en familias con dos o más individuos afectados. Entre las 11 regiones del genoma con NPL *(non parametric LOD score)* positivas, la que presentó mayor puntuación (>5) mostró ligamiento sólo con la enfermedad de Crohn y no con la colitis ulcerativa; la mayor parte de las demás mostró ligamiento con las dos formas de IBD. Se propuso el locus denominado IBD1 como situado en esta región con la LOD *score* más alta y los investigadores empezaron a buscar el gen implicado.

El locus IBD1 es el gen *NOD2*. Cuando se pasó del análisis por ligamiento no paramétrico en IBD1 a utilizar el desequilibrio de ligamiento para el mapeo, se encontró que uno de los marcadores en el examen inicial del genoma estaba en desequilibrio de ligamiento con la enfermedad de Crohn. Los estudios de asociación usando los SNP en la región de 160 kb alrededor de este marcador revelaron tres SNP con fuerte evidencia de desequilibrio de ligamiento con la enfermedad. Se verificó que los tres se localizaban en los exones codificantes del gen *NOD2* (también conocido como *CARD15*), y causaban sustituciones de aminoácidos o la terminación prematura de la proteína. La proteína NOD2 se enlaza a la pared de las bacterias gramnegativas y participa en la respuesta inflamatoria a la bacteria activando el factor de transcripción NF-κB, lo que sugiere que las variantes de este gen modifican la capacidad de los monocitos de la pared intestinal de responder a las bacterias residentes y, en consecuencia, predisponen a la respuesta inflamatoria anormal. Así, es probable que las variantes *NOD2* sean en realidad los alelos responsables del aumento de la susceptibilidad a la enfermedad de Crohn en el locus IBD1. Los estudios adicionales de varias cohortes independientes de pacientes con la enfermedad de Crohn han confirmado que esas variantes tienen una estrecha asociación con la enfermedad de Crohn. La contribución genética de las variantes *NOD2* a esa enfermedad también está respaldada por mostrar un efecto de dosis: los heterocigotos para las variantes *NOD2* tienen aumentado

Impacto del mapeo génico: el ejemplo de la fibrosis quística

- 1985: el gen de la fibrosis quística es localizado, mediante estudio de ligamiento en familias, en el cromosoma 7q31.2. Se aplica de inmediato los marcadores ligados al diagnóstico prenatal y al cribado de portadores en las familias.
- 1989: identificación del gen *CFTR* como el único gen cuyas mutaciones causan fibrosis quística. El análisis de las mutaciones se aplica enseguida al diagnóstico de los individuos afectados, al diagnóstico prenatal y al cribado de portadores en las familias.
- 1989: creación de la base de datos de la mutación *CFTR*. Crece a lo largo de los 18 años siguientes hasta alcanzar más de 1.400 variantes alélicas diferentes, con información sobre su frecuencia en los diferentes grupos étnicos. Se descubren los factores genéticos de la heterogeneidad clínica (función pancreática, ausencia congénita del vaso deferente).
- 1992: diagnóstico exitoso preimplantación de la fibrosis quística.
- 1992: se desarrolla el primero de un gran número de ratones de laboratorio con una mutación en el gen *Cftr*.
- 1994: se lleva a cabo el primero de muchos intentos (que todavía siguen) de corregir la fibrosis quística en los pacientes, mediante la transferencia del gen normal *CFTR* a las células epiteliales pulmonares.
- 1997: la Conferencia de Consenso de los Institutos Nacionales de Salud recomienda la introducción del cribado de los portadores de fibrosis quística. Poco después, se realiza el cribado generalizado de portadores de docenas de mutaciones.
- 2003: primeros progresos en la búsqueda de fármacos con utilidad potencial en la fibrosis quística, que se basan en el conocimiento del espectro de las mutaciones del *CFTR*, sus efectos sobre la expresión y las funciones de las proteínas *CFTR* que codifica, y las anormalidades en el transporte iónico y de H_20 causadas por la ausencia del funcionamiento normal del *CFTR*.
- 2005: identificación de genes modificadores que pueden influir sobre la gravedad de la enfermedad pulmonar en la fibrosis quística, lo que sugiere vías patogénicas alternativas y nuevos tratamientos.

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

el riesgo de la enfermedad de 1,5 a 4 veces, mientras que los homocigotos o los heterocigotos compuestos tienen el riesgo aumentado de 15 a 40 veces.

El descubrimiento de las variantes *NOD2* ayuda a explicar el patrón de herencia complejo en la enfermedad de Crohn, ya que está claro que las variantes no son ni necesarias ni suficientes para causar la enfermedad de Crohn. No son necesarias porque, si bien la mitad de todos los pacientes blancos con la enfermedad de Crohn tienen una o dos copias de una variante *NOD2*, la otra mitad no. Las variantes *NOD2* representan, como mucho, el 20% de la contribución genética a la IBD en los pacientes blancos. Asimismo, las variantes concretas que se asocian con el riesgo de la enfermedad en Europa no se encuentran en las poblaciones asiáticas y africanas, y la enfermedad de Crohn en esas poblaciones no muestra asociación con *NOD2*. Las variantes tampoco son suficientes para causar la enfermedad. Las variantes *NOD2* son comunes en Europa; el 20% de la población es heterocigota para esos alelos, pese a lo cual no muestra signos de IBD. Incluso en los que tienen el genotipo con el riesgo más elevado, que son los homocigotos y los heterocigotos compuestos para las variantes *NOD2*, la penetrancia es menor del 10%. La baja penetrancia apunta fuertemente a la existencia de otros factores genéticos o ambientales que actúan sobre la susceptibilidad genotípica en el locus *NOD2*. El vínculo obvio entre la enfermedad de Crohn, una enfermedad intestinal inflamatoria, y las variantes estructurales en la proteína NOD2, un modulador de la respuesta inflamatoria antibacteriana innata, es un fuerte indicador de lo que podrían ser algunos de esos factores ambientales. El análisis genético de la enfermedad de Crohn ejemplifica la manera en que ahora consideramos la contribución genética a los rasgos complejos y cómo podemos identificarla y utilizarla para profundizar en nuestra comprensión de todos los factores, tanto genéticos como ambientales, que se unen para ocasionar una enfermedad genéticamente compleja.

Clonación posicional de una enfermedad compleja por asociación del genoma entero: degeneración macular asociada con la edad

La degeneración macular asociada con la edad (AMD) es una enfermedad degenerativa progresiva de la porción de la retina responsable por la visión central **(Caso 2)**. Causa ceguera a 1,75 millones de norteamericanos mayores de 50 años. La enfermedad se caracteriza por la acumulación de depósitos de proteínas extracelulares, denominadas drusas, detrás de la retina en la región de la mácula. Aunque hay amplia evidencia de una contribución genética a este trastorno, la mayoría de los individuos con AMD no pertenecen a familias en las que exista un patrón claro de herencia mendeliana. La contribución del ambiente también es importante, como lo muestra el aumento del riesgo de AMD en los fumadores comparados con los no fumadores.

Un estudio de asociación de casos y controles de todo el genoma, utilizando sólo 100.000 SNP, evidenció que había asociación de alelos en dos SNP comunes con la AMD. Los dos alelos mostraron una elevación de 4 veces en las razones de probabilidad para la enfermedad en los individuos afectados que eran heterocigotos para cualquiera de esos dos alelos, y de alrededor de 6 a 7 veces para cualquiera de ellos. El análisis de los datos del HapMap evidenciaron que esos dos SNP estaban en desequilibrio de ligamiento con SNP situados en un bloque de desequilibrio de ligamiento de aproximadamente 41 kb en el cromosoma 1. Se localizó a los dos SNP en un intrón del gen que codifica el factor de complemento H (CFH), un regulador de la vía alternativa del complemento implicada en la inflamación. La búsqueda entre los SNP en desequilibrio de ligamiento con los dos SNP que habían mostrado una asociación positiva evidenció que un SNP no sinónimo sustituía una histidina por tirosina en la posición 402 de la proteína CFH (Tyr402His). La alteración Tyr402His, que tiene una frecuencia alélica de entre el 26 y el 29% en las poblaciones blancas y africanas, mostró una asociación todavía más fuerte con AMD que los dos SNP que mostraban una asociación en el conjunto inicial de SNP utilizados por el estudios de asociación del genoma entero. La asociación de Tyr402His en el gen que codifica CFH ha sido replicada en otras muestras de casos y controles con AMD y se piensa que es responsable del 43% de toda la contribución genética a la enfermedad.

Dado que las drusas contienen factores del complemento y que se encuentra CFH en los tejidos de la retina alrededor de las drusas, se piensa que la variante Tyr402His protege menos contra la respuesta inflamatoria que se considera responsable de la formación de drusas y del daño a la retina. Por tanto, es probable que Tyr402His sea la variante del locus CFH responsable de aumentar el riesgo de AMD.

Con el indicio funcional proporcionado por la asociación CFH, se han investigado variantes en otros componentes del sistema del complemento, como loci candidatos para la AMD. Se encontró que SNP en otros dos genes del sistema del complemento, el factor B y el factor 2 del complemento, ejercían una fuerte protección ante la AMD. En los dos casos, algunos de los SNP modificaban los residuos de aminoácidos y afectaban a la función de las proteínas codificadas por esos genes. Se supone que las variantes en esos tres loci son las responsables de la mayor parte de la contribución genética a esta enfermedad.

En el ejemplo de la AMD, una enfermedad compleja, un estudio de asociación de todo el genoma condujo a la identificación de SNP comunes y con fuerte asociación, que a su vez se encontraban en desequilibrio de ligamiento con un SNP común codificante en el gen del factor H del complemento, que parece ser la variante funcional implicada en la enfermedad. Ese descubrimiento, por su parte, llevó a la identificación de otros SNP en la cascada del complemento que también pueden predisponer a la enfermedad o proteger contra ella. En conjunto, esos resultados proporcionan indicios importantes de la patogénesis de la AMD y sugieren que la vía del complemento puede ser un blanco fructífero para nuevas terapias. Esperamos que muchas otras variantes genéticas responsables de enfermedades complejas sean identificadas con éxito mediante la asociación de la totalidad del genoma con marcadores del HapMap, proporcionándonos así importantes descubrimientos y objetivos terapéuticos potenciales para muchas de las enfermedades comunes que causan una gran morbilidad y mortalidad en la población.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Gibson G, Muse SV: A Primer of Genome Science, 2.ª ed. Sunderland, Mass, Sinauer Associates, 2004.

Terwilliger JD, Ott J: Handbook of Human Genetic Linkage. Baltimore, Md, Johns Hopkins University Press, 1994.
The International HapMap Consortium: A haplotype map of the human genome. Nature 437:1299-1320, 2005.

BIBLIOGRAFÍA ESPECÍFICA

Cho JH: Significant role of genetics in IBD: the *NOD2* gene. Rev Gastroenterol Disord 3:S18-S22, 2003.
de Bakker PI, Yelensky R, Pe'er I, et al: Efficiency and power in genetic association studies. Nat Genet 37:1217-1223, 2005.
Gold B, Merriam JE, Zernant J, et al: Variation in factor B *(BF)* and complement component 2 *(C2)* genes is associated with age-related macular degeneration. Nat Genet 38:458-462, 2006. Epub March 5, 2006.
Hugot JP: Inflammatory bowel disease: a complex group of genetic disorders. Best Pract Res Clin Gastroenterol 18:451-462, 2004.
Kerem E: Pharmacological induction of CFTR function in patients with cystic fibrosis: mutation-specific therapy. Pediatr Pulmonol 40:183-196, 2005.
Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, et al: Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. Science 308:385-389, 2005.
Kong A, Gudbjartsson DF, Sainz J, et al: A high-resolution recombination map of the human genome. Nat Genet 31:241-247, 2002.
Kruglyak L: Power tools for human genetics. Nat Genet 37:1299-1300, 2005.
Lander E, Kruglyak L: Genetic dissection of complex traits: guidelines for interpreting and reporting linkage results. Nat Genet 11:241-247, 1995.
Lander ES, Schork NJ: Genetic dissection of complex traits. Science 265:2037-2048, 1994.
Risch N, Merikangas K: The future of genetic studies of complex human diseases. Science 273:1516-1517, 1996.

DIRECCIONES DE INTERNET

GDB Human Genome Database. *http://www.gdb.org/hugo/*
International HapMap Project. *http://www.hapmap.org/*

PROBLEMAS

1. En un estudio se descubrió que el locus de la enfermedad de Huntington está estrechamente ligado a un polimorfismo del DNA en el cromosoma 4. Sin embargo, en ese mismo estudio se descartó el ligamiento entre esa enfermedad y el locus del polimorfismo de los grupos sanguíneos MNS, que también se sitúan en el cromosoma 4. ¿Cómo lo explica?

2. Se analizó el ligamiento entre un polimorfismo en el locus de la α-globina en el brazo corto del cromosoma 16 y una enfermedad autosómica dominante en una serie de familias británicas y holandesas, con los siguientes datos:

θ	0.00	0.01	0.10	0.20	0.30	0.40
LOD *scores (Z)*	–∞	23.4	24.6	19.5	12.85	5.5

$Z_{máx}$ = 25.85 para $\theta_{máx}$ = 0.05

¿Cómo interpretaría esos datos? ¿Qué significa el valor de $Z = -\infty$ para $\theta = 0$?

En un estudio posterior, también se investigó a una gran familia siciliana con lo que parecía la misma enfermedad para el ligamiento de la α-globina, con los siguientes resultados:

θ	0.00	0.10	0.20	0.30	0.40
LOD *scores (Z)*	–∞	–8.34	–3.34	–1.05	–0.02

¿Cómo interpretaría los datos de este segundo estudio? ¿Qué implicaciones tienen para la utilización de la información de ligamiento en el diagnóstico presintomático y el consejo genético?

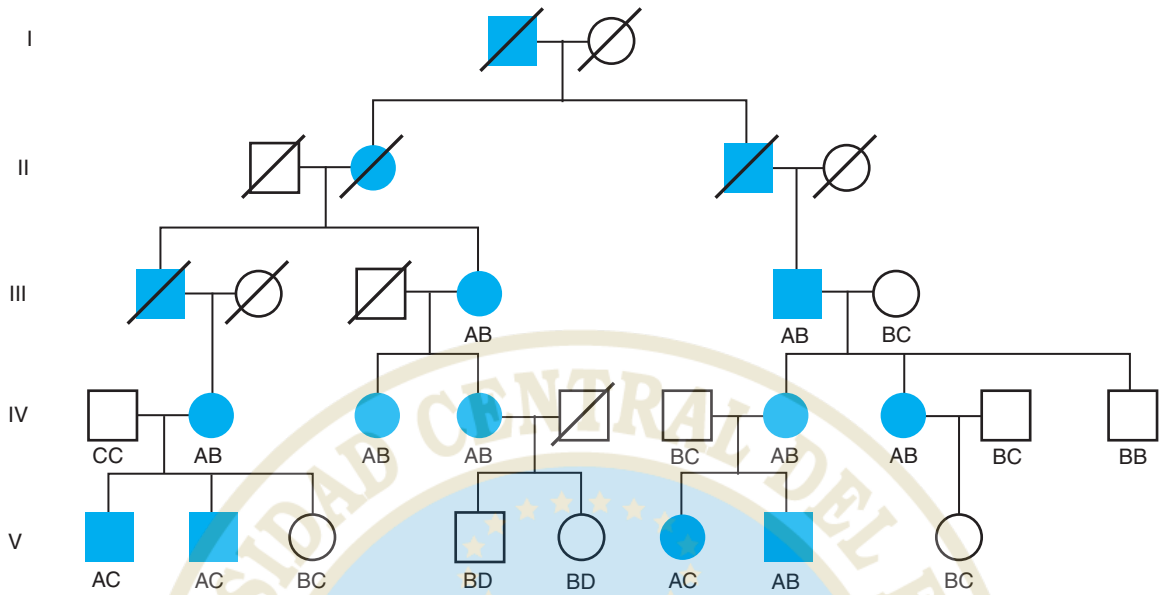
3. Esta genealogía se obtuvo de un estudio diseñado para determinar si una mutación en el gen de la γ cristalina, una de las principales proteínas del cristalino del ojo, puede ser responsable de una forma autosómica dominante de catarata. Los símbolos rellenos en el árbol genealógico indican los miembros de la familia con cataratas. Las letras indican tres alelos en el locus polimórfico de la γ cristalina en el cromosoma 2. Si examina cada persona afectada que ha traspasado la catarata a sus hijos, ¿cuántas de ellas representan una meiosis informativa para el ligamiento entre la catarata y la γ cristalina? ¿En qué individuos está la fase conocida entre la mutación de la catarata y los alelos de la γ cristalina? ¿Existe alguna meiosis en la que debe haber ocurrido un entrecruzamiento para explicar los datos? ¿Qué concluiría acerca del ligamiento entre la catarata y la γ cristalina a partir de este estudio? ¿Qué estudios adicionales deberían llevarse a cabo para confirmar o rechazar la hipótesis?

4. El siguiente árbol genealógico muestra un ejemplo del diagnóstico molecular del síndrome de Wiskott-Aldrich, una inmunodeficiencia ligada al X, mediante un polimorfismo del DNA ligado con una distancia física de aproximadamente 5 cM entre el locus polimórfico y el gen del síndrome de Wiskott-Aldrich.
   a) ¿Cuál es la fase probable en la madre portadora? ¿Cómo lo determinaría? ¿Qué diagnóstico haría usted con respecto al diagnóstico prenatal actual si se tratara de un feto varón?
   b) El abuelo materno está ahora disponible para las pruebas de DNA y muestra el alelo *B* en el locus ligado. ¿Cómo afecta este hallazgo en la determinación de la fase en la madre? ¿Qué diagnóstico haría ahora con respecto al diagnóstico prenatal actual?

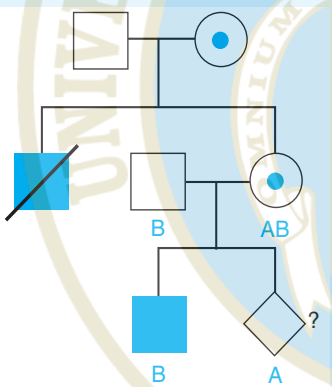
5. El gen de la distrofia muscular de Duchenne que codifica la proteína distrofina fue aislado mediante la clonación posicional en la década de 1980. ¿Qué impacto tuvo este hallazgo en el diagnóstico, conducta, tratamiento y prevención de esta distrofia muscular infantil severa? ¿Piensa que el impacto del reciente descubrimiento de las variantes del gen *NOD2* en la enfermedad

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

PROBLEMAS–continuación



Árbol genealógico de la pregunta 3



Árbol genealógico de la pregunta 4

de Crohn será parecido en el caso de esta enfermedad en los próximos 20 años?

6. Se estima que las variantes de los genes del factor H, factor B y componente 2 del complemento pueden ser responsables, respectivamente, del 50, el 35 y el 40% del riesgo genético para la degeneración macular asociada con la edad (AMD). ¿Cómo es posible que la fracción del riesgo genético de los tres loci sume más del 100%? Dado que la suma del riesgo causado por las variantes en cada uno de esos tres loci es tan elevada, ¿responden esas variantes por todo el riesgo genético de AMD en todo el mundo?

Casos clínicos

Estos 43 casos clínicos ilustran los principios de la genética en la práctica médica. A cada resumen le sigue una breve explicación o descripción de la enfermedad, así como su etiología, fisiopatología, fenotipo, manejo y riesgo hereditario. Estas explicaciones y descripciones se basan en nuestro conocimiento actual, por lo que, como suele ocurrir en medicina y en la ciencia, están sujetas a precisiones y modificaciones a medida que nuestro conocimiento evoluciona. Como se utiliza la terminología médica usual, es posible que los estudiantes necesiten un diccionario médico para su comprensión. Para cada trastorno se han incluido algunas cuestiones, con el fin de estimular la discusión de ciertos principios genéticos y clínicos básicos. Las descripciones y explicaciones no pretenden ser definitivas ni exhaustivas con respecto a los temas tratados.

Los casos tampoco tienen como finalidad dirigir la práctica médica ni establecer estándares de los cuidados médicos, sino ilustrar la aplicación de los principios de la genética a la práctica de la medicina. Aunque están basados en la experiencia clínica, todos los casos y los detalles médicos son ficticios.

Ada Hamosh, MD, MPH
Roderick R. McInnes, MD, PhD
Robert L. Nussbaum, MD
Huntington F. Willard, PhD

ÍNDICE DE CASOS

1. Acondroplasia.
2. Degeneración macular asociada con la edad.
3. Enfermedad de Alzheimer.
4. Síndrome de Beckwith-Wiedemann
5. Cáncer de mama y cáncer de ovario hereditarios.
6. Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo 1A.
7. Síndrome de CHARGE.
8. Leucemia mieloide crónica
9. Enfermedad de Crohn.
10. Fibrosis quística.
11. Sordera no sindrómica.
12. Distrofia muscular de Duchenne.
13. Poliposis familiar adenomatosa.
14. Hipercolesterolemia familiar.
15. Síndrome del X frágil.
16. Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.
17. Hemocromatosis hereditaria.
18. Hemofilia.
19. Cáncer de colon sin poliposis hereditario.
20. Enfermedad de Hirschsprung.
21. Holoprosencefalia (forma no sindrómica).
22. Enfermedad de Huntington.
23. Diabetes mellitus insulinodependiente.
24. Retraso en el crecimiento intrauterino.
25. Síndrome del QT largo.
26. Síndrome de Marfan.
27. Síndrome de Miller-Dieker.
28. Epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas.
29. Neurofibromatosis 1.
30. Diabetes mellitus no insulinodependiente.
31. Deficiencia de ornitina transcarbamilasa.
32. Enfermedad poliquística renal.
33. Síndrome de Prader-Willi.
34. Retinoblastoma.
35. Síndrome de Rett.
36. Inversión sexual.
37. Anemia falciforme.
38. Enfermedad de Tay-Sachs.
39. Talasemia.
40. Deficiencia de tiopurina S-metiltransferasa.
41. Trombofilia.
42. Síndrome de Turner.
43. Xeroderma pigmentoso.

1. Acondroplasia

(Mutación en *FGFR3*)

Autosómica dominante

PRINCIPIOS

- Mutaciones con ganancia de función.
- Edad paterna avanzada.
- Mutación *de novo*.

CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS PRINCIPALES

- Edad de inicio: prenatal.
- Acortamiento rizomélico de la estatura.
- Macrocefalia.
- Compresión de la médula espinal.

HISTORIA Y HALLAZGOS FÍSICOS

P.S., una mujer sana de 30 años, está embarazada de 27 semanas de su primer hijo. En una ecografía realizada a las 26 semanas de gestación se detecta un feto de sexo femenino con macrocefalia y rizomelia (acortamiento de los segmentos proximales de las extremidades). El marido de P.S. tiene 45 años, está sano y tiene tres hijos sanos de una relación anterior. Ninguno de los dos tiene historia familiar de displasia esquelética, defectos congénitos o trastornos genéticos. El obstetra les explica que el feto presenta características de acondroplasia. La niña nace mediante cesárea a las 38 semanas de gestación. Tiene características físicas y radiográficas de acondroplasia, entre las que se incluyen abombamiento frontal, macrocefalia, hipoplasia mediofacial, cifosis lumbar, limitación de la extensión de los codos, rizomelia, manos en tridente, braquidactilia e hipotonía. Consistente con las características físicas de la niña, el análisis del DNA identifica una mutación 1138G>A que ocasiona la sustitución de una glicina por una arginina en el codón 380 (Gly380Arg) del gen del receptor 3 del factor de crecimiento de los fibroblastos *(FGFR3)*.

BASES

Etiología e incidencia de la enfermedad

La acondroplasia (MIM 100800), la causa más frecuente de enanismo en los seres humanos, es una enfermedad autosómica dominante causada por una mutación específica en *FGFR3*. Dos mutaciones, 1138G>A (~98%) y 1138G>C (1 a 2%), responden por más del 99% de los casos, y en ambas se da la sustitución en Gly380Arg. La acondroplasia tiene una incidencia de 1 en 15.000 a 1 en 40.000 nacidos vivos y afecta a todos los grupos étnicos.

Patogénesis

El FGFR3 es un receptor de la tirosincinasa transmembrana, al que se unen los factores de crecimiento de fibroblastos (FGF). La unión de esos factores al dominio extracelular de FGFR3 activa el dominio intracelular de la tirosincinasa del receptor e inicia la cascada de señalización. En el hueso endocondral, la activación del FGFR3 inhibe la proliferación de condrocitos en la placa de crecimiento, ayudando así a coordinar el crecimiento y la diferenciación de los condrocitos con el crecimiento y la diferenciación de las células madre del hueso.

Las mutaciones del *FGFR3* asociadas a la acondroplasia son mutaciones de ganancia de función, y causan la activación del FGFR3 con independencia del ligando. La activación inhibe de forma inapropiada la proliferación de condrocitos en la placa de crecimiento, lo que conduce a un acortamiento de los huesos largos y a una diferenciación anómala de los demás.

La guanina en la posición 1138 en el gen *FGFR3* es uno de los nucleótidos más mutables identificados en cualquiera de los genes humanos. La mutación de ese nucleótido responde por casi el 100% de la acondroplasia, siendo que más del 80% de los pacientes tienen una mutación *de novo*. Las mutaciones *de novo* en la guanina 1138 del gen *FGFR3* ocurren de manera exclusiva en la línea germinal paterna y su frecuencia aumenta a medida que aumenta la edad paterna (>35 años) (v. cap. 7).

Fenotipo e historia natural

Los pacientes con acondroplasia presentan al nacimiento un acortamiento rizomélico de los brazos y las pierna, el tronco relativamente largo y estrecho, las manos en posición de tridente y macrocefalia con hipoplasia de la línea media facial y frente prominente. Suelen tener una estatura al nacimiento ligeramente inferior a la normal, aunque en ocasiones están dentro del rango normal bajo. A medida que crecen, su estatura se aparta progresivamente del rango normal.

En general, los pacientes tienen una inteligencia normal, aunque la mayoría presentan un retraso en el desarrollo motor. Este retraso se origina por una combinación de hipotonía, hiperextensibilidad de las articulaciones (si bien los codos tienen la extensión y la rotación limitadas), dificultad mecánica para equilibrar la gran cabeza y, más raramente, estenosis del foramen magnum con compresión medular.

El crecimiento anormal de los huesos del cráneo y el rostro produce hipoplasia mediofacial, una base del cráneo pequeña y forámenes craneales también pequeños. La hipoplasia mediofacial causa apiñamiento de los dientes, apnea obstructiva y otitis media. Al parecer, el estrechamiento del foramen yugular incrementa la presión venosa intracraneal, lo que ocasionaría la hidrocefalia. Por su parte, el estrechamiento del foramen magnum suele causar la compresión del tronco cerebral a la altura de la unión craneocervical en aproximadamente el 10% de los pacientes, lo que produce un aumento de la frecuencia de hipotonía, tetraparesis, retraso del desarrollo, apnea central y muerte súbita. Entre el 3 y el 7% de los pacientes mueren de forma repentina durante el primer año de vida, debido a la compresión del tronco cerebral (apnea central) o a la apnea obstructiva. Entre otras complicaciones médicas se encuentran la obesidad, la estenosis de la columna lumbar que empeora con la edad y el *genu varum*.

Control y tratamiento

La sospecha de acondroplasia, basada en sus características clínicas, suele verse confirmada por los hallazgos radiológicos. El análisis del DNA para la detección de mutaciones en el *FGFR3* puede ser útil en los casos ambiguos, pero no acostumbra ser necesario para efectuar el diagnóstico.

A lo largo de la vida, la conducta con estos pacientes debe centrarse en la prevención y el tratamiento de las complicaciones de la acondroplasia. Durante la infancia debe vigilarse a los pacientes por si presentan otitis media, hidrocefalia, compresión del tronco braquial y apnea obstructiva, y tratarlos si es el caso. En general, el tratamiento de la compresión del tronco braquial mediante descompresión de la unión craneocervical suele redundar en una mejoría notable de la función neurológica. Al final de la infancia y durante la primera juventud, ha de vigilarse y tra-

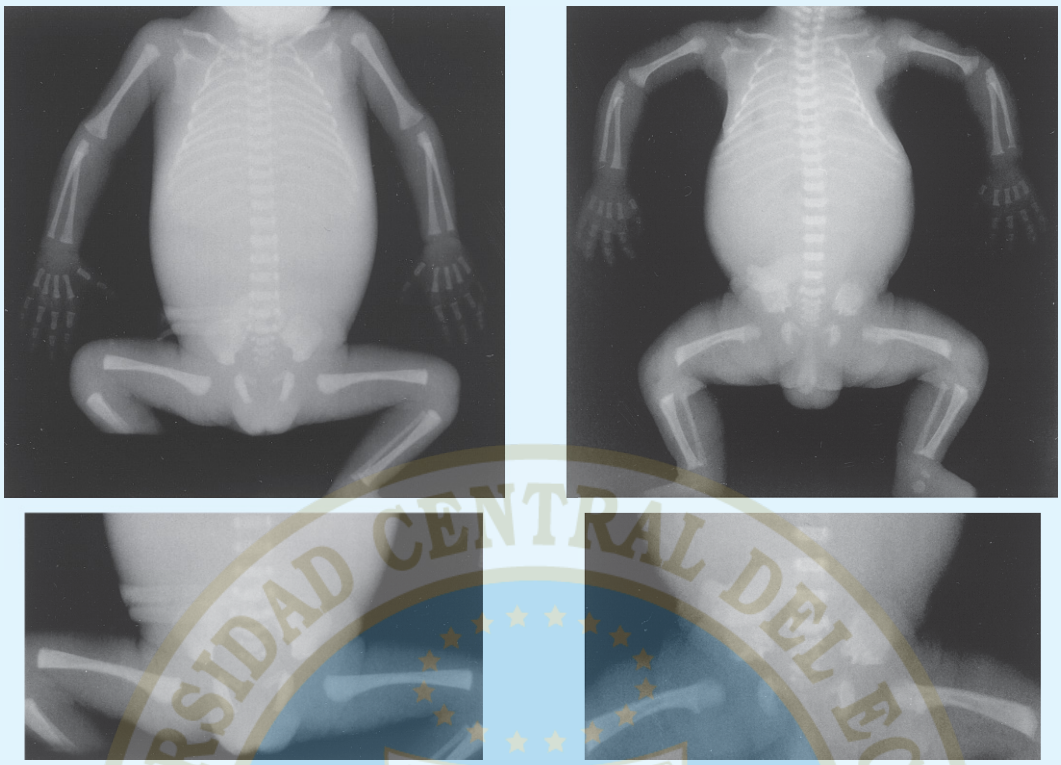


Figura C-1 ■ Radiografías de un feto normal *(izquierda)* y de uno con acondroplasia *(derecha),* ambos de 34 semanas. Al comparar las radiografías de la parte superior observamos rizomelia y posición en tridente de los dedos de la mano en el feto con acondroplasia. Al comparar las radiografías de la parte inferior podemos notar el estrechamiento caudal de la distancia interpedicular en el feto acondroplásico, con respecto al feto normal. Asimismo, el feto con acondroplasia tiene crestas ilíacas pequeñas en forma de oreja de elefante y estrechamiento de la hendidura sacrociática. (Cortesía de S. Unger, R.S. Lachman y D.L. Rimoin, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles.)

tarse la aparición de estenosis medular sintomática, *genu varum* sintomático, obesidad, complicaciones dentales y otitis media crónica. El tratamiento de la estenosis medular acostumbra requerir descompresión quirúrgica y estabilización de la columna vertebral. La obesidad es difícil de prevenir y de controlar, y a menudo complica el manejo de la apnea obstructiva y de los problemas vertebrales y articulares.

Para el tratamiento de la baja estatura se ha utilizado tanto la hormona del crecimiento como el alargamiento quirúrgico de las extremidades inferiores. Existe controversia sobre las dos terapias.

Además del manejo de los problemas médicos, los pacientes acostumbran requerir ayuda psicosocial debido no sólo a los problemas derivados de su apariencia y baja estatura, sino también a sus deficiencias físicas. Los grupos de apoyo suelen ser positivos, al proporcionarles contacto con personas con la misma enfermedad y desarrollar programas de concienciación social al respecto.

Riesgo de herencia

El riesgo de recurrencia para unos progenitores normales de un hijo afectado de acondroplasia es muy bajo, aunque probablemente mayor que el de la población general, debido a que el mosaicismo de la línea germinal, aunque muy raro en la acondroplasia, ha sido verificado. En las parejas en que un miembro es acondroplásico, cada hijo tiene un 50% de riesgo de recurrencia, dado que la acondroplasia es un trastorno autosómico dominante con penetrancia completa. Si los dos miembros de la pareja están afectados por la enfermedad, cada hijo tiene un riesgo del 50% de tener acondroplasia, del 25% de tener la forma letal homocigótica de la enfermedad y del 25% de tener una estatura normal. Se requiere parto mediante cesárea cuando una madre acondroplásica va a dar a luz a un hijo de estatura normal.

El diagnóstico prenatal antes de las 20 semanas de gestación sólo es posible por análisis molecular del DNA fetal, aunque más tarde puede efectuarse mediante la radiografía del esqueleto fetal (fig. C-1). Las características de la acondroplasia no se detectan en la ultrasonografía prenatal antes de las 24 semanas de gestación, mientras que la displasia tanatofórica, más grave, puede detectarse antes.

Cuestiones para debatir

1. Cite otros trastornos que incrementen su frecuencia a medida que avanza la edad paterna. ¿Qué tipo de mutaciones se asocian con esos trastornos?
2. Exponga las posibles razones de que las mutaciones 1138g>a y 1138g>c del FGFR3 se produzcan exclusivamente durante la espermatogénesis.
3. El síndrome de Marfan, la enfermedad de Huntington y la acondroplasia se producen como resultado de mutaciones de ganancia de función. Compare los mecanismos patogénicos de esas mutaciones.
4. Además de con la acondroplasia, las mutaciones de ganancia de función del FGFR3 se asocian con la hipocondroplasia y la displasia tanatofórica. Explique cómo se relaciona la gravedad fenotípica de esos tres trastornos con el grado de actividad constitutiva de tirosincinasa del FGFR3.

BIBLIOGRAFÍA

GeneTests. Medical genetics information resource [database online]. University of Washington, Seattle, 1993-2006. Updated weekly. *http://www.genetests.org*

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University, and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine. *http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM*

2. Degeneración macular relacionada con la edad

(Variantes del factor H del complemento)

Multifactorial

PRINCIPIOS

- Herencia compleja.
- Alelos de predisposición y de resistencia en varios loci.
- Interacción entre genes y ambiente (tabaco).

CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS PRINCIPALES

- Edad de inicio: >50 años.
- Pérdida gradual de la visión central.
- Drusas en la mácula.
- Cambios en el epitelio pigmentario de la retina.
- Neovascularizaciones (en la forma «húmeda»).

HISTORIA Y EXAMEN FÍSICO

C.D, una mujer de 57 años, realiza una visita de rutina a su oftalmólogo. Hace 5 años que no se ha examinado. No refiere modificaciones en la acuidad visual, pero ha notado que tarda más en adaptarse a los cambios de luminosidad. Su madre se quedó ciega alrededor de los 70 años debido a la degeneración macular asociada con la edad. C.D. fuma un paquete de cigarrillos al día. En el examen de retina, se detecta que tienen muchas drusas, es decir, unos depósitos amarillos bajo el epitelio pigmentario de la retina. Algunos son grandes y blandos. El médico le dice que presenta una degeneración macular asociada con la edad en su fase inicial, que causa una pérdida de la visión central y puede progresar a ceguera completa con el tiempo. Si bien no existe un tratamiento específico para esta dolencia, el oftalmólogo le recomienda que deje de fumar y tome cinc y antioxidantes por vía oral (vitaminas C y E y betacaroteno), como medidas para retrasar la progresión de la enfermedad.

BASES

Etiología e incidencia de la enfermedad

La degeneración macular asociada con la edad (AMD, MIM 603075) es una enfermedad degenerativa y progresiva de la mácula, la región de la retina responsable por la visión central, fundamental para la visión precisa (p. ej., para leer). Es una de las causas más frecuentes de ceguera en las personas mayores. El 30% de todos los individuos mayores de 75 años muestra signos iniciales de ese trastorno, y un cuarto de éstos tienen la forma grave de la enfermedad, con una pérdida de visión significativa. Es raro en menores de 55 años. Alrededor del 50% del riesgo genético atribuible a la población se debe a una variante polimórfica, la Tyr402His, del gen del factor H del complemento (*CFH*). Por otra parte, las variantes polimórficas situadas en otros dos genes de la vía alternativa del complemento, el factor B (*CFB*) y el componente 2 del complemento (C2), ocasionan una *reducción* significativa del riesgo de AMD (v. cap. 10).

Además de los polimorfismos de los tres genes de factores del complemento, en un pequeño porcentaje de casos de pacientes con AMD han sido implicadas mutaciones en otros loci. En 7 de 402 pacientes con esa enfermedad se identificaron varias mutaciones heterocigotas de cambio de sentido en el gen *FBLN5*, que codifica la fibulina 5, un componente de la matriz extracelular implicada en la formación de las fibras de elastina. Todos los pacientes presentaban pequeñas drusas circulares y desprendimiento de retina. También se ha encontrado AMD en familiares de pacientes con la enfermedad de Stargardt, una forma de degeneración macular recesiva de inicio temprano verificada en individuos homocigotos para las mutaciones en el gen *ABCA4*. Los familiares afectados eran heterocigotos para esas mutaciones. Las mutaciones en cada uno de esos loci son responsables únicamente por una pequeña proporción del gran número de individuos con AMD.

Patogénesis

La patobiología de la AMD se caracteriza por la inflamación. Según la hipótesis actual, los traumas inflamatorios característicos del envejecimiento tienen un mayor impacto en la retina de los individuos con predisposición a la AMD, debido a una menor actividad de la vía alternativa del complemento en la limitación de la respuesta inflamatoria. Ésta última daña los fotorreceptores de la mácula y causa la atrofia retiniana. La AMD se divide en dos tipos, «seca» (atrófica) y «húmeda» (neovascular o exudativa). La AMD temprana suele ser seca. Esta variedad se caracteriza por grandes drusas blandas, el signo clínico y patológico distintivo de la AMD. Las drusas son depósitos localizados de material extracelular detrás de la retina, en la región de la mácula. Aunque las drusas pequeñas y «duras», pequeños depósitos granulares frecuentes en retinas normales, no se asocian con la degeneración macular, las drusas grandes y blandas tienen una fuerte asociación con la AMD y presagian daño retiniano. A medida que la AMD avanza existe un adelgazamiento y pérdida de tejido retiniano en áreas focales o parcheadas. Ocurre remodelación del epitelio pigmentario retiniano en el lugar de las drusas grandes y blandas en un 10% de los pacientes. Se produce una invasión del espacio subrretiniano por vasos sanguíneos neoformados (neovascularización), que provienen de la coroides. Como esos vasos son frágiles, se rompen y producen hemorragias en la retina, ocasionando la forma húmeda de la AMD.

Las drusas contienen factores del complemento, entre ellos el CFH. Dado que éste es un regulador negativo de la cascada alternativa del complemento y que la variante Tyr-402His tiene una menor capacidad de inhibir la activación del complemento, es probable que Tyr402His sea una variante funcional que predispone a la AMD. Es importante notar que las variantes de CFH producen un aumento del riesgo tanto para la forma seca como para la húmeda, lo que sugiere que esas dos manifestaciones de la enfermedad tienen una base común.

Las variantes Leu9His y Arg32Gln en el factor B y las variantes Glu318Asp y intrón 10 del componente 2 reducen de manera sustancial el riesgo de AMD (puntuación de razones de probabilidad de 0,45 y 0,36, respectivamente). Todavía no se conoce el mecanismo por el cual las variantes de los genes del factor B y del componente 2 del complemento disminuyen el riesgo de AMD, pero también es probable que se produzca a través de su efecto en la activación del complemento.

Aunque no está claro que los factores ambientales contribuyan a la AMD, el único factor de riesgo no genético identificado hasta el momento es el tabaco. Resulta interesante mencionar

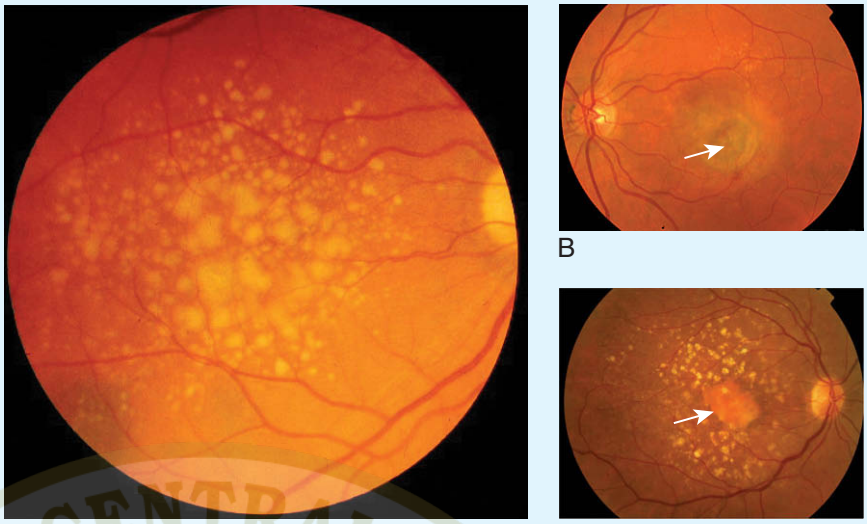


Figura C-2 ■ **A:** Imagen del fondo del ojo con gran número de drusas grandes y blandas en la región de la fóvea y alrededor de la misma (AMD seca). **B:** Neovascularización y lesiones cicatriciales en la región de la fóvea *(flecha)*. **C:** Área de adelgazamiento y pérdida del tejido normal de la retina en la fóvea («atrofia geográfica»; *flecha*), que tiende a servir como protección ante la neovascularización. (Cortesía de Alan Bird, Moorfields Eye Hospital, Londres.)

que fumar disminuye de manera significativa los niveles séricos de CFH. Se desconoce la causa de la epidemia de AMD en los países desarrollados.

Fenotipo e historia natural

La AMD ocasiona cambios en la retina central que son fácilmente identificables mediante la oftalmoscopia (fig. C-2). Los pacientes se quejan de pérdida de visión central, lo que les dificulta o impide la lectura y la conducción. En general, la pérdida de visión progresa con lentitud en la AMD seca. Por el contrario, las hemorragias debidas a la neovascularización pueden llevar a un desprendimiento de retina o a una hemorragia debajo de ésta y ocasionar la pérdida rápida de visión. Suele preservarse la visión periférica.

Control y tratamiento

No existe un tratamiento específico del tipo seco de la AMD. Es muy aconsejable dejar de fumar. Grandes estudios clínicos sugieren que, en individuos con drusas generalizadas de tamaño intermedio o con drusas grandes, los antioxidantes (vitaminas A y E, betacaroteno) y cinc pueden retrasar el avance de la enfermedad. Es probable que los fumadores no deban tomar betacaroteno porque algunos estudios indican que éste incrementa el riesgo de cáncer de pulmón y de enfermedad coronaria.

En el tipo húmedo de AMD, la fotocoagulación térmica con láser, la terapia fotodinámica y la inyección intravítrea del inhibidor del factor de crecimiento del endotelio vascular (pegaptanib) pueden ralentizar la pérdida de visión.

RIESGO DE HERENCIA

El papel de las influencias genéticas y ambientales ha sido demostrado mediante estudios de gemelos, que muestra una concordancia en los homocigotos del 37%, muy por debajo del 100% esperado para un rasgo únicamente genético, pero todavía así significativamente mayor que el 19% de concordancia en heterocigotos, lo que indica que existe una contribución genética importante al trastorno. Los familiares de primer grado de los pacientes tienen un riesgo 4,2 veces mayor de la enfermedad que la población general. Así, la degeneración macular asociada con la edad entra en la categoría de las enfermedades con rasgos genéticamente complejos. A pesar de la amplia evidencia de agregación familiar en la AMD, la mayoría de los individuos afectados no pertenecen a familias en las que exista una pauta clara de herencia mendeliana.

Cuestiones para debatir

1. ¿Cómo es posible que mutaciones de un factor del complemento expliquen una enfermedad que se limita al ojo?
2. Sugiera otros tipos de proteínas que pueden estar implicadas en la AMD.
3. Argumente las posibles razones de que las mutaciones ABCR respondan por sólo una pequeña proporción de la AMD, cuando son la causa principal de la enfermedad de Stargardt.
4. ¿Cómo ayudan los anticuerpos contra el factor de crecimiento del endotelio vascular en el tipo húmedo de AMD? Sugiera otras enfermedades en las que este tratamiento puede ser efectivo, solo o unido a otras terapias.

BIBLIOGRAFÍA

Arroyo JG: Age-related macular degeneration. UpToDate version 13.3, 2006. *http://uptodate.com*

Kourlas H, Schiller DS: Pegaptanib sodium for the treatment of neovascular age-related macular degeneration: a review. Clin Ther 28:36-44, 2006.

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University, and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine. *http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM*

Pauleikhoff D: Neovascular age-related macular degeneration: natural history and treatment outcomes. Retina 25:1065-1084, 2005.

3. Enfermedad de Alzheimer

(Disfunción de las neuronas cerebrales y muerte)

Multifactorial o autosómica dominante

PRINCIPIOS

- Expresividad variable.
- Heterogeneidad genética.
- Dosis génica.
- Ganancia de función tóxica.
- Modificador del riesgo.

CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS PRINCIPALES

- Edad de inicio: edad madura y avanzada.
- Demencia.
- Placas beta-amiloides.
- Ovillos neurofibrilares.
- Angiopatía amiloide.

HISTORIA Y HALLAZGOS FÍSICOS

L.W. era una anciana con demencia. Ocho años antes de su muerte, ella y su familia notaron que tenía fallos en la memoria a corto plazo. Al principio, lo atribuyeron a los olvidos propios de la edad. Sin embargo, el declive de sus facultades cognitivas continuó y pasó a interferir cada vez más en su capacidad para conducir, hacer compras y cuidarse a sí misma. L.W. no presentaba hallazgos sugestivos de enfermedad tiroidea, deficiencia vitamínica, tumor cerebral, intoxicación medicamentosa, infección crónica, depresión ni accidente vascular cerebral. La resonancia magnética cerebral mostró atrofia cortical difusa. El hermano, el padre y dos familiares por línea paterna de L.W. habían fallecido con demencia alrededor de los 70 años. El neurólogo explicó a la paciente y su familia que el envejecimiento normal no se asocia con un declive pronunciado de la memoria o el juicio, y les informó de que el deterioro cognitivo asociado a las alteraciones de conducta y a la incapacidad de funcionamiento cotidiano sugerían el diagnóstico clínico de demencia familiar y, posiblemente, de enfermedad de Alzheimer. Este diagnóstico fue respaldado por el genotipo de su apolipoproteína E: ε4/ ε4. El estado de L.W. sufrió un rápido deterioro a lo largo del año siguiente, y falleció de desnutrición a los 82 años. La autopsia confirmó el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer.

BASES

Etiología e incidencia de la enfermedad

Aproximadamente el 10% de los mayores de 70 años tienen demencia y alrededor de la mitad de éstos presentan la enfermedad de Alzheimer (AD; por sus siglas en inglés; Alzheimer's disease, MIM 104300). La AD es un trastorno genéticamente heterogéneo que afecta a todas las etnias. Menos del 5% de los pacientes tienen la enfermedad familiar de inicio temprano, entre el 15 y el 25% tienen la enfermedad familiar de inicio tardío y el 75% tienen la enfermedad esporádica. Alrededor de 10% de la AD familiar presenta una herencia autosómica dominante, y el resto tiene una herencia multifactorial.

Los datos existentes hoy sugieren que un metabolismo defectuoso del precursor de la proteína beta-amiloide causa la disfunción neuronal y la muerte observadas en la enfermedad de Alzheimer. Corrobora esta hipótesis la identificación de mutaciones asociadas con la AD autosómica dominante de inicio temprano en el gen de la proteína precursora del beta-amiloide (*APP*), el gen de la presenilina 1 (*PSEN1*) y el de la presenilina 2 (*PSEN2*). La prevalencia de mutaciones en estos genes presenta gran variación, dependiendo de los criterios de inclusión del estudio. Entre el 20 y el 70% de los pacientes con AD autosómica dominante de inicio temprano tienen mutaciones en el gen *PSEN1*, entre el 1 y el 2% tienen mutaciones en el APP y menos del 10% tienen mutaciones en el *PSEN2*.

No se han identificado causas de la enfermedad de Alzheimer de inicio tardío. Sin embargo, tanto la AD familiar como la esporádica de inicio tardío presentan una fuerte asociación con el alelo ε4 en el gen de la apolipoproteína E (*APOE*; v. cap. 8). La frecuencia de ε4 varía entre el 12 y el 15% en los controles normales, mientras que es del 35% en todos los pacientes con la enfermedad de Alzheimer y del 45% en los pacientes con historia familiar de demencia.

Patogénesis

La proteína precursora del beta-amiloide (APP) sufre una escisión endoproteolítica, que da origen a péptidos con actividad neurotrófica y neuroprotectora. La escisión de la APP dentro del compartimiento endosómico-lisosomial produce un péptido carboxiterminal de 40 aminoácidos ($A\beta_{40}$), cuya función se desconoce. Por el contrario, la escisión de APP dentro del retículo endoplásmico o región cis-Golgi produce un péptido carboxilaterminal de 42 o 43 aminoácidos ($A\beta_{42/43}$). Este último péptido se agrega con rapidez y se muestra neurotóxico *in vitro* y, posiblemente, lo es también *in vivo*. Los pacientes con la enfermedad de Alzheimer tienen un incremento significativo de agregados de $A\beta_{42/43}$ en el cerebro. Las mutaciones de *APP, PSEN1* y *PSEN2* aumentan la producción relativa o absoluta de $A\beta_{42/43}$. Alrededor del 1% de los casos de enfermedad de Alzheimer ocurren en pacientes con síndrome de Down, que tienen una sobreexpresión de APP (el gen para la APP se sitúa en el cromosoma 21) y, por tanto, $A\beta_{42/43}$. El papel de la *APOE* ε4 está claro, pero su mecanismo de acción es todavía incierto.

La enfermedad de Alzheimer es un trastorno neurodegenerativo central que afecta sobre todo las neuronas colinérgicas del hipocampo, al área de asociación neurocortical y a otras estructuras límbicas. Los cambios neuropatológicos comprenden atrofia cortical, placas neuríticas extracelulares, ovillos neurofibrilares intraneuronales (fig. C-3) y depósitos de amiloide en las paredes de las arterias cerebrales. Las placas neuríticas (fig. C-3) contienen muchas proteínas diferentes, entre ellas $A\beta_{42/43}$ y apolipoproteína E. Los ovillos neurofibrilares se componen sobre todo de proteína tau hiperfosforilada. La proteína tau contribuye a mantener la integridad neuronal, el transporte axonal y la polaridad de este último, al favorecer el montaje y la estabilidad de los microtúbulos.

Fenotipo e historia natural

La enfermedad de Alzheimer se caracteriza por una pérdida progresiva de la función cognitiva, que comprende la memoria reciente, el raciocinio abstracto, la capacidad de concentración, la percepción visual y la función espaciotemporal. Al empezar con fallos sutiles de memoria, éstos a menudo son atribuidos en el inicio de la enfermedad a «olvidos» benignos. Algunos pacientes se percatan de su deterioro cognitivo y se vuelven frustrados y ansiosos, mientras que otros no son concientes de ello. Con el tiempo, los pacientes no pueden trabajar y necesitan supervisión. Con frecuencia, las normas sociales y la conversación superficial se mantienen sorprendentemente bien. Al final, la mayoría de los pacientes desarrollan rigidez, mutismo e incontinencia, y se quedan postrados en la cama. Otros síntomas asociados a la

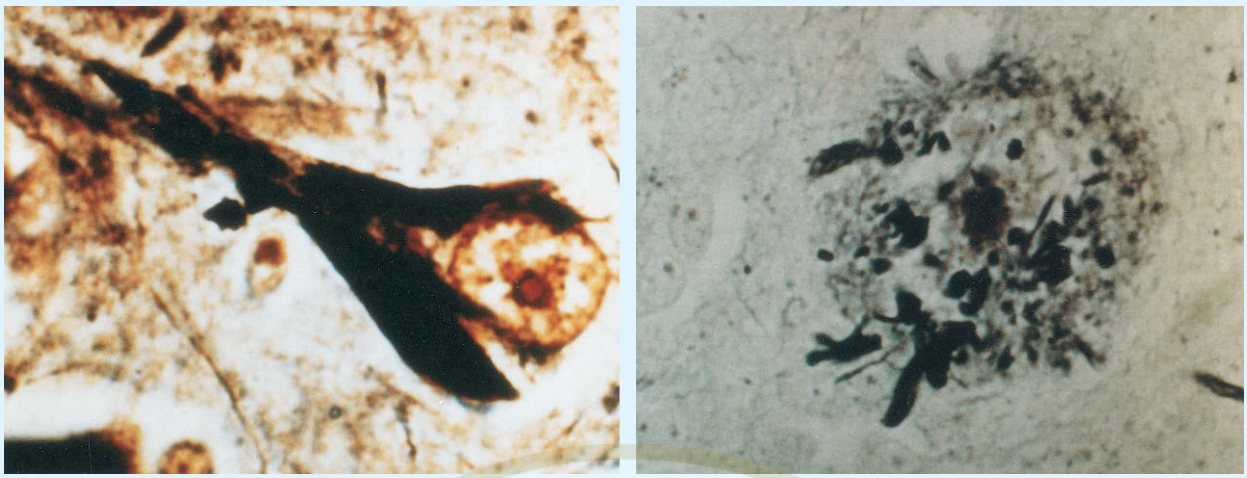


Figura C-3 ■ Un ovillo neurofibrilar *(izquierda)* y una placa neurítica *(derecha)* observados en el examen histopatológico del cerebro de un individuo con enfermedad de Alzheimer. (Cortesía de D. Armstrong, Baylor College of Medicine y Texas Children's Hospital, Houston.)

AD son la agitación, el retraimiento social, las alucinaciones, las convulsiones, los mioclonos y los signos de parkinsonismo. La muerte suele sobrevenir a consecuencia de la malnutrición, las infecciones y las cardiopatías.

Aparte de la edad de inicio, la enfermedad de Alzheimer de inicio temprano y la de inicio tardío son indistinguibles desde el punto de vista clínico. Las mutaciones en *PSEN1* tienen penetrancia completa y suelen causar una enfermedad rápidamente progresiva, siendo el promedio de su edad de inicio alrededor de los 45 años. Las mutaciones en *APP* tienen también penetrancia completa y ocasionan una tasa de progresión de la enfermedad de Alzheimer análoga a la de inicio tardío. Su edad de inicio se sitúa entre los 40 años y los sesenta y pocos. Las mutaciones en *PSEN2* pueden no tener penetrancia completa y a menudo causan una enfermedad de progresión lenta, con inicio entre los 40 y los 75 años. A diferencia de la AD de inicio temprano, la de inicio tardío se desarrolla después de los 60 a 65 años. Su duración suele ser de 8 a 10 años, aunque puede variar entre 2 y 25 años. En el caso de la AD de inicio tardío y en la AD secundaria a mutaciones en *APP*, el alelo *APOE* ε4 es un modificador del inicio dosis dependiente, es decir, la edad de inicio varía de manera inversa al número de copias del alelo ε4.

Control y tratamiento

Los pacientes con demencia sólo pueden recibir un diagnóstico definitivo de enfermedad de Alzheimer con la autopsia, a excepción de aquellos en cuyas familias se aísla una mutación asociada con la AD. Sin embargo, si nos atenemos con rigor a los criterios diagnósticos, la sospecha clínica de enfermedad de Alzheimer se confirma mediante el examen neuropatológico entre el 80 y el 90% de las veces. La precisión de la sospecha clínica se incrementa al 97% cuando el paciente es homocigoto para el alelo ε4 de la *APOE*.

Como no existe una terapia curativa para la enfermedad de Alzheimer, el tratamiento se centra en mejorar los problemas neurológicos y de comportamiento asociados. Entre el 10 y el 20% de los pacientes responden con una modesta disminución de la tasa de deterioro cognitivo cuando son tratados de manera temprana con agentes que incrementan la actividad colinérgica.

RIESGO DE HERENCIA

Los factores de riesgo más importantes para la enfermedad de Alzheimer son la edad avanzada, la historia familiar, el género femenino y el síndrome de Down. En la población occidental, el riesgo empírico a lo largo de toda la vida de AD es del 5%. En pacientes con un familiar de primer grado que ha desarrollado la AD después de los 65 años, el riesgo de esa enfermedad se incrementa de 3 a 6 veces. Si los pacientes tienen un hermano que ha desarrollado la AD antes de los 70 años y un progenitor también afectado, su riesgo se incrementa de 7 a 9 veces. El análisis de la APOE puede utilizarse como una prueba diagnóstica adjunta en los individuos que buscan una evaluación para signos y síntomas sugestivos de demencia, pero no debería emplearse como una prueba predictiva de la enfermedad de Alzheimer en pacientes asintomáticos.

Los pacientes con el síndrome de Down tienen un riesgo aumentado de padecer enfermedad de Alzheimer. Después de los 40 años, casi todos tienen hallazgos neuropatológicos de la enfermedad de Alzheimer y alrededor del 50% sufre un deterioro cognitivo.

En las familias con enfermedad de Alzheimer autosómica dominante, cada persona presenta un riesgo del 50% de heredar una mutación causante de la enfermedad. A excepción de algunas mutaciones *PSEN2*, la penetrancia completa y la edad de inicio relativamente constante en una misma familia facilita el consejo genético. En la actualidad, está disponible el análisis de DNA para *APP*, *PSEN1* y *PSEN2*. Las pruebas de DNA deberían ser ofrecidas únicamente en el contexto del consejo genético.

Cuestiones para debatir

1. ¿Por qué el genotipo de APOE no es útil para predecir la enfermedad de Alzheimer en individuos asintomáticos?
2. ¿Por qué el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer suele ser neuropatológico? ¿Cuál es el diagnóstico diferencial de ese trastorno?
3. La mutación de MAPT, el gen que codifica la proteína tau, causa demencia frontotemporal. Sin embargo, no se han detectado esas mutaciones en la enfermedad de Alzheimer. Compare y contraste los mecanismos por los que se supone que las anomalías de la tau causan demencia en la enfermedad de Alzheimer y en la demencia frontotemporal.
4. Entre el 30 y el 50% del riesgo poblacional para la enfermedad de Alzheimer se atribuye a factores genéticos. ¿Qué factores ambientales se han propuesto para el resto del riesgo? ¿Qué dificultades existen para identificar de manera definitiva los factores ambientales de riesgo?

BIBLIOGRAFÍA

GeneTests. Medical genetics information resource [database online]. University of Washington, Seattle, 1993-2006. Updated weekly. *http://www.genetests.org*

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University, and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine. *http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM*

4. Síndrome de Beckwith-Wiedemann

(Disomía uniparental y defecto de *imprinting*)

Cromosómica con defecto de *imprinting*

PRINCIPIOS

- Mecanismos patogénicos múltiples.
- *Imprinting*.
- Disomía uniparental.
- Tecnología de reproducción asistida.

CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS PRINCIPALES

- Edad de inicio: prenatal.
- Crecimiento excesivo pre y posnatal.
- Macroglosia.
- Onfalocele.
- Visceromegalia.
- Tumor embrionario en la infancia.
- Hemihiperplasia.
- Anomalías renales.
- Citomegalia adrenocortical.
- Hipoglucemia neonatal.

HISTORIA Y HALLAZGOS FÍSICOS

A.B, una mujer de 27 años G1P0, fue a un centro de diagnóstico prenatal para realizar una ultrasonografía nivel II y recibir consejo genético, después de que una ecografía de rutina detectara un feto varón grande para su edad gestacional y con un posible onfalocele. La gestación, la primera para ambos progenitores, ocurrió sin técnicas de reproducción asistida. La ultrasonografía fetal nivel II confirmó los hallazgos y la familia fue informada de que el feto tenía una serie de anomalías compatibles con el síndrome de Beckwith-Wiedemann, aunque no se podían descartar otros defectos congénitos. La pareja decidió no hacer una amniocentesis. El niño, B.B., nació por cesárea a las 37 semanas, con un peso de 4.140 g y una placenta notablemente grande. Se observó onfalocele, así como macroglosia y hendiduras verticales del lóbulo de la oreja.

El genetista efectuó el diagnóstico clínico de síndrome de Beckwith-Wiedemann. Cuando B.B. desarrolló hipoglucemia, se le trasladó a la unidad de cuidados intensivos de neonatos y fue tratado con la administración endovenosa de glucosa durante 1 semana; la hipoglucemia se resolvió espontáneamente. La evaluación cardiaca fue normal y el onfalocele se reparó quirúrgicamente sin problemas. Los estudios de la metilación del gen *KCNQOT1* confirmaron un defecto de *imprinting* en 11p15 consistente con el diagnóstico del síndrome de Beckwith-Wiedemann. El genetista recomendó la ecografía abdominal cada tres meses hasta que B.B. cumpla 8 años, para descartar el tumor de Wilms, y la prueba de la alfa-fetoproteína sérica cada 6 semanas durante los primeros 3 años, para descartar el hepatoblastoma. En una visita de seguimiento aconsejó a la familia que, en vista de la historia familiar negativa y de que los cariotipos de los progenitores eran normales, el defecto de *imprinting* era concordante con el síndrome de Beckwith-Wiedemann esporádico y, por tanto, el riesgo de recurrencia era bajo.

BASES

Etiología e incidencia de la enfermedad

El síndrome de Beckwith-Wiedemann (BWS) (MIM 130650) es un síndrome común a todas las etnias que suele ser esporádico, aunque en raras ocasiones puede ser heredado como un rasgo autosómico dominante. Afecta alrededor de 1 de cada 13.700 nacidos vivos.

El BWS se produce por un desequilibrio en la expresión del *imprinting* génico en la región p15 del cromosoma 11. Esos genes comprenden *KCNQOT1* y *H19*, que son transcritos pero no traducidos, y *CDKN1C* y *IGF2*, que codifican proteínas. Normalmente, el *imprinting* y la expresión de esos genes se dan sólo en el alelo paterno (*IGF2* y *KCNQOT1*) o sólo en el alelo materno (*H19* y *CDKN1C*). *IGF2* codifica un factor de crecimiento semejante a la insulina, que *promociona* el crecimiento. Por el contrario, *CDKN1C* codifica un supresor del ciclo celular que *limita* la división y el crecimiento celular. La transcripción del RNA *H19* y *KCNQOT1* suprime la expresión de la copia materna de *IGF2* y la paterna de *CDKN1C*, respectivamente.

El desequilibrio en la expresión del *imprinting* de los genes 11p15 puede ocurrir mediante varios mecanismos. Se encuentran mutaciones en el alelo materno *CDKN1C* entre el 5 y el 10% de los casos esporádicos y en el 40% de las familias con BWS autosómico dominante. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con el síndrome de Beckwith-Wiedemann tienen una pérdida de expresión del alelo materno *CDKN1C*, y no una mutación. Entre el 10 y el 20% de los pacientes con ese síndrome, la pérdida de expresión del *CDKN1C* materno y el incremento de la expresión del *IGF2* están causados por la isodisomía paterna del 11p15. Como la recombinación somática que lleva a la disomía uniparental de un segmento ocurre después de la concepción, los individuos con este tipo de disomía son mosaicos y pueden necesitar el análisis de otros tejidos además de la sangre para la detección de su disomía. Entre el 1 y el 2% de los pacientes con BWS tienen una anomalía cromosómica identificable, como la translocación materna, la inversión del cromosoma 11 o la duplicación del cromosoma paterno 11p15. Por tanto, para el consejo genético se requiere el cariotipo de los progenitores con el fin de descartar una anormalidad estructural de 11p15. También se ha encontrado en BWS casos raros con microdeleciones en *KCNQOT1* o *H19* que trastornan la *imprinting*. En el resto de los pacientes, todavía no se han explicado las anormalidades en la *imprinting* y en la expresión génica.

Patogénesis

Durante la formación de los gametos y el desarrollo embrionario temprano, el patrón de metilación del DNA en los genes *KCNQOT1* y *H19* es diferente en los varones y las mujeres. La *imprinting* anormal en el BWS se detecta más fácilmente a través del análisis de la metilación del DNA en islas CpG específicas en los genes *KCNQOT1* y *H19*. En el 60% de los pacientes con BWS existe una hipometilación del *KCNQOT1* materno. Entre el 2 y el 7% de los pacientes, la *hipermetilación* de gen materno *H19* disminuye su expresión, lo que origina un exceso de la expresión del *IGF2*. La expresión inadecuada del *IGF2* de los alelos provenientes de los dos progenitores puede explicar parte del crecimiento excesivo que se verifica en el BWS. De manera análoga, la pérdida de expresión de la copia materna de *CDKN1C* elimina una limitación al crecimiento fetal.



Figura C-4 ■ Macroglosia característica en un lactante varón de 4 meses con el síndrome de Beckwith-Wiedemann. El diagnóstico se llevó a cabo poco después del nacimiento, debido a los hallazgos físicos de macrosomia, macroglosia, onfalocele, una ligera hendidura en la oreja a la derecha de la foto e hipoglucemia neonatal. No existía organomegalia. El cariotipo fue normal, y los estudios moleculares mostraron hipometilación del gen *KCNQOT1*. (Cortesía de Rosanna Weksberg y Cheryl Shuman, Hospital for Sick Children, Toronto, Canadá.)

Fenotipo e historia natural

El síndrome de Beckwith-Wiedemann se asocia con un crecimiento excesivo pre y posnatal. Hasta el 50% de los individuos afectados son prematuros y grandes para su edad gestacional. Las placentas son especialmente grandes y los embarazos se complican a menudo con polihidramnios. Otras complicaciones en bebés con BWS son el onfalocele, la macroglosia (fig. C-4), la hipoglucemia neonatal y la cardiomiopatía, que en conjunto contribuyen a una tasa de mortalidad del 20%. La hipoglucemia neonatal suele ser ligera y transitoria, pero se han documentado algunos casos en los que es más grave. Casi la mitad de los pacientes con BWS sufren malformaciones renales y calcio urinario elevado, con nefrocalcinosis y litiasis. La hiperplasia de varios segmentos corporales o de algunos órganos puede estar presente al nacimiento, y resultar más o menos pronunciada con el tiempo. El desarrollo de los individuos con BWS acostumbra ser normal, a menos que tengan una anomalía cromosómica no equilibrada.

Los niños con el síndrome de Beckwith-Wiedemann tienen un riesgo aumentado de desarrollar tumores embrionarios, sobre todo el tumor de Wilms y el hepatoblastoma. El riesgo global de neoplasias en esos niños es de alrededor del 7,5%. Este riesgo disminuye de forma acentuada a partir de los 8 años de edad.

Control y tratamiento

La conducta frente al síndrome de Beckwith-Wiedemann implica el tratamiento de los síntomas de presentación, como la reparación del onfalocele y el control de la hipoglucemia. Es posible que se requieran técnicas especiales para la alimentación del bebé y logoterapia, debido a la macroglosia. Pueden ser necesarias intervenciones quirúrgicas debido a los defectos abdominales, la diferente longitud de las piernas y las malformaciones renales. Cuando está presente la hipercalciuria, puede instituirse un tratamiento para reducir la excreción de calcio. Es esencial el cribado periódico para descartar la presencia de tumores embrionarios, puesto que son neoplasias peligrosas de crecimiento rápido. Las recomendaciones actuales para la detección de tumores son la ecografía abdominal cada tres meses durante los primeros ocho años y la medición de la alfafetoproteína para descartar hepatoblastoma cada seis semanas durante los primeros años de vida.

RIESGO DE RECURRENCIA

El riesgo de recurrencia en los hermanos y los hijos de individuos con el síndrome de Beckwith-Wiedemann es muy variable en función del tipo de alteración molecular presentada. Véase la tabla de riesgo de recurrencia para las distintas alteraciones.

Aumento del riesgo del síndrome de Beckwith-Wiedemann con las técnicas de reproducción asistida

Las técnicas de reproducción asistida, como la fertilización *in vitro* y la inyección intracitoplásmica de espermatozoide han pasado a ser corrientes y en la actualidad responden de entre el 1 y el 2% de todos los nacimientos en muchos países. Los estudios retrospectivos demuestran que esas técnicas han sido utilizadas con una frecuencia entre 10 y 20 veces mayor en los embarazos que resultan en niños con BWS, cuando se comparan con los controles. Se calcula que el riesgo de BWS después de una fertilización *in vitro* es de 1 en 4.000, nueve veces mayor que el de la población general.

No se conoce la causa del incremento de los defectos de *imprinting* con la reproducción asistida. *No* se ha demostrado que la incidencia del síndrome de Prader-Willi (v. Caso 33), un defecto en la *imprinting* paterna, aumente con la fertilización *in vitro*, mientras que *sí* se incrementa la frecuencia del síndrome de Angelman, un defecto en la *imprinting* materna. Esos datos sugieren que existe una relación específica entre las técnicas de reproducción asistida y la *imprinting* materna. Como la *imprinting* paterna ocurre mucho antes de la fertilización *in vitro*, mientras que la materna ocurre mucho más cerca del momento de la fertilización, el papel de la fertilización *in vitro* como factor predisponente de los defectos de *imprinting* merece ser estudiado seriamente.

ACERCAMIENTO DIAGNÓSTICO EN EL SÍNDROME DE BECKWITH-WIEDEMANN

Prueba diagnóstica	Alteración detectada	Tasa de detección	Riesgo de recurrencia en hermanos	Riesgo de recurrencia en los hijos
Cariotipo, hibridación de fluorescencia *in situ*	Duplicación citogenética (paterna); translocación inversión (materna)	1-2%	Bajo cuando es esporádico, variable cuando es parental	Varía con la anomalía
Estudios de metilación	Hipometilación KCNQOT1 (LIT1)	50-60%	Bajo	Probablemente bajo
	Hipermetilación *H19*	2-7%		
Análisis de microsatélites	Disomía uniparental paterna 11p15	10-20%	Muy bajo	Muy bajo
Secuenciación	*Mutaciones del gen CDKN1C*	5-10% casos esporádicos	50% cuando un progenitor tiene la mutación, bajo cuando no	50% en mujeres afectadas; aumentado pero no definido en varones
		40% familias autosómico dominante	~50%	50% en mujeres afectadas; aumentado pero no definido en varones

Cuestiones para debatir

1. Analice las posibles razones para los tumores embrionarios en el síndrome de Beckwith-Wiedemann.
2. Discuta las razones por las que la *imprinting* génica a menudo afecta el tamaño fetal. Cite otro trastorno asociado con disomía parental en otro cromosoma.
3. Discuta otros trastornos genéticos, además de los defectos de *imprinting*, que pueden ocasionar infertilidad, pese a que puedan transmitirse mediante las técnicas de reproducción asistida.
4. Además de las mutaciones en los genes implicados en el síndrome de Beckwith-Wiedemann, explique cómo una mutación en la región que controla el locus de *imprinting* podría ocasionar ese síndrome.

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST
OMNIUM SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

BIBLIOGRAFÍA

Allen C, Reardon W: Assisted reproduction technology and defects of genomic imprinting. BJOG 112:1589-1594, 2005.

GeneTests. Medical genetics information resource [database online]. University of Washington, Seattle, 1993-2006. Updated weekly. *http://www.genetests.org*

Maher E: Imprinting and assisted reproductive technology. Hum Mol Genet 14(Spec No 1):R133-R138, 2005.

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University, and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine. *http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM*

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST OMNIUM SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

5. Cáncer de mama y cáncer de ovario hereditarios

(Mutaciones de *BRCA1* y *BRCA2*)

Autosómico dominante

PRINCIPIOS

- Gen supresor de tumores.
- Carcinogénesis multietapas.
- Mutación somática.
- Penetrancia incompleta y expresión variable.
- Efecto fundador.

CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS PRINCIPALES

- Edad de inicio: adulta.
- Cáncer de mama.
- Cáncer de ovarios.
- Cáncer de próstata.
- Cánceres primarios múltiples.

HISTORIA Y HALLAZGOS FÍSICOS

S.M., una mujer de 27 años antes sana, fue remitida por su ginecólogo a una clínica de genética especializada en cáncer tras ser diagnosticada de un cáncer de mama. A la paciente le preocupaba el riesgo que pudieran tener sus hijas de desarrollar cáncer, así como por su propio riesgo de desarrollar un cáncer de ovarios. Su madre, dos tías maternas y su abuela tuvieron cáncer de mama y su madre tenía también un cáncer de ovarios (fig. C-5). El consejero genético le explicó que la historia familiar de cáncer de mama indicaba una predisposición hereditaria y calculó que el riesgo de que la paciente fuera portadora de una mutación del gen de predisposición al cáncer de mama *BRCA1* o *BRCA2* era muy superior al umbral en el que se recomendaba la secuenciación génica. Tras discutir el pronóstico y el riesgo de recurrencia, S.M. eligió someterse a un análisis de DNA para secuenciar los genes *BRCA1* y *BRCA2*. El análisis demostró que tenía una mutación de terminación prematura en un alelo *BRCA2* que ya había sido detectada en otras pacientes con cáncer de mama de inicio temprano. Durante la discusión de los resultados, S.M. preguntó si sus hijas, de 6 y 7 años, deberían someterse al análisis. El consejero le explicó que, dado que las mutaciones presentaban poco riesgo en la infancia, era preferible postergar la decisión hasta que las niñas fueran lo suficientemente maduras para decidir por sí mismas la utilidad de esa prueba, y S.M. estuvo de acuerdo.

Cinco familiares adultos decidieron someterse a las pruebas predictiva y cuatro de ellos, incluido un varón, resultaron portadores de la mutación. Uno de los cuatro, una mujer, se sometió a una mastectomía bilateral profiláctica. Asimismo, se habló con todos los portadores de la mutación acerca del riesgo de cáncer en otras localizaciones.

BASES

Etiología e incidencia de la enfermedad

Las mutaciones en los principales genes de predisposición al cáncer son responsables de entre el 3 y el 10% de los casos de cáncer de mama y se estima su prevalencia de 1 en 300 a 1 en 800. Dos de esos genes son el *BRCA1* y el *BRCA2*. En la población general de Estados Unidos, la prevalencia de las mutaciones en el *BRCA1* se sitúa entre 1 en 500 y 1 en 1.000. La prevalencia en el *BRCA2* es aproximadamente el doble. Sin embargo, existen notables diferencias en la distribución étnica de las mutaciones dañinas entre familias con dos o más casos de cáncer de mama o de ovarios. Las mutaciones de *BRCA1* y de *BRCA2* responden por alrededor del 70 al 80% de los casos de cáncer de mama *familiar*, pero sólo por una pequeña fracción de la totalidad de los casos de cáncer de mama (v. cap. 16).

Patogénesis

BRCA1 y *BRCA2* codifican proteínas nucleares que se expresan de forma ubicua y que se piensa que mantienen la integridad genómica mediante la regulación de la reparación del DNA, la transactivación transcripcional y el ciclo celular.

A pesar de la ubicuidad de la expresión de *BRCA1* y *BRCA2*, la mutación de esos genes predispone sobre todo a las neoplasias de mama y ovarios. Es probable que la pérdida de función de *BRCA1* y *BRCA2* permita la acumulación de otras mutaciones que son responsables directas por el cáncer. En apoyo a esa hipótesis, los carcinomas de mama y ovarios de pacientes con mutaciones de *BRCA1 y BRCA2* tienen inestabilidad cromosómica y mutaciones frecuentes en otros genes supresores de tumores.

La formación de tumores en los portadores de mutaciones de *BRCA1* y *BRCA2* en la línea germinal es coherente con la hipótesis de los «dos acontecimientos», es decir, ambos alelos de *BRCA1* o de *BRCA2* pierden su función en las células tumorales (v. cap. 16). La pérdida de la función somática sufrida por el segundo alelo se debe a la pérdida de la heterocigosidad, a mutación intragénica o a la hipermetilación del promotor. Debido a la alta frecuencia con que el segundo alelo de *BRCA1* o *BRCA2* pierde su función, las familias que transmiten en su línea germinal la mutación de *BRCA1* o *BRCA2* presentan una herencia autosómica dominante de neoplasia.

La prevalencia en la población de mutaciones en la línea germinal de *BRCA1* o *BRCA2* presenta una amplia variación y a menudo sugiere un efecto fundador. En Islandia la mutación 999del5 en el *BRCA2* ocurre en un haplotipo específico y tiene una prevalencia del 0,6%. Entre los judíos asquenazíes las mutaciones 185delAG y 5382insC en el *BRCA1* y la mutación 6174delT en el *BRCA2* también se producen en haplotipos específicos y tienen prevalencias de 1, 0,4 y 1,2%, respectivamente.

Fenotipo e historia natural

Los pacientes con mutaciones de en la línea germinal de *BRCA1* o *BRCA2* presentan un aumento del riesgo para varios tipos de cáncer (v. tabla). Además de un riesgo incrementado de cáncer de ovario y cáncer de mama en mujeres, las mutaciones de *BRCA1* ocasionan un riesgo aumentado de cáncer de próstata y, posiblemente, de colon. De manera análoga, las mutaciones del *BRCA2* en la línea germinal incrementan el riesgo de cáncer de próstata, páncreas, ductos biliares, vesícula biliar y mama en varones.

Se calcula que la penetrancia global de cáncer de mama, de ovarios o de ambos en las mujeres portadoras de una mutación germinal de *BRCA1* o *BRCA2* varía entre el 50 y el 80% para las mutaciones *BRCA1*, pero es más baja para las de *BRCA2* (el 40% para cáncer de mama y el 10% para cáncer de ovarios). Aproximadamente dos tercios de las familias con historia de cáncer de mama o ovarios presentan la mutación *BRCA1*, mientras que alrededor de dos tercios de las familias con historia de cáncer de mama en mujeres *y* en varones presentan la mutación *BRCA1* o *BRCA2*.

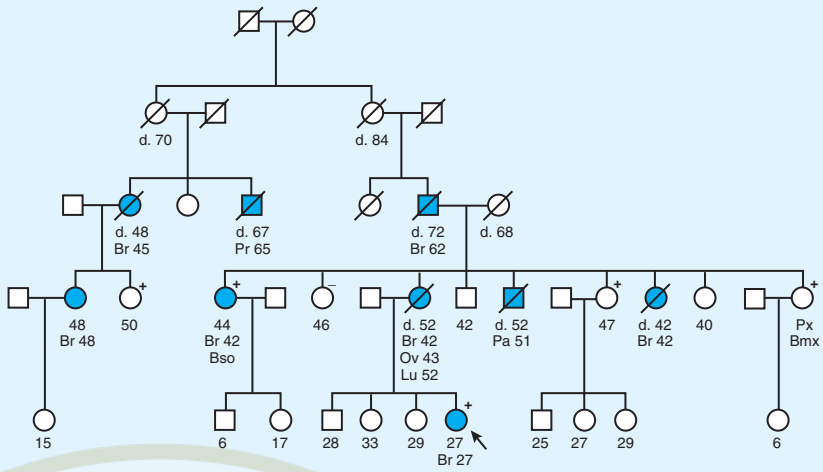


Figura C-5 ■ Familia en la que segrega una mutación C3590G del gen *BRCA2*. La afectada, S. M., está señalada con una flecha. Los símbolos azules indican un diagnóstico de cáncer. Las edades se muestran directamente bajo el símbolo. El signo + identifica a los portadores de la mutación *BRCA2*, y el signo – identifica a los no portadores, según lo establecido mediante la secuenciación del DNA. Los diagnósticos de cáncer se siguen de la edad en la que fueron diagnosticados. Abreviaturas de los cánceres: Br, mama; Ov, ovario; Lu, pulmón; Pa, páncreas; Pr, próstata. Otras abreviaturas: Bso, salpingo-ooforectomía bilateral; d., edad de la muerte; Px Bmx, mastectomía profiláctica bilateral. (Cortesía de A. Liede y S. Narod, Women's College Hospital y University of Toronto, Canadá.)

Control y tratamiento

En la actualidad, se recomienda a las mujeres con una mutación germinal *BRCA1* o *BRCA2* la realización de exámenes frecuentes de mama y ovarios, así como estudios por imagen. En los varones con riesgo, se indica exámenes frecuentes de próstata y mama, como también pruebas de laboratorio para cáncer de próstata. En familias con mutaciones germinales conocidas, el análisis molecular puede orientar la vigilancia y la prevención en los miembros portadores de la mutación. La mastectomía total bilateral puede reducir el riesgo de cáncer de mama en más del 90%, aunque no lo anula, porque siempre queda algo de tejido mamario. De manera análoga, la salpingo-ooforectomía puede reducir el riesgo de cáncer de ovarios en más del 90%.

RIESGO DE HERENCIA

Los factores de riesgo más importantes en el cáncer de mama son el sexo femenino, la edad y la historia familiar. En los occidentales, la incidencia acumulada de cáncer de mama en las mujeres es de 1 en 200 a los 40 años, 1 en 50 a los 50 años y 1 en 10 a los 70 años. Las mujeres con un familiar de primer grado que haya desarrollado un cáncer de mama después de los 55 años tienen un riesgo relativo de 1,6 para esa enfermedad; ese riesgo se eleva a 2,3 si el familiar lo ha desarrollado antes de los 55 años, y a 3,8 si lo ha desarrollado antes de los 45 años. Cuando el familiar de primer grado ha tenido un cáncer de mama bilateral, el riesgo relativo es de 6,4.

Los hijos de una paciente con una mutación germinal de *BRCA1* o *BRCA2* tienen un 50% de riesgo de heredar esa mutación. Debido a su penetrancia incompleta y su expresión variable, la aparición y el desarrollo del cáncer no se pueden prever de manera precisa.

RIESGO ACUMULADO (%) A LA EDAD DE 70 AÑOS

	Mujer		Varón	
	Cáncer de mama	*Cáncer de ovario*	*Cáncer de mama*	*Cáncer de próstata*
Portadores de mutación en *BRCA1*	40-87	16-63	?	25
Portadores de mutación en *BRCA2*	28-84	27	6-14	20
Población general	8-10	1,5	<0,1	10

Cuestiones para debatir

1. ¿A qué edad y en qué condiciones puede ser adecuado que un hijo con riesgo se someta a las pruebas?
2. ¿Qué riesgo tiene un hijo varón de desarrollar cáncer de próstata si uno de sus progenitores es portador de una mutación germinal de *BRCA1*? ¿Y de una mutación de *BRCA2*?
3. En la actualidad, la secuenciación de la región codificante del *BRCA1* sólo detecta entre el 60 y el 70% de las mutaciones en familias con ligamento con el gen. ¿Qué mutaciones no detectaría la secuenciación? ¿Cómo ha de interpretarse e informarse un resultado que diga que «no se han detectado mutaciones en la secuenciación»? ¿Cómo el análisis de un familiar afectado podría contribuir a aclarar los resultados de las pruebas?

BIBLIOGRAFÍA

GeneTests. Medical genetics information resource [database online]. University of Washington, Seattle, 1993-2006. Updated weekly. *http://www.genetests.org*

Levy-Lahad E, Friedman E: Cancer risks among *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. Br J Cancer 96(1):11-15, 2007. Review.

6. Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo 1A

(Mutación o duplicación en *PMP22*)

Autosómica dominante

PRINCIPIOS

- Heterogeneidad genética.
- Dosis génica.
- Recombinación entre secuencias repetidas de DNA.

CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS PRINCIPALES

- Edad de inicio: infancia o edad adulta.
- Debilidad distal progresiva.
- Desgaste muscular distal.
- Hiporreflexia.

HISTORIA Y HALLAZGOS CLÍNICOS

Durante los últimos años J.T., una mujer de 18 años, ha notado una merma progresiva de fuerza, resistencia y capacidad para correr y caminar. También se ha quejado de calambres frecuentes en las piernas, que se exacerban con el frío, y de una dificultad reciente para pasar por encima de algún obstáculo o subir escaleras. No recuerda ninguna enfermedad anterior ni tiene historia sugestiva de algún proceso inflamatorio, como mialgias, fiebre o sudoración nocturna. Ningún familiar presenta problemas parecidos ni una enfermedad neuromuscular. En examen físico muestra que J.T. es delgada y tiene atrofia de la parte inferior de las piernas, ligera debilidad a la extensión y flexión de los tobillos, reflejos aquíleos abolidos, reflejos patelares disminuidos, caída del pie al caminar y nervios peroneos aumentados. Le resulta difícil caminar con la punta de los pies y no puede hacerlo sobre los calcañares. El resto del examen físico es normal. Como parte de la evaluación, el neurólogo solicita varias pruebas, como la velocidad de conducción nerviosa. El resultado de esta última prueba resultó anormal. La velocidad de conducción nerviosa media de J.T. fue 25 m/s (valor normal: >43 m/s). El resultado de la biopsia del nervio realizada posteriormente mostró desmielinización segmentaria, hipertrofia de la capa mielínica (capas redundantes de células de Schwann alrededor de las fibras nerviosas) y ausencia de inflamación. El neurólogo le informa de que los hallazgos indican la existencia de una neuropatía desmielinizante, como la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo 1 (CMT1), también conocida como neuropatía sensorial y motora hereditaria tipo 1. Debido a que la causa más común de CMT1 es la duplicación del gen de la proteína 22 de la mielina periférica *(PMP22)*, el neurólogo solicita el análisis correspondiente. La prueba confirma que J.T. tiene un alelo *PMP22* duplicado y la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo 1.

BASES

Etiología e incidencia de la enfermedad

Los trastornos de Charcot-Marie-Tooth (CMT) constituyen un grupo heterogéneo desde el punto de vista genético de neuropatías hereditarias que se caracterizan por una polineuropatía motora y sensorial crónica. Se han subdividido las CMT según la pauta de herencia, las alteraciones neuropatológicas y las características clínicas. Por definición, la CMT1 es una neuropatía autosómica dominante desmielinizante. Tiene una prevalencia de alrededor de 15 en 100.000 y es genéticamente heterogénea. La CMT1A, que representa entre el 70 y el 80% de las CMT1, es causada por un aumento de PMP22 secundario a la duplicación del gen *PMP22* en el cromosoma 17. Las duplicaciones *de novo* ocasionan entre el 20 y el 33% de las CMT1A, siendo que más del 90% de éstas se producen durante la meiosis en el varón.

Patogénesis

La PMP22 es una glicoproteína integrante de la membrana. En el sistema nervioso periférico, la PMP22 se encuentra en la mielina compacta, pero no en la que no es compacta. No se conoce su función en la totalidad, pero los datos apuntan a que desempeña un papel clave en la compactación de la mielina.

Las mutaciones dominantes negativas en *PMP22* y la dosis aumentada de PMP22 causan una polineuropatía periférica desmielinizante. El aumento de dosis de PMP22 se origina por la duplicación en tándem de la banda p11.2 en el cromosoma 17. Esta región de 1,5 Mb está flanqueada por secuencias de DNA repetidas, iguales en un 98%. Un emparejamiento erróneo de esos elementos repetidos durante la meiosis puede llevar a que se produzca un entrecruzamiento erróneo y a la formación de una cromátida con una duplicación de la región de 1,5 Mb y de otra con la deleción recíproca. (Esta deleción recíproca causa la neuropatía hereditaria con parálisis compresiva [HNPP]). Cuando un individuo hereda una cromátide con la duplicación, tendrá tres copias del gen *PMP22* normal y, por tanto, expresará en exceso PMP22 (v. cap. 6).

La sobreexpresión de PMP22 o la expresión de las formas negativas dominantes de PMP22 ocasionan la incapacidad para formar y mantener una mielina compacta. Las biopsias de los nervios de niños pequeños con afectación grave muestran una escasez difusa de mielina, y las biopsias de los nervios de pacientes de menor gravedad muestran desmielinización segmentaria e hipertrofia de las capas de mielina. No está claro el mecanismo por el cual la sobreexpresión de PMP22 causa este proceso patológico.

La debilidad y la atrofia musculares observadas en CMT1 se producen por la desnervación de los músculos secundaria a la degeneración axonal. Los estudios longitudinales de pacientes han demostrado una reducción en la densidad de la fibra nerviosa dependiente de la edad y que se correlaciona con el desarrollo de los síntomas de la enfermedad. Además, los hallazgos en murinos sugieren que la mielina es necesaria para el mantenimiento del citoesqueleto axonal. Todavía no se ha dilucidado por completo el mecanismo por el que la desmielinización altera el citoesqueleto y afecta a la degeneración axonal.

Fenotipo e historia natural

La CMT1A tiene una penetrancia casi completa, aunque la gravedad, el inicio y la progresión de la CMT1 varían de forma considerable dentro de una familia y de una familia a otra. Muchos de los individuos afectados no buscan atención médica, porque sus síntomas no son evidentes o porque se acostumbran a ellos con facilidad. Por el contrario, otros presentan una enfermedad grave que se manifiesta ya en la infancia.

Los síntomas de la CMT1A suelen desarrollarse en las dos primeras décadas de vida, siendo raro el inicio después de los 30 años. Típicamente, los primeros síntomas tienen un inicio insidioso, con debilidad y atrofia lentamente progresivas de los músculos distales de las piernas y ligero déficit sensorial (fig. C-6). La debilidad de los pies y las piernas produce marcha anormal, caída de los pies y, con el tiempo, deformidad de los pies (pie cavo y dedos en martillo) y desequilibrio. Es raro que los pacientes se vean incapaces de caminar. La debilidad de los músculos



Figura C-6 ■ Atrofia de los músculos distales de las piernas en un anciano con duplicación en *PMP22*. (Cortesía de J.R. Lupski, Department of Molecular and Human Genetics, Baylor College of Medicine, Houston, y C. Garcia, Department of Neurology, Tulane University, Nueva Orleans.)

intrínsecos de la mano suele ocurrir cuando la enfermedad está avanzada y, en los casos graves, causa manos en garra debido al desequilibrio entre la fuerza de los músculos flexores y extensores. Otros hallazgos que se asocian con esa enfermedad son reflejos disminuidos o ausentes, ataxia y temblor de la extremidad superior, escoliosis y nervios superficiales con un engrosamiento palpable. A veces, también se ven implicados el nervio frénico y los nervios autonómicos.

En los estudios electrofisiológicos, el signo distintivo de CMT1A es un enlentecimiento uniforme de velocidad de conducción nerviosa en todos los nervios y segmentos nerviosos debido a la desmielinización. Esa reducción de la velocidad de conducción nerviosa ya se encuentra plenamente presente entre los 2 y los 5 años de edad, aunque es posible que los síntomas clínicos no se manifiesten durante muchos años.

Control y tratamiento

Aunque las características clínicas, electrofisiológicas y patológicas sugieren el diagnóstico de CMT1, el diagnóstico definitivo requiere la detección de una mutación. Las neuropatías periféricas inflamatorias resultan a menudo difíciles de distinguir de CMT1 y HNPP, por lo que antes de la existencia de las pruebas moleculares muchos pacientes con neuropatías heredadas fueron tratados con inmunosupresores y padecieron la morbilidad asociada a éstos sin obtener mejoría de su neuropatía.

El tratamiento se centra en los síntomas, dado que en la actualidad no se dispone de una terapia curativa para la CMT1. De acuerdo con la progresión de la enfermedad, el tratamiento acostumbra tener tres etapas: ejercicios de fortalecimiento y estiramiento para mantener la función y la marcha, uso de aparatos ortopédicos y de tablillas especiales, y cirugía ortopédica. Un deterioro más pronunciado puede requerir apoyos ambulatorios, como bastones y caminadores, y en raros casos de pacientes con grave afectación, silla de ruedas. Es necesario advertir a todos los pacientes que no se expongan a medicamentos o sustancias químicas neurotóxicos.

RIESGO DE HERENCIA

Como la duplicación *PMP22* y la mayoría de las mutaciones puntuales *PMP22* son autosómicas dominantes y tienen penetrancia completa, cada hijo de un progenitor afectado tiene un 50% de probabilidad de desarrollar la CMT1A. Sin embargo, la expresión variable de la duplicación y de las mutaciones de *PMP22* hace imposible predecir la gravedad de la enfermedad.

Cuestiones para debatir

1. Es frecuente que las deleciones y las duplicaciones se produzcan por recombinación entre secuencias repetidas en el genoma (v. cap. 6). Cite tres trastornos causados supuestamente por recombinación entre secuencias repetidas. ¿Cuáles de esas deleciones se asocian con una duplicación recíproca? ¿Qué sugiere la identificación de una duplicación recíproca acerca del mecanismo de recombinación? ¿Qué sugiere la ausencia de una duplicación recíproca?
2. En general, las duplicaciones genómica se asocian con una enfermedad menos grave que las deleciones. Sin embargo, la duplicación de un alelo *PMP22* suele ocasionar una enfermedad más grave que la deleción de ese mismo alelo. Examine las posibles razones de ese hecho.
3. Cite otras dos enfermedades causadas por un efecto de dosis génica.

BIBLIOGRAFÍA

GeneTests. Medical genetics information resource [database online]. University of Washington, Seattle, 1993-2006. Updated weekly. *http://www.genetests.org*

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University, and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine. *http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM*

7. Síndrome de CHARGE

(Mutación en *CHD7*)

Autosómica dominante

PRINCIPIOS

- Pleiotropía.
- Haploinsuficiencia.
- Asociación frente a síndrome.

CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS PRINCIPALES

- Coloboma del iris, de la retina, el disco óptico o el nervio óptico.
- Defectos cardíacos.
- Atresia de las coanas.
- Retraso del desarrollo y el crecimiento.
- Anomalías genitales.
- Anomalías auriculares.
- Parálisis facial.
- Paladar hendido.
- Fístula traqueoesofágica.

HISTORIA Y HALLAZGOS FÍSICOS

E.L., un bebé del sexo femenino, nació de una gestación a término de una madre de 34 años, G1P1, tras un embarazo sin complicaciones. Al nacimiento, se comprobó que la oreja derecha de E.L. tenía forma de copa y estaba rotada hacia atrás. Debido a las dificultades de alimentación, se la trasladó a la unidad de cuidados intensivos. Se intentó colocarle una sonda nasogástrica, pero fue inviable en el orificio nasal derecho, a causa de una atresia de coana. El genetista determinó que podría presentar el síndrome CHARGE. La evaluación posterior comprendió una ecocardiografía, que reveló un pequeño defecto del septo atrial, y el examen oftálmico, que reveló un coloboma en el ojo izquierdo. El defecto atrial fue reparado quirúrgicamente sin complicaciones. El bebé no superó las pruebas de cribado auditivo y fue diagnosticada de pérdida sensorioneural ligera a moderada. El estudio mutacional del gen responsable del síndrome CHARGE, *CHD7*, evidenció una mutación 5418>G heterocigota en el exón 26, que da lugar a un codón de terminación prematura (Tyr1806Ter). El análisis de mutaciones en los padres fue normal, lo que indica que ocurrió una mutación *de novo* en E.L. Por tanto, se informó a la familia que el riesgo de recurrencia en futuros embarazos era bajo. Al cumplir 1 año de edad, E.L. presentaba un retraso moderado del desarrollo motor y también presentaba retraso en el habla. Tenía peso y estatura en el percentil 5 y una circunferencia craneal en el percentil 10. Se programaron seguimientos anuales.

BASES

Etiología e incidencia de la enfermedad

El síndrome CHARGE (MIM 214800) es un trastorno autosómico dominante con múltiples malformaciones congénitas causadas, en la mayor parte de los individuos analizados, por mutaciones en el gen *CHD7*. Su prevalencia estimada al nacimiento varía de 1 en 3.000 a 1 en 12.000. Sin embargo, el surgimiento de las pruebas genéticas puede revelar mutaciones *CHD7* en casos atípicos y llevar a la constatación de una incidencia más elevada.

Patogénesis

El gen *CHD7* se sitúa en 8q12 y pertenece a la superfamilia de los genes del cromodominio de la helicasa con enlace del DNA (CHD). Se supone que las proteínas en esta familia afectan a la estructura de la cromatina y la expresión génica durante el desarrollo embrionario temprano. El gen *CHD7* se expresa de manera ubicua en muchos tejidos fetales y adultos, como los ojos, la cóclea, el cerebro, el sistema nervioso central, el estómago, el intestino, el esqueleto, el corazón, los riñones, los pulmones y el hígado. Se han verificado mutaciones heterocigotas sin sentido y de cambio de sentido en el gen *CHD7*, al igual que las deleciones en la región 8q12 que abarca *CHD7*, en pacientes con el síndrome de CHARGE, lo que indica que la insuficiencia haploide del gen causa la enfermedad. Sin embargo, algunos de los pacientes con el síndrome de CHARGE no presentan mutaciones identificables en *CHD7*, lo que sugiere que mutaciones en otros loci pueden en ocasiones originar la enfermedad.

Fenotipo e historia natural

El acrónimo CHARGE (compuesto por las iniciales, en inglés, de las principales características fenotípicas: coloboma, defectos cardíacos, atresia de las coanas, retraso del desarrollo y el crecimiento, anomalías genitales y anomalías auriculares), que abarca las características más frecuentes del trastorno, fue acuñado por los especialistas en dismorfias como un nombre descriptivo para una asociación de anomalías de etiología y patogénesis desconocidas, pero encontradas juntas con una frecuencia mayor de la esperada por azar. Tras del descubrimiento de las mutaciones *CHD7* en el CHARGE, éste ha pasado a considerarse un síndrome dismórfico, con una pauta característica de anomalías relacionadas causalmente (v. cap. 14). Los principales criterios diagnósticos en la actualidad son el coloboma ocular (que afecta el iris, la retina, la coroides o el disco óptico, con o sin microoftalmia), atresia de coana (uni o bilateral; estenosis o atresia), anomalías de los nervios craneanos (con parálisis facial uni o bilateral, sordera sensorioneural o dificultades al tragar) y anomalías características del pabellón auricular (orejas caídas o en forma de copa, malformaciones de los huesecillos del oído medio, sordera mixta y defectos cocleares). Otras anomalías se encuentran con menos frecuencia, como el labio o el paladar hendidos, cardiopatías congénitas, retraso en el crecimiento y fístula traqueoesofágica o atresia esofágica. Se hace el diagnóstico de síndrome CHARGE cuando se verifican tres o cuatro de los criterios principales o dos de los principales y tres de los secundarios (fig. C-7).

La mortalidad perinatal o en los primeros seis meses de vida afecta a la mitad de los pacientes y tiene una correlación elevada con las anomalías congénitas más graves, como la atresia de coanas posterior y bilateral y las cardiopatías congénitas. El reflujo gastroesofágico constituye una causa importante de morbilidad y mortalidad. También son comunes los problemas de alimentación, siendo que hasta el 50% de los pacientes adolescentes y adultos necesitan la colocación de una sonda por gastrostomía. Los trastornos de conducta (como la hiperactividad, las alteraciones del sueño y el comportamiento obsesivo-compulsivo) son frecuentes. A medida que los análisis mutacional del gen *CHD7* detecten más individuos con CHARGE, es posible que se definan mejor las características del trastorno y que su espectro fenotípico se amplíe.



Figura C-7 ■ Anomalías de ojos y orejas en pacientes con el síndrome CHARGE. (De Jones, K: Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation, 6.ª ed, Filadelfia, Elsevier, 2005.)

Control y tratamiento

Ante la sospecha del síndrome CHARGE, se requiere una evaluación exhaustiva debido a la posibilidad de atresia o estenosis de coana (unilateral), cardiopatía congénita, anomalías del sistema nervioso central, anomalías renales, pérdida auditiva y dificultades de la alimentación. La conducta consiste en la corrección quirúrgica de las malformaciones y en los cuidados de apoyo. Es importante la evaluación del desarrollo en el seguimiento de esos pacientes. Al estar disponibles las pruebas para las mutaciones *CHD7*, es posible realizar el diagnóstico molecular en el 50% de los pacientes.

RIESGO DE HERENCIA

Casi la totalidad de los casos del síndrome de CHARGE se deben a mutaciones dominantes nuevas, con un bajo riesgo de recurrencia en los progenitores. Se ha informado un caso de gemelos monocigóticos con ese síndrome, así como una familia con dos hermanos afectados (varón y mujer). Este último caso sugiere que puede existir mosaicismo germinal en ese trastorno. Cuando se encuentra una mutación en *CHD7* en un individuo afectado y los dos progenitores son negativos para la mutación, el riesgo de recurrencia para los futuros hijos sería inferior al 5%. Un individuo afectado tiene un riesgo del 50% para sus hijos.

Cuestiones para debatir

1. Explique la diferencia entre una asociación y un síndrome. Dé un ejemplo de una asociación frecuente.
2. ¿Mediante qué mecanismos la haploinsuficiencia para una proteína de cromodominio puede causar los efectos pleiotrópicos del síndrome de CHARGE?
3. ¿Por qué diría usted a los padres de un hijo con una mutación *de novo* demostrada en el gen *CHD7* que tienen un riesgo de recurrencia del 5%? ¿Ese riesgo cambiaría si el nuevo hijo de esa pareja estuviera afectado?

BIBLIOGRAFÍA

Blake KD, Davenport SL, Hall BD, et al: CHARGE association: an update and review for the primary pediatrician. Clin Pediatr (Phila) 37:159-173, 1998.

Lalani SR, Safiullah AM, Fernbach SD, et al: Spectrum of CHD7 mutations in 110 individuals with CHARGE syndrome and genotype-phenotype correlation. Am J Hum Genet 78:303-314, 2006.

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University, and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine. *http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM*

8. Leucemia mieloide crónica

(Oncogén *BCR-ABL*)

Mutación somática

PRINCIPIOS

- Anomalía cromosómica.
- Activación de oncogén.
- Proteína de fusión.
- Hipótesis de múltiples mutaciones.
- Terapia centrada en un oncogén.

CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS PRINCIPALES

- Edad de inicio: adulto de mediana edad o mayor.
- Leucocitosis.
- Esplenomegalia.
- Cansancio y debilidad.

HISTORIA Y HALLAZGOS FÍSICOS

E.S., una mujer de 45 años, acude a su médico de familia para hacerse una revisión anual. Ha estado bien de salud y no tiene quejas específicas. Al examen físico, presenta la punta esplénica palpable, sin otros hallazgos anormales. El análisis de sangre muestra, inesperadamente, leucocitosis de 31 x 10^9/l y un aumento de plaquetas de 650 x 10^9/l . El frotis periférico evidencia basofilia y granulocitos inmaduros. El médico la remite al departamento de oncología para evaluación. Se encuentra hipercelularidad en la médula ósea, con aumento del número de células mieloides y megacariocíticas, así como la razón de células mieloides frente a las eritroides incrementada. El análisis citogenético de la médula identifica varias células mieloides con un cromosoma Philadelphia, der(22)t(9;22)(q34;q11.2). El oncólogo le informa de que tiene leucemia mieloide crónica, que, aunque en estos momentos es indolente, presenta un riesgo sustancial de transformarse en una leucemia grave con riesgo vital dentro de pocos años. Le informa asimismo de que, si bien la única terapia potencialmente curativa disponible en la actualidad es un trasplante alogénico de médula ósea, existe una terapia de reciente desarrollo que tiene como blanco la función del oncogén de la leucemia mieloide crónica y que es capaz de inducir o mantener remisiones duraderas.

BASES

Etiología e incidencia de la enfermedad

La leucemia mieloide crónica (LMC, MIM 608232) es una expansión clonal de células madre hematopoiéticas transformadas, que incrementa las células mieloides circulantes. La transformación de las células madre ocurre por la expresión del oncogén *BCR-ABL*. La LMC responde por el 15% de las leucemias en adultos y tiene una incidencia entre 1 y 2 por 100.000. La incidencia ajustada por edad es más alta en los varones que en las mujeres (1,3 a1,7 frente a 1,0) (v. cap. 16).

Patogénesis

Aproximadamente el 95% de los pacientes con LMC tiene un cromosoma Philadelphia, mientras que los demás presentan translocaciones complejas o variantes (v. cap. 16). El protooncogén Abelson *(ABL)*, que codifica una tirosincinasa no receptora, se sitúa en 9q34 y el gen de la región que agrupa puntos de ruptura *(BCR)*, que codifica una fosfoproteína, está en 22q11. Durante la formación del cromosoma Philadelphia, el gen *ABL* se rompe por el intrón 1 y el gen *BCR* en una de las tres regiones de acumulación de puntos de ruptura. Los fragmentos de los genes *BCR* y *ABL* se unen cabeza con cola en el cromosoma derivativo 22 (fig. C-8). El gen proveniente de la fusión, *BCR-ABL*, en el cromosoma derivativo 22 origina una proteína de fusión que varía de tamaño según la extensión del péptido Bcr unido al extremo amino.

Hasta ahora, la función normal de Abl y de Bcr no se conoce totalmente. Abl se ha conservado bastante bien hasta el final de la evolución de los metazoos. Se encuentra en el núcleo y en el citoplasma, al igual que como un producto miristilado asociado a la membrana citoplásmica interna. La abundancia relativa de Abl en esos compartimientos varía entre tipos celulares y en respuesta a los estímulos. Abl participa en el ciclo celular, en la respuesta al estrés, en la señalización de la integrina y en el desarrollo neural. Los dominios funcionales de Bcr comprenden una forma espiral para la polimerización de otras proteínas, un dominio de la serina-treonincinasa, un dominio de intercambio GDP-GTP implicado en la regulación de los miembros de la familia Ras y un dominio de activación de la guanosina trifosfatasa para regular las GTPasas Rac y Rho.

La expresión de Abl no produce modificaciones celulares, mientras que la expresión de la proteína de fusión Bcr-Abl sí lo hace. Los ratones transgénicos que expresan Bcr-Abl desarrollan leucemia aguda al nacer, y la infección de ratones normales con un retrovirus que expresa Bcr-Abl causa varios tipos de leucemias agudas y crónicas, según su sustrato genético. A diferencia de la Abl, la Bcr-Abl tiene actividad constitutiva de tirosincinasa y está confinada al citoplasma, donde enlaza con avidez microfilamentos de actina. La Bcr-Abl fosforila varios sustratos citoplásmicos, y activa por lo tanto cascadas de señalización que controlan el crecimiento y la diferenciación, así como, posiblemente, la adherencia de las células hematopoyéticas. La activación no regulada de esas vías de señalización da lugar a la proliferación descontrolada de las células troncales hematopoyéticas, la liberación de células inmaduras de la médula ósea y, al final, la leucemia mieloide crónica.

A medida que progresa, la LMC se vuelve cada vez más agresiva. A lo largo de su evolución, las células tumorales del 50 al 80% de los pacientes sufren modificaciones cromosómicas adicionales (trisomía 8, i(17q) y trisomía 19), otro cromosoma Philadelphia, o ambas cosas. Además de los cambios citogenéticos, a medida que la enfermedad avanza también surgen con frecuencia mutaciones en los genes supresores de tumores y en protooncogenes.

Fenotipo e historia natural

La leucemia mieloide crónica es una enfermedad con dos o tres fases. La etapa inicial o crónica se caracteriza por un inicio insidioso, con el desarrollo de cansancio, debilidad, pérdida de peso y un aumento del bazo mínimo a moderado. Con el tiempo, la LMC suele evolucionar a una fase acelerada y posteriormente a una crisis blástica, aunque algunos pacientes pasan directamente de la fase crónica a la crisis blástica. La progresión de la LMC comprende el desarrollo de anormalidades cromosómicas adicionales en las células tumorales, leucocitosis progresiva, anemia, trombocitosis o trombocitopenia, esplenomegalia creciente, fiebre y lesiones óseas. La crisis blástica es una leucemia aguda en la que los blastos pueden ser mieloides, linfoides, eritroides o

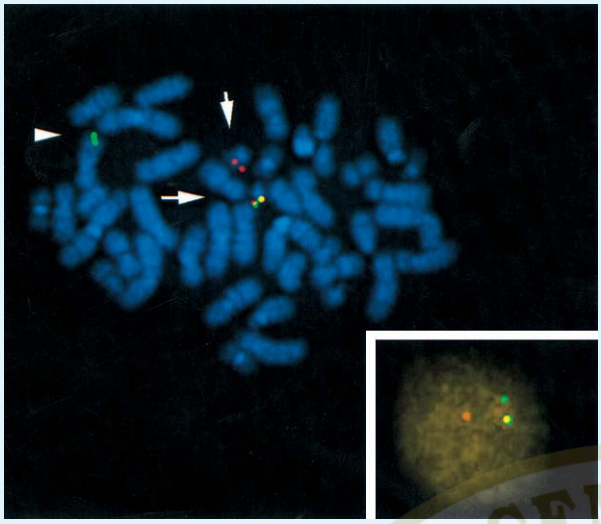


Figura C-8 ■ Hibridación *in situ* con fluorescencia de una sonda específica de locus en células en metafase e interfase *(recuadro inferior derecho)* para detectar la t(9;22)(q34;q11.2) en la leucemia mieloide crónica. El DNA se tiñe con DAPI. La sonda es una mezcla de sondas de DNA para el gen *BCR* (rojo) en 22q11.2 y para el gen *ABL* (verde) en 9q34. En las células normales, la señal verde se observa en los dos cromosomas 9 homólogos, y la roja en los dos cromosomas 22 homólogos. En las células con el t(9; 22) se observa una señal verde en el cromosoma 9 normal *(cabeza de la flecha)*, una señal amarilla roja en el cromosoma 22 normal *(flecha corta)* y una señal amarilla de fusión (*flecha larga*) que resulta de la presencia de las señales verde y roja juntas en el cromosoma Philadelphia, debido a la translocación de ABL al cromosoma derivado 22. (Cortesía de M.M. LeBeau y H.T. Abelson, University of Chicago.)

indiferenciados. La fase acelerada es una fase intermedia entre la crónica y la crisis blástica.

Aproximadamente el 85% de los pacientes son diagnosticados en la fase crónica. La edad media del diagnóstico oscila entre los 45 y los 65 años, según el estudio, aunque puede producirse a cualquier edad. En ausencia de tratamiento, la tasa de progresión de la fase crónica a la crisis blástica es de aproximadamente entre el 5 y 10% durante los dos primeros años, y a partir de ahí del 20% anual. Como la crisis blástica es rápidamente fatal, los fallecimientos se correlacionan con la evolución a esa crisis.

Control y tratamiento

El descubrimiento de la base molecular de la leucemia mieloide crónica ha llevado al desarrollo de un inhibidor específico de la tirosinquinasa Bcr-Abl, el imatinib mesilato (Gleevec). En la actualidad, este fármaco constituye la primera línea de tratamiento de la LMC. Más del 85% de los pacientes muestran una clara respuesta citogenética tras la terapia con imatinib, con la desaparición de t(9;22) en las células obtenidas por aspiración de la médula ósea. La respuesta citogenética se corresponde con una gran reducción en la carga de la enfermedad hasta niveles inferiores a 10^9 o 10^{10} células leucémicas. Sin embargo, algunos pacientes (<5%) no muestran evidencia del gen de fusión *BCR-ABL* en el análisis de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), lo que indica que, incluso estando en remisión, la mayoría de los pacientes tiene una carga leucémica residual de al menos 10^6 a 10^7 células. Más del 95% de los pacientes con remisión completa hematológica y citogenética permanecieron bajo control por más de 3,5 años. Los pacientes en crisis blástica también responden con un aumento del 32% de la supervivencia a 12 años, pero las recaídas son comunes. Es frecuente que estos últimos pacientes tengan resistencia al imatinib (60 al 90%), asociada a mutaciones puntuales que hacen que la Abl cinasa sea resistente al fármaco o, más raramente, a amplificaciones del gen *BCR-ABL*.

Aunque el trasplante alogénico de médula ósea es la única terapia curativa conocida, el éxito del imatinib mesilato lo ha limitado a los pacientes con la tasa más elevada de éxito (pacientes menores de 40 años con un hermano HLA compatible como donante, en los que el trasplante tiene un 80% de éxito) y a los que están en crisis blástica. El éxito del trasplante depende de la etapa de la LMC, de la edad y el estado de salud del paciente, del donante de médula ósea (familiar frente a no familiar), el régimen de preparación al trasplante, el desarrollo de la enfermedad de injerto contra huésped, y del tratamiento postrasplante. Gran parte del éxito a largo plazo del trasplante de médula depende del efecto del injerto frente a la leucemia, es decir, de una respuesta injerto contra huésped dirigida contra las células leucémicas. Después del trasplante, se hace un seguimiento frecuente de los pacientes para detectar recaídas, mediante la PCR para la detección de trascritos *BCR-ABL*, y se los trata cuando necesario. Si el trasplante alógeno de médula ósea falla, a menudo los pacientes responden a la infusión de células T derivadas de la médula del donante, lo que corresponde a un mecanismo de acción de injerto contra huésped del trasplante para la LMC.

Los pacientes en crisis blástica suelen ser tratados con imatinib mesilato, agentes citotóxicos y, cuando es posible, trasplante alógeno de médula ósea. Por desgracia, sólo un 30% de los pacientes tiene un donante de médula HLA compatible, familiar o no. El resultado de esas terapias para la crisis blástica es pobre.

RIESGO DE HERENCIA

Dado que la leucemia mieloide crónica se produce por una mutación somática que no está presente en las células germinales, el riesgo de que el paciente transmita la enfermedad a sus hijos es nulo.

Cuestiones para debatir

1. ¿Qué es la hipótesis de múltiples mutaciones? ¿Cómo se aplica a la neoplasia?
2. Exponga otros dos mecanismos de activación de protooncogenes en el cáncer humano.
3. Las neoplasias ilustran de manera gráfica los efectos de la acumulación de mutaciones somáticas. Sin embargo, otras enfermedades menos graves surgen, al menos en parte, debido a esa acumulación. Describa el efecto de las mutaciones somáticas sobre el envejecimiento.
4. Muchos reordenamientos citogenéticos y mutaciones somáticas no se detectan nunca porque las células que los contienen no poseen una ventaja selectiva. ¿Qué ventaja confiere el cromosoma Philadelphia?
5. Cite otros cánceres causados por genes de fusión que producen la activación de oncogenes. ¿Cuáles han sido localizados?

BIBLIOGRAFÍA

Cohen MH, Johnson JR, Pazdur R: U.S. Food and Drug Administration Drug Approval Summary: conversion of imatinib mesylate (STI571; Gleevec) tablets from accelerated approval to full approval. Clin Cancer Res 11:12-19, 2005.

GeneTests. Medical genetics information resource [database online]. University of Washington, Seattle, 1993-2006. Updated weekly. *http://www.genetests.org*

Goldman JM, Melo JV: Chronic myeloid leukemia—advances in biology and new approaches to treatment. N Engl J Med 349:1451-1464, 2003.

Krause DS, Van Etten RA: Tyrosine kinases as targets for cancer therapy. N Engl J Med 353:172-187, 2005.

O'Hare, Cobrin AS, Druker BJ: Targeted CML therapy: controlling drug resistance, seeking cure. Curr Opin Genet Dev 16:92-99, 2006.

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University, and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine. *http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM*

9. Enfermedad de Crohn

(Aumento de riesgo por mutaciones en *NOD2*)

Herencia multifactorial

PRINCIPIOS

- Herencia multifactorial.
- Enfermedad autoinmune.
- Preferencia étnica.

CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS PRINCIPALES

- Dolor abdominal, cólicos y diarrea episódicos.
- Hematoquecia (sangre en heces) ocasional.
- Puede afectar a cualquier segmento del tracto intestinal.
- Úlceras transmurales y granulomas del tracto gastrointestinal.
- Fístulas.
- Afectación parcheada del íleo terminal y del colon ascendente en general.
- Manifestaciones extraintestinales, como inflamación de articulaciones, ojos y piel.

HISTORIA Y HALLAZGOS FÍSICOS

P.L. es un varón de 14 años al que su madre lleva a urgencias por fuerte dolor en el cuadrante inferior derecho y náuseas, sin vómitos ni fiebre. La historia revela diarrea intermitente, sin sangre, durante un año, estreñimiento no significativo, dolor posprandial de una hora de duración en el cuadrante abdominal inferior aliviada por la defecación y dolor abdominal nocturno que le despierta. El desarrollo del paciente ha sido normal, a excepción de que su crecimiento descendió del percentil 50-70 al 25 en los dos últimos años. La historia familiar es significativa: un primo paterno en primer grado también padece enfermedad de Crohn. El examen físico revela signos peritoneales, sonidos intestinales hiperactivos y dolor difuso a la palpación en la región abdominal inferior, sin masas palpables ni organomegalia. La prueba del guayacol en heces es positiva. El análisis de sangre revela una ligera leucocitosis y una leve anemia microcítica hipocrómica. El análisis de orina y la radiografía abdominal son normales. Una tomografía evidencia inflamación mucosa desde el íleo distal hasta el colon ascendente. Se realizan una endoscopia superior y una colonoscopia con biopsia, que muestran ulceración transmural del íleo distal con ulceración, de moderada a grave, de la unión ileocecal, lo cual concuerda con la enfermedad de Crohn.

El análisis genético posterior identifica una mutación Gly908Arg en un alelo del gen *NOD2 (CARD15)*.

BASES

Etiología e incidencia de la enfermedad

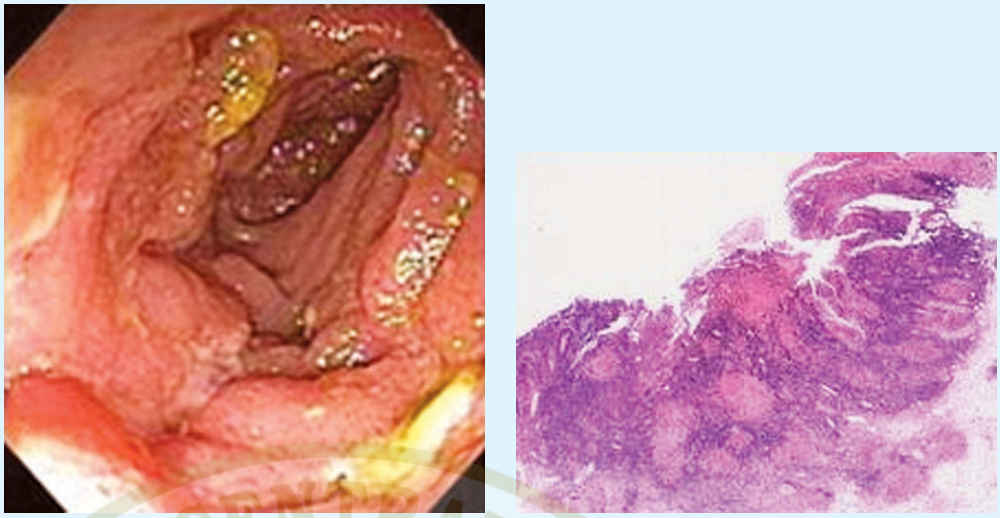
Se trata de una enfermedad inflamatoria crónica del tracto gastrointestinal que afecta sobre todo a adolescentes y adultos jóvenes. Ese trastorno se divide en dos categorías: enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa, que se presentan aproximadamente con la misma frecuencia en la población general. La enfermedad inflamatoria intestinal afecta a 1 de 500 a 1.000 individuos, con una prevalencia de dos a cuatro veces mayor en individuos de procedencia judía asquenazí que en la población blanca no judía. Los dos trastornos muestran una notable agregación familiar y tasas de concordancia aumentada en gemelos monocigóticos, pero no siguen una pauta de herencia mendeliana y, por tanto, son clasificados como multifactoriales. Se ha verificado que tres variantes comunes del gen *NOD2* (también conocido como *CARD15*) incrementan significativamente y de forma acumulativa el riesgo de desarrollar enfermedad de Crohn (pero no la colitis ulcerativa). Los heterocigotos presentan un aumento de riesgo de 1,5-4 veces, mientras que los homocigotos o los heterocigotos compuestos tienen un aumento de riesgo de 15-40 veces. El riesgo absoluto entre homocigotos o heterocigotos compuestos se acerca, por tanto, al 1- 2%.

Patogénesis

Debido a la inflamación del tracto intestinal, se pensaba hace mucho que la enfermedad intestinal inflamatoria era un trastorno autoinmune. Los estudios de asociación en blancos han revelado tres polimorfismos de nucleótido único con una fuerte evidencia de desequilibrio de ligamento con la enfermedad. Se verificó que los tres están en los exones codificantes del gen *NOD2*, y causan sustituciones de aminoácidos (Gly908Arg y Arg702Trp) o terminación prematura de la proteína (3020insC). Los estudios adicionales de varias cohortes independientes de pacientes con la enfermedad de Crohn han confirmado que esas tres variantes presentan una fuerte asociación con esta enfermedad.

La proteína NOD2 se enlaza a la pared de bacterias gramnegativas y participa en la respuesta inflamatoria a las bacterias, activando el factor de transcripción NF-κB, lo que sugiere que las variantes de este gen alteran la capacidad de los monocitos de la pared intestinal para responder a las bacterias residentes, y de ese modo predisponen a una respuesta inflamatoria anormal. Por tanto, es probable que las variantes *NOD2* sean los alelos realmente responsables por la susceptibilidad aumentada a la enfermedad de Crohn en el locus IBD1.

Resulta claro que las variantes *NOD2* no son ni necesarias ni suficientes para causar la enfermedad de Crohn. No son necesarias porque, si bien la mitad de todos los pacientes blancos con ese trastorno tienen una o dos copias de alguna variante del *NOD2*, la otra mitad no. Se estima que las variantes *NOD2* responden, como mucho, por el 20% de la contribución genética a la enfermedad inflamatoria intestinal en la población blanca. Asimismo, las variantes concretas que se asocian con riesgo de esa enfermedad en Europa no se encuentran en las poblaciones africanas ni asiáticas, y en esas poblaciones no hay asociación con *NOD2*. Las variantes tampoco son suficientes para ocasionar la enfermedad. Las variantes *NOD2* son comunes en Europa, pues el 20% de la población es heterocigota para esos alelos, pese a lo que no muestran signos de enfermedad inflamatoria intestinal. Incluso en los genotipos con riesgo más elevado, los homocigotos y los heterocigotos compuestos de variantes *NOD2*, la penetrancia es inferior al 10%. La baja penetrancia apunta con fuerza a otros factores genéticos o ambientales que actúan sobre la susceptibilidad genotípica en el locus *NOD2*. La conexión evidente entre una enfermedad intestinal inflamatoria y las variantes de proteínas estructurales en la proteína NOD2, un modulador de la respuesta inflamatoria antibacteriana innata, es un fuerte indicio de que el microambiente intestinal puede ser un factor ambiental importante que contribuye a la patogénesis.



A B

Figura C-9 ■ **A:** Visión endoscópica de una ileítis en un paciente con enfermedad de Crohn. **B:** Múltiples granulomas en la pared del intestino delgado en un paciente con la enfermedad de Crohn. (Cortesía de Harris Yfantis y Raymond Cross, University of Maryland y Veterans Administration Medical Center, Baltimore.)

Fenotipo e historia natural

La enfermedad de Crohn, que se presenta en la adolescencia o en la primera juventud, afecta con mayor frecuencia a segmentos del tracto gastrointestinal como la porción terminal del intestino delgado (íleo) y porciones del colon ascendente. Sin embargo, puede presentarse en cualquier parte del tracto digestivo, con inflamación granulomatosa (fig. C-9) que penetra en la pared del intestino y produce estrechamiento y tejido cicatricial. El inicio suele ser insidioso, con una historia de dolor abdominal nocturno, diarrea y pérdida de peso gradual.

Puede ocurrir la formación de fístulas y abscesos intra-abdominales, que pueden poner en riesgo la vida. Las hospitalizaciones son frecuentes y es posible que se requiera cirugía debido a los abscesos de la enfermedad de Crohn. Los síntomas fuera del tracto gastrointestinal pueden comprender artritis de la columna y las articulaciones, inflamación ocular (uveítis), afectación de la piel (eritema nodoso y pioderma gangrenoso), colangitis esclerosante primaria e hipercoagulabilidad. También se verifica un incremento del riesgo de adenocarcinoma intestinal en la colitis ulcerativa de larga duración, aunque no tanto como en la colitis ulcerativa, que es otro tipo de enfermedad inflamatoria intestinal.

Control y tratamiento

No existe cura para la enfermedad inflamatoria intestinal en la actualidad. El objetivo del tratamiento consiste en inducir las remisiones, mantenerlas, minimizar los efectos colaterales del tratamiento y mejorar la calidad de vida. Se utilizan cinco categorías principales de medicamentos, solos o en combinación, para tratar los brotes de la enfermedad de Crohn: antiinflamatorios, corticosteroides, antibióticos, moduladores autoinmunes y moduladores mixtos inmunoinflamatorios. Todos los fármacos antiinflamatorios son derivados de la mesalamina, y su elección se basa en el perfil de los efectos colaterales y en la localización de la enfermedad en el intestino. Durante la fase aguda de la enfermedad, los corticoides son el pilar terapéutico. Se utilizan esas medicaciones, asociadas a modificaciones de la dieta, para disminuir la gravedad de la enfermedad y prevenir los brotes agudos. Como se digiere mal la fibra, los pacientes con la enfermedad de Crohn deben reducir su ingesta. A consecuencia de la inflamación crónica y la formación de tejido cicatricial, la malnutrición es frecuente. Los suplementos de folatos, hierro, calcio y vitamina B_{12} suelen ser necesarios. A menudo también se requiere cirugía para remover intestino enfermo, drenar abscesos y cerrar tractos fistulosos.

RIESGO DE HERENCIA

El riesgo empírico de desarrollar la enfermedad inflamatoria intestinal es de aproximadamente del 1 al 8% en un hermano de un paciente con el trastorno, que cae al 0,1 a 0,2% en los familiares de segundo grado, hallazgos éstos no compatibles con la pauta de herencia clásica autosómica dominante o recesiva. Sin embargo, esa recurrencia en hermanos sigue siendo elevada, en comparación con el riesgo en la población general (la razón de riesgo relativo, λ_s, para los hermanos, está entre 10 y 30) (v. cap. 8). En un gran estudio de gemelos, los gemelos monocigóticos mostraron una tasa de concordancia para la enfermedad de Crohn del 44%, mientras que los gemelos dicigóticos esa tasa fue sólo del 4%. La concordancia para la colitis ulcerativa fue de sólo el 6% en los gemelos monocigotos, pero todavía así mucho más elevada que la de los gemelos dicigóticos, en los que no se observó concordancia. Por tanto, todos los datos genéticos epidemiológicos respaldan con fuerza la clasificación de la enfermedad inflamatoria intestinal como un trastorno que posee un importante componente genético, pero que es de herencia compleja.

Cuestiones para debatir

1. Discuta sobre los posibles factores ambientales que desempeñan un papel en la enfermedad de Crohn.
2. ¿Cómo podrían interactuar las variaciones en la inmunidad innata con esos factores ambientales?
3. ¿Cómo debería aconsejarse a un familiar de un paciente con enfermedad de Crohn, que tiene una de las variantes de *NOD2*? ¿Debería hacerse las pruebas? ¿Por qué?

BIBLIOGRAFÍA

Sands BE: Inflammatory bowel disease: past, present, and future. J Gastroenterol 42:16-25, 2007.

10. Fibrosis quística

(Mutación en *CFTR*)

Autosómica recesiva

PRINCIPIOS

- Variación étnica de la frecuencia de la mutación.
- Expresividad variable.
- Expresión de las mutaciones específica de un tejido.
- Modificadores genéticos.
- Modificadores ambientales.

CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS PRINCIPALES

- Edad de inicio: desde la neonatal hasta la edad adulta.
- Enfermedad pulmonar progresiva.
- Insuficiencia pancreática exógena.
- Azoospermia obstructiva.
- Concentración elevada de cloro en el sudor.
- Retraso en el crecimiento.
- Íleo meconial.

HISTORIA Y HALLAZGOS FÍSICOS

J.B., un niño de 2 años, es remitido a la clínica pediátrica para evaluar un retraso en el crecimiento. De bebé, J.B. ha tenido diarrea y cólicos que se solucionaron cuando se le cambió la alimentación. A medida que empezó a ingerir comida sólida, desarrolló heces malolientes que contenían partículas de comida sin digerir. Durante su segundo año de vida, J.B. ha crecido poco, ha desarrollado tos crónica y tiene infecciones frecuentes del tracto respiratorio superior. Ningún otro miembro de la familia presenta retraso en el crecimiento, trastornos alimentarios ni enfermedad pulmonar. Al examen físico, el peso y la estatura están por debajo del percentil 3 y la circunferencia craneal está en el percentil 10. Presenta una importante erupción por los pañales, roncus difusos y dedos ligeramente «en baqueta». El resto del examen es normal. Tras considerar algunas causas posibles de la enfermedad de J.B., el pediatra solicita varias pruebas, como la de la concentración de cloro en el sudor por iontoforesis con pilocarpina. Ésta fue de 75 mmol/l (valor normal: <40 mmol/l; valor indeterminado: 40-60 mmol/l), un valor consistente con fibrosis quística. En función de este análisis y del curso clínico del paciente, el pediatra le diagnostica una fibrosis quística. J.B. y sus padres son remitidos a una clínica de fibrosis quística para completar el consejo, realizar pruebas de mutaciones y tratamiento.

BASES

Etiología e incidencia de la enfermedad

La fibrosis quística (FQ, MIM 219700) es un trastorno autosómico recesivo del transporte iónico epitelial causado por mutaciones en el gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (*CFTR*). Aunque la fibrosis quística está presente en todas las razas, es sobre todo una enfermedad de los europeos del norte. La incidencia en nacidos vivos varía de 1 en 313 huteritas del sur de Alberta, Canadá, hasta 1 en 90.000 en la población asiática de Hawai. En el conjunto de los norteamericanos blancos, la incidencia es de 1 en 3.200.

Patogénesis

El CFTR es un canal de cloro regulado por el cAMP, que regula otros canales iónicos. La CFTR mantiene la hidratación de las secreciones en los conductos y las vías aéreas mediante el transporte de cloro y la inhibición de la captación de sodio (v. cap. 12). La disfunción del CRFT puede afectar a muchos órganos, sobre todo a los que secretan moco, como las vías respiratorias superiores e inferiores, el páncreas, el sistema biliar, los genitales masculinos, el intestino y las glándulas sudoríparas.

Las secreciones pulmonares de los pacientes con fibrosis quística, deshidratadas y viscosas, interfieren con la limpieza mucociliar, inhiben la función de los péptidos antimicrobianos naturales, proporcionan un medio favorable al crecimiento de los organismos patógenos y obstruyen el flujo aéreo. Durante los primeros meses de vida, esas secreciones y las bacterias que las colonizan inician una reacción inflamatoria. La liberación de citocinas inflamatorias, enzimas antibacterianas del huésped y enzimas bacterianas dañan los bronquiolos. La repetición de ciclos de infección, inflamación y destrucción tisular reduce la cantidad de tejido pulmonar y, finalmente, produce insuficiencia respiratoria (fig. C-10).

La pérdida del transporte de cloro por el CFTR hacia el interior del ducto pancreático altera la hidratación de las secreciones y conduce a la retención de enzimas exocrinas en el páncreas. El daño producido por esas enzimas retenidas termina por producir fibrosis pancreática.

El CFRT también regula la captación de sodio y cloro del sudor a medida que éste avanza por el ducto sudoríparo. En ausencia de un CFTR funcional, el sudor presenta un aumento de su contenido de cloro sódico, que subyace al histórico «síndrome del bebé salado» y a la prueba diagnóstica del cloro en el sudor.

Fenotipo e historia natural

La fibrosis quística suele manifestarse en la infancia temprana, aunque aproximadamente el 4% de los pacientes sólo son diagnosticados en la edad adulta. Entre el 15 y el 20% de los pacientes presentan íleo meconial al nacimiento, y los demás presentan algo más tarde trastornos respiratorios crónicos (rinitis, sinusitis y enfermedad pulmonar obstructiva), retraso en el crecimiento o ambas cosas. El retraso en el crecimiento se produce por una combinación de un gasto calórico aumentado debido a las infecciones pulmonares crónicas y la malnutrición debida a una insuficiencia pancreática exocrina. Entre el 5 y el 15% de los pacientes no desarrollan insuficiencia pancreática. Más del 95% de los pacientes varones tienen azoospermia debido a la ausencia congénita bilateral de los vasos deferentes. La progresión de la enfermedad pulmonar es el principal determinante de morbilidad y mortalidad. La mayoría de los pacientes muere por insuficiencia respiratoria e insuficiencia ventricular derecha, secundarias a la destrucción del parénquima pulmonar y a la elevada resistencia vascular pulmonar *(cor pulmonale)*. En la actualidad, la supervivencia media en Estados Unidos es de 33 años.

Además de asociarse con la fibrosis quística, las mutaciones en *CFTR* se asocian con una gama de enfermedades, como la azoospermia obstructiva, la pancreatitis idiopática, las bronquiectasias diseminadas, la aspergilosis broncopulmonar alérgica, la enfermedad sinopulmonar atípica y el asma. Algunos de estos trastornos se asocian a mutaciones en un único alelo *CFTR*. Otras, como la fibrosis quística, sólo se observan cuando las mutaciones están presentes en los dos alelos *CFTR*. En algunas se ha comprobado un papel causal directo de los alelos *CFTR* mutantes, aunque no en todas ellas.

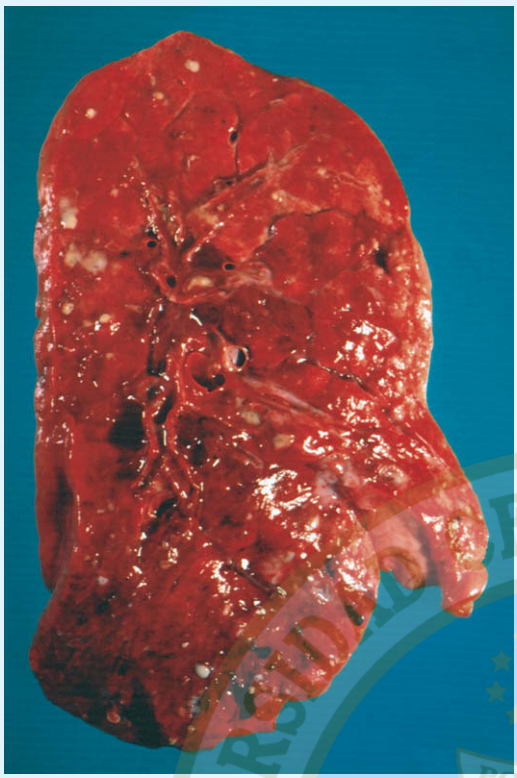


Figura C-10 ■ Sección transversal media del pulmón de un paciente con fibrosis quística. Observe los tapones mucosos y la secreción purulenta en el interior de las vías aéreas. (Cortesía de J. Rutledge, University of Washington y Children's Hospital and Medical Center, Seattle.)

Sólo se verifica correlación entre determinados alelos *CFTR* mutantes y la severidad de la enfermedad para la insuficiencia pancreática. Las mutaciones secundarias y los polimorfismos en un alelo *CFTR* pueden alterar la eficacia del ensamblaje o de la maduración de la proteína, y extender de ese modo el espectro de las enfermedades asociadas a algunas enfermedades. Además, algunas mutaciones ocasionan que la enfermedad se manifieste sólo en ciertos tejidos. Por ejemplo, determinadas mutaciones que afectan a la eficacia del ensamblaje ejercen un mayor efecto sobre los derivados de los conductos de Wolff que sobre otros tejidos, debido a una necesidad específica de ese tejido de una transcripción con la extensión completa y de proteína. Los factores ambientales, como la exposición al humo del tabaco, empeoran de forma notable la gravedad de la enfermedad pulmonar en los pacientes con fibrosis quística.

Control y tratamiento

Más de 1.000 mutaciones diferentes y variantes han sido descritas en el gen *CFTR*, por lo que el diagnóstico de fibrosis quística en Estados Unidos suele basarse en criterios clínicos y en la concentración de cloro en el sudor. Esta concentración es normal entre el 1 y el 2% de los pacientes con fibrosis quística. Sin embargo, en estos pacientes la diferencia de potencial transepitelial nasal es anormal y suele ser diagnóstica de fibrosis quística.

En la actualidad no existe un tratamiento curativo para la fibrosis quística, aunque los avances en el tratamiento sintomático han incrementado la longevidad media desde la lactancia hasta los 30 a 40 años. Los objetivos de la terapia médica en la fibrosis quística son la eliminación de las secreciones pulmonares, el control de las infecciones pulmonares, la sustitución de las enzimas pancreáticas, una nutrición adecuada y la prevención de la obstrucción intestinal. Aunque la terapia clínica ralentiza la progresión de la enfermedad pulmonar, el único tratamiento efectivo de la insuficiencia respiratoria en la fibrosis quística es el trasplante pulmonar. La aportación de enzimas pancreáticas y la administración de vitaminas liposolubles tratan la malabsorción de manera eficaz. Sin embargo, debido al aumento de las necesidades calóricas y a la anorexia, muchos pacientes necesitan también suplementación calórica. La mayoría requiere, asimismo, consejo y apoyo para hacerle frente a los efectos psicológicos de padecer una enfermedad crónica fatal.

En 2004, el American College of Medical Genetics, los U.S. Centers for Disease Control and Prevention y la Cystic Fibrosis Foundation recomendaron el cribado de los neonatos para fibrosis quística, debido a que la detección en el período neonatal previene la malnutrición que se verifica en los pacientes con insuficiencia pancreática no diagnosticados. Los efectos sobre la supervivencia y la progresión de la enfermedad pulmonar no están claros.

RIESGO DE HERENCIA

El riesgo empírico de que una pareja tenga un hijo afectado de fibrosis quística varía acentuadamente según el grupo étnico al que pertenezcan. Para los norteamericanos sin historia familiar de fibrosis quística y procedentes del norte de Europa, el riesgo empírico de cada uno de ellos de ser portador es de aproximadamente 1:29, y la pareja tendrá un riesgo de tener un hijo afectado de 1:3.200. Para las parejas que ya tienen un hijo afectado por esa enfermedad, el riesgo de que otros hijos padezcan fibrosis quística es de 1:4. En 1997 una resolución consensuada del National Institute of Health recomendó que se ofreciera las pruebas para determinar si eran portadores de fibrosis quística a todas las mujeres embarazadas y a las parejas con intención de tener un hijo en el país. El American College of Obstetrics and Gynecology ha adoptado esa recomendación. En 2004, el 25% de las mujeres embarazadas en Estados Unidos se sometieron a las pruebas de portador de fibrosis quística.

El diagnóstico prenatal se basa en la identificación de las mutaciones en *CFTR* en el DNA de tejido fetal, como las vellosidades coriónicas y los amniocitos. La identificación efectiva de los fetos afectados suele requerir que ya se hayan identificado las mutaciones responsables de la fibrosis quística en la familia en concreto.

Cuestiones para debatir

1. El cribado de los recién nacidos para fibrosis quística puede llevarse a cabo analizando sólo el tripsinógeno inmunorreactivo (IRT) o por el IRT seguido de un cribado para las mutaciones. Discuta los riesgos y beneficios de añadir el cribado de mutaciones en *CFTR* en el protocolo de cribados de los recién nacidos.
2. La mutación más frecuente en la fibrosis quística en la ΔF508, que responde por aproximadamente el 70% de todos los alelos *CFTR* mutantes en todo el mundo. ¿Cuál es el riesgo de una pareja originaria del norte de Europa de tener un hijo afectado si los dos progenitores son negativos para ΔF508? ¿Y si uno es positivo y el otro negativo para ΔF508?
3. ¿Qué constituye una enfermedad: una mutación en un gen o el fenotipo causado por esa mutación? La detección de una mutación en el gen *CFTR* de un paciente con ausencia congénita bilateral de conductos deferentes significa que tiene fibrosis quística?

BIBLIOGRAFÍA

Cystic Fibrosis Mutation Database. *http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/*

GeneTests. Medical genetics information resource [database online]. University of Washington, Seattle, 1993-2006. Updated weekly. *http://www.genetests.org*

Grosse SD, Boyle CA, Botkin JR, et al: CDC: Newborn screening for cystic fibrosis: evaluation of benefits and risks and recommendations for state newborn screening programs. MMWR Recomm Rep 53(RR-13):1-36, 2004.

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University, and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine. *http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM*

Watson MS, Cutting GR, Desnick RJ, et al: Cystic fibrosis population carrier screening: 2004 revision of American College of Medical Genetics mutation panel [erratum in Genet Med 6:548, 2004; Genet Med 7:286, 2005]. Genet Med 6:387-391, 2004.

Welsh MJ, Ramsey BW, Accurso F, Cutting GR: Cystic fibrosis. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al (eds): The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8th ed. New York, McGraw-Hill, 2001, pp 5121-5188.

11. Sordera (no sindrómica)

(Mutación en *GJB2*)

Autosómica dominante y recesiva

PRINCIPIOS

- Heterogeneidad alélica con pauta de herencia dominante y recesiva.
- Cribado neonatal.
- Sensibilidad cultural para el consejo genético.

CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS PRINCIPALES

- Sordera congénita en la forma recesiva.
- Sordera progresiva en la infancia en la forma dominante.

HISTORIA Y HALLAZGOS FÍSICOS

R.K. y J.K. son remitidos a la clínica genética porque al hijo de ambos de seis semanas, B.K., se le ha diagnosticado disminución congénita de la acuidad auditiva. La sordera fue detectada primero mediante la prueba auditiva del protocolo neonatal (prueba de emisiones otoacústicas evocadas) y después mediante una prueba de respuesta auditiva del tronco cerebral (ABR), que demostró la existencia de una discapacidad auditiva moderada.

B.K. es hijo de una pareja sana de origen europeo. Ninguno de los progenitores tiene una historia personal ni familiar de problemas auditivos durante la infancia, si bien el padre cree que su tía puede haber sufrido alguna dificultad auditiva de mayor. B.K. ha nacido a término, tras un embarazo sin complicaciones.

En el examen físico, se observa que B.K. no es dismórfico. No presenta rasgos de malformaciones craneales que afecten los pabellones auriculares ni los canales auditivos externos. Las membranas timpánicas están visibles y son normales. El examen oftalmoscópico es limitado, debido a la edad del paciente, pero no se detectan anormalidades. No hay bocio. La piel es normal.

Las pruebas de laboratorio revelan una pérdida auditiva bilateral de 60 decibelios para las frecuencias medias y altas (500 a 2.000 Hz y >2.000 Hz). La electrocardiografía es normal. La tomografía del hueso petroso y de la cóclea es normal, sin malformaciones ni dilatación de los canales.

Se analiza el DNA de B.K. en busca de mutaciones en el gen *GJB2*. Se verifica que el niño es homocigoto para la mutación común de cambio de marco 35delG en el gen *GJB2*.

BASES

Etiología e incidencia de la enfermedad

Alrededor de 1 de cada 500 a 1.000 neonatos presenta una deficiencia auditiva congénita clínicamente significativa, que surge por defectos del aparato de conducción en el oído medio o por defectos neurológicos. Se calcula que aproximadamente entre un tercio y la mitad de las sorderas congénitas tienen una etiología genética. De las formas hereditarias, alrededor de tres cuartas partes son no sindrómicas, y se caracterizan únicamente por sordera. Una cuarta parte es sindrómica, es decir, se asocia con otras manifestaciones.

Entre las formas heredadas de sordera no sindrómica, las mutaciones de *GJB2* están entre las causas más frecuentes. Ocasionan DFNB1 (MIM 220290), que responde por la mitad de las sorderas congénitas autosómicas recesivas no sindrómicas, así como DFNA3 (MIM 601544), una forma rara de sordera progresiva autosómica dominante con inicio en la infancia. Las mutaciones 35delG responden por aproximadamente dos tercios de las mutaciones *GJB2* autosómicas recesivas identificadas en las poblaciones blancas, pero no en otros grupos étnicos. La mutación predominante en los chinos, por ejemplo, es 235delC en *GJB2*, que causa DFNB1.

Patogénesis

El gen *GJB2* codifica la conexina 26, una proteína de la familia proteica involucrada en la formación de canales intercelulares. Estos canales crean poros entre las células, lo que permite el intercambio de iones y el paso de la corriente eléctrica entre las células. La conexina 26 presenta una expresión elevada en la cóclea, el órgano del oído interno que transforma las ondas sonoras en impulsos eléctricos. La incapacidad de formar canales intercelulares produce la pérdida de la función coclear, pero no afecta el sistema vestibular ni el nervio auditivo.

Fenotipo e historia natural

La sordera debida a las mutaciones del gen *GJB2* es congénita y varía de ligera a profunda (fig. C-11). Los déficits cognitivos *no* forman parte del trastorno, siempre que la deficiencia auditiva se detecte precozmente y el niño reciba la atención necesaria que le permita el desarrollo del lenguaje hablado o de signos.

La sordera autosómica dominante debida a mutaciones de *GJB2* también se produce. Se inicia en la primera infancia y se asocia con pérdida auditiva progresiva, de moderada a severa, para las frecuencias altas. Al igual que la enfermedad autosómica recesiva, tampoco se asocia con déficits cognitivos.

Control y tratamiento

El diagnóstico de sordera congénita suele llevarse a cabo mediante el cribado de los recién nacidos. Este cribado se realiza midiendo las emisiones otoacústicas, que son los sonidos causados por las vibraciones internas del interior de la cóclea normal, o mediante el ABR automático, que detecta las señales eléctricas que se generan en el cerebro en respuesta a un sonido. Con la introducción del examen acústico universal de los neonatos, el promedio de edad del diagnóstico ha descendido hasta los 3 a 6 meses, lo que permite la intervención temprana con ayudas a la audición y otras formas de terapia. Los lactantes que inician el tratamiento antes de los 6 meses de edad muestran un mejor desarrollo del lenguaje que los bebés que son diagnosticados más tardíamente.

En cuanto se detecte la sordera, es necesario remitir el niño a un especialista para que se beneficie de una pronta intervención, con independencia de la etiología de la deficiencia. Los padres, al consultar un equipo profesional con otorrinolaringólogos, audiólogos, equipos de implantes cocleares y foniatras y discutir con ellos los beneficios y los inconvenientes de las distintas opciones, pueden elegir las opciones que consideren más adecuadas para ellos. Ha de instituirse lo antes posible una terapia intensiva del lenguaje, hablado y de signos, apropiada para la edad y con la asistencia de aparatos auditivos. Se puede ofrecer a los padres la opción de un implante coclear, un aparato que sortea la cóclea malfuncionante. La utilización de implantes cocleares antes de los 3 años de edad se asocia a un habla mejor y a un mejor lenguaje final que los implantes realizados más tardíamente.

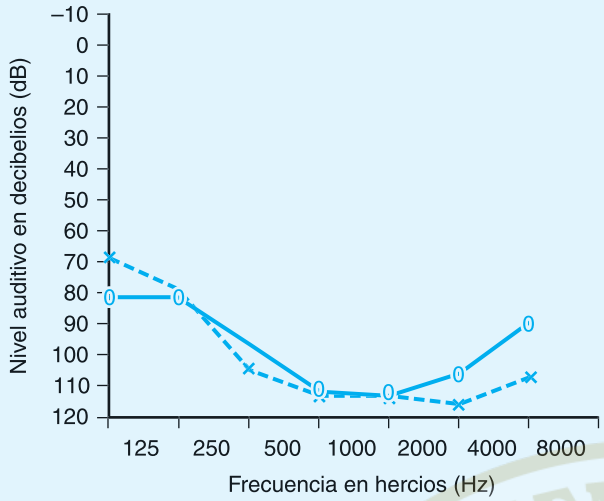


Figura C-11 ■ Pérdida auditiva profunda en un niño homocigoto para la mutación en el gen de la conexina 26. X y O representan el oído izquierdo y derecho, respectivamente. El nivel normal de audición es de 0 a 20 dB en ese rango de frecuencia. (Audiograma cortesía de Virginia W. Norris, Gallaudet University.)

Es difícil distinguir clínicamente durante el período neonatal algunas formas de sordera sindrómica y no sindrómica, porque algunas características sindrómicas, como el bocio en el síndrome de Pendred o la retinitis pigmentaria en los síndromes de Usher pueden presentar un inicio más tardío en la infancia o adolescencia. Sin embargo, a menudo es importante que se lleve a cabo un diagnóstico definitivo para determinar el pronóstico, la conducta a seguir y el consejo adecuados. Por tanto, una historia familiar cuidadosa y el análisis del DNA para mutaciones en el gen *GJB2* y, en ocasiones, otros genes, son clave para obtener ese diagnóstico. Es necesario remarcar que, a menudo, el diagnóstico diferencial entre las formas no sindrómicas de sordera es fundamental para poder seleccionar la terapia apropiada.

RIESGO DE HERENCIA

La forma de sordera congénita grave causada por mutaciones de pérdida de función en el gen *GJB2* (DFNB1) se hereda de forma típicamente autosómica recesiva. Los progenitores no afectados son ambos portadores de un gen normal y otro alterado. Dos progenitores portadores tienen una probabilidad sobre cuatro de tener un hijo con sordera congénita en cada gestación. El diagnóstico prenatal mediante la detección directa de la mutación en el DNA está disponible.

En las familias que segregan sordera progresiva no sindrómica con inicio en la infancia debida a mutaciones en *GJB2* (DFNA3), la herencia es autosómica dominante y el riesgo de un progenitor afectado de tener un hijo sordo es de uno sobre dos para cada gestación.

Cuestiones para debatir

1. ¿Por qué ciertas mutaciones de cambio de sentido en *GJB2* pueden causar pérdida de audición progresiva de tipo dominante, mientras que otras (de cambio de marco de lectura) ocasionan pérdida de audición no progresiva de tipo recesivo?
2. ¿Qué consideraciones y preocupaciones especiales pueden surgir al proporcionar consejo genético a una pareja sorda acerca de su riesgo de tener un hijo con deficiencia auditiva? ¿Qué significa la expresión «cultura de los sordos»?
3. Las pruebas de mutaciones sólo detectan el 95% de las mutaciones en el gen *GJB2* en las familias blancas que se sabe que tienen sordera autosómica recesiva secundaria a defectos del gen *GJB2*. Por otra parte, se han detectado muchas variaciones en la secuencia del gen *GJB2*. Si una pareja con un hijo afectado de sordera congénita le consulta y el análisis de mutaciones detecta en uno solo de los progenitores una variación de la secuencia del *GJB2* que no ha sido asociada antes a la enfermedad, ¿cómo les aconsejaría sobre el riesgo de recurrencia y la etiología genética? ¿Sería su consejo distinto si la variación secuencial ya hubiera sido asociada con anterioridad a la enfermedad, y qué constituiría una asociación significativa? ¿Sería su consejo distinto si el hijo tuviera sordera progresiva de inicio precoz?
4. ¿Por qué debería un niño con un implante coclear aprender el lenguaje de los signos además del lenguaje hablado?

BIBLIOGRAFÍA

GeneTests. Medical genetics information resource [database online]. University of Washington, Seattle, 1993-2006. Updated weekly. *http://www.genetests.org*

Liu Y, Ke X, Qi Y, et al: Connexin26 gene (GJB2): prevalence of mutations in the Chinese population. J Hum Genet 47:688-690, 2002.

Morton CC, Nance WE: Newborn hearing screening: a silent revolution. N Engl J Med 354:2151-2164, 2006.

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University, and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine. *http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM*

12. Distrofia muscular de Duchenne

(Mutación de la distrofina)

Ligada al X

PRINCIPIOS

- Elevada frecuencia de mutaciones nuevas.
- Heterogeneidad alélica.
- Portadoras manifiestan ciertos rasgos.
- Variabilidad fenotípica.

CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS PRINCIPALES

- Edad de inicio: infancia.
- Debilidad muscular.
- Hipertrofia de las pantorrillas.
- Ligero déficit intelectual.
- Valores elevados de creatincinasa sérica.

HISTORIA Y HALLAZGOS FÍSICOS

A.Y., un niño de 6 años, es traído a la consulta debido a un ligero retraso del desarrollo. Tiene dificultades para subir escaleras, correr y participar en actividades físicas vigorosas. Tiene poca fuerza y resistencia. Sus padres, sus dos hermanos y su hermana están todos sanos, y ningún miembro de la familia presenta características semejantes. Al examen físico, se observa que sube con dificultad a la camilla de reconocimiento, signo de Gowers positivo (una secuencia de maniobras para levantarse del suelo; v. fig. C-12), debilidad proximal, marcha de pato, tendones de Aquiles densos y músculos de las pantorrillas aumentados. Su creatinina sérica es 50 veces superior a la normal. Debido a que su historia, el examen físico y el elevado valor de la creatinina hacen sospechar con fuerza una miopatía, A.Y. es remitido a una clínica de neurogenética para su evaluación. La biopsia muscular evidencia una variación notable del tamaño de las fibras musculares, necrosis de las fibras, proliferación de tejido adiposo y conectivo y ausencia de tinción para la distrofina. Basándose en esos resultados, se establece un diagnóstico provisional de distrofia muscular de Duchenne y se le practica la prueba para deleciones del gen de la distrofina. Se verifica que el niño tiene una deleción de los exones 45 a 48. Las pruebas adicionales muestran que la madre es portadora. Por tanto, se informa a la familia de que el riesgo de que los hijos varones sufran el trastorno es del 50%, el de las hijas es inferior, pero depende de la proporción de desactivación de sus cromosomas X, mientras que el riesgo de que las hijas sean portadoras es del 50%. Como la condición de portadora de la madre le ocasiona un elevado riesgo de complicaciones cardíacas, se la remite para que se le practique una evaluación cardiológica.

BASES

Etiología e incidencia de la enfermedad

La distrofia muscular de Duchenne (DMD, MIM 310200) es una miopatía progresiva ligada al X, presente en todas las etnias, y está causada por mutaciones en el gen *DMD*. Presenta una incidencia de alrededor de 1 en 3.500 neonatos varones.

Patogénesis

El gen *DMD* codifica la distrofina, una proteína intracelular que se expresa sobre todo en el músculo liso, esquelético y cardíaco, así como en algunas neuronas cerebrales (v. cap. 12). En el músculo esquelético, la distrofina forma parte de un gran complejo de proteínas asociadas al sarcolema, al que confieren estabilidad.

Las mutaciones en el gen *DMD* que causan la distrofia muscular de Duchenne comprenden grandes deleciones (del 60 al 65%), grandes duplicaciones (del 5 al 10%) y pequeñas deleciones, inserciones y cambios de nucleótidos (del 25 al 30%). La mayoría de las grandes deleciones se producen en uno o dos puntos calientes. Los cambios de nucleótidos ocurren a lo largo de todo el gen, pero sobre todo en los dinucleótidos CpG. Las mutaciones *de novo* se producen con frecuencia análoga durante la ovogénesis y la espermatogénesis. La mayoría de las deleciones surgen durante la ovogénesis, mientras que la mayoría de los cambios de nucleótidos *de novo* surgen durante la espermatogénesis.

Las mutaciones que causan un fenotipo nulo para la distrofina producen una enfermedad muscular más grave que las mutaciones de los alelos *DMD* que expresan una distrofina parcialmente funcionante. No se ha encontrado una correlación entre el genotipo y el fenotipo para la disfunción intelectual.

Fenotipo e historia natural

Varones

La distrofia muscular de Duchenne es una miopatía progresiva que produce degeneración y debilidad muscular. Esta debilidad comienza por los músculos de la cintura pélvica y los músculos flexores del cuello, y progresa hacia la cintura escapular, los músculos distales de las piernas y el tronco. Aunque en ocasiones se manifiesta en el período neonatal en forma de hipotonía o problemas del desarrollo, suele presentarse en los varones entre los 3 y los 5 años con anomalías de la deambulación. Hacia los 5 años, la mayoría de los pacientes utilizan la maniobra de Gowers y tienen seudohipertrofia de las pantorrillas, es decir, un engrosamiento de éstas debido a la sustitución del músculo por tejido graso y conectivo. Hacia los 12 años, la mayoría de los pacientes se encuentran limitados a una silla de ruedas y presentan o empiezan a desarrollar contracturas y escoliosis. La mayoría muere por alteraciones de la función pulmonar y neumonía. La edad media de fallecimiento es de 18 años.

Cerca del 95% de los pacientes con distrofia muscular de Duchenne tiene algún grado de comprometimiento cardíaco (miocardiopatía dilatada, anormalidades electrocardiográficas o ambas cosas), y el 84% presenta afectación cardiaca a la autopsia. En casi el 50% de los pacientes se desarrolla una insuficiencia cardíaca. En raras ocasiones, la primera queja del paciente es el fallo cardíaco. Aunque la distrofina también está presente en los músculos lisos, son raras las complicaciones derivadas de esta afectación. Entre ellas puede haber dilatación gástrica, íleo y parálisis vesical.

Los pacientes con distrofia muscular de Duchenne tienen un cociente de inteligencia promedio alrededor de 1 desviación estándar por debajo de la media, y casi un tercio presenta algún grado de retraso mental. No se conoce la base de esta deficiencia.

Mujeres

La edad de inicio y la gravedad de la distrofia muscular de Duchenne en las mujeres dependen del grado de asimetría de la des-

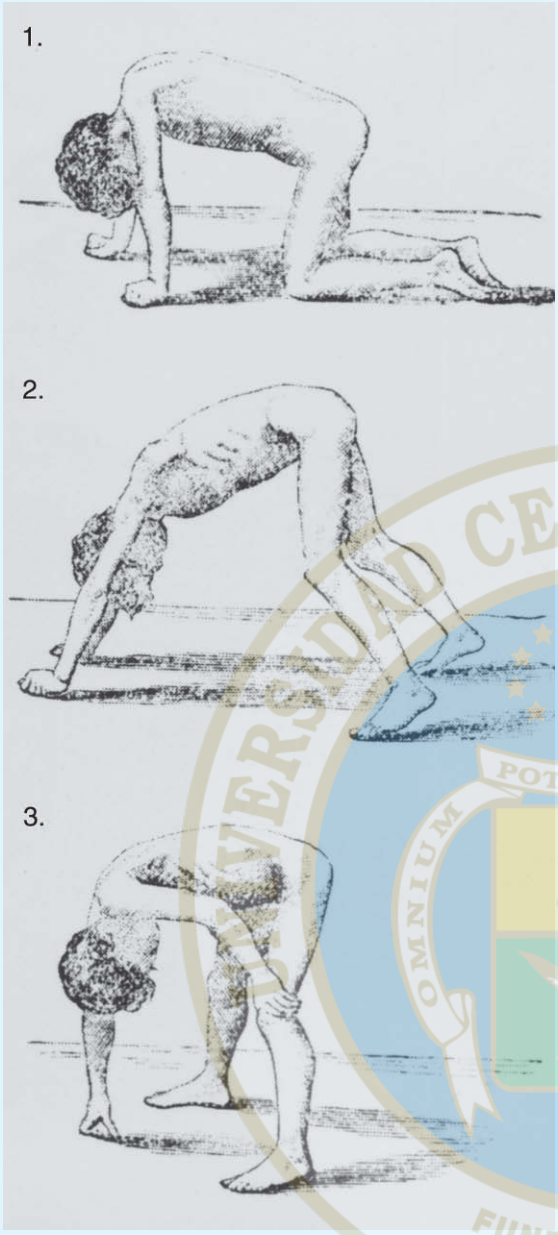


Figura C-12 ■ Ilustración de un chico con distrofia muscular de Duchenne levantándose del suelo mediante la maniobra de Gowers. (De Gowers, W.R.: Pseudohipertrophic muscular paralysis. A clinical lecture. Londres, J. y A. Churchill, 1879.)

activación del cromosoma X (v. cap. 6). Si el cromosoma X que contiene el alelo mutante *DMD* está activo en la mayoría de las células, la mujer desarrolla signos de DMD. Si predomina la actividad del cromosoma X portador del alelo *DMD* normal, la mujer presenta escasos síntomas de DMD, o ninguno. Sin embargo, con independencia de tener síntomas clínicos de debilidad muscular esquelética, la mayoría de las mujeres portadoras tiene anomalías cardiacas, como la cardiomiopatía dilatada, dilatación del ventrículo izquierdo y alteraciones electrocardiográficas.

Control y tratamiento

El diagnóstico de distrofia muscular de Duchenne se basa en la historia familiar y en el análisis del DNA o en la biopsia muscular, en la que se analiza la inmunorreactividad a la distrofina.

En la actualidad, no existe un tratamiento curativo para la distrofia muscular de Duchenne, aunque un mejor tratamiento sintomático ha elevado la longevidad media desde el final de la infancia hasta la edad adulta temprana. Los objetivos terapéuticos son lentificar la progresión de la enfermedad, conservar la movilidad, prevenir y corregir las contracturas y la escoliosis, controlar el peso y optimizar las funciones cardíacas y pulmonares. El tratamiento con glucocorticoides puede retrasar la progresión de la enfermedad durante varios años. Se están investigando varias terapias experimentales, como la transferencia génica. La mayoría de los pacientes necesitan también orientación y apoyo para hacerle frente a los efectos psicológicos de sufrir una enfermedad crónica fatal.

RIESGO DE HERENCIA

Un tercio de las madres con un único hijo afectado no son portadoras de una mutación en el gen *DMD* (v. cap. 19). Sin embargo, la determinación de la calidad de portador sigue siendo difícil, porque los métodos moleculares hoy disponibles no suelen detectar pequeñas alteraciones, como los cambios de nucleótidos. La determinación del riesgo de portador en familias sin deleciones o duplicaciones identificables ha de basarse en el análisis de ligamiento, en los valores seriados de creatincinasa sérica y en la expresión en mosaico de la distrofina en las muestras obtenidas por biopsia muscular (por la desactivación aleatoria del cromosoma X). El consejo sobre el riesgo de recurrencia debe tener en cuenta la elevada tasa de mosaicismo germinal (aproximadamente un 14%).

Si una madre es portadora, cada hijo varón presenta un 50% de riesgo de tener atrofia muscular de Duchenne y cada hija presenta un 50% de riesgo de heredar la mutación *DMD*. Dada la naturaleza aleatoria de la desactivación del cromosoma X, las hijas que heredan la mutación *DMD* tienen un riesgo bajo de sufrir la enfermedad. Sin embargo, por razones que no se conocen enteramente, tienen un riesgo del 50 al 60% de presentar anomalías cardíacas. Aunque una madre no aparente ser portadora según el análisis de DNA, tiene no obstante un riesgo de alrededor del 7% de tener un hijo varón con distrofia muscular de Duchenne, debido al mosaicismo germinal (v. cap. 7). En estas madres está indicado el consejo y, posiblemente, el diagnóstico prenatal.

Cuestiones para debatir

1. ¿Por qué se considera que la DMD es un trastorno genético letal? ¿Qué características definen un trastorno como genéticamente letal?
2. Analice los mecanismos que causan un sesgo de género en diferentes tipos de mutaciones. Cite algunas enfermedades, además de la DMD, en las que ese fenómeno ocurre. En especial, describa el mecanismo y la alta frecuencia de mutaciones en los dinucleótidos CpG durante la espermatogénesis.
3. ¿Cómo se calcula la tasa de mosaicismo germinal de una enfermedad? Cite otras enfermedades con una elevada tasa de mosaicismo germinal.
4. Compare el fenotipo de la distrofia muscular de Becker con la DMD. ¿Qué base se ha propuesto para que el fenotipo de la distrofia muscular de Becker sea más leve?

BIBLIOGRAFÍA

Davies KE, Nowak KJ: Molecular mechanisms of muscular dystrophies: old and new players. Nat Rev Mol Cell Biol 7:762-773, 2006.

GeneTests. Medical genetics information resource [database online]. University of Washington, Seattle, 1993-2006. Updated weekly. *http://www.genetests.org*

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University, and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine. *http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM*

13. Poliposis adenomatosa familiar

(Mutación en *APC*)

Autosómica dominante

PRINCIPIOS

- Gen supresor del tumor.
- Carcinogénesis en varias etapas.
- Mutación somática.
- Inestabilidad citogenética.
- Expresividad variable.

CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS PRINCIPALES

- Edad de inicio: adolescencia hasta la mediana edad.
- Pólipos adenomatosos colorrectales.
- Cáncer colorrectal.
- Cánceres primarios múltiples.

HISTORIA Y HALLAZGOS FÍSICOS

R.P., un varón de 35 años, es remitido a una clínica de genética del cáncer por su oncólogo. Acaba de someterse a una colectomía total. La mucosa del colon presentaba más de 2.000 pólipos y cambios concordantes con poliposis adenomatosa del colon. Además de las cicatrices abdominales y la colostomía, tiene anomalías en el pigmento de la retina, compatibles con hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina. Varios familiares han fallecido de cáncer. No tiene historia personal ni familiar de otros problemas de salud. Basándose en la historia médica del paciente y en la sugestiva historia familiar, el genetista le informa a R.P. de que, probablemente, tiene una poliposis adenomatosa familiar. El genetista le explica el protocolo de vigilancia para sus hijos, así como la posibilidad de utilizar las pruebas moleculares para identificar a los hijos que tengan riesgo de padecer esa enfermedad. Como R.P. no mantiene contacto con su familia, no es posible llevar a cabo el análisis de ligamiento, y R.P. decide someterse a un cribado para el gen de la poliposis adenomatosa de colon (APC). El resultado evidencia una mutación sin sentido en el exón 15 de uno de los alelos *APC*.

BASES

Etiología e incidencia de la enfermedad

Al menos el 50% de los individuos de las poblaciones occidentales desarrollan hacia los 70 años de edad un tumor colorrectal, incluyendo pólipos benignos, y aproximadamente el 10% de ellos terminan por desarrollar un carcinoma colorrectal. Alrededor del 15% de los cánceres colorrectales son familiares, incluido la poliposis adenomatosa familiar (PAF, MIM 175100) y el cáncer colorrectal hereditario sin poliposis. La PAF es un síndrome autosómico dominante de predisposición al cáncer, causada por mutaciones heredadas en el gen *APC*. Tiene una prevalencia de 2 a 3 por 100.000 y responde por menos del 1% de los cánceres de colon. Las mutaciones somáticas de *APC* también ocurren en más del 80% de los tumores colorrectales esporádicos (v. cap. 16).

Patogénesis

La proteína APC regula, de forma directa o indirecta, la transcripción, la adherencia celular, el citoesqueleto microtubular, la migración celular, la fisión de las criptas, la apoptosis y la proliferación celular. Forma complejos con varias proteínas diferentes, incluida la β-catenina.

Para que se forme un adenoma, es necesario que se inactiven los dos alelos *APC*. La elevada frecuencia de la pérdida de función somática del segundo alelo *APC* es lo que define a la poliposis adenomatosa familiar como un trastorno autosómico dominante. Esta pérdida de función somática se produce por pérdida de heterocigosidad, mutación intragénica, desactivación transcripcional y, más raramente, por los efectos negativos dominantes del alelo mutante heredado. Más del 95% de las mutaciones intragénicas de *APC* causan un truncamiento de la proteína APC. La pérdida de función de APC suele resultar en altos valores de β-catenina citosólica. La β-catenina migra al núcleo, se enlaza al factor 4 de las células T y activa de manera inapropiada la expresión génica. Se han identificado mutaciones del gen de la β-catenina en algunos carcinomas colorrectales sin mutaciones *APC*, lo que concuerda con el mecanismo descrito.

Aunque la pérdida de función de la APC hace que las células afectadas formen focos de displasia en las criptas intestinales, esas células no son cancerosas y necesitan adquirir otras mutaciones somáticas para evolucionar hasta un cáncer (v. cap. 16). Esa evolución se caracteriza por una inestabilidad citogenética que produce la pérdida de grandes segmentos cromosómicos y, por tanto, la pérdida de la heterocigosidad. Las alteraciones genéticas específicas implicadas en esta evolución comprenden la activación de los oncogenes Ki-*ras* y N-*ras*, la desactivación de un gen supresor de tumores en 18q, la desactivación del gen *TP53* y alteraciones en la metilación que conducen al silenciamiento de genes supresores de tumores. A medida que las células acumulan mutaciones, se hacen cada vez más neoplásicas y, finalmente, forman carcinomas invasivos y metastásicos.

Fenotipo e historia natural

La FAP se caracteriza por la presencia de cientos a miles de pólipos adenomatosos en el colon (fig. C-13). El diagnóstico clínico se realiza por la presencia de más de 100 pólipos adenomatosos colorrectales o por entre 10 y 100 pólipos en un individuo con un familiar afectado por FAP. Los pólipos adenomatosos suelen manifestarse entre los 7 y los 40 años y su número aumenta con rapidez. Si no se tratan, el 7% de los pacientes desarrollan un cáncer colorrectal hasta los 21 años, el 87% hasta los 45 años y el 93% hasta los 50 años.

Aunque la ausencia de penetrancia es muy rara, los pacientes con mutaciones germinales del gen *APC* no desarrollan necesariamente adenomas o cáncer colorrectal, pese a tener predisposición a ello. Lo que limita la tasa de formación de adenomas es la mutación somática del alelo *APC* del tipo salvaje. La evolución de un adenoma a carcinoma requiere la acumulación de otras alteraciones genéticas. Los pacientes con PAF tienen un riesgo mucho mayor que la población general de desarrollar un carcinoma colorrectal por dos razones. En primer lugar, porque aunque el tiempo medio de progresión de un adenoma a un carcinoma es de aproximadamente 23 años, esos pacientes desarrollan adenomas a una edad más temprana, por lo que es menos probable que mueran de otras causa antes de desarrollar el carcinoma. En segundo lugar, porque aunque menos del 1% de los adenomas evolucionan a carcinoma, esos pacientes tienen de decenas a miles de adenomas, y cada uno de ellos tiene el potencial de transformarse en un carcinoma. Por tanto, la probabilidad de que al menos uno de los adenomas se convierta en un adenocarcinoma es extremadamente alta.

La penetrancia y la expresividad de las mutaciones *APC* dependen del tipo concreto de mutación, de la constitución genética y del ambiente. Las mutaciones en diferentes regiones del gen se asocian de distinta manera con el síndrome de Gardner

(una asociación de poliposis adenomatosa del colon, osteomas y tumores de tejidos blandos), la hipertrofia congénita del epitelio pigmentado de la retina, la poliposis adenomatosa atenuada del colon, y el síndrome de Turcot (cáncer de colon y tumores del sistema nervioso central, en general un meduloblastoma). En cepas de ratones con una mutación *APC*, algunos alelos de la fosfolipasa A2 modifican en número de adenomas. De manera análoga, otros modificadores que actúan en el genoma humano pueden determinar que pacientes con mutaciones germinales idénticas tengan características clínicas diferentes. En numerosos estudios sobre la génesis de los tumores colorrectales esporádicos se ha identificado un aumento del riesgo en los individuos que consumen dietas ricas en grasas animales. Por tanto, debido a que los mecanismos tumorales son comunes, es probable que la dieta también desempeñe un papel en la poliposis adenomatosa familiar.

Control y tratamiento

La detección precoz de la PAF es imprescindible para una intervención eficaz, es decir, para que sea posible prevenir el cáncer colorrectal. Una vez que los pólipos se han desarrollado, el tratamiento definitivo consiste en una colectomía total con anastomosis ileoanal. Se recomienda que los pacientes con riesgo de PAF se sometan a una colonoscopia a cada 1 o 2 años, a partir de los 10 a 12 años. Para concretar esta prevención, es aconsejable que los familiares se realicen las pruebas moleculares para determinar su riesgo.

RIESGO DE HERENCIA

En la población occidental, el riesgo de desarrollar un cáncer colorrectal a lo largo de la vida es del 5 al 6%. La historia familiar modifica de forma notable este riesgo. Los pacientes con un hermano con pólipos adenomatosos, pero sin historia familiar de cáncer colorrectal, tienen un riesgo relativo de 1,78. Este riesgo se eleva a 2,59 si un hermano ha desarrollado adenomas antes de los 60 años. Los pacientes con un familiar de primer grado con cáncer colorrectal tienen un riesgo relativo de 1,72. Este riesgo se eleva a 2,75 si dos o más familiares de primer grado tienen cáncer colorrectal. Si un familiar de primer grado desarrolla un cáncer colorrectal antes de los 44 años, el riesgo relativo es superior a 5.

En contraste con esas cifras para el cáncer colorrectal, un paciente con poliposis adenomatosa familiar o con una mutación *APC* en la línea germinal tiene un riesgo del 50% en cada gestación de tener un hijo afectado con PAF. La ausencia de historia familiar de PAF no excluye el diagnóstico de PAF en el progenitor, porque aproximadamente entre el 20 y el 30% de los pacientes tienen una mutación germinal de *APC* nueva. Se dispone hoy del diagnóstico prenatal mediante análisis de ligamiento o pruebas para la mutación, si ésta ha sido identificada en el progenitor. Debido a la variación intrafamiliar de la expresividad, no es posible predecir la gravedad, la edad de inicio ni las características asociadas.

Las mutaciones *APC* de la línea germinal no se detectan en un 10 a un 30% de los individuos con un fenotipo clínico típico de PAF, y en 90% de los individuos con PAF «atenuada» (con fenotipo de PAF, excepto que hay menos de 100 adenomas). De esos pacientes, un 10% son homocigotos germinales o heterocigotos compuestos para una mutación del gen reparador del DNA, el *MYH*. Otro 10% es portador de un alelo mutante *MYH* en su línea germinal. En la heterocigosidad para un alelo mutante *MYH*, el riesgo de cáncer de colon es 3 veces mayor. Cuando los dos alelos son mutantes, el riesgo es 50 veces mayor. Un paciente con PAF sin mutaciones *APC* debe ser investigado para mutaciones *MYH*, sobre todo si hay una historia familiar sugestiva de herencia autosómica recesiva (MIM 608456).



Figura C-13 ■ La mucosa del colon ascendente resecado de un paciente con poliposis adenomatosa familiar. Obsérvese el enorme número de pólipos. (Cortesía de J. Rutledge, University of Washington y Children's Hospital and Medical Center, Seattle.)

Cuestiones para discutir en pequeños grupos

1. Cite otros trastornos que muestran una herencia autosómica dominante, pero que son recesivos en las células. ¿Por qué muestran esas enfermedades una herencia autosómica dominante, si se necesitan dos mutaciones para que la enfermedad se exprese?
2. Describa otros trastornos mendelianos cuyo estudio haya contribuido con un modelo de enfermedad o haya proporcionado conocimientos acerca de trastornos más frecuentes, incluyendo al menos un ejemplo de cáncer y uno de demencia.
3. ¿Qué sugiere la asociación de la poliposis adenomatosa atenuada de colon con el truncamiento temprano de la proteína APC acerca de la base bioquímica de esa poliposis, en comparación con la PAF clásica?

BIBLIOGRAFÍA

Davies KE, Nowak KJ: Molecular mechanisms of muscular dystrophies: old and new players. Nat Rev Mol Cell Biol 7:762-773, 2006.

GeneTests. Medical genetics information resource [database online]. University of Washington, Seattle, 1993-2006. Updated weekly. *http://www.genetests.org*

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University, and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine. *http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM*

14. Hipercolesterolemia familiar

(Mutación en el receptor de lipoproteínas de baja densidad)

Autosómica dominante

PRINCIPIOS

- Modificadores ambientales.
- Efecto fundador.
- Dosis génica.
- Modificadores genéticos.

CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS PRINCIPALES

- Edad de inicio: heterocigotos – adultos jóvenes hasta la mediana edad; homocigotos – infancia.
- Hipercolesterolemia.
- Aterosclerosis.
- Xantomas.
- Arco corneal.

HISTORIA Y HALLAZGOS FÍSICOS

L.L., un poeta francocanadiense de 45 años anteriormente sano, es ingresado debido a un infarto de miocardio. Tiene un pequeño xantoma en el tendón de Aquiles derecho. Su hermano también tiene una enfermedad coronaria. Su madre, su abuela materna y dos tíos maternos han fallecido de enfermedad coronaria. Además de la historia familiar y el sexo, tiene como factores de riesgo para coronariopatía y aterosclerosis el presentar una elevada concentración de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL), una ligera obesidad, sedentarismo y tabaquismo. Basándose en la historia familiar, se hace la hipótesis diagnóstica de que L.L. tiene una forma autosómica dominante de hipercolesterolemia. El análisis molecular confirma esa sospecha, al revelar que es heterocigoto para una deleción en el extremo 5' del gen del receptor de LDL *(LDLR)*, una mutación que se encuentra en el 59% de los francocanadienses con hipercolesterolemia familiar. El cribado de los hijos detecta que dos de los tres hijos tienen valores elevados de LDL. El cardiólogo le explica a L.L. que, además de la terapia farmacológica, el tratamiento eficaz de su enfermedad coronaria requiere cambios en su estilo de vida y dieta, como una alimentación baja en grasas saturadas y en colesterol, un aumento de la actividad física, pérdida de peso y abandono del tabaco. L.L. no muestra adherencia al tratamiento ni a la dieta, y un año después muere de un infarto de miocardio.

BASES

Etiología e incidencia de la enfermedad

La hipercolesterolemia familiar (MIM 143890) es un trastorno autosómico dominante del metabolismo del colesterol y los lípidos causado por mutaciones en el gen *LDLR* (v. cap. 12). La hipercolesterolemia familiar se verifica en todas las razas y tiene una prevalencia de 1:500 en la mayoría de las poblaciones blancas. Es responsable de algo menos del 5% de los pacientes con hipercolesterolemia.

Patogénesis

El receptor de LDL, una glucoproteína transmembrana que se expresa sobre todo en el hígado y la corteza suprarrenal, desempeña un papel crucial en la homeostasis del colesterol. Enlaza la apolipoproteína B-100, la única proteína de la LDL, y la apolipoproteína E, una proteína que se encuentra en lipoproteínas de muy baja densidad, lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), residuos de quilomicrones y en algunas lipoproteínas de alta densidad. Los receptores hepáticos de LDL eliminan aproximadamente el 50% de las lipoproteínas de densidad intermedia y entre el 66 y el 80% de las LDL de la circulación, mediante endocitosis. Otras vías independientes del receptor LDL eliminan el LDL restante.

Las mutaciones asociadas con la hipercolesterolemia familiar se producen a lo largo de todo el gen *LDLR*. Algunas mutaciones parecen ser dominantes negativas. La mayoría de las mutaciones son personales, mientras que algunas poblaciones (como los libaneses, los francocanadienses, los indios sudafricanos, los judíos asquenazíes sudafricanos y los descendientes de holandeses sudafricanos) tienen mutaciones en común y presentan una elevada frecuencia de la enfermedad debido al efecto fundador.

Las mutaciones homocigotas o heterocigotas del gen *LDLR* disminuyen la eficacia de la lipoproteína de densidad intermedia y de la endocitosis LDL, y causan la acumulación del LDL plasmático, al incrementar la producción de LDL a partir de las lipoproteínas de densidad intermedia y disminuir la eliminación hepática de LDL. Los valores elevados de LDL plasmático causan aterosclerosis al aumentar la eliminación de LDL a través de vías independientes del receptor LDL, como la endocitosis de LDL oxidado mediante macrófagos e histiocitos. Los monocitos, que infiltran la capa íntima de las arterias y endocitan la LDL oxidada, forman células esponjosas y liberan citocinas, que a su vez causan la proliferación de células de músculo liso en la capa media de las arterias. Al principio, las células del músculo liso producen suficiente colágeno y proteínas de la matriz para formar una capa fibrosa sobre las células esponjosas. Sin embargo, debido a que las células esponjosas continúan endocitando la LDL oxidada, terminan por romperse a través de la capa fibrosa hacia la luz de la arteria y desencadenan la formación de trombos. Esa formación de trombos constituye una causa frecuente de accidente vascular cerebral e infarto de miocardio.

El ambiente, el sexo y la constitución genética modifican el efecto de las mutaciones del receptor LDL sobre los valores plasmáticos de LDL, y por tanto la presencia de aterosclerosis. La dieta es el principal modificador ambiental de los valores plasmáticos de LDL. La mayoría de los tunecinos heterocigotos para la hipercolesterolemia familiar tienen valores de LDL dentro de lo que se considera normalidad para los norteamericanos y raramente desarrollan enfermedad cardiovascular y xantomas. Lo mismo ocurre con los chinos heterocigotos que viven en China, mientras que cuando viven en las sociedades occidentales presentan manifestaciones clínicas análogas a las de los blancos heterocigotos para la hipercolesterolemia familiar. El colesterol de la dieta inhibe la síntesis de los receptores LDL y, por tanto, eleva los valores plasmáticos de LDL. Este efecto del colesterol de la dieta se ve potenciado por los ácidos grasos saturados, como el palmitato de los productos lácteos, y suavizado por los ácidos grasos insaturados, como el oleato y el linoleato. Como una dieta semejante no eleva de manera idéntica los valores de LDL en todos los pacientes, el metabolismo de la LDL debe sufrir también la influencia de otros factores ambientales y genéticos. Algunas familias con hipercolesterolemia familiar segregan un locus dominante diferente que reduce el LDL del plasma, lo que aporta pruebas de un modificador genético.

Fenotipo e historia natural

La hipercolesterolemia, que constituye el hallazgo más precoz en la hipercolesterolemia familiar, suele manifestarse al nacimiento



Figura C-14 ■ Un xantoma del tendón de Aquiles de un paciente con hipercolesterolemia familiar. (Cortesía de M.L. Levy, Department of Dermatology, Baylor College of Medicine, Houston.)

y es el único hallazgo a lo largo de la primera década de vida en los pacientes heterocigotos. La concentración del colesterol plasmático es superior al percentil 95 en más del 95% de los pacientes a cualquier edad. El arco corneal y los xantomas tendinosos empiezan a aparecer al final de la segunda década, y al morir el 80% de los pacientes heterocigotos con hipercolesterolemia familiar tienen xantomas (fig. C-14). Cerca del 40% de los pacientes adultos presentan poliartritis y tenosinovitis no progresivas. Como se observa en la tabla, el desarrollo de enfermedad coronaria en los heterocigotos con hipercolesterolemia familiar depende de la edad y el sexo. En general, la concentración de colesterol sin tratamiento es superior a 300 mg/dl.

Control y tratamiento

Los valores elevados de colesterol plasmático LDL y una historia familiar de hipercolesterolemia, xantomas o coronariopatía prematura son fuertemente sugestivos de hipercolesterolemia familiar. Sin embargo, la confirmación del diagnóstico es difícil, porque requiere cuantificar la función del receptor de LDL en los fibroblastos de la piel del paciente, o identificar la mutación en el gen *LDLR*. En la mayoría de las poblaciones, un gran número de mutaciones en el gen *LDLR* impide un análisis directo del DNA, a menos que exista una fuerte sospecha sobre una mutación en concreto. Sin embargo, la ausencia de confirmación mediante el DNA no interfiere en el tratamiento de los pacientes con hipercolesterolemia familiar, porque un diagnóstico molecular definitivo de esa enfermedad no proporciona una información terapéutica o de pronóstico más allá de la que se deriva de la historia familiar y de la determinación del colesterol LDL plasmático.

Con independencia de si tienen o no hipercolesterolemia familiar, todos los pacientes con valores elevados de colesterol LDL necesitan su normalización total para reducir el riesgo de coronariopatía. La normalización rigurosa de la concentración de colesterol LDL puede prevenir y revertir la aterosclerosis. En los heterocigotos con hipercolesterolemia familiar, el seguimiento estricto de una dieta baja en grasas y alta en carbohidratos suele producir una reducción de entre un 10 y un 20% del colesterol LDL. Debido a que esta reducción suele ser insuficiente, los pacientes son a menudo tratados con uno de los siguientes tipos de fármacos, o una combinación de los mismos: quelantes de ácidos biliares, inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa y ácido nicotínico (v. cap. 13). Actualmente, se

Tasas de EC y de muertes por edad y sexo (%) en heterocigotos con hipercolesterolemia familiar

	Hombres		Mujeres	
Edad	*EC*	*Muertes*	*EC*	*Muertes*
30	5	—	0	—
40	20-24	—	0-3	0
50	45-51	25	12-20	2
60	75-85	50	45-57	15
70	100	80	75	30

EC, enfermedad coronaria.
De Rader DJ, Hobbs HH: Disorders of lipoprotein metabolism. In Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, et al, eds: Harrison's Principles of Internal Medicine, 16th ed. Nueva York, McGraw-Hill, 2004.

recomienda que los pacientes empiecen el tratamiento farmacológico a los 10 años cuando presenten valores superiores a 190 mg/dl de colesterol LDL y una historia familiar negativa para enfermedad coronaria temprana, y a los 10 años cuando presenten más de 160 mg/dl de colesterol LDL e historia familiar positiva para enfermedad coronaria temprana. En los homocigotos para la hipercolesterolemia familiar, la aféresis de las LDL puede reducir los valores de colesterol plasmático hasta en un 70%. Su efectividad se incrementa cuando se combina la aféresis con una terapia agresiva con estatinas y ácido nicotínico. En raras ocasiones se ha utilizado también el trasplante hepático.

RIESGO DE HERENCIA

Dado que la hipercolesterolemia familiar es un trastorno autosómico dominante, cada hijo de un progenitor afectado tiene un 50% de probabilidad de heredar el alelo mutante *LDLR*. Los pacientes heterocigotos para la hipercolesterolemia familiar no tratados tienen un riesgo del 100% de desarrollar una coronariopatía antes de los 70 años, si son varones, y del 75%, si son mujeres. El tratamiento médico reduce hoy de manera notable el riesgo, al normalizar la concentración del colesterol plasmático.

Cuestiones para debatir

1. ¿Qué aporta la hipercolesterolemia familiar al conocimiento de las causas poligénicas?
2. La apolipoproteína B-100 defectiva familiar es una genocopia de la hipercolesterolemia familiar. ¿Por qué?
3. Los aceites vegetales son hidrogenados para hacer algunas margarinas. ¿Cuál sería el efecto del consumo de margarina sobre la expresión del receptor de LDL, en comparación con el consumo de aceites vegetales?
4. Discuta la susceptibilidad genética a las infecciones y la ventaja heterocigota potencial en el contexto del papel del receptor de LDL en la infección por el virus de la hepatitis C.

BIBLIOGRAFÍA

GeneTests. Medical genetics informations resource [database online]. University of Washington, Seattle, 1993-2006. Updated weekly. *http://www.genetests.org*

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University, and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine. *http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM*

Rader DJ, Hobbs HH: Disorders of lipoprotein metabolism. En: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, et al, eds: Harrison's Principles of Internal Medicine, 16.ª ed. Nueva York, McGraw-Hill, 2004.

15. Síndrome del X frágil

(Mutación en *FMR1*)

Ligado al X

PRINCIPIOS

- Expansión de repetición de tripletes.
- Mosaicismo somático.
- Anticipación específica del sexo.
- Metilación del DNA.
- Efecto haplotipo.

PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS

- Edad de inicio: infancia.
- Retraso mental.
- Rostro dismórfico.
- Macroorquidismo pospuberal.

HISTORIA Y HALLAZGOS FÍSICOS

R.L., un niño de 6 años, es remitido a una clínica pediátrica del desarrollo para evaluar un retraso mental e hiperactividad. Presentó dificultades en el preescolar debido a problemas de conducta, incapacidad de fijar la atención y retraso motor y en el habla. Ha tenido un retraso en el desarrollo, pero ha ido alcanzando las distintas metas: se sentó alrededor de los 10 a 11 meses, anduvo hacia los 20 meses y empezó a pronunciar dos o tres palabras con claridad hacia los 24 meses. Por lo demás, ha gozado de buena salud. Su madre y su tía materna presentaron ligeros problemas de aprendizaje en la infancia y un tío materno padece retraso mental. Los hallazgos en el examen físico son normales, excepto por la hiperactividad. El médico solicita varias pruebas, como el cariotipo, estudios de la función tiroidea y análisis del DNA para el síndrome del X frágil. El análisis de transferencia Southern del gen *FMR1* es concordante con el síndrome del X frágil.

BASES

Etiología e incidencia de la enfermedad

El síndrome del X frágil (MIM 309550) es un trastorno con retraso mental ligado al cromosoma X causado por mutaciones en el gen *FMR1* en Xq27.3 (v. cap. 12). Se calcula su prevalencia entre 16 a 25 por 100.000 en la población general masculina, y la mitad en la población general de mujeres. El síndrome del X frágil responde por entre el 3 y el 6% de los casos de retraso mental en niños varones con una historia familiar positiva de retraso mental sin defectos congénitos.

Patogénesis

El producto del gen *FMR1*, la FMRP, se expresa en muchos tipos de células, pero es más abundante en las neuronas. La FMRP puede acompañar a una subclase de mRNA desde el núcleo hasta la maquinaria de traducción.

Más del 99% de las mutaciones del *FMR1* son expansiones de una secuencia repetitiva $(CGG)_n$ en la región no traducida 5' de ese gen (v. cap. 12). En los alelos normales de *FNR1*, el número de repeticiones oscila entre 6 y alrededor de 50. En los alelos que causan enfermedad o en las mutaciones completas, el número de repeticiones es superior a 200. Los alelos con más de 200 repeticiones CGG suelen presentar hipermetilación de la secuencia repetitiva CGG y del promotor *FMR1* adyacente (fig. C-15). La hipermetilación inactiva el promotor *FMR1*, lo que ocasiona la pérdida de la expresión de la proteína FMRP.

Las mutaciones completas surgen a partir de alelos premutados (aproximadamente entre 59 y 200 repeticiones de CGG) con la transmisión materna de un alelo *FMR1* mutante, pero no con la transmisión paterna. De hecho, las premutaciones a menudo se acortan con la transmisión paterna. Las mutaciones completas no surten de alelos normales. Debido a que la extensión de una repetición CGG inestable se incrementa a cada generación, cuando su transmisión es por la línea materna, suele observarse que el número de hijos afectados aumenta a cada generación en una familia afectada. Este fenómeno se denomina anticipación genética (v. cap. 7).

El riesgo de que una expansión de una premutación se convierta en una mutación completa aumenta a medida que se incrementa la longitud de la repetición de la premutación (v. fig. 7-31). Sin embargo, no todas las premutaciones tienen la misma tendencia a expandirse. Aunque las premutaciones son relativamente comunes, la progresión a mutación completa sólo se ha observado en un número limitado de haplotipos, es decir, existe una predisposición haplotípica a la expansión. Esta predisposición puede estar relacionada en parte con la presencia de unos pocos tripletes AGG insertados en la secuencia de repeticiones CGG. Esos tripletes AGG parecen inhibir la expansión de la secuencia de repeticiones CGG y, por tanto, su ausencia en algunos haplotipos puede predisponer a la expansión.

Fenotipo e historia natural

El síndrome del X frágil causa un retraso mental moderado en los varones afectados y un ligero retraso en las mujeres. La mayoría de los individuos afectados también presentan alteraciones del comportamiento: son hiperactivos, palmean o se muerden las manos, tienen rabietas, establecen poco contacto ocular y muestran características autistas. Los rasgos físicos de los varones cambian con la pubertad. Antes de ésta, tienen la cabeza algo grande, pero no muestran otros rasgos característicos; después de la pubertad, a menudo tienen rasgos más característicos (cara alargada con mandíbula y frente prominentes, orejas grandes y macroorquidismo). Como esos rasgos no son exclusivos del síndrome del X frágil, el diagnóstico se basa en la detección molecular de mutaciones. Los pacientes con el síndrome del X frágil tienen una esperanza de vida normal.

Prácticamente todos los varones y entre el 40 y el 50% de las mujeres que heredan una mutación completa presentan el síndrome del X frágil. La gravedad del fenotipo depende del mosaicismo de la extensión de la repetición y de la metilación de la repetición. Como las mutaciones completas son inestables mitóticamente, algunos pacientes tienen una mezcla de células con longitudes de repeticiones que van desde la premutación hasta la mutación completa (mosaicismo de la extensión de las repeticiones). Todos los varones con mosaicismo de la extensión de las repeticiones están afectados, pero es frecuente que tengan una función intelectual superior a los que tienen la mutación completa en todas las células. Las mujeres con mosaicismo de la extensión de las repeticiones pueden ser normales o tener la afectación completa. De manera análoga, algunos pacientes tienen una mezcla de células con y sin metilación de la repetición CGG (mosaicismo de metilación de las repeticiones). Todos los varones con este mosaicismo están afectados, pero a menudo también presentan una función intelectual mejor que los que tienen la

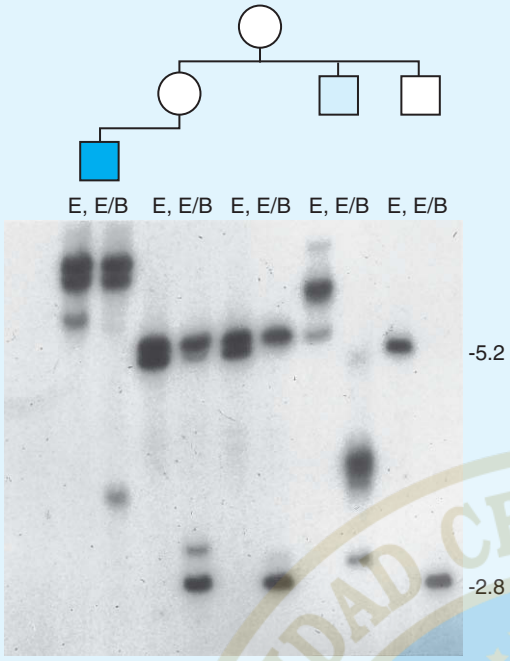


Figura C-15 ■ Transferencia Southern que muestra una familia que segrega premutaciones del *FMR1* en la madre y la abuela del afectado y una expansión de la premutación a mutación completa en el afectado en la tercera generación.

Utilizando una sonda desde el extremo 5' del gen *FMR1*, una muestra de DNA digerida sólo con la endonucleasa *EcoR1* (E) normalmente produce una banda de 5,2 kb, mientras que la doble digestión con *EcoR1* y *BssH2* (E/B) produce una banda de 2,8 kb. Como la metilación del DNA inhibe la digestión con *BssH2*, ésta no corta en las repeticiones de CGG metiladas del alelo *FMR1* en el cromosoma X inactivo de las mujeres, o de una mutación completa de *FMR1* metilada. Así, el alelo con la mutación completa en el chico afectado produce fragmentos de *EcoR1* más largos de lo normal (>>5,2 kb), que son en su mayor parte resistentes a *BssH2*. Observe que la abuela no afectada es portadora de una pequeña cantidad de premutaciones, la madre no afectada es portadora de una cantidad ligeramente mayor y el niño afectado tiene la mutación completa. La abuela tiene también un hijo ligeramente afectado con una mutación completa que, sin embargo, no está metilada, y un hijo no afectado con un alelo normal. (Cortesía de Peter Ray, The Hospital for Sick Children and University of Toronto, Canadá.)

hipermetilación en todas las células. Las mujeres con mosaicismo de hipermetilación varían de normales a totalmente afectadas. Muy raramente, los pacientes presentan una mutación sin metilar en todas las células. Tanto los varones como las mujeres, pueden ser desde normales a tener afectación total. Además, en las mujeres el fenotipo depende del grado de paralelismo de la desactivación del cromosoma X (v. cap. 6).

Las mujeres portadoras de premutaciones (pero no de mutaciones completas) tienen un 20% de riesgo de fallo ovárico temprano. Los varones portadores de premutaciones tienen riesgo de presentar el síndrome del X frágil asociado al síndrome de temblor/ataxia (FXTAS). Este síndrome se manifiesta como una ataxia cerebelar progresiva de inicio tardío. Los individuos afectados también pueden presentar pérdida de la memoria a corto plazo, de la función ejecutiva y de la cognición, así como parkinsonismo, neuropatía periférica, debilidad proximal de los miembros inferiores y disfunción autonómica. La penetrancia de la FXTAS depende de la edad, y se manifiesta en el 17% de los pacientes en la sexta década, en el 38% en la séptima y en el 47% en la octava, y en tres cuartos de los pacientes con más de 80 años. La FXTAS puede manifestarse en algunas mujeres portadoras de premutación.

Control y tratamiento

En la actualidad no se dispone de tratamiento para el síndrome del X frágil. La terapia se centra en la intervención educativa y en el tratamiento farmacológico de los trastornos de conducta.

RIESGO DE HERENCIA

El riesgo de que una mujer con una premutación tenga un hijo afectado está determinado por el tamaño de la premutación, el sexo del feto y la historia familiar. De manera empírica, el riesgo de que una portadora de una premutación tenga un hijo afectado puede llegar al 50% para cada hijo varón y al 25% par cada hija, pero depende del tamaño de la premutación. Basándose en el análisis de un número relativamente pequeño de madres portadoras, el riesgo de recurrencia parece disminuir a medida que la premutación se acorta de 100 a 59 repeticiones. El diagnóstico prenatal puede llevarse a cabo mediante el análisis del DNA fetal presente en las vellosidades coriónica o en los amniocitos.

Cuestiones para discutir en pequeños grupos

1. Describa el sesgo de haplotipo en la enfermedad, es decir, el efecto del haplotipo sobre el desarrollo de la mutación (síndrome del X frágil), gravedad de la enfermedad (anemia falciforme) y predisposición a la enfermedad (enfermedades autoinmunes).
2. El síndrome del X frágil, la distrofia miotónica, la ataxia de Friedreich, la enfermedad de Huntington y varios otros trastornos están causados por la expansión de secuencias de repetición. Compare los mecanismos conocidos o supuestos por los que la expansión de la repetición causa enfermedad en cada uno de esos trastornos. ¿Por qué algunos trastornos muestran anticipación, mientras que otros no lo hacen?
3. Se piensa que el sesgo en cuanto al sexo en la transmisión de las mutaciones *FMR1* se produce porque la expresión de la FMP es necesaria para la producción de espermatozoides viables. Compare el sesgo en cuanto al sexo en la transmisión del síndrome del X frágil y en la enfermedad de Huntington. Discuta los mecanismos que pueden explicar los sesgos en el sexo que transmite para varias enfermedades.
4. ¿Qué información sobre la historia familiar y sobre el diagnóstico es necesaria antes de establecer un diagnóstico prenatal del síndrome del X frágil?
5. ¿Cómo aconsejaría a una gestante portadora de un feto 46,XY con 60 repeticiones? ¿Y de un feto 46,XX con 60 repeticiones? ¿Y de un feto 46,XX con más de 300 repeticiones?

BIBLIOGRAFÍA

Garber K, Smith KT, Reines D, Warren ST: Transcription, translation and fragile X syndrome. Curr Opin Genet Dev 16:270-275, 2006.

GeneTests. Medical genetics information resource [database online]. University of Washington, Seattle, 1993-2006. Updated weekly. *http://www.genetests.org*

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University, and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine. *http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM*

Visootsak J, Warren ST, Anido A, Graham JM Jr: Fragile X syndrome: an update and review for the primary pediatrician. Clin Pediatr (Phila) 44:371-381,2005

16. Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa

(Mutación en *G6PD*)

Ligada al X

PRINCIPIOS

- Ventaja de los heterocigotos.
- Farmacogenética.

CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS PRINCIPALES

- Edad de inicio: neonatal.
- Anemia hemolítica.
- Ictericia neonatal.

HISTORIA Y HALLAZGOS FÍSICOS

L.M., un niño de 5 años previamente sano, ingresa en urgencias con fiebre, palidez, taquicardia, taquipnea y con respuestas disminuidas a los estímulos. Por lo demás, el examen físico es normal. En la mañana anterior al ingreso, había estado bien, pero por la tarde tuvo dolor abdominal, cefalea y fiebre, y por la noche tenía taquipnea y se mostraba incoherente. No había ingerido ninguna medicación ni ninguna toxina conocida, y los resultados de un análisis de orina para tóxicos es negativo. Los resultados de otras pruebas de laboratorio muestran hemólisis intravascular masiva no inmune y hemoglobinuria. Tras las medidas de urgencia, L.M. es ingresado en el hospital y la hemólisis se resuelve sin más intervención. L.M. es de origen griego, y sus padres desconocen una historia familiar de hemólisis, aunque la madre tiene algunos primos en Europa con «problemas en la sangre». Una entrevista más exhaustiva revela que, en la mañana anterior al ingreso hospitalario, L.M. estuvo comiendo habas del jardín mientras su madre trabajaba en el patio. El médico les explica a los padres que, probablemente, L.M. tiene un déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) y por eso ha enfermado después de comerse las habas. La medición posterior de la actividad de la G6PD eritrocitaria del niño confirma que tiene deficiencia de G6PD. Se informa a los padres acerca del riesgo que presenta L.M. de sufrir una hemólisis aguda tras la exposición a determinados fármacos y toxinas, y se les proporciona una lista de los productos que debe evitar.

BASES

Etiología e incidencia de la enfermedad

La deficiencia de G6PD, una predisposición hereditaria a la hemólisis, es un trastorno ligado al X de la homeostasis antioxidativa causado por mutaciones en el gen *G6PD*. En regiones donde la malaria es endémica, la deficiencia de G6PD tiene una prevalencia del 5 al 25%, mientras que en las regiones no endémicas esa prevalencia es inferior al 0,5% (fig. C-16). Al igual que la anemia falciforme, la deficiencia de G6PD parece haber adquirido una frecuencia sustancial en algunas áreas porque confiere cierta resistencia a la malaria en los individuos heterocigotos, y por tanto, una ventaja adaptativa (v. cap. 9).

Patogénesis

La G6PD es la primera enzima de la vía de la hexosa monofosfato, crucial para generar nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH). El NADPH es necesario para la regeneración del glutatión reducido. En el interior de los eritrocitos, el glutatión reducido es utilizado para la detoxificación de los oxidantes que se producen por la interacción de la hemoglobina y el oxígeno, así como por factores exógenos, como fármacos, agentes infecciosos y la acidosis metabólica.

La mayoría de los casos de deficiencia de *G6PD* surgen porque las mutaciones en el gen *G6PD* ligado al X disminuyen la actividad catalítica, la estabilidad de la G6PD, o las dos cosas. Cuando la actividad de la G6PD se encuentra disminuida o es deficiente, existe una cantidad insuficiente de NADPH para regenerar el glutatión reducido en las situaciones de estrés oxidativo. Esto deriva en la oxidación y la agregación de las proteínas intracelulares (corpúsculos de Heinz) y en la formación de eritrocitos rígidos, que sufren hemólisis con rapidez.

Con los alelos *G6PD* más comunes, que causan inestabilidad en la proteína, la deficiencia de G6PD en los eritrocitos empeora a medida que éstos envejecen. Como los eritrocitos carecen de núcleo, no pueden sintetizar mRNA G6PD nuevo. Así, son incapaces de reemplazar la G6PD a medida que se degrada. Por tanto, durante un episodio de estrés oxidativo, la hemólisis empieza por los eritrocitos más viejos y, de forma progresiva, se extiende a los más jóvenes, según la intensidad del estrés oxidativo.

Fenotipo e historia natural

Como caracteriza a los trastornos ligados al X, la deficiencia de G6PD afecta de forma predominante y con mayor gravedad a los varones. En las raras mujeres sintomáticas hay una desactivación desviada del cromosoma X, de modo que el cromosoma X portador del alelo *G6PD* de la enfermedad es el activo en los precursores eritrocitarios (v. cap. 6).

Aparte del sexo, la gravedad de la deficiencia de G6PD depende de la mutación del *G6PD* específica. En general, la mutación común en la cuenca mediterránea (es decir, G6PD B– o mediterránea) tiende a ser más grave que las mutaciones comunes en África (es decir, las variantes G6PD A–) (fig. C-16). En los eritrocitos de los pacientes con la variante mediterránea, la actividad de G6PD disminuye hasta alcanzar valores insuficientes a los 5-10 días de la entrada de los eritrocitos en la circulación, mientras que en los eritrocitos de los pacientes con las variantes G6PD A–, la actividad de G6PD sólo llega a valores insuficientes entre 50 y 60 días tras la entrada en la circulación de los eritrocitos. Por tanto, la mayoría de los eritrocitos son susceptibles de sufrir hemólisis en los pacientes con las formas graves de deficiencia G6PD, como la G6PD mediterránea, pero sólo entre el 20 y el 30% de los eritrocitos en los pacientes con las variantes G6PD A– son susceptibles.

La deficiencia de G6PD suele manifestarse como una ictericia neonatal o una anemia hemolítica aguda. El pico de la incidencia de la ictericia neonatal ocurre durante el segundo y el tercer días de vida. La gravedad de la ictericia va desde las formas subclínicas a valores compatibles con el querníctero; es raro que la anemia asociada sea grave. Los episodios de anemia hemolítica aguda suelen empezar horas después de sufrir un estrés oxidativo y finalizan cuando los eritrocitos deficientes en G6PD han sido hemolisados. Por tanto, la severidad de la anemia asociada con esos episodios hemolíticos agudos es proporcional a la deficiencia de G6PD y al estrés oxidativo. Las infecciones bacterianas y virales constituyen los desencadenantes más comunes, pero muchos fármacos y toxinas también pueden precipitar la hemólisis. El favismo es la crisis hemolítica secundaria a la

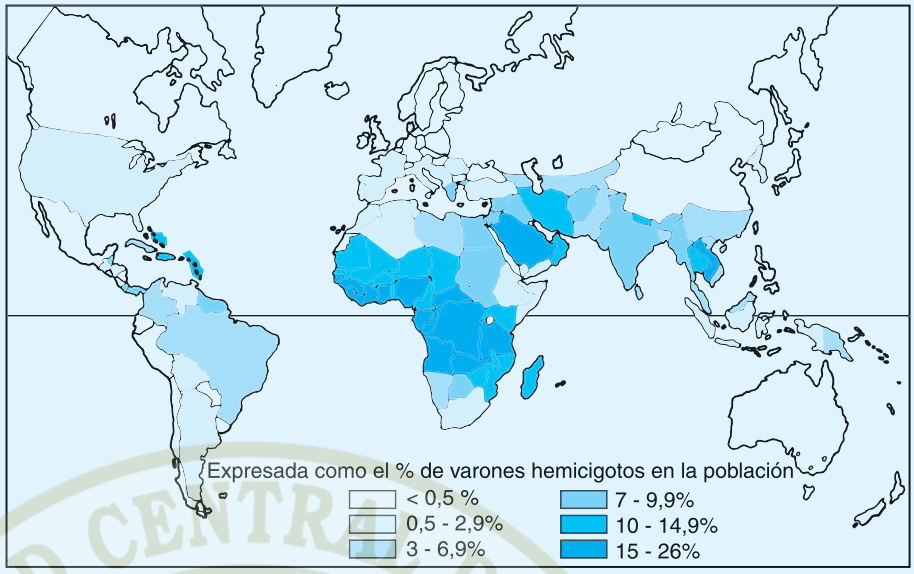


Figura C-16 ■ Distribución mundial de la deficiencia de G6PD. Las frecuencias de los varones con deficiencia de G6PD en los diferentes países son también las frecuencias alélicas, puesto que el gen es ligado al X. (Adaptada de WHO Working Group: Glucose-6-phosphate dehidrogenase deficiency. Bull Who 67:601, 1989, con autorización.)

ingesta de habas en los pacientes con las formas más graves de deficiencia de G6PD, como la mediterránea. Las habas contienen β-glucósidos, que son oxidantes naturales.

Además de la ictericia neonatal y de la anemia hemolítica aguda, la deficiencia de G6PD causa en raras ocasiones anemia hemolítica no esferocítica, congénita o crónica. Los pacientes con la variedad crónica de ese tipo de anemia tienen en general un déficit profundo de G6PD, que les ocasiona anemia crónica y un aumento de la susceptibilidad a las infecciones. Esta susceptibilidad surge debido a que la provisión de NADPH en el interior de los granulocitos es inadecuada para sostener el pico oxidativo necesario para matar las bacterias fagocitadas.

Control y tratamiento

Debe sospecharse la deficiencia de G6PD en pacientes de origen africano, mediterráneo o asiático que presenten ictericia neonatal o un episodio de hemólisis aguda. La deficiencia de G6PD se diagnostica midiéndose la actividad de la G6PD en los eritrocitos, que sólo debe medirse cuando el paciente no ha recibido una transfusión ni ha tenido un episodio hemolítico recientemente. (Como la deficiencia de G6PD ocurre sobre todo en los eritrocitos más antiguos, la medición de la actividad de la G6PD en los eritrocitos predominantemente jóvenes que están presentes durante o inmediatamente después de un episodio hemolítico suele dar lugar a un resultado falso negativo.)

La clave del manejo de la deficiencia de G6PD es la prevención de la hemólisis mediante el tratamiento inmediato de las infecciones y evitando los fármacos oxidantes (p. ej., las sulfonamidas, las sulfonas y los nitrofuranos) y las toxinas (p. ej., el naftaleno). Aunque la mayoría de los pacientes con un episodio hemolítico no necesitarán intervención médica, los que presenten anemia grave y hemólisis pueden requerir recuperación y transfusiones de eritrocitos. Los pacientes con ictericia neonatal responden bien a las mismas terapias que los demás bebés con ictericia neonatal (hidratación, fototerapia y transfusiones).

RIESGO DE HERENCIA

Cada hijo de una madre portadora de una mutación *G6PD* tiene un 50% de probabilidad de estar afectado, y cada hija tiene un 50% de probabilidad de ser portadora. Cada hija de un padre afectado será portadora, pero ningún hijo estará afectado, porque un padre afectado no transmite un cromosoma X a sus hijos varones. El riesgo de que las hijas portadoras presenten síntomas clínicamente significativos es bajo, porque un desequilibrio considerable en la desactivación del cromosoma X es relativamente raro.

Cuestiones para debatir

1. El consumo de habas y la deficiencia de G6PD coinciden en muchas regiones. ¿Qué ventajas evolutivas puede proporcionar el consumo de habas a las poblaciones con deficiencia de G6PD?
2. Se han descrito cientos de mutaciones diferentes que causan deficiencia de G6PD. Se supone que todas esas mutaciones han persistido debido a la selección. Argumente la ventaja heterocigótica en el contexto de la deficiencia de G6PD.
3. ¿Qué es la farmacogenética? ¿Cómo ilustra la deficiencia de G6PD los principios de la farmacogenética?

BIBLIOGRAFÍA

GeneTests. Medical genetics information resource [database online]. University of Washington, Seattle, 1993-2006. Updated weekly. *http://www.genetests.org*

Luzzatto L, Melta A, Vulliamy T: Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al (eds): The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8th ed. New York, McGraw-Hill, 2001, pp 4517-4553.

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University, and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine. *http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM*

17. Hemocromatosis hereditaria

(Mutación en *HFE*)

Autosómica recesiva

PRINCIPIOS

- Penetrancia incompleta y expresividad variable.
- Diferencias en la penetrancia según el sexo.
- Cribado poblacional frente a pruebas en individuos con riesgo.
- Pruebas moleculares frente a pruebas bioquímicas.

CARACTERÍSITICAS FENOTÍPICAS PRINCIPALES

- Edad de inicio: 40 a 60 años en varones; después de la menopausia en mujeres.
- Cansancio, impotencia, hiperpigmentación (bronceado), diabetes, cirrosis, cardiomiopatía.
- Saturación de la transferrina sérica elevada.
- Ferritina sérica elevada.

HISTORIA Y HALLAZGOS FÍSICOS

S.F., un varón blanco de 30 años, es remitido a la clínica genética para asesoramiento, porque le acaban de diagnosticar a su padre, de 55 años, una cirrosis secundaria a la hemocromatosis hereditaria. La historia y el examen físico son normales. Presenta una saturación de transferrina de 48% (normal de 20% al 50%). La ferritina sérica es normal (<300 ng/dl) y la actividad de las transaminasas hepáticas también. Dado que S.F. es obligatoriamente portador del trastorno, y que su madre tiene un 11% de riesgo poblacional de ser asimismo portadora, el riesgo de que S.F. haya heredado dos alelos mutantes *HFE* es del 5,5%. El paciente decide someterse al análisis para verificar si su gen *HFE* presenta las dos variantes comunes de hemocromatosis. La prueba molecular revela que es homocigoto para la mutación Cys282Tyr, que le conlleva un riesgo de desarrollar hemocromatosis. Se le remite a su médico de familia para realizar el seguimiento de los valores de la ferritina sérica a cada 3 meses y tratarse si es necesario.

BASES

Etiología e incidencia de la enfermedad

La hemocromatosis hereditaria (MIM 235200) es una enfermedad de sobrecarga de hierro, que ocurre en algunos individuos con mutaciones homocigotas o heterocigotas compuestas en el gen *HFE*. La mayoría de los pacientes (90 al 95%) con hemocromatosis hereditaria son homocigotos para una mutación Cys282Tyr. El 5 a 10% de los individuos restantes son heterocigotos compuestos para Cys282Tyr y para otra mutación, His63Asp. La homocigosidad para His63Asp no produce hemocromatosis clínica, a menos que existan causas adicionales de sobrecarga de hierro. La tasa de portadores en la población blanca norteamericana es de alrededor del 11% para Cys282Tyr y del 27% para His63Asp. Por tanto, aproximadamente 1 de cada 330 individuos será Cys282Tyr y 1 de cada 135 individuos será heterocigoto compuesto para mutaciones de *HFE* que causan enfermedad. La frecuencia de esas mutaciones es mucho más baja en asiáticos, africanos e indios norteamericanos.

Ha sido difícil determinar la penetrancia de la hemocromatosis hereditaria clínica. Se estima que va del 10 al 70%, según se defina la hemocromatosis hereditaria como el daño orgánico debido a una sobrecarga patológica de hierro o por pruebas bioquímicas que revelan un incremento de la ferritina y la saturación de transferrina. En un estudio basado en familias, por ejemplo, entre el 75 y el 90% de los familiares homocigotos de los individuos afectados eran asintomáticos. Los estudios basados en la población han proporcionado cálculos de la penetrancia según los criterios bioquímicos de hemocromatosis hereditaria situados entre el 25 y el 50%, pero la penetrancia puede ser más elevada si se llevan a cabo biopsias para encontrar cirrosis oculta. Cualquiera que sea la penetrancia, queda claro que los varones están afectados con más frecuencia que las mujeres, y que los heterocigotos compuestos Cys282Tyr/His63Asp tienen un riesgo mucho más bajo de presentar hemocromatosis hereditaria que los homocigotos Cys282Tyr. Si bien la penetrancia en los homocigotos Cys282Tyr todavía no ha sido determinada de manera definitiva, la penetrancia es claramente incompleta.

Patogénesis

La hemocromatosis hereditaria es un trastorno del almacenamiento del hierro. Los depósitos orgánicos de hierro están determinados en gran parte por la absorción de hierro de la dieta por los enterocitos del intestino delgado y la liberación de hierro endógeno por los macrófagos que fagocitan eritrocitos. La liberación de hierro por los enterocitos y los macrófagos está regulada por una hormona de respuesta al hierro circulante, la hepcidina, que es sintetizada en el hígado y se libera para bloquear la absorción de hierro cuando los depósitos de hierro son adecuados. El *HFE* mutante interfiere con la señalización de la hepcidina, lo que acarrea la estimulación de los enterocitos y los macrófagos para que liberen hierro. Por tanto, el organismo continúa absorbiendo y reciclando hierro, a pesar de la sobrecarga de hierro existente.

Al final, una pequeña proporción de los individuos con dos mutaciones en el gen *HFE* desarrollan sobrecarga de hierro sintomática. Los primeros síntomas son cansancio, artralgia, disminución de la libido y dolor abdominal. Otra presentación es el hallazgo de una saturación de transferrina sérica elevada o de ferritina en un análisis de rutina. Los hallazgos tardíos comprenden hepatomegalia, cirrosis (v. fig. C-17), carcinoma hepatocelular, diabetes mellitus, cardiomiopatía, hipogonadismo, artritis y pigmentación cutánea aumentada (bronceado). Los varones desarrollan síntomas entre los 40 y los 60 años. Las mujeres, que desarrollan síntomas a una tasa entre la mitad y un décimo de la tasa de los varones, no muestran síntomas hasta después de la menopausia. El pronóstico es excelente en los pacientes diagnosticados y tratados antes de desarrollar cirrosis. Los que son diagnosticados de cirrosis y tratados de manera eficaz con flebotomías tienen todavía un riesgo de entre el 10 y el 30% de presentar un cáncer de hígado años más tarde.

Control y tratamiento

A los individuos con un genotipo de riesgo se les hace el seguimiento a través de los valores de la ferritina sérica determinados anualmente. Cuando ese valor supera los 50 ng/ml, se recomienda la flebotomía para eliminar una unidad de sangre y así mantener los niveles normales. Las flebotomías se repiten hasta obtener una concentración normal de ferritina. El fracaso en la obtención de una concentración normal de ferritina a los tres meses de haber empezado con las flebotomías es un mal signo pronóstico. Una vez que se alcanza una concentración de ferritina inferior a 50 ng/ml, se realizan flebotomías de mantenimiento cada tres o

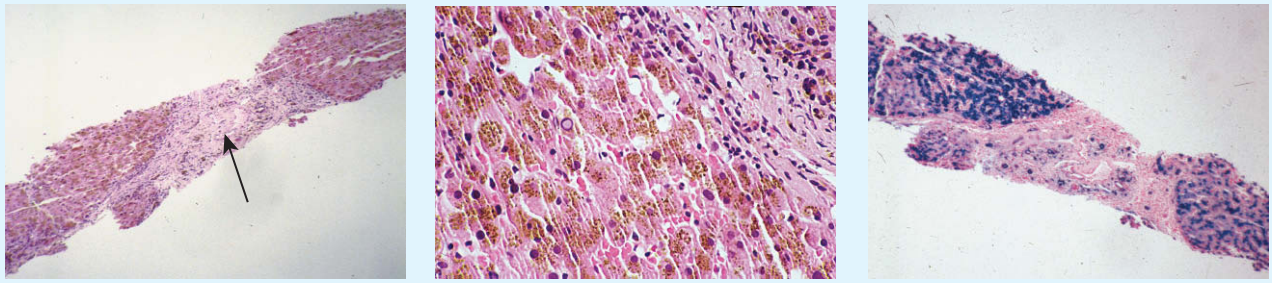


Figura C-17 ■ Hígado de un paciente con hemocromatosis hereditaria, que evidencia depósitos de hierro y cirrosis. **A:** Foto con poco aumento, que muestra un área de fibrosis (*flecha*: tinción con hematoxilina y eosina). **B:** Foto con gran aumento, que muestra los depósitos de hierro (pigmento marrón situado en el interior de los hepatocitos) junto a un área de fibrosis (tinción con hematoxilina y eosina). **C:** Tinción de Perl, en la que los depósitos de hierro se tiñen de azul oscuro. Los hepatocitos con tinción más intensa limitan un área de fibrosis con una cantidad significativamente menor de depósitos de hierro. (Cortesía de Victor Gordeuk, Howard University, Washington, DC.)

cuatro meses para los varones y cada seis a doce meses para las mujeres. Los pacientes sintomáticos con concentraciones iniciales de ferritina superiores a 1.000 ng/ml deberían someterse a una biopsia hepática para verificar si existe cirrosis. Los pacientes con anormalidades bioquímicas deberían realizarse flebotomías semanales hasta que el hematócrito esté en el 75% de lo normal y la concentración de ferritina sea inferior a 50 ng/ml.

RIESGO DE HERENCIA

La hemocromatosis hereditaria es un trastorno autosómico recesivo con penetrancia reducida. Los hermanos de un individuo afectado tienen un 25% de probabilidad de tener dos mutaciones. El hijo de un individuo afectado será portador y tiene un 5% de probabilidad de tener dos mutaciones, si los dos progenitores son blancos. No se consideran indicados los cribados generales de la población para las mutaciones HFE, debido a su aparente baja penetrancia. Sin embargo, dada la prevalencia del trastorno, la incertidumbre con respecto a su verdadera penetrancia y la disponibilidad de tratamiento sencillo y efectivo, es posible que la realización de un único análisis de la saturación de transferrina sérica y de la concentración de ferritina en los varones blancos de origen norte-europeo esté justificada.

Cuestiones para debatir

1. ¿Por qué la incidencia de hemocromatosis es mucho más baja en las mujeres?
2. Aparte de la flebotomía, ¿qué medidas con relación a la dieta estarían indicadas para prevenir la sobrecarga de hierro?
3. Argumente las posibles razones para la elevada prevalencia de la mutación Cys282Tyr en las personas de raza blanca.

BIBLIOGRAFÍA

Fleming RE, Bacon BR: Orchestration of iron homeostasis. N Engl J Med 352:1741-1744, 2005.

GeneTests. Medical genetics information resource [database online]. University of Washington, Seattle, 1993-2006. Updated weekly. *http://www.genetests.org*

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University, and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine. *http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM*

Yen AW, Fancher TL, Bowlus CL: Revisiting hereditary hemochromatosis: current concepts and progress. Am J Med 119:391-399, 2006.

18. Hemofilia

(Mutación en *F8* o *F9*)

Ligada al X

PRINCIPIOS

- Recombinación intracromosómica.
- Inserción de elemento transponible.
- Expresividad variable.
- Terapia de sustitución proteica.

CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS PRINCIPALES

- Edad de inicio: infancia a edad adulta.
- Diátesis hemorrágica.
- Hemartrosis.
- Hematomas.

HISTORIA Y HALLAZGOS FÍSICOS

S.T., una mujer sana de 38 años, pide cita para asesorarse sobre su riesgo de tener un hijo con hemofilia. Un tío materno murió en la infancia de hemofilia y tiene un hermano que sufrió problemas hemorrágicos de pequeño. Estos problemas se resolvieron durante la adolescencia. Los demás miembros de la familia no presentan trastornos hemorrágicos. El genetista le explica a S.T. que su historia familiar sugiere una anomalía de la coagulación ligada al X, como la hemofilia A o B, y que la mejoría del hermano apunta sobre todo a la hemofilia B con la variante del factor IX de Leyden. Para confirmar el diagnóstico de hemofilia, el genetista le dice a S.T. que el hermano debería ser evaluado primero, porque la identificación de una portadora aislada es difícil. S.T. se lo comunica al hermano, que accede a dicha evaluación. La revisión de su historial médico revela que, en efecto, se le diagnosticó deficiencia de factor IX cuando era pequeño, pero que ahora presenta valores plasmáticos casi normales del factor IX. El análisis de la mutación del DNA confirma que él tiene una mutación en el promotor del gen *F9*, compatible con el factor IX de Leyden. El análisis posterior de S.T. evidencia que no es portadora de la mutación identificada en su hermano.

BASES

Etiología e incidencia de la enfermedad

La hemofilia A (MIM 307600) y la hemofilia B (MIM 306900) son trastornos de la coagulación ligados al X y causados por mutaciones en los genes *F8* y *F9*, respectivamente. Las mutaciones del gen *F8* causan una deficiencia o disfunción del factor VIII de la coagulación, mientras que las del *F9*, del factor IX de la coagulación.

La hemofilia es un trastorno presente en todas las etnias que no muestra predilección racial. La hemofilia A tiene una incidencia de 1 en cada 5.000 a 10.000 neonatos varones. La hemofilia B es mucho más rara, con una incidencia de 1 en 100.000.

Patogénesis

El sistema de coagulación mantiene la integridad vascular mediante un delicado equilibrio entre la formación de coágulos y su inhibición. Las proteasas y los cofactores proteicos que componen la cascada de la coagulación están presentes en la circulación en forma de precursores inactivos, y necesitan una activación secuencial en el lugar de la herida para poder formar el coágulo de fibrina. La formación oportuna y eficiente del coágulo requiere la activación exponencial o la amplificación de la cascada de las proteasas. Los factores de coagulación VIII y IX, que forman juntos un complejo, son claves en esta amplificación. Activan el factor X de la coagulación, y el factor X activo, a su vez, activa más factores VIII y IX (v. fig. 8-5). El factor IX funciona como una proteasa y el factor VIII como un cofactor. La deficiencia o la disfunción de cualquiera de los factores VIII o IX causan hemofilia.

Las mutaciones de *F8* incluyen las deleciones, las inserciones y las mutaciones puntuales. La mutación más común es una inversión que deleciona el carboxilo terminal del factor VIII. Supone el 25% de todas las hemofilias A y entre el 40% y el 50% de los casos de hemofilia A grave. Esta inversión se produce como consecuencia de una recombinación intracromosómica entre secuencias localizadas en el intrón 22 del *F8* y secuencias homólogas teloméricas al *F8*. Existe un curioso tipo de mutación que implica en la retrotransposición de repeticiones L1 en el gen. En el caso de todas las mutaciones de *F8*, la actividad enzimática residual del complejo factor VIII-factor IX se correlaciona con la gravedad clínica de la enfermedad (v. tabla).

Se han identificado muchas mutaciones diferentes en los pacientes con hemofilia B. Sin embargo, mientras que la inversión parcial de F8 es frecuente en la hemofilia A, no se ha identificado una mutación corriente en la hemofilia B. El factor IX de Leyden es una variante rara de *F9*, causada por mutaciones puntuales en el promotor *F9*. Se asocia con valores muy bajos de factor IX y con hemofilia grave durante la infancia. No obstante, se resuelve de manera espontánea en la pubertad, cuando los valores del factor IX casi se normalizan. También en el caso de todas las mutaciones de *F9* la actividad enzimática del complejo factor VIII-factor IX se correlaciona con la gravedad clínica de la enfermedad (v. tabla).

Fenotipo e historia natural

La hemofilia es clásicamente una enfermedad de los varones, aunque en raras ocasiones puede afectar a las mujeres, debido a un desequilibrio en la desactivación del cromosoma X. Desde el punto de vista clínico, las hemofilias A y B son indistinguibles. Ambas se caracterizan por hemorragias en los tejidos blandos, los músculos y las articulaciones que soportan peso (fig. C-18). El sangrado se produce horas a días después de un traumatismo, y a menudo se prolonga durante días o semanas. Los pacientes con formas graves de la enfermedad suelen ser diagnosticados en el período neonatal, debido a la formación de grandes hematomas cefálicos o de sangrado prolongado del cordón umbilical o de las heridas de la circuncisión. Los pacientes con enfermedad moderada no suelen desarrollar hematomas o hemartrosis hasta que empiezan a gatear o andar, y por tanto no son diagnosticados hasta entonces. Los pacientes con enfermedad leve se eviden-

CLASIFICACIÓN CLÍNICA Y VALORES DEL FACTOR DE COAGULACIÓN

Clasificación	Actividad (factor VIII o IX)(%)
Severa	<1
Moderada	1-5
Leve	5-25



Figura C-18 ■ Hematoma subcutáneo en la frente de un niño pequeño con hemofilia. La fotografía fue tomada cuatro días después de una pequeña contusión. La frente volvió a tener su apariencia normal en seis meses. (Modificada de The Hemorrhagic Disorders: A Clinical and Therapeutic Approach, 1962, Grune & Stratton, p 252, con autorización. Fotografía restaurada por cortesía de B. Moseley-Fernandini.)

cian en la adolescencia o edad adulta, tras sufrir hemartrosis o sangrado prolongado debidos a traumatismos o cirugía.

La hemofilia A y B se diagnostican y se diferencian una de otra a través de la medición de la actividad de los factores VIII y IX. En ambos casos, los valores de esos factores predicen la gravedad clínica.

Control y tratamiento

Aunque los actuales ensayos clínicos de terapias génicas son prometedores, no existe de momento ningún tratamiento curativo para las hemofilias A y B, excepto el trasplante hepático (v. capítulo 13). El tratamiento estándar hoy consiste en el suministro intravenoso del factor deficiente. Esta terapia ha incrementado la esperanza de vida desde un promedio de 1,4 años a principios del siglo XX hasta alrededor de 65 años en la actualidad.

RIESGO DE HERENCIA

Cuando una mujer tiene una historia familiar de hemofilia, es posible determinar si es o no portadora mediante análisis de ligamiento o la identificación de la mutación *F8* o *F9* que se segrega en su familia. Sin embargo, la identificación sistemática de la mutación sólo está disponible para la inversión común de *F8*. La detección de portadoras mediante análisis enzimático es difícil y no está generalizada.

Si una madre es portadora, cada hijo tiene un 50% de riesgo de tener hemofilia y cada hija tiene un 50% de riesgo de heredar la mutación en *F8* o *F9*. Las hijas que heredan una mutación en *F8* o *F9* presentan un riesgo bajo de tener hemofilia, lo que refleja la baja frecuencia del desequilibrio de la desactivación del cromosoma X.

Si una madre tiene un hijo con hemofilia y ningún otro familiar afectado, en principio su riesgo de ser portadora depende del tipo de mutación. Las mutaciones puntuales y las inversiones de *F8* comunes siempre surgen en la meiosis del varón. Por tanto, el 98% de las madres de un varón con una de esas mutaciones son portadoras debido a una nueva mutación en el abuelo materno del afectado. Por el contrario, las mutaciones por deleción suelen originarse durante la meiosis femenina. Si no se conoce el tipo de la mutación, se presupone que alrededor de un tercio de los pacientes tiene una nueva mutación en *F8* o *F9*. Si se aplica el teorema de Bayes, ese riesgo puede modificarse, al tenerse en cuenta el número de hijos no afectados en la familia (v. cap. 19).

Cuestiones para debatir

1. ¿Qué otras enfermedades son causadas por recombinación entre secuencias genómicas repetidas? Compare y contraste el mecanismo de recombinación observado en la hemofilia A con el del síndrome de Smith-Magenis y con la hipercolesterolemia familiar.
2. Una de las mutaciones más raras en *F8* es la inserción de un elemento L1 en el exón 14. ¿Qué son los elementos transponibles? ¿Cómo se desplazan en el genoma? Cite otra enfermedad causada por el cambio de sitio de elementos transponibles.
3. ¿Por qué se resuelve la deficiencia de factor IX de Leyden durante la pubertad en los pacientes con hemofilia B?
4. Compare y contraste el suministro de proteína para la hemofilia con el de la enfermedad de Gaucher. Alrededor del 10% de los pacientes hemofílicos desarrollan un título de anticuerpos clínicamente significativo contra el factor VIII o IX. ¿Por qué? ¿Existe una predisposición genética para desarrollar anticuerpos contra los factores de sustitución? ¿Cómo podría evitarse esta reacción inmunológica? ¿Sería útil la terapia génica para los pacientes con anticuerpos?
5. Analice los ensayos clínicos a la terapia génica de la hemofilia B.

BIBLIOGRAFÍA

GeneTests. Medical genetics information resource [database online]. University of Washington, Seattle, 1993-2006. Updated weekly. *http://www.genetests.org*

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University, and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine. *http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM*

19. Cáncer de colon sin poliposis hereditario

(Mutaciones del gen reparador de emparejamientos erróneos del DNA)

Autosómico dominante

PRINCIPIOS

- Genes de susceptibilidad a tumores.
- Carcinogénesis en varias etapas.
- Inestabilidad de microsatélite.
- Expresividad variable y penetrancia incompleta.

CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS PRINCIPALES

- Edad de inicio: mediana edad.
- Cáncer colorrectal.
- Cánceres primarios múltiples.

HISTORIA Y HALLAZGOS FÍSICOS

P.P., una trabajadora bancaria de 38 años y madre de tres hijos, es remitida a la clínica de genética del cáncer por su médico, para consejo debido a su historia familiar de cáncer. El padre, el hermano, el sobrino, la sobrina, un tío paterno y la abuela materna han desarrollado cáncer colorrectal. P.P. no tiene historia de problemas médicos o quirúrgicos. Su examen físico es normal. El genetista le explica que su historia familiar es sugestiva de cáncer de colon sin poliposis hereditario (HNPCC) y que la forma más eficiente y efectiva de determinar la causa genética de HNPCC en su familia es realizar un análisis molecular de un familiar afectado que haya sobrevivido. Tras discutir la cuestión con su sobrina, la única superviviente del cáncer, ésta accede a la prueba. El análisis de una muestra conservada del tumor resecado del colon de la sobrina permite identificar una inestabilidad de microsatélite. Posteriormente, mediante la secuenciación del DNA de una muestra de sangre de la sobrina, se encuentra una mutación de la línea germinal en *MLH1*. Como P.P. no es portadora de esa mutación, el genetista le informa de que su riesgo y el de sus hijos de desarrollar cáncer es análogo al de la población general. Se verifica que un hermano no afectado es portador de la mutación y ha de someterse una colonoscopia anualmente.

BASES

Etiología e incidencia de la enfermedad

Al menos el 50% de los occidentales desarrollan un tumor colorrectal hasta los 70 años, y alrededor del 10% de esos individuos terminan por desarrollar un cáncer colorrectal. El HNPCC (MIM 120435) es un síndrome de predisposición al cáncer autosómico dominante y heterogéneo desde el punto de vista genético, que a menudo está causado por mutaciones en los genes que reparan los emparejamientos erróneos del DNA. El HNPCC tiene una prevalencia del 2 al 5 por 1.000 y responde por aproximadamente del 3 al 8% de los cánceres colorrectales.

Patogénesis

En la mayoría de los cánceres colorrectales, incluida la poliposis adenomatosa familiar, el cariotipo se vuelve cada vez más aneuploide (v. cap. 16). Aproximadamente entre el 13 y el 15% de los cánceres colorrectales no presentan esa inestabilidad cromosómica, pero sí mutaciones de inserción o deleción en secuencias repetitivas (inestabilidad de microsatélite). Esta inestabilidad ocurre en el 85 al 90% de los tumores HNPCC. Concordante con esta observación, alrededor del 70% de las familias con HNPCC que presentan inestabilidad de microsatélite tienen mutaciones de la línea germinal en uno de los seis genes reparadores de errores de emparejamiento del DNA: *MSH2*, *MSH6*, *MLH1*, *MLH3*, *PMS1* o *PMS2*.

La reparación de los emparejamientos erróneos del DNA reduce los errores de replicación unas 1.000 veces. Los errores en la síntesis del DNA causan emparejamientos equivocados y deformación de la doble hélice del DNA. Un complejo de proteínas de reparación de emparejamientos erróneos recluta otras enzimas para que lleven a cabo la reparación. Mediante el proceso de escisión de segmentos largos, ese complejo elimina el fragmento erróneo de la cadena de DNA recién sintetizada y lo vuelve a sintetizar.

Los dos alelos del gen de reparación de emparejamientos erróneos deben perder su función para causar inestabilidad de microsatélite. La elevada frecuencia de la pérdida somática de función en el segundo alelo define el HNPCC como una enfermedad autosómica dominante con alrededor de un 80% de penetrancia. Esta pérdida somática de función puede darse por pérdida de la heterocigosidad, mutación intragénica o hipermetilación.

En el HNPCC se produce la mutación de un número cada vez mayor de loci microsatélites durante la progresión de adenoma a carcinoma. La desactivación de los genes que contienen secuencias de microsatélites puede desempeñar un papel clave en la progresión tumoral. Por ejemplo, la inestabilidad de microsatélite induce mutaciones de cambio de marco de lectura en el gen del receptor II del factor de crecimiento transformante (*TGFBR2*). Las mutaciones en ese gen ocasionan la pérdida de expresión de TGFβRII, y debido a que el sistema TGFβ inhibe el crecimiento de las células epiteliales del colon, su pérdida permite que se escapen del control del crecimiento. En apoyo al papel del *TGFBR2* en HNPCC, se observó que una familia afectada sin mutaciones en un gen reparador de errores de emparejamiento del DNA tenía una mutación germinal en *TGFBR2*. Estas mutaciones ocurren en las lesiones HNPCC tempranas y pueden contribuir al crecimiento de los adenomas.

Fenotipo e historia natural

Aunque los pacientes con HNPCC desarrollan pólipos en número parecido al de la población general, lo hacen a una edad más temprana. La edad promedio en que se les diagnostica un adenocarcinoma colorrectal es inferior a los 50 años, es decir, 10 a 15 años menos que la población general (fig. C-19). Los pacientes con HNPCC y una mutación germinal definida tienen un riesgo del 80% a lo largo de la vida de desarrollar un cáncer colorrectal. Entre el 60 y el 70% de los adenomas y carcinomas en HNPCC ocurren entre el ángulo esplénico y la unión ileocecal. Por el contrario, la mayoría de los cánceres colorrectales esporádicos (y los cánceres en la poliposis adenomatosa familiar) ocurren en el colon descendente y el sigmoide. Los carcinomas en el HNPCC presentan una menor probabilidad de tener inestabilidad cromosómica y son menos agresivos que el cáncer de colon esporádico. Los cánceres esporádicos y los carcinomas de la poliposis adenomatosa familiar tienen mayor probabilidad de ser aneuploides y son más agresivos. Por esa razón, los pacientes con HNPCC tienen mejor pronóstico cuando los datos se ajustan para la etapa y la edad que los pacientes con poliposis adenomatosa familiar o tumores colorrectales con inestabilidad cromosómica.

Además del colorrectal, el HNPCC se asocia con otros cánceres, como el de estómago, intestino delgado, páncreas, riñón, endometrio y ovarios. Los cánceres de pulmón y mama no pre-

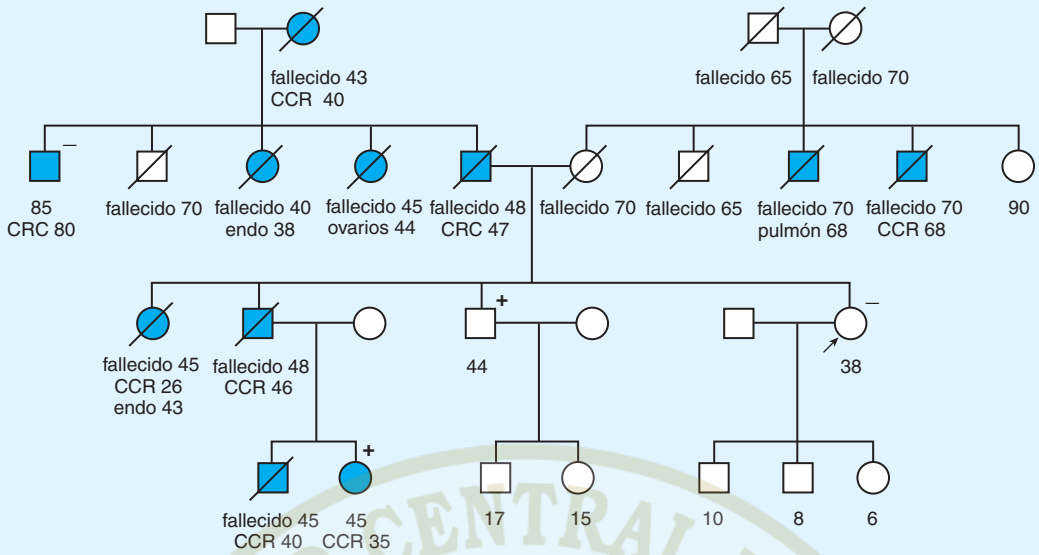


Figura C-19 ■ Familia que segrega una mutación en *MLH1*. Observe la ocurrencia frecuente de cáncer de colon, al igual que de otros cánceres asociados a HNPCC, como el cáncer de endometrio, de páncreas y de ovarios. Note que un familiar tiene cáncer colorrectal y de endometrio, y que otro tiene cáncer de colon esporádico (el análisis para la mutación de la familia fue negativo). La paciente está señalada con una flecha. Los símbolos sombreados indican diagnóstico de cáncer. Las edades se muestran directamente debajo de cada símbolo. El signo + identifica a los portadores de la mutación *MLH1*, y el signo – identifica a los no portadores. Los diagnósticos de cáncer tienen a continuación la edad del diagnóstico. Abreviaturas: CCR, cáncer colorrectal; endo, cáncer de endometrio; ovarios, cáncer de ovarios; pulmón, cáncer de pulmón. (Cortesía de T. Pal y S. Narod, Women's College Hospital and University of Toronto, Canadá.)

sentan asociación con el HNPCC (fig. C-19). Los pacientes con HNPCC que tienen una mutación germinal definida presentan un riesgo superior al 90% de desarrollar a lo largo de la vida un cáncer colorrectal u otro de los cánceres asociados, o los dos.

Control y tratamiento

La historia familiar define el HNPCC, puesto que los pacientes no tienen características físicas distintivas. Los criterios mínimos para el diagnóstico de HNPCC son la ocurrencia de cáncer colorrectal u otros tumores asociados con HNPCC en tres familiares, siendo al menos dos de ellos de primer grado, a lo largo de dos o más generaciones, y el desarrollo de cáncer colorrectal en al menos un individuo afectado antes de los 50 años. En los pacientes sin historia familiar pero con inicio temprano de cáncer colorrectal, se utiliza hoy para el cribado de HNPCC el análisis del DNA del tumor para detectar inestabilidad de microsatélite y la inmunoquímica para las proteínas MLH1 y MSH2. Es necesario efectuar un diagnóstico temprano de HNPCC para poder realizar una intervención eficaz. La revisión colonoscópica del colon proximal a partir de los 25 años aumenta 13,5 años la esperanza de vida, y la remoción quirúrgica profiláctica del colon a los 25 años la incrementa en 15,6 años. Para las mujeres en riesgo, no se ha comprobado que las biopsias endometriales y las ecografías abdominales periódicas constituyan medidas preventivas eficaces para el cáncer uterino que se verifica en ese trastorno. En las familias con mutaciones conocidas de la línea germinal, la identificación de una mutación en un gen reparador de emparejamientos erróneos del DNA puede centrar la vigilancia en los pacientes que albergan la mutación, pero en las familias con HNPCC sin una mutación identificada en la línea germinal la ausencia de mutación no invalida la necesidad de un seguimiento frecuente.

RIESGO DE HERENCIA

El riesgo empírico en la población occidental de desarrollar un cáncer colorrectal es de entre el 5 y el 6%. El riesgo se modifica de forma notable según la historia familiar. Los pacientes con un familiar de primer grado con esa enfermedad tienen un riesgo relativo de 1,7. Este asciende a 2,75 si dos o más familiares de primer grado tienen cáncer colorrectal. Si uno de los familiares afectados ha desarrollado la enfermedad antes de los 44 años, el riesgo relativo se incrementa a más de 5.

Sin embargo, un paciente con una mutación germinal de un gen reparador de errores de emparejamiento en el DNA tiene un riesgo del 50% de tener un hijo portador de la mutación germinal. Cada hijo portador de esa mutación presenta un riesgo de cáncer a lo largo de la vida de aproximadamente un 90%, partiendo del supuesto de que el 80% de penetrancia del HNPCC es responsable por un riesgo de cáncer superior al riesgo de la población general tanto para cáncer de colon como para los demás tipos de cáncer asociados con el HNPCC (estómago, intestino delgado, páncreas, riñón, endometrio y ovarios). Existe gran controversia sobre el diagnóstico prenatal y, aunque no rutinario, es teóricamente posible si se ha identificado una mutación en la línea germinal de los padres. Debido a la penetrancia incompleta y a la expresividad variable, no es posible predecir la gravedad, la edad de inicio y los cánceres asociados.

Cuestiones para debatir

1. Compare los mecanismos de génesis tumoral en trastornos de la reparación de escisión de nucleótidos, inestabilidad cromosómica e inestabilidad de microsatélites.
2. ¿Cómo se debe aconsejar a un paciente con historia familiar de HNPCC si el análisis de mutaciones en el gen de reparación de emparejamientos erróneos del DNA es positivo? ¿Y si es negativo?
3. Analice las implicaciones éticas de realizarle a un menor la prueba para HNPCC.

BIBLIOGRAFÍA

GeneTests. Medical genetics information resource [database online]. University of Washington, Seattle, 1993-2006. Updated weekly. *http://www.genetests.org*

Lynch HT, de la Chapelle A: Hereditary colorectal cancer. N Engl J Med 348:919-932, 2003.

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University, and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine. *http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM*

20. Enfermedad de Hirschsprung

(Neurocrestopatía)

Autosómica dominante, autosómica recesiva o multigénica

PRINCIPIOS

- Heterogeneidad genética.
- Penetrancia incompleta y expresividad variable.
- Modificadores genéticos.
- Penetrancia dependiente del sexo.

CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS PRINCIPALES

- Edad de inicio: de neonatal hasta adulto.
- Estreñimiento.
- Distensión abdominal.
- Enterocolitis.

HISTORIA Y HALLAZGOS FÍSICOS

S.L. y P.L. son remitidos a la clínica de genética para estudiar su riesgo de tener otro hijo con la enfermedad de Hirschsprung, puesto que tienen una hija que ha nacido con la variedad de segmento largo de esa enfermedad, y la niña evoluciona bien después de que se le extirpara el segmento agangliónico del colon. Ni el examen físico ni la historia de la pequeña evidencian signos o síntomas de otras enfermedades. La madre informa que un tío y un hermano fallecieron en la infancia por obstrucción intestinal. El consejero genético les explica que, a diferencia de la enfermedad de Hirschsprung de segmento corto, la de segmento largo suele segregarse como un rasgo autosómico dominante de penetrancia incompleta y está causada a menudo por mutaciones en el gen *RET* (reordenamiento durante la transfección), que codifica un receptor de la superficie celular para la tirosincinasa. Las pruebas posteriores muestran que la hija afectada y la madre son heterocigotas para una mutación del gen RET.

BASES

Etiología e incidencia de la enfermedad

La enfermedad de Hirschsprung (HSCR; MIM 142623) consiste en la ausencia congénita de células ganglionares parasimpáticas en los plexos submucosos y mientéricos a lo largo de una extensión variable de intestino (fig. C-20). La aganglionosis que va desde el esfínter anal interno hasta la región proximal del ángulo esplénico se clasifica como enfermedad de segmento largo, mientras que la que tiene un límite proximal distal al ángulo esplénico se clasifica como enfermedad de segmento corto. Alrededor del 70% de HSCR se producen como un rasgo aislado, el 12% coincide con una anomalía cromosómica reconocida y el 18% coincide con anomalías congénitas múltiples.

La HSCR aislada o no sindrómica es un trastorno presente en todas las etnias, de penetrancia incompleta dependiente del sexo, con una expresividad intrafamiliar e interfamiliar variable. Su incidencia varía de 1,8 por cada 10.000 nacidos vivos en los europeos hasta los 2,8 por 10.000 nacidos vivos en los asiáticos. La enfermedad de segmento largo, incluida la aganglionosis colónica total, suele segregarse como un trastorno autosómico dominante de baja penetrancia. La enfermedad de segmento corto acostumbra presentar una herencia autosómica recesiva o multigénica.

Patogénesis

El sistema nervioso entérico está formado de manera predominante a partir de las células de la cresta neural que migran craneocaudalmente entre la 5.ª y la 12.ª semanas de gestación. Algunas neuronas entéricas también migran cranealmente desde la cresta neural sacra. Sin embargo, la correcta migración y diferenciación de esas células dependen de la presencia de células de la cresta neural vagal.

La HSCR se origina por una detención prematura de la migración craneocaudal de las células de la cresta neural vagal al intestino posterior, y así se caracteriza por la ausencia de células ganglionares parasimpáticas en los plexos submucosos y mientéricos del intestino afectado. Los genes implicados en la HSCR incluyen los genes *RET, EDNRB, EDN3, GDNF* y *NRTN*. Todavía no se han definido los mecanismos por los que las mutaciones en esos genes causan la detención prematura de la migración craneocaudal de las células de la cresta neural vagal. Cualesquiera que sean, la ausencia de células ganglionares ocasiona la pérdida de peristaltismo y, por tanto, obstrucción intestinal.

El gen *RET* es el principal gen de susceptibilidad para la HSCR aislada. Casi todas las familias con más de un paciente afectado evidencian ligamiento con el locus *RET*. Sin embargo, sólo se identifican mutaciones en la secuencia codificante de *RET* en aproximadamente el 50% de los pacientes con HSCR familiar y entre el 15 y el 35% de los pacientes con HSCR esporádica. Además, en las familias que segregan alelos *RET* mutantes, la penetrancia es sólo del 65% en los varones y del 45% en las mujeres. Se ha demostrado que una variante no codificante común en una secuencia conservada parecida a la de acrecentamiento en el intrón 1 de *RET* se asocia con la HSCR y responde por la penetrancia incompleta y la diferencia entre los sexos. Asimismo, la variante es mucho más frecuente en asiáticos que en blancos, lo que explica las diferencias poblacionales.

Fenotipo e historia natural

Los pacientes con HSCR suelen presentar síntomas a muy temprana edad de trastornos de la motilidad intestinal. Sin embargo, entre el 10 y el 15% de los pacientes sólo son identificados con más de un año de edad. Aproximadamente del 50 al 90% de los pacientes no consiguen expulsar meconio en las primeras 48 h de vida. Tras el período neonatal, los pacientes pueden presentar como primer síntoma estreñimiento (68%), distensión abdominal (64%), vómitos (37%) o diarrea ocasional. El 40% de ellos tienen una historia de expulsión tardía del meconio.

La HSCR suele ser mortal, si no se trata. La incapacidad para permitir el paso de las heces de forma secuencial ocasiona la dilatación del intestino proximal, aumento de la presión intraluminal, disminución del flujo sanguíneo, deterioro de la barrera mucosa, invasión bacteriana y enterocolitis. Es esencial que se diagnostique la HSCR antes de que se inicie la enterocolitis para reducir la morbilidad y la mortalidad.

La HSCR se produce a menudo como parte de un síndrome o de un complejo de malformaciones. En cuanto neurocrestopatía, la HSCR forma parte de un continuo de enfermedades que implican a los tejidos derivados de la cresta neural, como las neuronas periféricas, las células de Schwann, los melanocitos, el tejido cardíaco conotruncal y los tejidos endocrinos y paraendocrinos. El síndrome de Waardenburg tipo IV es un ejemplo de este continuo, y se caracteriza por HSCR, sordera y ausencia de melanocitos epidérmicos.

Control y tratamiento

El diagnóstico de HSCR necesita la demostración histopatológica de la ausencia de células ganglionares entéricas en la porción

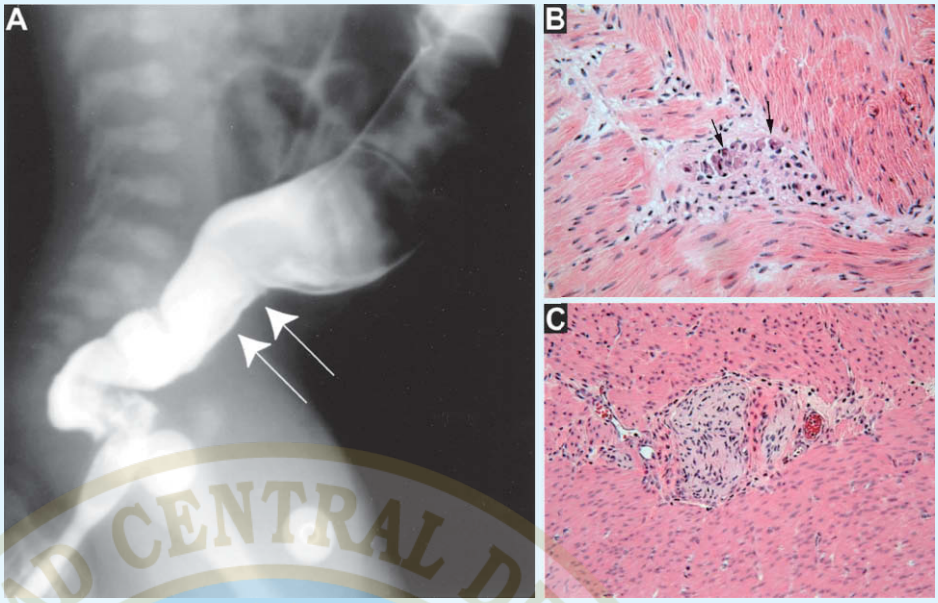


Figura 20-C ■ **A:** Enema de bario de un lactante de tres meses de edad con síndrome de Down e historia de estreñimiento grave. Obsérvese el estrechamiento del colon distal, con la transición del colon dilatado al estrechado señalada por las flechas. La biopsia mucosa realizada a continuación mostró ausencia de células ganglionares mientéricas, compatible con la enfermedad de Hirschsprung. **B:** Ganglio mientérico normal. **C:** Intestino grueso agangliónico de la enfermedad de Hirschsprung. Las células ganglionares mientéricas (**B**, *flechas*) se sitúan normalmente en el plexo entre las capas longitudinal y circular de la *muscularis* propia. (**A**, cortesía de D. Goodman y S. Sargeant, Department of Radiology, Dartmouth University, Hanover, New Hampshire. **B** y **C**, cortesía de Raj Kapur, Departament of Pathology, University of Washington, Seattle.)

distal del recto (fig. C-20C). Las muestras para las biopsias acostumbran obtenerse mediante succión de la mucosa y la submucosa rectales.

El tratamiento definitivo de la HSCR comprende la extirpación del segmento agangliónico del intestino o la realización de una anastomosis para que el tránsito intestinal pueda salvar esa zona. El procedimiento quirúrgico suele implicar la anastomosis del intestino inervado al esfínter anal, en vez de una colostomía permanente. El pronóstico de los pacientes tratados quirúrgicamente acostumbra ser bueno, y la mayoría logra adquirir continencia fecal. Sin embargo, algunos pacientes presentan problemas postoperatorios, como enterocolitis, estenosis, prolapso, abscesos perianales e incontinencia.

RIESGO DE HERENCIA

La HSCR no sindrómica tiene una predominancia de 4:1 en los varones sobre las mujeres, así como una expresividad variable y una penetrancia incompleta. El riesgo empírico de recurrencia de la HSCR en hermanos depende del sexo del afectado, de la extensión de la aganglionosis en el afectado y del sexo del hermano (v. tabla).

El consejo prenatal se ve dificultado por la penetrancia incompleta y la expresividad variable. Incluso cuando se ha identificado la mutación en la familia, por lo general no es posible predecir si la HSCR será de segmento corto o largo, ni si será sindrómica o no sindrómica. Además, el diagnóstico prenatal en la actualidad es todavía más difícil debido a la escasa disponibilidad de las pruebas moleculares.

RIESGO DE RECURRENCIA EN HERMANOS DE UN AFECTADO DE HSCR SEGÚN EL SEXO

Sexo del afectado	Sexo del hermano	Fenotipo del afectado	Riesgo de recurrencia (%)
Varón	Varón	HSCR de segmento largo	17
		HSCR de segmento corto	5
	Mujer	HSCR de segmento largo	13
		HSCR de segmento corto	1
Mujer	Varón	HSCR de segmento largo	33
		HSCR de segmento corto	5
	Mujer	HSCR de segmento largo	9
		HSCR de segmento corto	3

De Parisi M: Hirschsprung disease overview. In GeneTests. http://www.genetests.org

Cuestiones para debatir

1. Las mutaciones en el gen RET también producen neoplasias endocrinas múltiples. ¿Cómo se diferencian en general esas mutaciones de las que se observan en la enfermedad de HSCR? A veces, la misma mutación puede causar tanto la HSCR como la neoplasia endocrina múltiple; analice las posibles explicaciones para este hecho.
2. Analice cómo los factores aleatorios, genéticos y ambientales pueden causar la penetrancia incompleta y dé un ejemplo de cada caso.
3. El síndrome de Haddad (hipoventilación central congénita y HSCR) también ha sido asociado con mutaciones en *RET, GDNF* y *EDN3*. Describa la relación en el desarrollo y la patología de HSCR e hipoventilación central congénita.
4. Las mutaciones del factor de transcripción *SOX10* causan el síndrome de Waardenburg tipo IV, además de desmielinización del sistema nervioso central y periférico. Las mutaciones de la vía endotelial causan HSCR, pero no el síndrome de Waardenburg tipo IV ni desmielinización. Explique qué aportan estas observaciones acerca de la relación entre esas tres vías y sus respectivas regulaciones de las células de las crestas neurales.
5. Compare y contraste las distintas formas de herencia multigénica, es decir, adictiva, multiplicativa, multiplicativa mixta y aleatoria. (véase Nature Genetics, 31:11-12, 2002.)

BIBLIOGRAFÍA

Emison E, McCallion AS, Cashuk CS, et al: A common sex-dependent mutation in a RET enhancer underlies Hirschsprung disease risk. Nature 434:857-863, 2005.

GeneTests. Medical genetics information resource [database online]. University of Washington, Seattle, 1993-2006. Updated weekly. *http://www.genetests.org*

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University, and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine. *http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM*

21. Holoprosencefalia (forma no sindrómica)

(Mutación en *sonic hedgehog*)

Autosómica dominante

PRINCIPIOS

- Gen regulador del desarrollo.
- Heterogeneidad genética.
- Mutaciones de efecto de posición.
- Penetrancia incompleta y expresividad variable.

CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS PRINCIPALES

- Edad de inicio: prenatal.
- Desarrollo del cerebro anterior defectuoso.
- Dismorfia facial.
- Retraso en el desarrollo.

HISTORIA Y HALLAZGOS FÍSICOS

El Dr. D., un médico de 37 años, acude a la consulta de genética con su esposa porque su primer hijo murió al nacer de holoprosencefalia. La gestación había transcurrido sin complicaciones y el niño tenía un cariotipo normal. Ni el Dr. D. ni su esposa tienen problemas de salud. Él ha sido adoptado de pequeño y desconoce la historia médica de su familia biológica. La historia de su mujer no sugiere ningún trastorno genético. El examen físico detallado del Dr. D. y su esposa revela que él tiene ausencia del frenillo labial superior y un ligero hipotelorismo, sin más hallazgos dismórficos. El genetista le explica que la holoprosencefalia en su hijo y su ausencia de frenillo labial superior y ligero hipotelorismo son sugestivos de holoprosencefalia autosómica dominante. El análisis molecular realizado a continuación confirma que el Dr. D. tiene una mutación en el gen *sonic hedgehog (SHH)*.

BASES

Etiología e incidencia de la enfermedad

La holoprosencefalia (HPE, MIM 236100) tiene una incidencia de 1 en 10.000 a 1 en 12.000 nacidos y es el defecto congénito cerebral más frecuente en los seres humanos. Afecta al doble de niñas que de niños.

La holoprosencefalia se produce por varias causas, como los trastornos cromosómicos y monogénicos, factores ambientales como la diabetes materna y, posiblemente, la exposición materna a fármacos para reducir el colesterol (estatinas). El trastorno ocurre tanto de forma aislada como asociado a varios síndromes, como el de Smith-Lemli-Opitz. La holoprosencefalia familiar no sindrómica, cuando es heredada, es sobre todo autosómica dominante, aunque se han observado casos de herencia autosómica recesiva y ligada al X. Aproximadamente entre el 25 y el 50% de todas las holoprosencefalias se asocian con anomalías cromosómicas. La distribución no aleatoria de estas anomalías predice al menos 12 loci diferentes HPE, como 7q36, 13q32, 2p21, 18p11.3 y 21q22.3.

El *SHH*, que fue el primer gen identificado con mutaciones que causan la holoprosencefalia, se sitúa en 7q36. Las mutaciones *SHH* responden de alrededor del 30 al 40% de las prosencefalias autosómicas dominantes no sindrómicas familiares, pero de menos del 5% del conjunto de las holoprosencefalias no sindrómicas. Otros genes implicados en la forma autosómica dominante no sindrómica son *ZIC2*, responsable del 5%; *SIX3* y *TGIF*, responsables por el 1,3% cada uno; y *PTCH*, que sólo ha sido encontrado en raros casos de holoprosencefalia.

Patogénesis

La SHH es una proteína señalizadora segregada necesaria para el establecimiento del patrón de desarrollo, tanto en mamíferos como en insectos (v. cap. 14).

Las mutaciones del *SHH* en el ser humano son de pérdida de función. Algunas de las anomalías citogenéticas que afectan a la expresión del *SHH* son translocaciones que ocurren entre 5 y 256 kb en dirección 5' de la región codificante del *SHH*. Esas translocaciones se denominan mutaciones con «efecto de posición» porque no modifican la secuencia codificante, sino que alteran elementos reguladores lejanos o la estructura de la cromatina, o las dos cosas, y así modifican la expresión del *SHH*.

Fenotipo e historia natural

Las malformaciones prosencefálicas de la holoprosencefalia abarcan un espectro continuo de gravedad, pero suelen dividirse en HPE alobar (sin evidencia de fisura interhemisférica), HPE semilobar (sólo con fisura interhemisférica posterior) y HPE lobar (separación ventricular y separación casi completa de la corteza) (fig. C-21). Entre los pacientes holoprosencefálicos con cariotipo normal, el 63% tienen HPE alobar, el 28% HPE semilobar y el 9% HPE lobar. Es frecuente que se asocien otras malformaciones del sistema nervioso central, como los tálamos no divididos, la disgenesia del cuerpo calloso, la hipoplasia de los bulbos olfatorios, la hipoplasia de bulbos y tractos ópticos y la disgenesia de la pituitaria.

El espectro de la dismorfia facial en la holoprosencefalia se extiende desde la ciclopía hasta la normalidad, y suele reflejar la gravedad de las malformaciones del sistema nervioso central. Los rasgos dismórficos que, aunque no diagnósticos, se asocian a la holoprosencefalia son la microcefalia o la macrocefalia, la anoftalmia o la microftalmia, el hipotelorismo o el hipertelorismo, la nariz dismórfica, las anomalías palatinas, la úvula bífida, un único incisivo central y la ausencia de frenillo en el labio superior.

Casi todos los pacientes con holoprosencefalia presentan retraso en el desarrollo. La gravedad de éste se corresponde con la de la malformación del sistema nervioso central, es decir, los pacientes con una imagen cerebral normal suelen tener una inteligencia normal. Además del retraso del desarrollo, los pacientes tienen a menudo convulsiones, disfunción del tronco cerebral y desregulación del sueño.

Entre los pacientes con holoprosencefalia sin anormalidades cromosómicas, la supervivencia es inversamente proporcional a la gravedad del fenotipo facial. Los pacientes con ciclopía o etmocefalia no suelen sobrevivir más de una semana. Aproximadamente el 50% de los pacientes con holoprosencefalia alobar mueren antes de los 4 o 5 meses de vida, y el 80% antes de un año. Alrededor del 50% de los pacientes con holoprosencefalia semilobar o lobar aislada sobreviven el primer año.

Control y tratamiento

Los pacientes con holoprosencefalia requieren una evaluación inmediata en sus primeros días de vida. El tratamiento es sintomático y de apoyo. Además de los problemas médicos del paciente, una parte importante del manejo es el asesoramiento y el apoyo a los padres, así como la identificación de la causa de la holoprosencefalia.

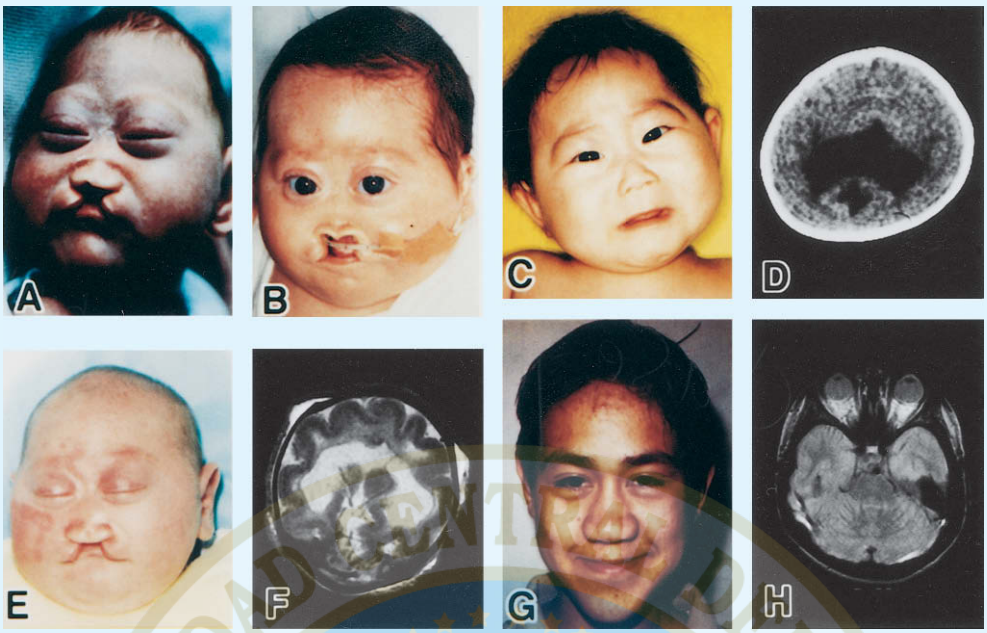


Figura C-21 ■ Holoprosencefalia en pacientes con mutaciones del SHH. **A:** Microcefalia, ausencia de huesos nasales, fisura palatina en la línea media y HPE semilobar. **B:** HPE semilobar, agenesia premaxilar y labio leporino central. **C** y **D:** Rasgos faciales leves con HPE semilobar grave en las imágenes de la resonancia magnética. **E** y **F:** Microcefalia, globos oculares prominentes, agenesia premaxilar y labio leporino con HPE semilobar en la resonancia magnética. **G** y **H:** Microcefalia, hipotelorismo ocular, nariz plana sin cartílago palpable, hipoplasia mediofacial y de filtro, inteligencia normal y cerebro normal en la resonancia magnética. Todos los pacientes tienen mutaciones en el *SHH*. Los pacientes **A** y **B** también tienen mutaciones en el *TGIF*, y el paciente **C** también tiene una mutación en el *ZIC2*. Las mutaciones *TGIF* disminuyen de forma indirecta la expresión de SHH. (Cortesía de M. Muenke, National Human Genome Research institute, National Institute of Health, Bethseda, Maryland. Modificada con autorización de Nanni L, Ming JE, Bocian M, et al: The mutational spectrum of the sonic hedgehog gene in holoprosencephaly: SHH mutations cause a significant portion of autosomal dominant holoprosencephaly. Hum Mol Genet 8:2479, 1999.)

RIESGO DE HERENCIA

La holoprosencefalia es extremadamente heterogénea desde el punto de vista etiológico, y el riesgo de recurrencia en una familia depende de la identificación de la causa subyacente. Las madres diabéticas presentan un 1% de riesgo de tener un hijo con ese trastorno. El riesgo de recurrencia para los padres de un paciente con una anomalía citogenética varía en función de si uno de ellos tiene una anomalía relacionada con este trastorno. El riesgo de recurrencia para los padres de un paciente con holoprosencefalia sindrómica depende del riesgo de recurrencia de este síndrome. En ausencia de historia familiar de holoprosencefalia o de una causa citogenética o sindrómica de ese trastorno, es necesario examinar detenidamente a los padres y hermanos en busca de formas mínimas o rasgos sutiles asociados con holoprosencefalia, como la ausencia de frenillo o un incisivo superior único. En el caso de padres con una historia familiar negativa, sin causas identificables de holoprosencefalia y sin formas mínimas que sugieran la holoprosencefalia autosómica dominante, el riesgo de recurrencia empírico es aproximadamente del 4 al 5%. En algunos casos, la herencia digénica puede explicar la penetrancia reducida de algunas mutaciones en *SHH*.

Aunque se han descrito formas autosómicas recesivas y ligadas al X de holoprosencefalia, la mayoría de las familias con una pauta de herencia establecida presentan herencia autosómica dominante. La penetrancia de esta última es de aproximadamente el 70%. Los portadores obligatorios de la holoprosencefalia autosómica dominante tienen un riesgo de tener un hijo afectado por la forma grave del 16 al 21%, y por la forma mínima, del 13 al 14%. El fenotipo del portador no influye en el riesgo de tener un hijo afectado, ni predice la gravedad de esta afectación.

En la actualidad, el análisis molecular de algunas mutaciones de holoprosencefalia está disponible como un servicio clínico. La holoprosencefalia grave puede ser detectada mediante ecografía prenatal entre las 16 y las 18 semanas de gestación.

Cuestiones para debatir

1. ¿Qué factores podrían explicar la expresividad y la penetrancia variables de las mutaciones en SHH en hermanos?
2. Describa trastornos genéticos con sesgo de sexo y los mecanismos que subyacen a este sesgo. Por ejemplo, considere el síndrome de Rett para ilustrar la letalidad embrionaria sesgada por sexo, la estenosis pilórica para ilustrar un sesgo de sexo en la frecuencia de la enfermedad y la enfermedad coronaria en la hipercolesterolemia familiar para ilustrar un sesgo de sexo en la gravedad de la enfermedad.
3. Teniendo en cuenta en gran número de loci asociados con la holoprosencefalia, argumente por qué las mutaciones en diferentes genes dan lugar a fenotipos idénticos.
4. Teniendo en cuenta que el *GLI3* está en la secuencia de señales de transducción de la SHH, explique por qué las mutaciones de pérdida de función del *GLI3* no originan el mismo fenotipo que las mutaciones de pérdida de función del *SHH*.
5. Argumente el papel del colesterol en la morfogénesis del cerebro.

BIBLIOGRAFÍA

GeneTests. Medical genetics information resource [database online]. University of Washington, Seattle, 1993-2006. Updated weekly. *http://www.genetests.org*

Ming JE, Muenke M: Multiple hits during early embryonic development: digenic diseases and holoprosencephaly. Am J Hum Genet 71:1017-1032, 2002.

Muenke M, Beachy PA: Holoprosencephaly. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al (eds): The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8th ed. New York, McGraw-Hill, 2001, pp 6203-6230.

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University, and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine. *http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM*

22. Enfermedad de Huntington

(Mutación en *HD*)

Autosómica dominante

PRINCIPIOS

- Expansión de repeticiones de triplete.
- Mutación que confiere una nueva propiedad.
- Anticipación específica de sexo.
- Penetrancia reducida y expresividad variable.
- Asesoramiento presintomático.

CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS PRINCIPALES

- Edad de inicio: del final de la infancia a la edad madura.
- Anomalías motoras.
- Anomalías cognitivas.
- Anomalías psiquiátricas.

HISTORIA Y HALLAZGOS FÍSICOS

M.P., un varón de 45 años, presentó inicialmente un deterioro de la memoria y de la concentración. A medida que su función intelectual empeoraba en el año siguiente, desarrolló movimientos involuntarios de los dedos de las manos y los pies, así como muecas y pucheros faciales. Es consciente de su trastorno y eso le deprime. Con anterioridad, había estado sano y no tiene historia de familiares con afectación semejante. Sus padres murieron en un accidente de tráfico pasada la cuarentena. M. P. tiene una hija sana. Después de una evaluación exhaustiva, el neurólogo le diagnostica a M.P. la enfermedad de Huntington. Este diagnóstico es confirmado por un análisis del DNA, que muestra 43 repeticiones del triplete CAG en uno de los alelos HD (normal, <26). Las pruebas presintomáticas realizadas a continuación a su hija muestran que ella también ha heredado el alelo HD mutante (fig. C-22). Los dos recibieron un amplio asesoramiento genético.

BASES

Etiología e incidencia de la enfermedad

La enfermedad de Huntington (HD, MIM 143100) afecta a todas las etnias y es un trastorno neurodegenerativo progresivo, autosómico dominante, causado por mutaciones en el gen *HD* (v. cap. 12). La prevalencia de esta enfermedad oscila entre el 3 al 7 por 100.000 en los europeos occidentales y el 0,1 al 0,38 por 100.000 en los japoneses. Esta variación en la prevalencia refleja las diferencias en la distribución de los alelos y haplotipos *HD* que predisponen a la mutación.

Patogenia

El producto del gen *HD*, la huntingtina, se expresa de forma ubicua. No se conoce la función de esta proteína.

Las mutaciones de *HD* que causan enfermedad suelen deberse a la expansión de una secuencia de repeticiones CAG, que codifica la poliglutamina, en el exón 1. Los alelos *HD* normales tienen entre 10 y 26 repeticiones CAG, mientras que los alelos mutantes tienen más de 36 repeticiones (v. cap. 12). Aproximadamente el 3% de los pacientes desarrollan la enfermedad de Huntington debido a una expansión de repeticiones CAG nueva, mientras que el 97% heredan un alelo mutante de un progenitor afectado. Los genes *HD* debidos a mutaciones nuevas se producen por la expansión de una premutación (entre 27 y 35 repeticiones CAG), que se convierte en una mutación completa. Todos los pacientes descritos hasta el momento han heredado del padre la mutación completa nueva.

La expansión del tracto de la poliglutamina en la huntingtina parece conferir una nueva propiedad dañina, y también parece ser tanto necesaria como suficiente para inducir el fenotipo de la enfermedad de Huntington. Además de la atrofia difusa grave del neoestriado, que es patognomónico de esta enfermedad, la expresión de la huntingtina mutante causa disfunción neuronal, atrofia cerebral generalizada, alteraciones de los niveles de los neurotransmisores y la acumulación de agregados nucleares y citoplásmicos neuronales. Al final, la expresión de la huntingtina mutante lleva a la muerte neuronal. No obstante, es probable que los síntomas clínicos y la disfunción neuronal precedan al desarrollo de los agregados intracelulares y la muerte neuronal. No es del todo conocido el mecanismo por el cual la expresión de este tracto de la poliglutamina expandida causa la enfermedad de Huntington.

Fenotipo e historia natural

La edad del paciente al inicio de la enfermedad es inversamente proporcional al número de repeticiones CAG del gen *HD*. Los pacientes en que la enfermedad se inicia a una edad adulta suelen tener entre 40 y 55 repeticiones, mientras que aquellos en que se inicia en la juventud suelen tener más de 60 repeticiones (v. figura 7-27). Los pacientes que tienen entre 36 y 41 repeticiones CAG en *HD* presentan una penetrancia reducida, es decir, pueden desarrollar o no la enfermedad de Huntington a lo largo de la vida. Aparte de la relación con la edad de inicio, el número de repeticiones no se correlaciona con otras características de la enfermedad.

La inestabilidad y la expansión de las repeticiones CAG en los alelos *HD* mutantes producen a menudo anticipación, es decir, edad de inicio progresivamente más temprana en generaciones sucesivas. Una vez que el número de repeticiones CAG llega a ser igual o superior a 36, la extensión de repeticiones CAG acostumbra a expandirse durante la transmisión paterna. Son menos frecuentes y más cortas las expansiones durante la transmisión materna. Como la extensión de las repeticiones CAG presenta una correlación inversa con la edad de inicio del trastorno, los individuos que heredan una mutación de su padre tienen un riesgo aumentado de desarrollar la enfermedad de inicio temprano. Aproximadamente el 80% de los pacientes juveniles han heredado el gen *HD* mutante de su padre.

En alrededor de un tercio de los pacientes, los síntomas iniciales son las anormalidades psiquiátricas, mientras que en dos tercios de ellos, son una combinación de alteraciones cognitivas y motoras. La edad promedio de los pacientes al inicio es de entre los 35 y los 44 años. Alrededor de un cuarto de los pacientes desarrollan la enfermedad de Huntington después de los 50 años y, por el contrario, una décima parte lo hace antes de los 20 años. La supervivencia media tras el diagnóstico es de 15 a 18 años, y la edad media de la muerte es de 54 a 55 años.

La enfermedad de Huntington se caracteriza por anomalías motoras, cognitivas y psiquiátricas progresivas. Los trastornos motores afectan tanto a los movimientos voluntarios como involuntarios. Al principio, esos movimientos interfieren poco con las actividades cotidianas, pero suelen volverse incapacitantes a medida que la enfermedad progresa. La corea está presente en más del 90% de los pacientes y constituye el movimiento involuntario más frecuente. Se caracteriza por movimientos espasmódicos no repetitivos ni periódicos, que no pueden ser controlados de forma voluntaria. Las anomalías cognitivas tienen un inicio temprano en el curso de

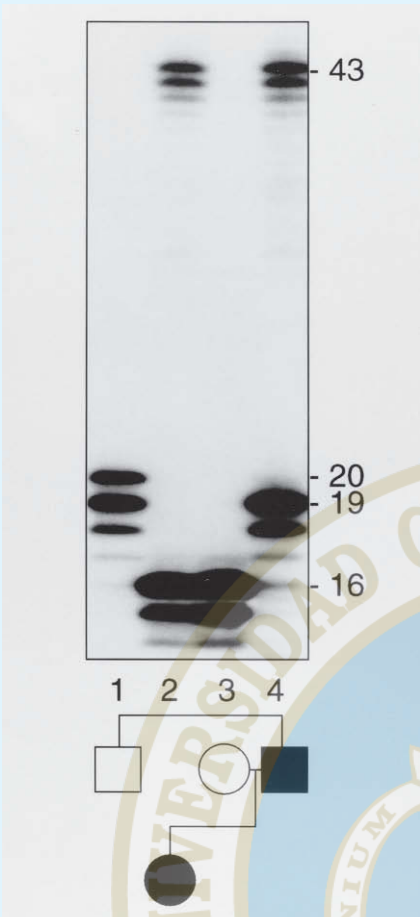


Figura C-22 ■ La segregación de una mutación del gen *HD* en una familia con la enfermedad de Huntington. Fotografía de una transferencia *Southern* de los productos derivados de una reacción en cadena de la polimerasa (PCR) a partir de una amplificación de las repeticiones CAG en el exón 1 del gen *HD*. Cada alelo genera un fragmento con la extensión completa, así como dos más cortos debido a la dificultad de hacer el PCR a través de una repetición en triplete. Nótese que el padre afectado y la hija tienen un alelo con una mutación completa (43 repeticiones CAG) y un alelo normal (19 y 16 repeticiones, respectivamente). La madre y un tío paterno, no afectados, tienen alelos *HD* con un número normal de repeticiones CAG. (Cortesía de M.R. Hayden, University of British Columbia, Vancouver, Canadá.)

la enfermedad y afectan a todos los aspectos de la cognición. No obstante, el lenguaje suele sufrir una afectación más tardía que las demás funciones. Los trastornos del comportamiento suelen desarrollarse más tarde en el curso de la enfermedad, y comprenden la desinhibición social, la agresividad, las explosiones de ira, la apatía, el comportamiento sexual desviado y un aumento del apetito. Las manifestaciones psiquiátricas, que pueden desarrollarse en cualquier momento de la enfermedad, incluyen cambios de personalidad, psicosis afectiva y esquizofrenia.

En las etapas finales de la enfermedad de Huntington, los pacientes suelen desarrollar un deterioro motor tan importante que pasan a ser totalmente dependientes. También presentan pérdida de peso, alteraciones del sueño, incontinencia y mutismo. Los trastornos del comportamiento disminuyen a medida que avanza la enfermedad.

Control y tratamiento

En la actualidad no existe un tratamiento curativo para la enfermedad de Huntington. La terapia se centra en los cuidados paliativos y en el tratamiento farmacológico de los problemas neurológicos y de conducta.

RIESGO DE HERENCIA

Cada hijo de un progenitor con enfermedad de Huntington tiene un 50% de riesgo de heredar un alelo *HD* mutante. Excepto los casos de alelos con penetrancia incompleta (36 a 41 repeticiones CAG), todos los hijos que heredan un alelo *HD* mutante desarrollan la enfermedad de Huntington si su vida tiene una duración normal.

Los hijos de padres portadores de una premutación tienen un riesgo empírico de aproximadamente un 35% de heredar un alelo *HD* en el que la premutación se haya expandido a mutación completa. Sin embargo, no todos los varones portadores de una premutación tienen la misma probabilidad de transmitir una mutación completa.

Existen pruebas presintomáticas y prenatales que analizan el número de repeticiones CAG en el exón 1 del gen *HD*. Estas pruebas tienen carácter predictivo y se interpretan mejor cuando existe la confirmación de una expansión CAG en un familiar afectado.

Cuestiones para debatir

1. Los pacientes con mutaciones heterocigotas y homocigotas del *HD* tienen una expresión clínica semejante de la enfermedad de Huntington, mientras que los individuos con deleción de un alelo *HD* en el cromosoma 4p tienen un fenotipo normal. ¿Cómo se explica este hecho?
2. Algunos estudios sugieren que un padre con una premutación y un hijo afectado tienen mayor riesgo de transmitir una mutación completa que un padre con una premutación y sin hijos afectados. Describa los posibles mecanismos de esta predisposición a transmitir mutaciones del HD.
3. La expansión de premutaciones *HD* a mutación completa ocurre a través de la línea germinal masculina, mientras que la expansión de *FMR1* (síndrome del X frágil) se produce a través de la línea femenina. Describa los posibles mecanismos que expliquen este sesgo según el sexo en la transmisión de las enfermedades.
4. Por consenso internacional no se somete a las pruebas para el *HD* a los niños con riesgo pero asintomáticos, porque eso elimina la posibilidad del hijo de decidir si quiere saberlo o no, y además le expone a la estigmatización familiar y social y podrían afectar sus decisiones en materia de estudios y carrera profesional. ¿Cuándo sería adecuado analizar a niños asintomáticos expuestos al riesgo? ¿Qué avances médicos serían necesarios para que fuera aceptable hacer las pruebas a todos los niños asintomáticos expuestos al riesgo? (Considere los argumentos que subyacen al cribado neonatal.)

BIBLIOGRAFÍA

GeneTests. Medical genetics information resource [database online]. University of Washington, Seattle, 1993-2006. Updated weekly. *http://www.genetests.org*

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University, and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine. *http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM*

23. Diabetes mellitus insulinodependiente

(Destrucción autoinmune de las células pancreáticas beta)

Multifactorial

PRINCIPIOS

- Enfermedad poligénica.
- Desencadenante ambiental.
- Alelo de susceptibilidad.
- Alelo protector.

CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS PRINCIPALES

- Edad de inicio: de la infancia a la edad adulta.
- Poliuria, polidipsia y polifagia.
- Hiperglucemia.
- Cetosis.
- Debilitación.

HISTORIA Y HALLAZGOS FÍSICOS

F.C., un padre de 45 años con diabetes mellitus de inicio tardío, es remitido a la clínica de endocrinología para que se evalúe el riesgo de sus hijos de padecer diabetes. F.C. desarrolló intolerancia a la glucosa (incapacidad de mantener los valores de glucosa normales en sangre tras la ingestión de azúcar) a los 39 años e hiperglucemia de ayuno a los 45. No presenta historia de otros problemas médicos o quirúrgicos. Los hallazgos de su examen físico son normales, excepto por una moderada obesidad abdominal. Su índice de masa corporal [peso en kilogramos/(altura en metros)^2] es de 31,3, siendo que el exceso de tejido adiposo se localiza de manera preferente en la cintura. Tiene cinco hijos con dos parejas distintas. Un hijo de cada relación ha desarrollado diabetes mellitus insulinodependiente (IDDM) antes de cumplir los 10 años de edad. Su hermana desarrolló IDDM de niña y murió en la adolescencia de una cetoacidosis diabética. El genetista le explica que, dada su historia familiar, F.C. puede tener una forma de inicio tardío de la IDDM, y que la diabetes mellitus no insulinodependiente que presenta ahora es probablemente una etapa previa al desarrollo de la IDDM. F.C. decide participar con sus hijos, que son menores, en un protocolo de investigación que estudia la prevención de la IDDM. Como parte de este estudio, él y sus hijos se someten al análisis de anticuerpos antiislotes. Tanto él como una hija no afectada presentan un título elevado de anticuerpos antiislotes. La hija tiene también una tolerancia a la glucosa anormal, aunque sin hiperglucemia de ayuno. Como parte del protocolo de estudio, se prescribe a F.C. y a su hija bajas dosis de insulina inyectable.

BASES

Etiología e incidencia de la enfermedad

La diabetes mellitus insulinodependiente (IDDM, a veces denominada diabetes tipo 1, MIM 222100) suele estar causada por la destrucción autoinmune de las células beta de los islotes pancreáticos. No se conoce el mecanismo que desencadena esta reacción autoinmune. La destrucción de las células beta de los islotes causa deficiencia de insulina y, por tanto, una mala regulación del anabolismo y del catabolismo, que produce cambios metabólicos semejantes a los que se observan en la inanición (fig. C-23). En los estadounidenses blancos, la IDDM es la segunda enfermedad crónica más común en la infancia, y su prevalencia se eleva de 1 en 2.500 a los 5 años de edad hasta 1 en 300 a los 18 años.

Patogénesis

La IDDM suele originarse por una susceptibilidad genética sobre la que actúa una agresión ambiental (v. cap. 8), y sólo en contadas ocasiones por una agresión ambiental o una mutación genética que actúan solas. Aunque alrededor del 90% de las IDDM ocurren en pacientes sin historia familiar de diabetes, entre las observaciones que respaldan una predisposición genética están las diferencias en la concordancia entre gemelos monocigóticos (33 al 50%) y dicigóticos (1 al 14%), la agregación familiar y las diferentes prevalencias en distintas poblaciones (v. cap. 8). Se han comunicado más de 13 loci diferentes de susceptibilidad genética en los seres humanos, si bien han sido pocos los que se han identificado de forma consistente y reproducible. Uno de los pocos loci confirmados es el locus HLA que puede responder por hasta el 30 al 60% de la susceptibilidad genética. Aproximadamente el 95% de los pacientes blancos expresan un alelo DR3 o DR4, o los dos, comparados con el 50% de los controles. Esta asociación surge, aparentemente, no porque DR3 o DR4 sean alelos de susceptibilidad, sino porque existe un desequilibrio de ligamiento entre DR y DQ. El alelo DQβ1*0201, que segrega con DR3, y DQβ1*0302, que segrega con DR2, parecen ser los alelos primarios de susceptibilidad. Por el contrario, DQβ1*620, que segrega con DR2, parece ser un alelo protector, es decir, anula el efecto de un alelo de susceptibilidad cuando los dos están presentes. Ambos alelos de susceptibilidad DQβ1 tienen un aminoácido neutro en la posición 57, un lugar que se sitúa en la supuesta hendidura de enlace del antígeno, mientras que los alelos DQβ1 protectores o neutros tienen un ácido aspártico en la posición 57. Se supone que esta sustitución de un ácido aspártico por un aminoácido sin carga cambia la especificidad del enlace del antígeno con la molécula DQ.

Los datos que apoyan la existencia de un componente ambiental en la inducción de la IDDM en los individuos genéticamente susceptibles incluyen una concordancia inferior al 50% en gemelos monocigóticos, la variación estacional de la incidencia y una incidencia aumentada en los niños con rubéola congénita. Entre los desencadenantes ambientales propuestos se encuentran las infecciones virales y la exposición temprana a la albúmina bovina. Estas exposiciones podrían ocasionar la destrucción autoinmune de las células beta debido al mimetismo molecular, es decir, las proteínas de las células beta y los virus y la albúmina bovina comparten determinantes antigénicos. Aproximadamente entre el 80 y el 90% de los pacientes recién diagnosticados de IDDM tienen anticuerpos contra las células beta. Esos autoanticuerpos reconocen determinantes citoplásmicos y de la superficie celular como la glutamicodecarboxilasa, la carboxipeptidasa H, los antígenos gangliósidos, el antígeno 69 de los islotes (ICA69) y una proteína tirosinfosfatasa. La glutamicodecarboxilasa y el ICA69 comparten epitopes con el virus Coxsackie B4 y con la albúmina sérica, respectivamente.

En síntesis, la IDDM parece ser una enfermedad autoinmune, aunque el papel concreto de los anticuerpos antiislotes no se conoce por completo. Existen pruebas adicionales acerca de un mecanismo autoinmune en la IDDM, como un aumento de la prevalencia de otras enfermedades autoinmunes, los infiltrados de células mononucleares en los islotes y la destrucción recurrente de células beta después de un trasplante de un gemelo monocigótico. Sin embargo, dos líneas de evidencias sugieren que la progresión a IDDM implica algo más que el desarrollo de anticuerpos.

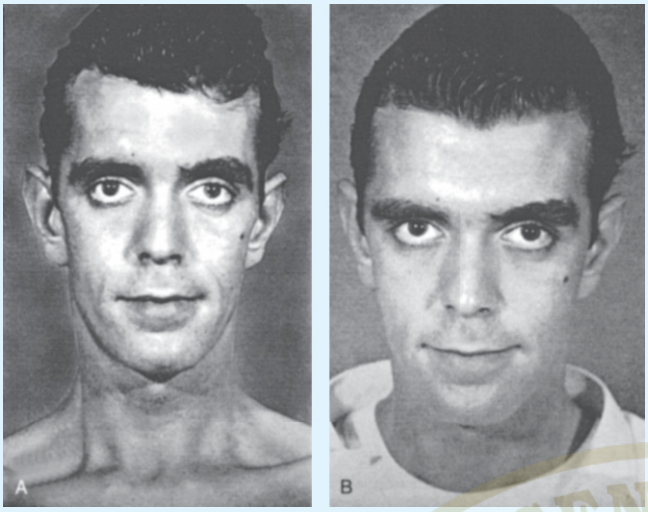


Figura C-23 ■ Varón de 28 años con diabetes mellitus insulinodependiente. **A:** Fotografía tomada tras 3 semanas de polidipsia y poliuria. **B:** Fotografía tomada después de ganar 5 kg tras 10 días de tratamiento con insulina. (Adaptada de Oakley WG, Pyke DA, Taylor KW: Clinical Diabetes and Its Biochemical Basis. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1968, pág. 258, con autorización. Restauración fotográfica cortesía de B. Moseley-Fernandini.)

En primer lugar, menos del 1% de la población general desarrolla diabetes, aunque un 10% tiene anticuerpos antiislotes. En segundo lugar, los familiares de primer grado y los niños en edad escolar presentan tasas de remisión de los anticuerpos antiislotes entre el 10 y el 78%.

Fenotipo e historia natural

La pérdida de las reservas de insulina se produce tras un período que va de unos pocos a muchos años. El primer signo de anormalidad es el desarrollo de autoanticuerpos antiislotes cuando todavía son normales los valores de glucosa en sangre, la tolerancia a la glucosa (capacidad de mantener unos valores normales de glucosa en sangre tras ingerir azúcar) y la respuesta de la insulina a la glucosa. Este período es seguido de una fase de disminución de la tolerancia a la glucosa, pero con concentraciones normales de glucosa en ayunas. Como la pérdida de células beta continúa, se desarrolla la hiperglucemia de ayuno, aunque todavía se produce suficiente insulina para evitar la cetosis. En esta fase, los pacientes tienen diabetes mellitus no dependiente de insulina. Finalmente, la producción de insulina cae por debajo del umbral crítico y los pacientes pasan a depender de los suplementos de insulina exógena y tienen propensión a la cetoacidosis. Los pacientes más jóvenes suelen recorrer esas tres fases más rápidamente que los mayores.

Aunque es posible controlar las complicaciones agudas de la diabetes mediante la administración de insulina exógena, la pérdida de la producción de insulina endógena acarrea gran número de problemas, como aterosclerosis, neuropatía periférica, enfermedad renal, cataratas y retinopatía. Alrededor del 50% de los pacientes muere por insuficiencia renal. El desarrollo y la gravedad de esas complicaciones están relacionados con la constitución genética y el grado de control metabólico. Un control estricto de los valores de glucosa en sangre reduce el riesgo de complicaciones entre un 35 y un 75%.

Control y tratamiento

Aunque el trasplante de islotes o de páncreas puede curar la IDDM, la escasez de tejido para trasplante y las complicaciones de la inmunosupresión limitan esta terapia. Con la mayoría de los pacientes se subraya la importancia del control estricto de los valores de glucosa en sangre mediante la inyección de insulina exógena.

La aparición de autoanticuerpos antiislotes varios años antes del inicio de la IDDM ha llevado al desarrollo de estudios con el fin de predecir y prevenir la enfermedad. La administración de insulina o de nicotinamida parece retrasar el desarrollo de IDDM en algunos pacientes.

RIESGO DE HERENCIA

El riesgo de IDDM en la población general es aproximadamente de 1 en 300. Si hay un hermano afectado, el riesgo asciende a 1 en 14 (1 en 6 si el HLA es idéntico, y 1 en 20 si el haplotipo HLA es idéntico). El riesgo se incrementa a 1 en 6 si existe un segundo familiar de primer grado afectado, además del hermano, y a 1 en 3 si hay un gemelo monocigótico afectado. Los hijos de una madre afectada tienen un riesgo de 1 en 50 a 1 en 33 de desarrollar IDDM, mientras que los hijos de un padre afectado tienen un riesgo de 1 en 25 a 1 en 16. Este aumento del riesgo relacionado con el padre se limita a los casos en que éste tenga un alelo DR4 en el HLA.

Cuestiones para debatir

1. Describa las dificultades para identificar los componentes genéticos en las enfermedades poligénicas.
2. ¿Cómo pueden producir susceptibilidad y protección los correspondientes alelos HLA?
3. Describa el mecanismo mediante el cual las inyecciones de insulina exógena previenen la IDDM.
4. Compare el consejo genético para padres y madres con IDDM. Describa los riesgos teratogénicos y el mecanismo de la diabetes materna.

BIBLIOGRAFÍA

Alemzadeh R, Wyatt DT: Diabetes mellitus. En: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds): Nelson Textbook of Pediatrics, 17.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 2004, pp 1947-1972.

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University, and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine. *http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM*

24. Retraso en el crecimiento intrauterino

(Cariotipo fetal anormal)

Mutación espontánea

PRINCIPIOS

- Diagnóstico prenatal.
- Cribado por ecografía.
- Deleción intersticial.
- Análisis citogenético.
- Consejo genético.
- Opciones de manejo del embarazo.

CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS PRINCIPALES

- Edad de inicio: prenatal.
- Retraso en el crecimiento intrauterino.
- Pliegue de la nuca aumentado.
- Apariencia dismórfica

HISTORIA Y HALLAZGOS FÍSICOS

A.G. es una mujer blanca de 26 años con G2, P1, a la que se solicita una ecografía para un examen detallado de la anatomía fetal. A.G. niega la exposición a medicaciones, drogas o alcohol durante el embarazo, y los dos progenitores tienen buena salud. Los parámetros biomédicos del estudio de la anatomía fetal sugieren un feto de 17,5 semanas. Sin embargo, por los datos de la ecografía del primer trimestre y la fecha de la última menstruación de la paciente, el feto debe estar aproximadamente en las 21 semanas de gestación. Esta discrepancia sugiere un retraso en del crecimiento fetal intrauterino simétrico (IUGR). Los exámenes adicionales revelan también un aumento del pliegue de la nuca de 6,1 a 7,3 mm. Se informa a la pareja del riesgo de aneuploidía fetal y se realiza una amniocentesis. El resultado cromosómico evidencia una deleción intersticial cromosómica 4p, con un cariotipo 46,XX,del(4)(p15.1p15.32). Los cromosomas de los progenitores son normales. Tras un extenso consejo genético, la pareja decide interrumpir el embarazo. La autopsia muestra un feto con un tamaño de 19 semanas (22,5 semanas, por las fechas) con pliegues epicánticos bilaterales, orejas con implantación baja y rotadas posteriormente, puente nasal prominente y micrognatia. También se observa piel redundante en la nuca.

BASES

Etiología e incidencia de la enfermedad

El retraso de crecimiento intrauterino se diagnostica cuando un feto o un neonato tienen un peso en el décimo percentil inferior (<2.500 g para un neonato nacido a término en Estados Unidos) (fig. C-24). Debe hacerse el diagnóstico diferencial entre un recién nacido con retraso de crecimiento intrauterino y un recién nacido pequeño para la edad gestacional, que también se encuentra en el percentil diez en tamaño pero que es pequeño por razones fisiológicas, como la talla de los progenitores. Alrededor del 7% de los embarazos dan lugar a un feto con pequeño tamaño, de los que aproximadamente 1 en 8 tiene, en efecto, retraso de crecimiento intrauterino.

El retraso de crecimiento intrauterino puede resultar de una insuficiencia uteroplacentaria, la exposición a drogas o alcohol, infecciones congénitas o limitaciones genéticas intrínsecas del potencial de crecimiento. Los fetos con retraso de crecimiento debido a problemas de nutrición tienden a presentar un menor retardo del crecimiento craneal en comparación con el resto del cuerpo. Varios trastornos cromosómicos están asociados al retraso de crecimiento intrauterino, y el hallazgo de dicho retraso temprano o simétrico aumenta la probabilidad de que un feto esté afectado por una anomalía cromosómica como la trisomía 18, la triploidía o la disomía materna uniparental para el cromosoma 7 o 14. Un pliegue nucal de más de 3 mm en el primer trimestre (semanas 11 a 14) y de 6 mm o más en el segundo trimestre se considera aumentada, y se asocia con un mayor riesgo de síndrome de Down (v. fig. 15-4). Alrededor de 1 en 7 fetos con un aumento nucal en el segundo trimestre presentan síndrome de Down. Los hallazgos ecográficos en el feto de A.G. hicieron sospechar una aneuploidía y llevaron a la identificación de la pequeña deleción intersticial en 4p, que es la probable explicación de las anomalías fetales.

La etiología y la incidencia de esta deleción rara no se comprenden enteramente, sobre todo a la luz de cromosomas parentales normales. Se considera que la mayoría de las deleciones *de novo* se originan en la meiosis, pero también pueden surgir durante la mitosis anterior a la meiosis de la gametogénesis, de modo que un progenitor tiene mosaicismo gonadal. Es imposible descartar este mosaicismo con cierto grado de certeza mediante el análisis de fibroblastos o linfoblastos en los progenitores. Por tanto, sería aconsejable que se realizaran pruebas prenatales en futuros embarazos.

Patogénesis

Los puntos de ruptura en 46,XX,del(4)(p15.1p15.32) flanquean una deleción de 14,5 Mb de DNA en el brazo corto del cromosoma 4. El análisis de la secuencia del genoma humano en esta región indica que existen 47 genes conocidos que codifican proteínas en esta extensión que ha sufrido la deleción. La haploinsuficiencia de uno o más de estos genes es la causa probable del fenotipo de este feto.

Fenotipo e historia natural

Todos los embarazos, con independencia de la historia familiar, médica o del embarazo, tienen un riesgo aproximado de entre el 3 y el 5% de que el bebé salga con retraso mental o con un defecto congénito. A pesar de que esta pareja no presentaba un riesgo aumentado, los hallazgos de la ecografía de rutina realizada en el segundo trimestre aumentó la sospecha de aneuploidía fetal. Es probable que el hallazgo de una deleción intersticial explique los halllazgos ecográficos. Pese a que no se había descrito esa deleción concreta con anterioridad, muchas deleciones del brazo corto del cromosoma 4 se han asociado con defectos de nacimiento. Por ejemplo, el síndrome de Wolf-Hirschhorn es debido a una microdeleción de 4p, y ocasiona tanto retraso mental grave como anomalías físicas. El análisis FISH (hibridación *in situ* con fluorescencia) de este feto reveló que las secuencias de la región crítica para Wolf-Hirschhorn en 4p16.3 estaban presentes en las dos copias del cromosoma 4 y que la deleción en este caso era más proximal, en la banda p15. En este caso, al igual que en cualquier pérdida o ganancia sustancial de material en un autosoma que no se haya observado con antelación en otros pacientes, es probable que el resultado implique una incapacidad tanto física como neurológica, sin que sea posible predecir su gravedad.

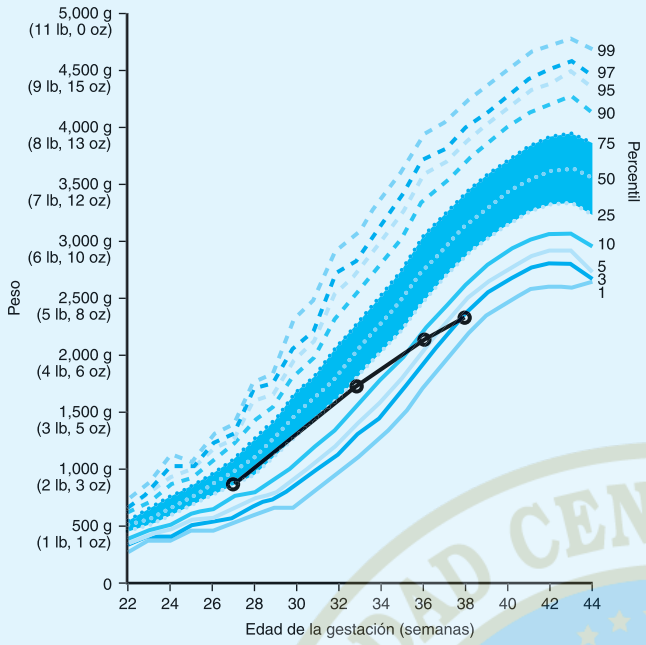


Figura C-24 ■ Curva de crecimiento intrauterino de un feto con trisomía 18, superpuesta a un gráfico de crecimiento estándar intrauterino y posnatal con los promedios para los dos sexos de la población de EE.UU. (mostrada en azul). La curva de crecimiento del feto aneuploide empieza en el percentil 30 a las 27 semanas de gestación, pero después, tal como se ilustra, atraviesa las líneas de los percentiles y termina al nacimiento a las 38 semanas con un peso fetal justo por debajo del percentil 3. Se calcula el peso fetal durante el embarazo con una fórmula que combina las mediciones ecográficas de la distancia entre los huesos parietales del cráneo fetal (diámetro biparietal), circunferencia craneal, circunferencia abdominal y longitud del fémur. (Reproducida con autorización de Peleg D, et al: Am Fam Physician 58:453-460, 466-467, 1998.)

Control y tratamiento

No existe un tratamiento disponible para las anomalías cromosómicas. La cuestión primordial para muchas parejas preocupadas con su hijo no nacido es si el feto tiene riesgo de presentar retraso mental o un defecto congénito significativo. A la luz de las anomalías ecográficas ya presentes y de la anomalía cromosómica identificada, este feto tendría secuelas cuyo alcance es imposible prever. En estos casos, se informa detalladamente a la pareja acerca de la información limitada y de la imposibilidad de determinar con exactitud cómo resultará el feto. Las opciones incluyen proseguir con el embarazo y mantener la vigilancia, dando o no el neonato en adopción posteriormente, o interrumpir el embarazo.

Las evaluaciones ecográficas de seguimiento pueden establecer el crecimiento y el desarrollo fetal. El retraso de crecimiento intrauterino progresivo sugiere un mal pronóstico para el feto. Al final del segundo trimestre, la mayoría de las lesiones cardíacas que requieren una intervención al nacimiento suelen poder ser identificadas. La interconsulta con neonatólogos y especialistas en medicina materno-fetal puede proporcionar información acerca de lo que se puede esperar tras el parto y de los tipos de valoraciones posnatales que se han de tener en cuenta. Puede ser ventajoso planear el parto en un hospital terciario, que proporcione cuidados intensivos neonatales especializados y cirugía.

En la actualidad, la interrupción del embarazo es legal en Estados Unidos, aunque no siempre está disponible. En el segundo trimestre del embarazo, puede llevarse a cabo por dilatación y evacuación (legrado) o por inducción del parto (inducción con prostaglandinas). El primer procedimiento no se acostumbra realizar en embarazos de más de 24 semanas de gestación. La inducción con prostaglandinas proporciona a la pareja la opción de una autopsia, pero en el caso de una anomalía cromosómica grave ya conocida la autopsia no suministra información adicional que afecte al riesgo de recurrencia o a las opciones de análisis prenatal en un embarazo futuro. Los beneficios físicos y emocionales y las desventajas de los dos procedimientos deben ser aclarados detalladamente antes de que la paciente tome la decisión de interrumpir el embarazo, en caso de estar dispuesta atomar esta decisión. En Estados Unidos, el seguro de los empleados federales y el Medicaid no cubren las interrupciones del embarazo, y sólo en raros casos lo hacen los seguros privados, incluso cuando la indicación es de malformación congénita grave diagnosticada de forma prenatal. Los costes pueden ser de miles de dólares y la carga financiera de este procedimiento puede afectar la toma de decisión en algunas personas.

Por último, se les puede ofrecer a los padres la opción de entregar al neonato en adopción, si deciden que la interrupción del embarazo no es una opción o no pueden costearla, o debido a que las anomalías fetales han sido diagnosticadas demasiado tarde para permitir la interrupción del embarazo.

RIESGO DE HERENCIA

Las deleciones *de novo* tienen un bajo riesgo de recurrencia, debido a la probabilidad de que exista un mosaicismo gonadal indetectable en alguno de los progenitores. Las pruebas prenatales, como la biopsia de las vellosidades coriónicas o la amniocentesis, están disponibles para futuros embarazos, aunque el riesgo de aborto de esos procedimientos puede ser comparable al riesgo empírico real de una recurrencia.

Cuestiones para debatir

1. ¿Cuál es la diferencia entre las expresiones «pequeño para la edad gestacional» (SGA) y «retraso de crecimiento intrauterino» (IUGR)?
2. ¿Cuáles serían las ventajas y las desventajas de realizar una amniocentesis para determinar el cariotipo a las 24 semanas de gestación en un embarazo que se supone con retraso de crecimiento intrauterino, incluso cuando las normas sociales y la situación familiar impiden la interrupción del embarazo en el caso de que la amniocentesis demuestre que existe una anomalía cromosómica?

BIBLIOGRAFÍA

Gardner RJM, Sutherland GR: Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling, 3.ª ed. Nueva York, Oxford University Press, 2004.

Sanders RC: Structural Fetal Abnormalities: The Total Picture, 2.ª ed. St. Louis, Mosby, 2002.

South ST, Corson VL, McMichael JL, et al: Prenatal detection of an interstitial deletion in 4p15 in a fetus with an increased nuchal skin fold measurement. Fetal Diagn Ther 20:58-63, 2005.

25. Síndrome del QT largo

(Mutaciones del gen del canal iónico cardíaco)

Autosómico dominante o recesivo

PRINCIPIOS

- Heterogeneidad de locus.
- Penetrancia incompleta.
- Susceptibilidad genética a medicamentos

CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS PRINCIPALES

- Prolongación QTc (>470 ms en varones y >480 ms en mujeres).
- Taquiarritmias *(torsades de pointes)*.
- Episodios de síncope.
- Muerte súbita.

HISTORIA Y HALLAZGOS FÍSICOS

A.B es una mujer de 30 años con síndrome de QT largo (LQT), que va a la consulta de la clínica genética con su marido porque están contemplando la posibilidad de un embarazo. La pareja desea conocer el riesgo de recurrencia de este síndrome en los hijos y las pruebas genéticas y las opciones diagnósticas prenatales de que disponen. A ella también le preocupa el riesgo potencial para su salud que conllevaría un embarazo. Se le diagnosticó el síndrome del QT largo a los veintipocos años, cuando fue reconocida a raíz de la muerte súbita de un hermano de 15 años. Por lo demás, A.B. es una persona con audición normal, sin rasgos dismórficos y sin otros problemas de salud. Nunca ha tenido un episodio de síncope. Los electrocardiogramas realizados después confirman el diagnóstico del síndrome en A.B., su padre y una tía paterna. El análisis molecular evidencia una mutación sin sentido en *KCNH2*, mutación ésta ya observada en otras familias con el síndrome de Romano-Ward, LQT tipo 2. Inicialmente, se prescribió betabloqueadores a A. B., y ella sigue con esa medicación, pero su cardiólogo ha decidido que, como la eficacia de los betabloqueadores no es total en LQT2 y debido a la muerte anterior del hermano, el implante de un desfibrilador-cardioversor está justificado en A.B. y en sus familiares afectados. A.B. es la primera persona de su familia que busca consejo genético para el síndrome de QT largo.

BASES

Etiología e incidencia de la enfermedad

Los síndromes de QT largo constituyen un grupo heterogéneo de trastornos que se producen en todas las etnias y que se denominan patologías de los canales porque se producen por defectos en los canales iónicos del corazón (v. tabla). La prevalencia de los trastornos de QT largo es de alrededor de 1 en 5.000 a 7.000 individuos. Las mutaciones en cinco genes conocidos que codifican para canales iónicos cardíacos (*KCNQ1, KCNH2, SCN5A, KCNE1* y *KCNE2*) son responsables de la mayoría de los casos de QT largo.

La base genética que subyace a los síndromes de QT largo es compleja. En primer lugar, existe heterogeneidad de locus. El síndrome más frecuente de QT largo es el de Romano-Ward (MIM 192500) y está causado sobre todo por mutaciones en dos loci, *KCNQ1* y *KCNH2*, aunque también contribuye un tercer locus, el *SCN5A*. En segundo lugar, alelos mutantes diferentes en el mismo locus pueden dar lugar a dos síndromes de QT largo distintos, el síndrome de Romano-Ward y el síndrome de Jervell y Lange-Nielsen (MIM 220400), autosómico recesivo.

Patogénesis

El síndrome de QT largo está causado por defectos de repolarización en las células cardíacas. La repolarización es un proceso controlado, que requiere un equilibrio entre las corrientes de sodio y calcio hacia dentro y las corrientes de potasio hacia fuera. Los desequilibrios ocasionan un incremento o una disminución de la duración del potencial de acción de las células, lo que causa, respectivamente, el alargamiento o el acortamiento del intervalo QT en el electrocardiograma. La mayoría de los síndromes de QT largo se producen por mutaciones de pérdida de función en genes que codifican subunidades o proteínas reguladoras de los canales de potasio (genes con nombres que empiezan por *KCN*). Esas mutaciones disminuyen la corriente de repolarización hacia fuera, lo que prolonga el potencial de acción de la célula y baja el umbral para que ocurra otra polarización. En otros pacientes con síndrome de QT largo, las mutaciones de ganancia de función en un gen del canal de sodio, *SCN5A*, conduce a un influjo aumentado de sodio, que produce una modificación análoga en el potencial de acción y en la repolarización.

Fenotipo e historia natural

Los síndromes de QT largo se caracterizan por un intervalo QT prolongado y anomalías de la onda T en el electrocardiograma (fig. C-25), como taquiarritmias y la *torsade de pointes*, que es una taquicardia ventricular caracterizada por un cambio en la amplitud y un torcimiento en el complejo QRS. Las *torsades de pointes* se asocian a un intervalo QT prolongado, y es típico que cesen espontáneamente, pero pueden persistir y degenerar en fibrilación ventricular.

El síntoma más frecuente en el síndrome de Romano-Ward, en más común de estos síndromes, es el síncope debido a la arritmia cardíaca. Si no se diagnostica y trata, suele recurrir y puede ser fatal en un 10 a un 15% de los casos. Sin embargo, entre el 30 y el 50% de los individuos afectados nunca presentan síntomas sincopales. Los episodios de arritmia son más frecuentes desde antes de los diez años hasta la década de los veinte, siendo que el riesgo disminuye con el tiempo. Los episodios pueden ocurrir a cualquier edad cuando una medicación que prolonga el QT los desencadena (v. lista en http://www.qtdrugs.org). Los desencadenantes no farmacológicos de las crisis cardíacas en el síndrome de Romano-Ward difieren según sea el gen responsable. Los desencadenantes del LQT1 son típicamente los estímulos adrenérgicos, como el ejercicio y las emociones súbitas. Los individuos con el LTQ2 presentan riesgo de crisis con el ejercicio, en reposo y con los estímulos auditivos, como los despertadores y los teléfonos. Los individuos con el LTQ3 tienen episodios de lentificación de la frecuencia cardíaca durante los períodos de reposo y durante el sueño. Además, el 40% de los casos de LQT1 son asintomáticos antes de los 10 años. El 10% de los individuos con LTQ1 y en muy raros casos de LTQ2 existen síntomas antes de los 10 años. El LTQ5 es raro, y se conoce menos su historia natural y desencadenantes.

El síndrome del QT largo muestra una penetrancia reducida tanto en relación a las anomalías electrocardiográficas como a los episodios de síncope. Hasta el 30% de los individuos afectados pueden tener intervalos QT que se superponen al rango normal. La expresividad variable del trastorno puede darse dentro de una familia o entre familias distintas. Debido a la penetrancia

SÍNDROMES DEL INTERVALO QT LARGO MÁS COMUNES

Locus	Gen y proteína	Localización	Herencia	Síndrome (MIM)	Fenotipos asociados	Inducido por
LQT1	*KCNQ1* Canal de potasio controlado por el voltaje	11p15.5	AD	Romano-Ward* (#192500)	—	Ejercicio Estrés emocional
			AR	Jervell and Lange-Nielsen** (#220400)	Sordera congénita sensorioneural Penetrancia de arritmias en sólo ~25% de los portadores heterocigotos	Ejercicio Estrés emocional
LQT2	*KCNH2* Canal de potasio controlado por el voltaje	7q35-q36	AD	Romano-Ward* (#192500)	—	Reposo o sueño Estímulos auditivos Estrés emocional
LQT3	*SCN5A* Canal de sodio controlado por el voltaje tipo V	3p21	AD	Romano-Ward (#192500)	—	Reposo o sueño
LQT5	*KCNE1* Canal de potasio controlado por el voltaje (subunidad β de KCNQ1)	21q22.1-q22.2	AD	Romano-Ward* (#192500)	—	?
			AR	Jervell y Lange-Nielsen** (#220400)	Sordera congénita sensorioneural	?
LQT6	*KCNE2* subunidad β de KCNQ2	21q22.1-q22.2	AD	Romano-Ward (#192500)	—	?

*El síndrome de Romano-Ward LQT1 y LQT2 es el más común, y responde por más del 80% de todos los pacientes. Se conocen más de 400 mutaciones.
**El síndrome de Jervell y Lange-Nielsen responde por el 3 al 5% de los pacientes con síndrome de QT largo.
Modificada de Modell SM, Lehmann MH: The long QT syndrome family of cardiac ion channelopathies: a HuGE review. Genet Med 8:143-155, 2006.

reducida, a menudo es necesario el electrocardiograma de esfuerzo para la realización de un diagnóstico preciso en familiares con riesgo.

Los síndromes de QT largo pueden acompañarse de otros hallazgos al examen físico. Por ejemplo, el síndrome de Jervell y Lange-Nielsen (MIM 220400) se caracteriza por sordera sensorioneural congénita profunda unida al síndrome de QT largo. Se trata de un trastorno autosómico recesivo causado por mutaciones específicas en uno de dos genes (*KCNQ1* o *KCNE1*) implicados en el síndrome de Romano-Ward, autosómico dominante. Los familiares heterocigotos de pacientes con el síndrome de Jervell y Lange-Nielsen no son sordos, pero presentan un riesgo del 25% de síndrome de QT largo.

Control y tratamiento

El tratamiento del síndrome de QT largo tiene como objetivo prevenir los episodios de síncope y la parada cardíaca. El tratamiento óptimo se ve influido por la identificación del gen responsable por el caso concreto. Por ejemplo, la terapia con betabloqueadores antes del inicio de los síntomas es más efectiva en LQT1 y, en menor medida, en LQT2, pero tiene una eficacia reducida en LQT3. La terapia con betabloqueadores ha de ser supervisada estrictamente para ajustar las dosis según la edad, y es imperativo no saltarse las dosis. Los marcapasos pueden ser necesarios en los individuos con bradicardia, y el acceso a desfibriladores externos puede ser adecuado. Es posible que se necesite implantar desfibriladores-cardioversores en los individuos con LQT3 y en otros casos de síndrome de QT largo en los que el tratamiento con betabloqueadores sea problemático, como en los pacientes con asma, depresión o diabetes, y en los que tienen una historia de parada cardíaca. Deben evitarse medicamentos como el antidepresivo amiltriptilina, los medicamentos para resfriados como la fenilefrina y la difenidramina, y los antifúngicos como el fluconazol y el ketoconazol, porque tienen el efecto de prolongar el intervalo QT o aumentan el tono simpático. También deben evitarse las actividades y los deportes que se asocian con una actividad física intensa, emoción o estrés.

RIESGO DE HERENCIA

Los individuos con el síndrome de Romano-Ward tienen un 50% de probabilidades de tener un hijo con la mutación génica. La mayoría de los individuos tienen un progenitor afectado (aunque quizá asintomático), dado que la tasa de mutaciones *de novo* es baja. Es extremadamente importante realizar una historia familiar detallada y una evaluación cardíaca cuidadosa de los familiares, puesto que podría salvar vidas. El riesgo de recurrencia en hermanos de pacientes con el síndrome de Jervell y Lange-Nielsen es del 25%, como sería de esperar de un rasgo autosómico recesivo. La penetrancia de QT largo solo, sin sordera, es del 25% en los portadores heterocigotos de familias con el síndrome de Jervell y Lange-Nielsen.

Cuestiones para debatir

1. Algunos síndromes genéticos, aunque se disponga de análisis molecular, dependen para su diagnóstico de la evaluación clínica. En el caso del síndrome de QT largo, ¿cómo procedería con un paciente del que se sospecha tiene historia familiar de QT largo?
2. Argumente los aspectos éticos de realizar las pruebas para este trastorno en menores de edad.
3. Usted acaba de diagnosticarle a un niño el síndrome de Jervell y Lange-Nielsen. ¿Qué aconsejaría a la familia sobre el riesgo de recurrencia y la conducta a adoptar con los demás familiares?

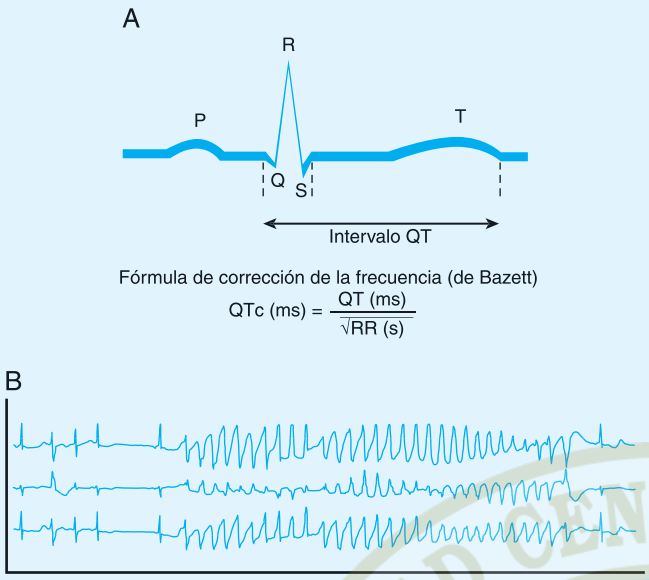


Figura C-25 ■ **A:** Medición del intervalo QT a partir del electrocardiograma. La figura ilustra un electrocardiograma normal, en el que la onda P representa la activación atrial, el complejo QRS representa la activación ventricular y el inicio de la contracción ventricular, y la onda T representa la repolarización ventricular. El intervalo QT se define como la distancia entre el comienzo de la onda Q hasta el final de la onda T. Debido a la sensibilidad del corazón al intervalo QT, este parámetro se corrige (normaliza) según la frecuencia cardíaca (como se refleja en el intervalo entre dos latidos RR), dando lugar al QTc. Tanto QT como QTc pueden expresarse en milisegundos o en segundos. (Modificada con autorización de Liu BA, Juurlink DN: Drugs and the QT interval – caveat doctor. N Engl J Med 351:1053-1056, 2004.) **B:** Inicio de la arritmia en el síndrome del QT largo. Tres registros electrocardiográficos simultáneos (y distintos) de un paciente con alargamiento del QT y taquicardia ventricular con variaciones polimórficas continuas *(torsades de pointes)*. Las *torsades de pointes* pueden resolverse de manera espontánea o progresar a fibrilación ventricular y parada cardíaca. (Modificada de Chiang C, Roden DM: The long QT syndromes: genetic basis and clinical implications. J. Am Coll Cardiol 36:1-12, 2000.)

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST OMNIUM SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

BIBLIOGRAFÍA

GeneTests. Medical genetics information resource [database online]. University of Washington, Seattle, 1993-2006. Updated weekly. *http://www.genetests.org*

Modell SM, Lehmann MH: The long QT syndrome family of cardiac ion channelopathies: a HuGE review. Genet Med 8:143-155, 2006.

Moss AJ, Kass RS: Long QT syndrome: from channels to cardiac arrhythmias. J Clin Invest 115:2018-2024, 2005.

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University, and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine. *http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM*

University of Arizona Center for Education and Research on Therapeutics, Arizona Health Sciences Center—listing of drugs of concern in patients with LQT because these drugs prolong the QT interval or increase the risk of ventricular tachycardia. *http://www.qtdrugs.org*

Wilde AAM, Bezzina CR: Genetics of cardiac arrhythmias. Heart 91:1352-1358, 2005.

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST OMNIUM SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO

26. Síndrome de Marfan

(Mutación en *FBN1*)

Autosómico dominante

PRINCIPIOS

- Mutaciones dominantes negativas.
- Expresividad variable.

CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS PRINCIPALES

- Edad de inicio: temprana infancia.
- Estatura desproporcionadamente alta.
- Anomalías esqueléticas.
- Ectopia lenticular.
- Prolapso de la válvula mitral.
- Dilatación y ruptura de la aorta.
- Neumotórax espontáneo.
- Ectasia dural lumbosacra.

HISTORIA Y HALLAZGOS FÍSICOS

J.L., un chico de 16 años sano y que es una estrella del baloncesto en su instituto, es remitido a la clínica de genética por un posible síndrome de Marfan. Se parece físicamente a su padre, un hombre alto y delgado, que murió mientras realizaba su sesión de ejercicio *(jogging)* matinal. Ningún otro familiar presenta historia de anomalías esqueléticas, muerte súbita, pérdida de visión o anomalías congénitas. En el examen físico, se aprecia que J.L. tiene un hábito asténico, paladar ojival, un ligero *pectus carinatum,* aracnodactilia, una relación envergadura:altura de 1,1, un soplo diastólico y marcas de estiramiento en los hombros y muslos. Se le solicita una ecocardiografía, que muestra dilatación de la raíz de la aorta con regurgitación aórtica. El examen oftalmológico evidencia iridodonesis bilateral y ligero desplazamiento superior de los cristalinos. Basándose en el examen físico y en los resultados de las pruebas, el genetista le explica a J.L. y a su madre que él tiene el síndrome de Marfan.

BASES

Etiología e incidencia de la enfermedad

El síndrome de Marfan (MIM 154700) es un trastorno autosómico dominante del tejido conectivo y existente en todas las etnias, que se produce por mutaciones en el gen de la fibrilina-1 (*FBN1*, MIM 134797). Tiene una incidencia aproximada de 1 en 10.000. Alrededor del 25 al 35% de los pacientes tienen una mutación *de novo*. Las mutaciones que causan el síndrome de Marfan están diseminadas por todo el gen, y cada mutación suele ser característica de esa familia.

Patogénesis

El *FBN1* codifica la fibrilina-1, una glicoproteína matriz extracelular de amplia distribución. La fibrilina-1 se polimeriza para formar microfibrilas, tanto en los tejidos elásticos como en los no elásticos, como la adventicia de la aorta, las zónulas ciliares y la piel.

Las mutaciones afectan la síntesis, el procesamiento, la secreción, la polimerización y la estabilidad de la fibrilina-1. Los estudios sobre los depósitos de fibrilina-1 y su expresión en células cultivadas han sugerido en general una patogénesis dominante negativa, es decir, la producción de fibrilina-1 mutante inhibe la formación de las microfibrilas normales por la fibrilina-1 normal, o estimula la proteólisis inapropiada de las microfibrilas extracelulares. Evidencias más recientes en modelos de ratones con síndrome de Marfan sugieren que la mitad de la cantidad normal de fibrilina-1 normal es insuficiente para iniciar una reunión microfibrilar efectiva. Así, la haploinsuficiencia puede contribuir también a la patogénesis de la enfermedad.

Además del síndrome de Marfan, las mutaciones en *FBN1* pueden causar otros síndromes, como el síndrome de Marfan neonatal, rasgos esqueléticos aislados, ectopia lenticular autosómica dominante y el fenotipo MASS (siglas en inglés de signos marfanoides, como prolapso de la válvula mitral, miopía, dilatación aórtica no progresiva en el límite de la normalidad y hallazgos dérmicos y esqueléticos no específicos). En general, los fenotipos suelen ser muy similares en una misma familia, aunque la gravedad puede variar de forma considerable. Hasta la fecha, no se ha encontrado una correlación clara entre el fenotipo y el genotipo. La variabilidad intra e interfamiliar sugiere que el ambiente y los factores epigenéticos desempeñan un importante papel en la determinación de fenotipo.

Datos recientes provenientes de estudios con ratones sugieren que la fibrilina-1 no es sólo una proteína estructural y que el síndrome de Marfan tampoco es el resultado de una debilidad estructural de los tejidos. En vez de eso, las microfibrilas de fibrilina-1 se enlazan y reducen la concentración y la actividad de los factores de crecimiento en la superfamilia TGFβ. La pérdida de fibrilina-1 aumenta la señalización de la TGFβ libre, que contribuye de manera significativa al trastorno, puesto que el antagonismo de TGFβ es suficiente para restaurar los cambios pulmonares y valvulares encontrados en los ratones con deficiencia de fibrilina-1.

Fenotipo e historia natural

El síndrome de Marfan es un trastorno multisistémico con anomalías esqueléticas, oculares, cardiovasculares, pulmonares, dérmicas y durales. Las anomalías esqueléticas incluyen la estatura desproporcionadamente alta (razón envergadura : talla >1,05; razón segmento superior:inferior <0,85 en adultos), aracnodactilia, deformidades del esternón, escoliosis, articulaciones laxas y paladar estrecho. Las anomalías oculares incluyen ectopia lenticular (fig. C-26), córneas aplanadas, incremento de la longitud del globo ocular e iris hipoplásicos. Las anomalías cardiovasculares incluyen prolapso de la válvula mitral, regurgitación aórtica y dilatación y disección de la aorta ascendente. Las anomalías pulmonares incluyen neumotórax espontáneo y burbujas apicales. Las anomalías dérmicas incluyen estrías atróficas y hernias recurrentes. Las anomalías de la dura incluyen la ectasia dural lumbosacra.

Muchas de las características del síndrome de Marfan se desarrollan con la edad. Las anomalías esqueléticas, como la deformidad anterior del pecho y la escoliosis, empeoran con el crecimiento óseo. La subluxación del cristalino está presente a menudo desde la temprana infancia, pero puede progresar durante la adolescencia. El desprendimiento de retina, el glaucoma y las cataratas tienen su frecuencia aumentada en los individuos con síndrome de Marfan. Las complicaciones cardiovasculares se manifiestan a cualquier edad y progresan a lo largo de la vida.

Las principales causas de muerte prematura en los pacientes con síndrome de Marfan son el fallo cardíaco debido a la regurgitación aórtica y la disección y rotura de la aorta. Sin embargo, a medida que el tratamiento médico y quirúrgico de la dilatación aórtica ha ido avanzando, también ha mejorado la supervivencia. Entre 1972 y 1993, la edad a la que se predecía que el 50% de los pacientes estuviera vivo subió de los 49 hasta los 74 años en las mujeres y de 41 hasta los 70 en los varones.

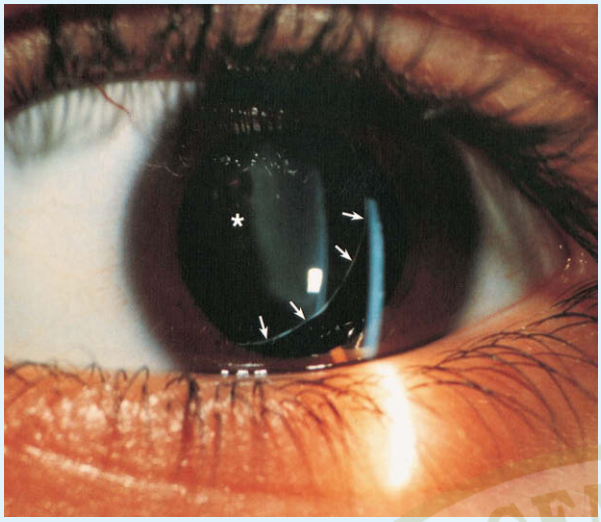


Figura C-26 ■ Ectopia lenticular. Aspecto bajo la lámpara de hendidura del ojo izquierdo de un paciente con el síndrome de Marfan. El asterisco indica el centro del cristalino, que está desplazado superomedialmente. Por lo general, el cristalino está en el centro de la pupila. Las flechas indican el borde del cristalino que está visible en la pupila de forma anormal. (Cortesía de A. V. Levin, The Hospital of Sick Children and University of Toronto, Canadá.)

Control y tratamiento

El diagnóstico del síndrome de Marfan es un diagnóstico clínico, que se realiza basándose en la presencia de determinadas características. La confirmación mediante la identificación de mutaciones en *FBN1* no resulta práctico en la actualidad, debido a que la extrema variabilidad alélica hace que la identificación de la mutación causante en cada familia sea una labor ingente, así como a la falta de una correlación fiable entre el genotipo y el fenotipo. Como el análisis de las mutaciones no es ni plenamente sensible ni específico para el síndrome de Marfan, su utilidad clínica es limitada.

No existe un tratamiento curativo para el síndrome de Marfan. Por tanto, la terapia se centra en la prevención y en el tratamiento sintomático. El seguimiento oftalmológico comprende exámenes frecuentes, la corrección de la miopía y, a menudo, la sustitución del cristalino. El seguimiento ortopédico comprende la prescripción de corsés o la cirugía para la escoliosis. La reparación de la deformidad torácica es en gran parte cosmética. La fisioterapia y la ortopedia pueden compensar la inestabilidad articular. El seguimiento cardiovascular comprende la combinación de tratamiento médico y quirúrgico. La terapia médica procura prevenir o retrasar la progresión de la dilatación aórtica mediante la reducción de la frecuencia cardíaca, la presión sanguínea y la fuerza de eyección ventricular con bloqueadores betaadrenérgicos, así como restringiendo la participación en deportes de contacto y competitivos y la realización de ejercicios isométricos. Está indicada la sustitución de la aorta proximal cuando la dilatación o la regurgitación aórtica se vuelven suficientemente graves. Hoy la mayoría de los pacientes reciben una sustitución de la raíz aórtica que conserva la válvula, de modo que se elimina la necesidad de usar anticoagulantes de forma crónica.

Los cambios hemodinámicos asociados con la gestación pueden precipitar la dilatación progresiva de la aorta y su disección. Se piensa que la disección aórtica es secundaria a los cambios hormonales, de volumen sanguíneo y de eyección cardiaca que se asocian al embarazo y al parto. Los datos existentes hoy sugieren que el riesgo de embarazo no es aceptable cuando el tronco de la aorta mide más de 4 cm. Las mujeres pueden elegir realizarse una sustitución aórtica que conserve la válvula antes de quedarse embarazadas.

RIESGO DE HERENCIA

Los pacientes con el síndrome de Marfan tienen un 50% de riesgo de tener hijos afectados por esa enfermedad. En las familias que segregan el síndrome, los individuos con riesgo pueden ser identificados mediante la detección de la mutación (en los raros casos en que ésta es conocida) o mediante análisis de ligamiento, si los marcadores estrechamente ligados al locus *FBN1* muestran un ligamiento evidente con la enfermedad en el familiar afectado. El diagnóstico prenatal sólo está disponible en las familias en las que es posible el estudio del análisis de ligamiento, o en las que la mutación *FBN1* ha sido identificada.

Cuestiones para debatir

1. La homocistinuria tiene muchos rasgos que se superponen al síndrome de Marfan. ¿Por qué? ¿Cómo se puede hacer el diagnóstico diferencial entre esas dos enfermedades por la historia? ¿Y por el examen físico? ¿Y por las pruebas bioquímicas?
2. Analice las diferencias entre un diagnóstico prenatal realizado mediante el análisis de ligamiento y el realizado mediante la identificación de una mutación «causante de la enfermedad». ¿Qué factores influyen en la precisión de cada uno de estos diagnósticos? ¿Cómo habría de informarse del resultado de esas pruebas a los futuros progenitores?
3. ¿Qué son las mutaciones dominantes negativas? ¿Qué son las mutaciones de ganancia de función? Compare las dos. ¿Por qué son frecuentes las mutaciones dominantes negativas en los trastornos del tejido conectivo?
4. Si queremos diseñar un tratamiento curativo para un trastorno causado por una mutación dominante negativa, ¿qué condiciones moleculares ha de cumplir la terapia? ¿En qué se diferencia este tratamiento del de una enfermedad causada por mutación de pérdida de función?

BIBLIOGRAFÍA

Dietz HC, Pyeritz RE: Marfan syndrome and related disorders. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al (eds): The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8th ed. New York, McGraw-Hill, 2001, pp 5287-5311.

GeneTests. Medical genetics information resource [database online]. University of Washington, Seattle, 1993-2006. Updated weekly. *http://www.genetests.org*

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University, and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine. *http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM*

Robinson PN, Arteaga-Solis E, Baldock C, et al: The molecular genetics of Marfan syndrome and related disorders. J Med Genet 43:769-787, 2006.

27. Síndrome de Miller-Dieker

(Deleción hemicigótica en 17p13.3)

(Cromosómico)

PRINCIPIOS

- Síndrome de microdeleción.
- Trastorno de genes contiguos.
- Haploinsuficiencia.

CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS PRINCIPALES

- Edad de inicio: prenatal.
- Lisencefalia tipo 1 o tipo 2.
- Dismorfia facial.
- Deficiencia mental global grave.
- Muerte temprana.

HISTORIA Y HALLAZGOS FÍSICOS

B.B., un niño de 5 días de vida nacido a las 38 semanas de gestación, ingresa en la unidad de cuidados intensivos neonatales debido a una acentuada hipotonía y a dificultades de alimentación. No ha habido complicaciones durante el embarazo, y la ecografía realizada a las 14 semanas de gestación fue normal, al igual que el triple cribado materno a las 16 semanas. B.B. ha nacido de parto vaginal espontáneo de vértice. La puntuación en la prueba de Apgar fue de 8 al minuto y de 9 a los 5 minutos. El niño no tiene historia familiar de trastornos genéticos, neurológicos ni congénitos. Al examen físico, B.B. presenta hipotonía y rasgos faciales levemente dismórficos, como el estrechamiento bitemporal, el puente nasal deprimido, nariz pequeña con narinas antevertidas y micrognatia. El resto del examen físico es normal. Las demás pruebas realizadas incluyen la determinación de los electrólitos séricos, cribado metabólico y estudio de infecciones congénitas, dando todas resultados normales. La ecografía cerebral muestra hipoplasia del cuerpo calloso, ligera dilatación ventricular y corteza cerebral lisa. Además de esos estudios, el equipo de genetistas clínicos recomienda la realización de un análisis cromosómico, una hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH) para el gen *LIS1* (situado en 17p13.3) y una resonancia magnética del cerebro. Esta última evidencia una corteza cerebral engrosada, agiria cerebral completa, heterotopias cerebrales múltiples, cuerpo calloso hipoplásico, cerebelo normal y tronco cerebral normal. El análisis cromosómico de bandas G fue normal (46,XY), pero el FISH mostró la existencia de una deleción de *LIS1* en uno de los cromosomas 17. Basándose en esos resultados, el genetista informa a los padres de que B.B. tiene el síndrome de Miller-Dieker. Los padres declinan tomar otras medidas y se limitan a mantener el bienestar del bebé, que muere a los 2 meses de vida.

BASES

Etiología e incidencia de la enfermedad

El síndrome de Miller-Dieker (SMD, MIM 247200) es un síndrome de genes contiguos causado por la deleción hemicigótica de 17p13.3. Todavía no se ha elucidado el mecanismo que subyace a la deleción recurrente de 17p13.3, pero puede implicar la recombinación entre secuencias repetitivas del DNA (al igual que en otros síndromes de microdeleción; v. cap. 6). El síndrome de Miller-Dieker es un trastorno raro que ocurre en todas las poblaciones y cuya incidencia todavía no se ha determinado.

Patogénesis

Se han localizado más de 50 genes en la región de la deleción del síndrome de Miller-Dieker en 17p13.3, pero sólo el gen *LIS1* (MIM 601545) ha sido asociado a una característica fenotípica específica de ese síndrome. La hemicigosidad causa lisencefalia. El *LIS1* codifica la isoforma cerebral de la subunidad β no catalítica del factor activador de plaquetas acetilhidroxilasa (PAFAH). El PAFAH hidroliza el factor activador de plaquetas, un inhibidor de la migración neuronal. El PAFAH también se enlaza a los microtúbulos y los estabiliza. Observaciones preliminares sugieren que el PAFAH puede desempeñar un papel en la reorganización de los microtúbulos necesaria para la migración neuronal.

Sin embargo, sólo la haploinsuficiencia de *LIS1* no causa las demás características dismórficas asociadas al síndrome de Miller-Dieker. Las mutaciones en *LIS1* causan lisencefalia aislada (MIM 607432), es decir, lisencefalia sin otros rasgos dismórficos. Como todos los pacientes con el síndrome de Miller-Dieker tienen dismorfia facial, ésta debe estar causada por la haploinsuficiencia de uno o más genes situados en el intervalo común de deleción del síndrome de Miller-Dieker.

Fenotipo e historia natural

Las características del síndrome de Miller-Dieker comprenden la disgenesia cerebral, la hipotonía, la incapacidad para desarrollarse y la dismorfia facial. La malformación cerebral se caracteriza por lisencefalia tipo 1 (agiria completa) o tipo 2 (agiria diseminada con unas pocas circunvoluciones en la zona frontal u occipital), corteza cerebral con cuatro láminas en lugar de seis, heterotopias de la sustancia gris y reducción de la sustancia blanca (v. cap. 14). Algunos pacientes presentan también malformaciones cardíacas y onfalocele.

Los pacientes con el síndrome de Miller-Dieker tienen dificultad para alimentarse y crecer. La mayoría de los afectados sólo adquieren la capacidad de sonreír, fijar brevemente la mirada y dar algunas respuestas motoras no específicas. Además de la deficiencia mental, los pacientes suelen sufrir opistótonos, espasticidad y convulsiones. Casi todos los pacientes mueren antes de los 2 años de edad.

Control y tratamiento

Los rasgos faciales y el hallazgo de lisencefalia en la resonancia magnética suelen sugerir el diagnóstico de síndrome de Miller-Dieker (fig. C-27). Sin embargo, la confirmación del diagnóstico requiere la detección de una deleción en 17p13.3 por análisis cromosómica, o por FISH con una sonda específica para *LIS1*. Aproximadamente el 60% de los pacientes tienen una deleción visible de la región crítica del síndrome de Miller-Dieker.

El síndrome de Miller-Dieker es incurable, por lo que el tratamiento se centra en el control de los síntomas y en los cuidados paliativos. Casi todos los pacientes necesitan de tratamiento farmacológico para las convulsiones. Asimismo, muchos pacientes reciben alimentación mediante sonda nasogástrica o gastrostomía, debido a sus dificultades para alimentarse y a las repetidas aspiraciones.

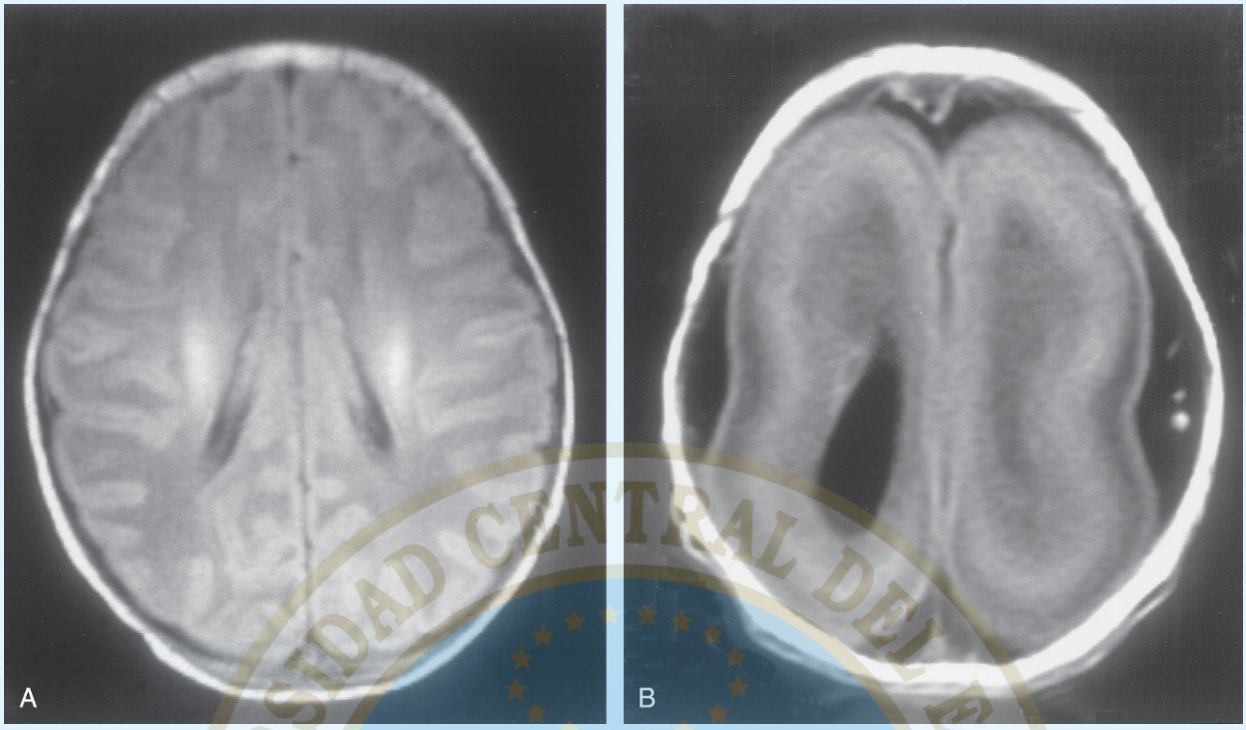


Figura C-27 ■ Imágenes de resonancia magnética de un lactante sin lisencefalia (**A**) y de un lactante con síndrome de Miller-Dieker (**B**). Nótese la superficie cerebral lisa, la corteza cerebral engrosada y la clásica «forma de 8» del cerebro del paciente con el síndrome de Miller-Dieker. (Cortesía de D. Chitayat, The Hospital for Sick Children and University of Toronto, Canadá.)

RIESGO DE HERENCIA

El 80% de los pacientes tiene una microdeleción *de novo* en 17p13.3, y el 20% la deleción de un progenitor portador de un reordenamiento cromosómico equilibrado. Debido a la frecuencia con que se hereda la deleción de un progenitor con una translocación equilibrada, es necesario hacer a los dos progenitores un análisis del cariotipo y una FISH para el *LIS1*. Un progenitor con una translocación equilibrada que implique el 17p13.3 tiene aproximadamente una probabilidad en cuatro de tener un hijo vivo anormal (con SDM o dup17p) y aproximadamente una probabilidad en cinco de que la gestación no llegue a término. Por el contrario, cuando un paciente tiene el síndrome de Miller-Dieker producido por una mutación *de novo*, los padres presentan un bajo riesgo de que el síndrome recurra en sus futuros hijos.

Aunque las malformaciones cerebrales del síndrome de Miller-Dieker se deben a la migración incompleta de neuronas a la corteza cerebral durante el tercer y cuarto mes de gestación, la resonancia magnética y la ecografía fetales sólo detectan la lisencefalia hacia el final de la gestación. El diagnóstico prenatal del síndrome de Miller-Dieker requiere la identificación de una deleción 17p13.3 en las vellosidades coriónicas o en la amniocentesis.

Cuestiones para debatir

1. El síndrome de Rubenstein-Taybi está causado por la deleción de 16p13.3 o por mutación del factor de transcripción *CREBBP*. Compare la relación entre el *CREBBP* y el síndrome de Rubenstein-Taybi con la relación entre el *LIS1* y el síndrome de Miller-Dieker. ¿Por qué este último es un síndrome de deleción de genes contiguos, mientras que el de Rubenstein-Taybi no lo es?
2. Las mutaciones del *LIS1* en el cromosoma 17 y las del *DCX* en el cromosoma X ocasionan aproximadamente el 75% de la secuencia de lisencefalia aislada. ¿Qué características de la historia familiar y de la resonancia magnética cerebral pueden utilizarse para centrarse en el despistaje de *DCX* en vez de del *LIS1*?
3. Una mujer se realiza una ecografía fetal a las 30 semanas de gestación, en la que se observa lisencefalia fetal. Por lo demás, el embarazo ha transcurrido sin complicaciones y la ecografía fetal previa había sido normal. ¿Qué consejo y qué evaluación están indicados? Argumente qué conducta aconsejaría si la pareja desea interrumpir el embarazo a las 32 semanas de gestación.

BIBLIOGRAFÍA

GeneTests. Medical genetics information resource [database online]. University of Washington, Seattle, 1993-2006. Updated weekly. *http://www.genetests.org*

Kato M, Dobyns WB: Lissencephaly and the molecular basis of neuronal migration. Hum Mol Genet 12(Spec No. 1):R89-96, 2003.

28. Epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas

(ragged-red fibers)
(Mutación en $tRNA^{lys}$ mitocondrial)
Matrilineal, mitocondrial

PRINCIPIOS

- Mutaciones en el DNA mitocondrial.
- Segregación replicativa.
- Umbral de expresión.
- Elevada tasa de mutación.
- Acumulación de mutaciones con la edad.
- Heteroplasmia.

CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS PRINCIPALES

- Edad de inicio: infancia y edad adulta.
- Miopatía.
- Demencia.
- Convulsiones mioclónicas.
- Ataxia.
- Sordera.

HISTORIA Y HALLAZGOS FÍSICOS

R.S., un chico de 15 años, es remitido a la clínica de neurogenética debido a una epilepsia mioclónica. Su electroencefalograma se caracteriza por episodios de complejos de puntas y ondas lentas. Con anterioridad a que aparecieran las convulsiones, había tenido un desarrollo sin problemas. En su historia familiar se reseña que un tío materno murió de un trastorno miopático no diagnosticado a los 53 años, una tía materna presenta demencia progresiva y empezó a tener ataxia a los 37 años y una abuela materna de 80 años tiene sordera, diabetes e insuficiencia renal. Al examen, R.S. tiene atrofia y debilidad muscular generalizada, mioclonos y ataxia. Una evaluación inicial detecta una pérdida auditiva sensorioneural, velocidad de conducción nerviosa disminuida y valores de lactato moderadamente elevados en sangre y líquido cerebroespinal. Los resultados de una biopsia muscular realizada a continuación revelan mitocondrias anormales, tinción deficiente para la citocromooxidasa y fibras rojas rasgadas (fibras musculares con mitocondrias subsarcolémicas que se tiñen de rojo con la tinción tricrómica de Gomori). El análisis molecular de mutaciones en el genoma mitocondrial (mtDNA) identifica una mutación heteroplásmica (8344G>A, en el gen $tRNA^{lys}$), que se asocia con la epilepsia mioclónica de fibras rasgadas (EMFRR), en el 80% del mtDNA del músculo. Los análisis posteriores en muestras de sangre de la madre, tía y abuela de R.S. confirman que también son heteroplásmicas para esta mutación. Al revisarse la autopsia del tío muerto se identifican fibras rojas rasgadas en algunos grupos musculares. El médico comunica a los familiares (hermanos de R.S. y tíos maternos del chico) que son portadores afectados o sin afectación de una mutación dañina en el mtDNA, que compromete la fosforilación oxidativa. Ningún otro familiar eligió someterse a análisis para la mutación.

BASES

Etiología e incidencia de la enfermedad

La EMFRR es un trastorno raro que incide en todas las poblaciones y que está causado por mutaciones en el mtDNA en el gen $tRNA^{lys}$. Más del 90% de los pacientes tienen una de estas tres mutaciones en este gen: 8344G>A responde por 80%, mientras que 8356T>C y 8363G>A suman entre las dos otros 10% (v. fig. 12-28). La enfermedad se hereda por línea materna, porque las mitocondrias se heredan casi exclusivamente de la madre. Los pacientes con EMFRR son casi siempre heteroplásmicos para la mitocondria mutante (v. caps. 7 y 12).

Patogénesis

Las mitocondrias generan energía para los procesos celulares produciendo adenosintrifosfato a través de la fosforilación oxidativa. Cinco complejos enzimáticos, del I al V, componen la vía de la fosforilación oxidativa. Excepto el complejo II, los demás complejos tienen algunos componentes codificados en el mtDNA y algunos en el genoma nuclear. El mtDNA codifica 13 de los polipéptidos en los complejos de la fosforilación oxidativa, así como 2 rRNA y 22 tRNA (v. cap. 12).

En la EMFRR, la actividad de los complejos I y IV suelen sufrir una reducción más intensa. Las mutaciones del $tRNA^{lys}$ asociadas a la EMFRR reducen la cantidad de $tRNA^{lys}$ en la mitocondria entre un 50 y un 600%, y por tanto disminuyen la eficacia de la translación, de modo que en cada condón de lisina existe una probabilidad del 26% de terminación de la cadena. Como la mayor parte de los componentes de los complejos I y IV son sintetizados por las mitocondrias, estos complejos sufren una afectación más grave.

Como cada mitocondria contiene múltiples mtDNA y cada célula contiene múltiples mitocondrias, una célula puede contener mtDNA normales y anormales en proporciones variables. Por tanto, la expresión del fenotipo de la EMFRR en cada célula, órgano o individuo depende, en última instancia, de la reducción global de la capacidad de fosforilación oxidativa. El umbral para la expresión de un fenotipo patológico depende del equilibrio entre el aporte y la demanda oxidativos. Este umbral varía con la edad, el individuo, los órganos y los tejidos.

El umbral para la expresión de la EMFRR en un individuo heteroplásmico en sus tejidos para un $tRNA^{lys}$ puede verse sobrepasado tanto por una acumulación de mutaciones en el mtDNA normal o por un incremento en la proporción de mtDNA mutante. Comparado con el DNA nuclear, el mtDNA tiene una tasa de mutación diez veces más elevada. Esto puede resultar de la exposición a una elevada concentración de radicales libres de oxígeno provenientes de la fosforilación oxidativa, de una falta de histonas protectoras y de una reparación ineficaz del DNA. Como el mtDNA no posee intrones, las mutaciones al azar suelen afectar las secuencias de codificación. En concordancia con esta tasa de mutación aumentada, la eficacia mitocondrial desciende de manera gradual a lo largo de la vida adulta y, a medida que la reserva de actividad de la fosforilación oxidativa baja, la expresión de defectos en la vía de la fosforilación oxidativa pasa a ser cada vez más probable.

El incremento de la proporción de mtDNA mutante puede ocurrir por una combinación de la herencia, de una replicación preferencial de mtDNA mutante y de la selección. En primer lugar, los niños con madres heteroplásmicas tienen proporciones con una amplia variación de genotipos de mtDNA, debido a la segregación replicativa, es decir, a la escisión aleatoria de las mitocondrias durante la expansión de la población de ovogonias, en especial por el «cuello de botella génico» que ocurre durante la ovogénesis. En segundo lugar, a medida que las células heteroplásmicas de un individuo sufren mitosis, la proporción de genotipos del mtDNA en las células hijas cambia en relación a la que tenía la célula madre debido a la segregación replicativa. En

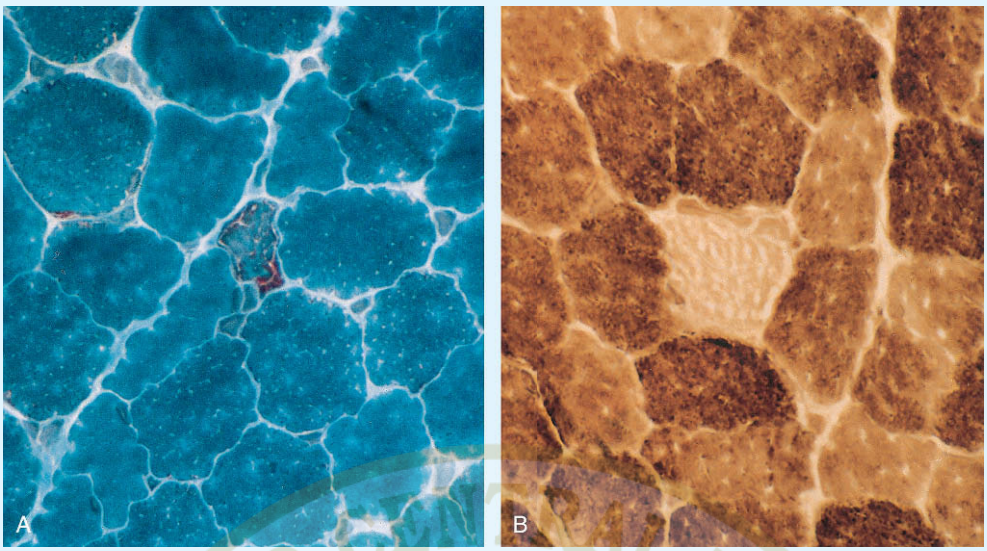


Figura C-28 ■ Histología del músculo cuadríceps. **A:** Tinción tricrómica de Gomori modificada que muestra una fibra roja rasgada (aumento: x525). **B:** Tinción con citocromooxidasa que muestra la ausencia de citocromooxidasa en una fibra muscular afectada, compatible con un defecto del DNA mitocondrial (aumento: x525). (Cortesía de Annette Feigenbaum, The Hospital for Sick Children, Toronto, Canadá.)

tercer lugar, porque los cambios en la proporción de genotipos del mtDNA afectan al fenotipo celular, el mtDNA sufre fuertes presiones selectivas. Estas últimas varían según el tejido y dan lugar a diferentes poblaciones de mtDNA en los distintos tejidos de una misma persona. Por tanto, la transmisión intracelular y la intergeneracional del mtDNA siguen los principios de la genética de poblaciones.

Fenotipo e historia natural

El fenotipo clásico de la EMFRR comprende la epilepsia mioclónica y la miopatía mitocondrial con fibras rojas rasgadas *(ragged-red fibers)* (fig. C-28). Otros hallazgos que se asocian a este síndrome son las respuestas evocadas anormales del tronco cerebral, la pérdida de audición sensorioneural, la ataxia, la insuficiencia renal, la diabetes, la cardiomiopatía y la demencia. El inicio de los síntomas puede ocurrir en la infancia o en la edad adulta, y la evolución puede ser lentamente progresiva o presentar un rápido deterioro.

Debido a que la genética del mtDNA sigue principios cuantitativos y aleatorios, las características clínicas de los familiares afectados varían en sus manifestaciones y gravedad y no poseen un curso clínico de fácil predicción. La ausencia de fibras rojas rasgadas en una biopsia muscular no excluye la EMFRR. Los fenotipos de una misma genealogía suelen presentar una buena correlación con la gravedad de la deficiencia de la fosforilación oxidativa, pero la correlación con el porcentaje de mtDNA mutante en los músculos esqueléticos requiere ser ajustada por edad. En una genealogía, un adulto joven con un 5% de mtDNA normal tenía un fenotipo clínico y bioquímico grave; otros adultos jóvenes con el 15% de mtDNA normal tenían fenotipos normales; y un adulto mayor con el 16% de mtDNA normal tenía un fenotipo grave. Esta pauta de expresión demuestra que los síntomas se acumulan de manera progresiva, a medida que la capacidad de fosforilación oxidativa cae por debajo de los umbrales de expresión de los órganos, y que la disminución de la fosforilación oxidativa relacionada con la edad desempeña un papel clave en la aparición y la progresión de los síntomas.

Control y tratamiento

El tratamiento es sintomático y paliativo. En la actualidad no existe una terapia específica. A la mayoría de los pacientes se les administra suplementos de coenzima Q y de L-carnitina para optimizar la actividad de los complejos de fosforilación oxidativa.

RIESGO DE HERENCIA

El riesgo para los hijos de un varón afectado es cero porque, con una única excepción conocida, los hijos no heredan el mtDNA paterno. El riesgo para los hijos de mujeres afectadas o no, pero con la mutación de la EMFRR, no se puede calcular con precisión mediante las pruebas prenatales, debido a que los parámetros clave que definen la enfermedad en el hijo (segregación replicativa, selección en los tejidos y mutaciones somáticas del mtDNA) no pueden predecirse con antelación.

De manera análoga, el análisis molecular en muestras de sangre de los familiares en riesgo se complica debido a dos problemas generales. En primer lugar, porque debido a la segregación replicativa y la selección en los tejidos, la mutación puede no ser detectable en la sangre y, por tanto, un resultado negativo no excluye que un familiar no sea portador de la mutación del mtDNA. En segundo lugar, porque debido a la segregación replicativa, un resultado positivo no predice ni la proporción de mtDNA mutante en otros tejidos ni la gravedad esperada de la enfermedad.

Cuestiones para debatir

1. ¿Cómo una molécula de mtDNA mutante que surge *de novo* en una célula con cientos de moléculas normales puede alcanzar una fracción tan significativa que llegue a comprometer la capacidad de generar energía y aparezcan los síntomas?
2. ¿Cómo las mutaciones mitocondriales que afectan a la fosforilación oxidativa pueden acelerar la tasa de mutación del mtDNA?
3. ¿Cómo acelerarían el envejecimiento las mutaciones mitocondriales que afectan a la fosforilación oxidativa?
4. En el feto, la presión del oxígeno es baja y la mayor parte de la energía proviene de la glicólisis. ¿Cómo afecta este hecho a la expresión prenatal de las mutaciones dañinas de la fosforilación oxidativa?

BIBLIOGRAFÍA

GeneTests. Medical genetics information resource [database online]. University of Washington, Seattle, 1993-2006. Updated weekly. *http://www.genetests.org*

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University, and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine. *http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM*

Taylor RW, Turnbull DM: Mitochondrial DNA mutations in human disease. Nat Rev Genet 6:389-402, 2005.

29. Neurofibromatosis 1

(Mutaciones en *NF1*)

(Autosómica dominante)

PRINCIPIOS

- Expresividad variable.
- Pleiotropía extrema.
- Gen supresor de tumores.
- Mutaciones de pérdida de función.
- Heterogeneidad genética.
- Mutaciones *de novo*.

CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS PRINCIPALES

- Edad de inicio: prenatal hasta final de la infancia.
- Manchas café con leche.
- Pecas axilares e inguinales.
- Neurofibromas cutáneos.
- Nódulos de Lisch (hamartomas del iris).
- Neurofibromas plexiformes.
- Glioma óptico.
- Lesiones óseas específicas.

HISTORIA Y HALLAZGOS FÍSICOS

L.M. es un niño de 2 años que es llevado a la consulta porque presenta cinco manchas café con leche, de las cuales tres miden más de 5 mm de diámetro. No tiene pecas axilares ni inguinales, ni malformaciones óseas o neurofibromas. El examen físico de los progenitores no revela rasgos de neurofibromatosis. El consejero genético informa a los padres y al pediatra de que ha remitido al niño porque éste no cumple con los criterios clínicos de la neurofibromatosis tipo 1.

L.M. vuelve a la clínica de genética a los 5 años de edad. Ahora presenta nódulos de Lisch en los dos ojos y 12 manchas café con leche, de las cuales 8 miden más de 5 mm de diámetro. También tiene pecas axilares bilaterales. Se le diagnostica neurofibromatosis tipo 1 y se informa a los padres de que L.M. tiene una mutación *de novo*, por lo que el riesgo de recurrencia es bajo, auque no se puede excluir la existencia de mosaicismo gonadal.

Los padres de L.M. optaron por no realizar el análisis molecular en L.M. ni efectuar la prueba prenatal en su nueva gestación.

BASES

Etiología e incidencia de la enfermedad

La neurofibromatosis tipo 1 (NF1, MIM 162200) es un trastorno autosómico dominante que afecta a todas las etnias y cuyos síntomas se expresan con más frecuencia en la piel, el esqueleto y el sistema nervioso. El NF1 es debido a mutaciones en el gen neurofibromina *(NF1)*. La enfermedad tiene una incidencia de 1 en 3.500 individuos, y es por tanto uno de los trastornos genéticos autosómicos dominantes más comunes. Aproximadamente la mitad de los pacientes tiene una mutación *de novo*. La tasa de mutación del gen *NF1* es una de las más elevadas de cualquier gen humano, siendo de alrededor de 1 mutación por 10.000 nacidos vivos. Aproximadamente el 80% de las mutaciones *de novo* son de origen paterno, pero no existe evidencia de que la edad paterna afecte la tasa de mutación (v. cap. 9).

Patogénesis

El *NF1* es un gen grande (350 kb y 60 exones) que codifica la neurofibromina, una proteína que se expresa mucho en todos los tejidos, pero que es más abundante en el cerebro, la médula espinal y el sistema nervioso periférico. Se piensa que la neurofibromina regula varios procesos intracelulares, como la activación de la GTPasa Ras, y de ese modo controla la proliferación celular y actúa como un supresor tumoral.

Se han identificado más de 500 mutaciones en el gen *NF1*, la mayoría de ellas específica de una familia. Las manifestaciones clínicas provienen de una pérdida de función del producto génico. El 80% de las mutaciones causan un truncamiento de la proteína. Es posible identificar una mutación causal de enfermedad en más del 95% de los individuos con NF1.

La NF1 se caracteriza por su extrema variabilidad clínica, tanto entre familias como dentro de una misma familia. Es probable que esta variabilidad esté causada por una combinación de factores genéticos, no genéticos y aleatorios. No se ha encontrado una correlación clara entre el genotipo y el fenotipo, aunque las deleciones son más frecuentes en los pacientes de NF1 con dificultades del desarrollo neurológico.

Fenotipo e historia natural

La NF1 es un trastorno multisistémico con anomalías neurológicas, musculoesqueléticas, oftalmológicas y dermatológicas, así como un predisponente a neoplasias (fig. C-29). Puede hacerse el diagnóstico de NF1 cuando el paciente cumple dos o más de los siguientes criterios: seis o más manchas café con leche que midan 5 mm o más de diámetro (cuando prepúber); dos o más neurofibromas de cualquier tipo, o un neurofibroma plexiforme; pecas axilares o inguinales; glioma óptico; dos o más nódulos de Lisch; un fenotipo óseo característico (displasia del esfenoide y adelgazamiento del córtex de los huesos largos con o sin seudoartrosis); o un familiar de primer grado con NF1.

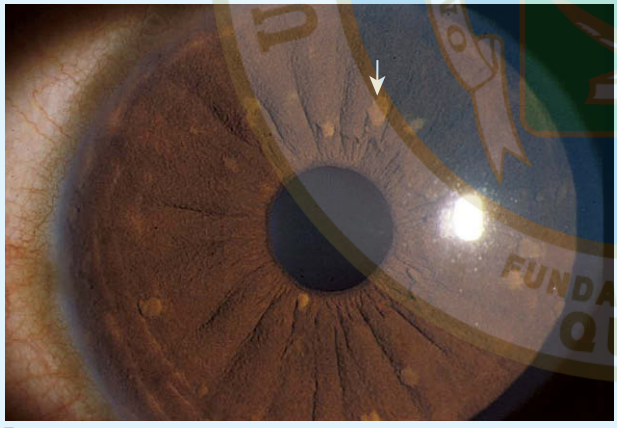
Casi todos los individuos con NF1 pero sin historia familiar cumplen con los criterios clínicos hacia los 8 años de edad. En general, es posible identificar a los niños que han heredado la NF1 en su primer año de vida, puesto que sólo requieren que estén presentes dos características de la enfermedad.

Aunque la penetrancia es, en esencia, completa, las manifestaciones son extremadamente variables. Múltiples manchas café con leche están presentes en casi todos los individuos, y las pecas en el 90% de los casos. Muchos individuos con la NF1 sólo presentan las manifestaciones cutáneas de la enfermedad y los nódulos de Lisch en el iris. En los adultos, suelen estar presentes numerosos neurofibromas. Los neurofibromas plexiformes son menos comunes. Las manifestaciones oculares incluyen los gliomas ópticos (que pueden llevar a la ceguera) y los nódulos de Lisch en el iris. Las complicaciones óseas más graves son la escoliosis, la displasia vertebral, la seudoartrosis y el crecimiento excesivo. La estenosis de los vasos pulmonares, renales y cerebrales, así como la hipertensión, también son frecuentes. Los neoplasmas más comunes en los niños con NF1 (aparte de los neurofibromas) son los gliomas del nervio óptico, los tumores cerebrales y las enfermedades mieloides malignas. Alrededor de la mitad de los niños con NF1 tendrán dificultades escolares o déficit de atención, que pueden persistir en la edad adulta.

Los individuos con rasgos de NF1 que se limitan a una región del cuerpo y sin progenitores afectados pueden ser diagnosticados de NF1 segmentaria (o regional). La NF1 segmentaria



A



B

Figura C-29 ■ **A:** Manifestaciones cutáneas de neurofibromatosis 1, que incluyen cientos de neurofibromas papulares rojizos de tamaño pequeño y mediano y dos grandes manchas café con leche *(flechas)*. **B:** El iris muestra gran número de nódulos de Lisch (la flecha indica un nódulo típico). (Cortesía de K. Yohay, Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore, Maryland.)

puede representar una distribución desusada de los rasgos clínicos por azar o por mosaicismo somático para una mutación del gen *NF1*.

Control y tratamiento

La NF1 es un diagnóstico clínico. La identificación de mutaciones no suele llevarse a cabo de manera rutinaria debido al tamaño del gen y a la extremada heterogeneidad alélica.

No existe un tratamiento curativo disponible, por lo que el tratamiento se centra en el control sintomático. El seguimiento de un paciente con NF1 debe incluir un examen físico anual realizado por alguien familiarizado con la NF1, una evaluación oftalmológica anual durante la infancia (con menos frecuencia en adultos), evaluación periódica del desarrollo en la infancia y medida de la presión arterial periódica.

Las deformidades causadas por la NF1 constituyen la manifestación más molesta de la enfermedad. Los neurofibromas discretos cutáneos y subcutáneos pueden ser eliminados quirúrgicamente, si desfiguran al paciente o tienen una localización inconveniente. Los neurofibromas plexiformes que causan desfiguración o intrusión también pueden ser tratados quirúrgicamente. Sin embargo, la intervención quirúrgica de esos neoplasmas puede ser problemática, puesto que a menudo se encuentran íntimamente ligados a los nervios y tienen tendencia a recurrir en el sitio de donde han sido removidos.

RIESGO DE HERENCIA

Los individuos con NF1 tienen un 50% de riesgo de tener un hijo afectado de NF1, aunque las características de la afectación pueden ser diferentes en el hijo. El diagnóstico prenatal es posible para las familias cuya mutación en el gen *NF1* ha sido identificada, o cuyos estudios de ligamiento son informativos. Aunque el diagnóstico prenatal es preciso, no proporciona mucha información pronóstica, debido a la gran variabilidad fenotípica de la enfermedad. Los padres de un hijo afectado que no presentan signos de la enfermedad tienen aun así una ligera elevación del riesgo de recurrencia en la siguiente gestación debido a la posibilidad de que posean un mosaicismo de la línea germinal, que ha sido documentado en la NF1.

Cuestiones para debatir

1. ¿Por qué existe una variabilidad clínica tan grande en la NF1? ¿Qué factores pueden influir en el fenotipo?
2. ¿Por qué una historia familiar positiva para NF1 es uno de los criterios diagnósticos mayores para esta enfermedad y no para otras también autosómicas dominantes?
3. Analice los principales puntos de discusión con una familia que desea un análisis prenatal para NF1 debido a una mutación conocida en uno de los progenitores.
4. ¿Cómo habría que centrar un tratamiento de la NF1 a nivel molecular teniendo en cuenta específicamente la pérdida de función que se produce en esta enfermedad? ¿En qué se diferencia ésta de una enfermedad causada por una mutación dominante negativa?

BIBLIOGRAFÍA

Ferner RE: Neurofibromatosis 1. Eur J Hum Genet 15:131-138, 2007.

GeneTests. Medical genetics information resource [database online]. University of Washington, Seattle, 1993-2006. Updated weekly. *http://www.genetests.org*

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University, and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine. *http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM*

30. Diabetes mellitus no insulinodependiente

(Deficiencia y resistencia a la insulina)

Multifactorial

PRINCIPIOS

- Enfermedad poligénica.
- Modificadores ambientales.

CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS PRINCIPALES

- Edad de inicio: infancia y edad adulta.
- Hiperglucemia.
- Deficiencia insulínica relativa.
- Resistencia a la insulina.
- Obesidad.
- Acantosis *nigricans*.

HISTORIA Y HALLAZGOS CLÍNICOS

M.P. es un varón sano de 38 años perteneciente a la tribu india Pima que solicita información sobre su riesgo de desarrollar diabetes mellitus no dependiente de insulina (NIDDM; siglas del inglés *non insulin dependent diabetes mellitus*). Tanto su padre como su madre tuvieron NIDDM. El padre murió a los 60 años de infarto de miocardio y la madre a los 55 de insuficiencia renal. Sus abuelos paternos y una hermana mayor también tuvieron NIDDM, pero él y sus cuatro hermanos menores no la presentan. El examen físico de M.P. es normal, excepto por una ligera obesidad. Tiene una concentración de glucosa en sangre normal en ayunas, pero un valor elevado de insulina plasmática y valores anormalmente altos de glucosa en sangre tras una sobrecarga de glucosa oral. Esos resultados son compatibles con las manifestaciones iniciales de un trastorno metabólico que probablemente conducirá a la NIDDM. El médico aconseja a M.P. modificar su estilo de vida, adelgazar y aumentar la actividad física. M.P. reduce drásticamente el consumo de grasas, empieza a ir a trabajar en bicicleta y a correr tres días a la semana. Adelgaza 10 kg y su tolerancia a la glucosa y sus valores de insulina plasmática se normalizan.

BASES

Etiología e incidencia de la enfermedad

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad heterogénea, compuesta por el tipo 1 (conocida como diabetes mellitus insulinodependiente o IDDM) y por el tipo 2 (conocida como diabetes mellitus no insulinodependiente o NIDDM) (v. tabla). La NIDDM (MIM 125853) supone entre el 80 y el 90% de todas las diabetes mellitus y tiene una prevalencia de entre el 6 y el 7% en la población adulta de Estados Unidos. Por razones que todavía no se conocen, existe una prevalencia notablemente elevada en los indios de la tribu Pima en Arizona, en los que la prevalencia de NIDDM es de casi un 50% a los 35 a 40 años. Aproximadamente entre el 5 y el 10% de los pacientes con NIDDM tienen diabetes de inicio adulto en el joven (MODY, MIM 606391). Entre el 5 y el 10% tienen un trastorno genético raro, mientras que el restante 70 al 85% tienen la «NIDDM típica», una forma de diabetes mellitus tipo 2 que se caracteriza por una deficiencia relativa de insulina y la resistencia a ésta. Las bases genéticas y moleculares de la NIDDM típica siguen estando poco definidas.

COMPARACIÓN ENTRE LA DIABETES MELLITUS TIPO 1 Y TIPO 2

Características	Tipo 1 (IDDM)	Tipo 2 (NIDDM)
Sexo	Mujeres = varones	Mujeres > varones
Edad de inicio	Infancia y adolescencia	Adolescencia y adultos
Predominio étnico	Blancos	Afroamericanos, indios norteamericanos y mexicano-americanos
Concordancia		
Gemelos monocigóticos	33-50%	69-90%
Gemelos dicigóticos	1-14%	24-40%
Historia familiar	Rara	Frecuente
Autoinmunidad	Frecuente	Rara
Constitución	Normal a consumido	Obeso
Acantosis *nigricans*	Rara	Frecuente
Insulina plasmática	Baja a ausente	Normal a alta
Glucagón plasmático	Alto, suprimible	Alto, resistente
Complicación aguda	Cetoacidosis	Coma hiperosmolar
Terapia insulínica	Responde	Resistente o responde
Terapia con hipoglucémicos orales	No responde	Responde

Patogénesis

La NIDDM se produce por un trastorno de la secreción de insulina y por la resistencia a la acción de ésta. Normalmente, la secreción basal de insulina sigue una pauta rítmica, que se interrumpe por la respuesta a una carga de glucosa. En los pacientes con NIDDM, la liberación basal de insulina se encuentra notablemente alterada, las respuestas a las cargas de glucosa son inadecuadas y los valores de insulina basal son elevados, aunque bajos en relación a la hiperglucemia de esos pacientes.

La hiperglucemia y la hiperinsulinemia persistentes se desarrollan antes de la NIDDM, y dan inicio a un ciclo que conduce a la NIDDM. La hiperglucemia persistente desensibiliza las células β de los islotes, de modo que se libera menos insulina para una determinada concentración de glucosa en sangre. De forma análoga, los valores crónicamente elevados de la insulina basal regulan a la baja los receptores de insulina, y así elevan la resistencia a la insulina. Además, a medida que la sensibilidad a la insulina disminuye, el glucagón se encuentra sin oposición y su secreción aumenta. Debido al exceso de glucagón, se incrementa la liberación de glucosa por el hígado y la hiperglucemia empeora. Al final, este ciclo conduce a la NIDDM.

La NIDDM típica, a la que en adelante nos referiremos como NIDDM, resulta de una combinación de susceptibilidad genética y factores ambientales. Entre las observaciones que apoyan la predisposición genética se incluyen las diferencias en la concordancia de gemelos monocigóticos y dicigóticos, la agregación familiar y las diferencias en la prevalencia en distintas poblaciones. Mientras que la pauta de herencia humana sugiere una herencia compleja, la identificación de genes relevantes en los seres humanos ha tenido algún

éxito, pese a las dificultades debidas a los efectos de la edad, el sexo, la etnia, la forma física, la dieta, el tabaco, la obesidad y la distribución de grasa en el cuerpo. Los análisis y los cribados del genoma completo *(genome-wide screens)* han evidenciado que un alelo de un polimorfismo de repetición en tándem en el intrón para un factor de transcripción, *TCF7L2*, tiene una asociación significativa con la NIDDM en la población islandesa. Los heterocigotos (38% de la población) y los homocigotos (7% de la población) tienen una elevación del riesgo relativo para NIDDM de aproximadamente 1,5 veces y 2,5 veces, respectivamente, en relación a los no portadores. La elevación del riesgo debida a la variante *TCF7L2* ha sido replicada tanto en una cohorte danesa como en una estadounidense. El riesgo de NIDDM atribuible a este alelo es del 21%. El *TCF7L2* codifica un factor de transcripción implicado en la expresión de la hormona glucagón, que eleva la concentración de glucosa en sangre y, por tanto, se opone a la acción de la insulina para bajar la glucosa en sangre. Los cribados realizados en grupos de fineses y de mexicano-norteamericanos han identificado otra variante predisponente, una mutación Pro12Ala en *PPARG*, que parece ser específica de esas poblaciones y puede ser responsable de hasta el 25% del riesgo de NIDDM atribuible a la población en esos grupos. El alelo prolina más común tiene una frecuencia del 85% y causa una elevación moderada (1,25 veces) del riesgo de diabetes. La PPARG es un miembro de la familia de receptores hormonales nucleares y es importante en la regulación de la función y la diferenciación de los adipocitos.

Las evidencias de la influencia de componentes ambientales comprenden una concordancia inferior al 100% en los gemelos monocigóticos; las diferencias de prevalencia en poblaciones genéticamente similares; y la asociación con el estilo de vida, la dieta, la obesidad, el embarazo y el estrés. El conjunto de la evidencia experimental sugiere que, si bien la susceptibilidad genética es un prerrequisito para la NIDDM, es probable que su expresión clínica sufra una fuerte influencia de los factores ambientales.

Fenotipo e historia natural

La NIDDM suele afectar a individuos obesos de mediana edad o mayores, aunque un número cada vez más elevado de niños y jóvenes se ven afectados, a medida que se vuelven obesos y sedentarios.

La NIDDM tiene un inicio insidioso, y se suele diagnosticar debido a una glucosa elevada encontrada en un análisis de rutina. A diferencia de los pacientes con IDDM, los que tienen NIDDM no acostumbran a desarrollar cetoacidosis. En general, el desarrollo de la NIDDM se divide en tres fases clínicas. En una primera fase, la concentración de glucosa plasmática permanece normal a pesar de los elevados valores de insulina en sangre, lo que indica que los tejidos diana de la acción de la insulina parecen ser relativamente resistentes a sus efectos. En una segunda fase, surge la hiperglucemia posprandial, a pesar de las elevadas concentraciones de insulina. En una tercera fase, la secreción de insulina disminuye y causa hiperglucemia de ayuno y diabetes declarada.

Aparte de la hiperglucemia, la desregulación metabólica resultante de la disfunción de las células β de los islotes y la resistencia a la insulina causan aterosclerosis, neuropatía periférica, enfermedad renal, cataratas y retinopatía (fig. C-30). Uno de cada seis pacientes con NIDDM desarrollan insuficiencia renal o requieren la amputación de un miembro inferior debido a grave enfermedad vascular, mientras que uno de cada cinco se convierte en legalmente ciego debido a la retinopatía. El desarrollo de estas complicaciones se relaciona con la constitución genética y con el grado de control metabólico. La hiperglucemia crónica puede ser monitorizada a través de medidas del porcentaje de hemoglobina que se ha modificado debido a la glucosilación, a la que se conoce como HbA_{1c}. El control riguroso de los valores de glucosa en sangre, caracterizado por valores de HbA_{1c} lo más cercanos posible a la normalidad (<7%) reduce entre un 35 y un 75% el riesgo de complicaciones, y puede extender el promedio de expectativa de vida, que ahora se sitúa en un promedio de 17 años después del diagnóstico, unos cuantos años.

Control y tratamiento

La pérdida de peso, el aumento de la actividad física y la modificación de la dieta ayudan a muchos de los pacientes con NIDDM, al mejorar de forma notable la sensibilidad a la insulina y el control de la enfermedad. Desgraciadamente, muchos pacientes son incapaces o no desean cambiar su estilo de vida lo suficiente como para conseguir este control, y necesitan tratamiento con agentes hipoglucemiantes orales, como las sulfonilureas y las biguanidas. Un tercer tipo de fármacos, las tiazolidinadionas, reducen la resistencia a la insulina, al enlazarse a PPARG. Una cuarta categoría de medicamentos, los inhibidores de la α-glucosidasa, que retarda la absorción intestinal de glucosa, también puede ser utilizada. Las cuatro clases de fármacos han sido aprobadas como monoterapia en la NIDDM. A medida que dejan de ser efectivas con la progresión de la enfermedad, se puede introducir un agente de otra clase. Los hipoglucemiantes orales no son tan eficaces como la pérdida de peso, el aumento de la actividad física y las modificaciones dietéticas para conseguir el control glucémico. Para este fin y, posiblemente, también para reducir el riesgo de las complicaciones diabéticas, algunos pacientes necesitan tratamiento con insulina exógena. Sin embargo, la terapia insulínica acentúa la resistencia a la insulina, al aumentar la hiperinsulinemia y la obesidad.

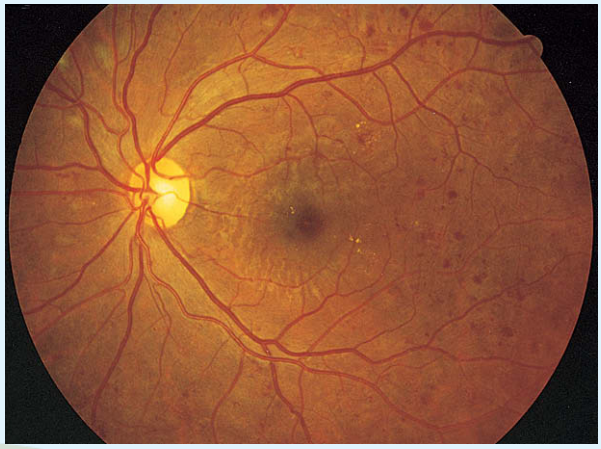


Figura C-30 ■ Retinopatía diabética no proliferativa en un paciente con NIDDM. Nótese las múltiples hemorragias puntiformes, las manchas dispersas de exudato retiniano y, en la zona superonasal, unas pocas manchas algodonosas. (Cortesía de R. A. Lewis, Baylor College of Medicine, Houston.)

RIESGO DE HERENCIA

El riesgo poblacional de NIDDM depende en gran parte de la población en sí. En la mayoría, es del 1 al 5%, aunque en Estados Unidos se eleva hasta el 6- 7%. Si un paciente tiene un hermano afectado, su riesgo asciende al 10%; si tiene un hermano y algún otro familiar de primer grado, al 20%; y un gemelo monocigótico afectado, el riesgo se sitúa entre el 50 y el 100%. Además, como algunas formas de NIDDM anteceden la IDDM (v. Caso 23), los hijos de padres con NIDDM tienen un riesgo empírico de 1 en 10 de desarrollar IDDM.

Cuestiones para debatir

1. ¿Cómo puede la ingeniería civil ejercer una influencia importante en el tratamiento de los pacientes con NIDDM?
2. ¿Qué consejos se debería dar a los familiares, incluidos los niños, de un paciente con NIDDM?
3. ¿Qué factores están contribuyendo a que se eleve la prevalencia de NIDDM?

BIBLIOGRAFÍA

GeneTests. Medical genetics information resource [database online]. University of Washington, Seattle, 1993-2006. Updated weekly. *http://www.genetests.org*

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University, and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine. *http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM*

Sladek R, Rocheleau G, Rung J, et al: A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes. Nature 445:881-885, 2007.

31. Deficiencia de ornitina transcarbamilasa

(Mutación en *OTC*)

Ligada al sexo

PRINCIPIOS

- Error congénito del metabolismo.
- Inactivación del cromosoma X.
- Manifestaciones en heterocigotos.
- Portadores asintomáticos.
- Tasa de mutación en la línea germinal mucho más alta en la espermatogénesis que en la ovogénesis.

CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS PRINCIPALES

- Edad de inicio: varones hemicigotos con mutación nula – neonatal; mujer heterocigota – con enfermedad intercurrente grave, posparto o nunca.
- Hiperamonemia.
- Coma.

HISTORIA Y HALLAZGOS FÍSICOS

J.S. es un varón recién nacido de 4 días que es llevado a urgencias porque no se le podía despertar. Los padres relatan una historia de 24 h de disminución de la ingesta, vómitos y letargia creciente. Ha nacido a término, con 3 kg de peso, tras una gestación sin complicaciones. La madre, de 26 años, es primípara. El examen físico muestra un recién nacido comatoso, hiperpneico y sin dismorfias. Las pruebas iniciales de laboratorio revelan una concentración de amonio en sangre de 900 micromolar (lo normal en un recién nacido es <75) y un pH venoso elevado, de 7,48, con una concentración de bicarbonato normal y anión gap. Se sospecha de un trastorno del ciclo de la urea y se miden los aminoácidos plasmáticos de urgencia. La glutamina ha ascendido a 1.700 µmol (normal, <700) y la citrulina está indetectable (normal, de 7 a 34) (fig. C-31). El análisis de orina para ácidos orgánicos es normal. El ácido orótico urinario está extremadamente elevado. La elevación del ácido orótico urinario con una citrulina baja indica un diagnóstico de deficiencia de ornitina transcarbamilasa, pendiente de confirmación a través del análisis mutacional.

La entrevista complementaria posterior con la madre de J.S. revela que ésta ha tenido siempre aversión por las proteínas, y que un hermano suyo murió en la primera semana de vida de causas desconocidas. Se administró a J.S. por vía endovenosa benzoato de sodio y fenilacetato de sodio (Ammonul), y suplementos de HCl arginina. El niño es transportado por vía aérea a un centro de cuidados terciarios equipado para hemodiálisis neonatal. A su llegada, los valores en plasma de amonio han descendido a 700 µmol. Se informa a los padres acerca del elevado riesgo de daño cerebral del bebé debido a su grado de hiperamonemia. Deciden proseguir con la hemodiálisis, que es bien tolerada y que, después de 4 h, produce un descenso del amonio en sangre hasta menos de 200 µmol. El niño es mantenido con Ammonul y con un alto aporte calórico a partir de dextrosa y lípidos intravenosos hasta que el valor de amonio se normaliza. Se empieza a administrarle entonces lentamente una dieta con restricción proteica y se le monitoriza para hiperamonemia, sobre todo durante infecciones intercurrentes.

BASES

Etiología e incidencia de la enfermedad

La deficiencia de ornitina transcarbamilasa (OTC) (MIM 311250), que afecta a todas las etnias, es un trastorno metabólico ligado al X del ciclo de la urea, causado por una mutación en el gen que codifica la ornitina transcarbamilasa (*OTC*). Tiene una incidencia de 1 en 30.000 varones. Se desconoce la incidencia exacta de mujeres en las que se manifiesta.

Patogénesis

La ornitina transcarbamilasa es una enzima del ciclo de la urea (fig. C-31). Mediante este ciclo, los residuos de nitrógeno son metabolizados y excretados. La deficiencia completa de cualquier enzima del ciclo (excepto la arginasa) lleva a una hiperamonemia grave durante el período neonatal. La arginina se convierte en un aminoácido esencial para los pacientes con defectos en el ciclo de la urea. La acumulación posnatal de residuos de nitrógeno durante el período extremadamente catabólico que sobreviene después del parto conduce a una elevación de la glutamina y la alanina, los depósitos naturales de nitrógeno del organismo, y por fin a concentraciones elevadas de iones de amonio. Los valores de amonio por encima de los 200 µmol pueden ocasionar daño cerebral. El grado de este daño se correlaciona con el grado de elevación de las concentraciones de amonio y glutamina en sangre, así como del tiempo en que ha persistido esta elevación. Por tanto, el diagnóstico y el tratamiento precoces son fundamentales para el pronóstico.

Los varones son hemicigotos para el gen *OTC*, y por tanto las mutaciones en este gen les afecta con más gravedad. Como el gen *OTC* sufre una inactivación aleatoria del cromosoma X (v. cap. 6), las mujeres expresan en mosaico la mutación y pueden presentar un amplio abanico de la función enzimática y de la gravedad clínica. Las mujeres heterocigotas pueden ser totalmente asintomáticas y pueden comer tanta proteína como deseen. Por otro lado, si su pérdida de actividad de la OTC es más significativa, pueden tener que evitar ingerir proteínas en la dieta y padecer hiperamonemia sintomática recurrente.

Fenotipo e historia natural

Los varones con deficiencia completa de OTC nacen normales, pero enseguida empiezan a vomitar, se vuelven letárgicos y entre las 48 y las 72 h de vida entran en coma. Debido a los vómitos, suelen también estar deshidratados. Los varones con mutaciones nulas acostumbran a morir en la primera semana de vida, si no son tratados. Incluso si los pacientes con deficiencia de OTC reciben tratamiento precoz con éxito en el período neonatal, tienen un elevado riesgo de sufrir crisis recurrentes de hiperamonemia, sobre todo durante enfermedades intercurrentes, debido a que el control completo de la deficiencia grave de OTC es difícil, incluso con restricción proteica en la dieta y con medicaciones que desvían el amoniaco a vías no tóxicas (v. cap. 13). A cada episodio de hiperamonemia el paciente puede sufrir daño cerebral o morir en pocas horas tras el inicio de la descompensación metabólica.

Las niñas (o los niños con deficiencia parcial de OTC) suelen mostrarse asintomáticos en el período neonatal, pero desarrollan hiperamonemia con enfermedades febriles intercurrentes, como la gripe, o con un exceso de ingesta proteica. Otros estreses catabólicos, como la cirugía o la fractura de un hueso largo, también pueden precipitar la hiperamonemia. Al igual que los varones

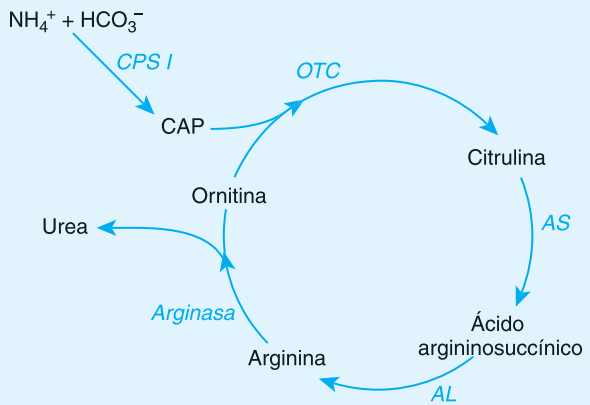


Figura C-31 ■ El ciclo de la urea. CPS I, carbamoil fosfatasa sintetasa I; CAP, carbamoil fosfatasa; OTC, ornitina transcarbamilasa; AS, argininosuccinato sintetasa; AL, argininosuccinatoliasa.

afectados, las mujeres tienen riesgo de sufrir daño cerebral o retraso mental.

La deficiencia de OTC y la de carbamoil fosfato sintetasa (fig. C-31) no se pueden detectar mediante un cribado neonatal. Sin embargo, los metabolitos anormales que ocurren en otras deficiencias enzimáticas del ciclo de la urea sí pueden detectarse mediante la espectometría de masa en tándem de los aminoácidos séricos (v. cap. 17).

Control y tratamiento

Las concentraciones plasmáticas de amoniaco deberían medirse en todo neonato enfermo. El patrón de las anomalías en la determinación cuantitativa de los aminoácidos es diagnóstico para la mayoría de los defectos del ciclo de la urea. Para diferenciar la deficiencia de OTC y la deficiencia de carbamoil fosfato sintetasa, ya que en las dos la citrulina está ausente o muy baja, es necesario medir el ácido orótico urinario, que se encuentra elevado en la deficiencia de OTC. La determinación de los ácidos orgánicos urinarios también es importante para descartar una aciduria orgánica, que de igual modo puede presentarse con hiperamonemia en el período neonatal. Existen pruebas moleculares disponibles para la confirmación diagnóstica.

Los pacientes con hiperamonemia aguda deben ser tratados con cuatro acercamientos prolongados: *a)* 10% de dextrosa al doble de la dosis de mantenimiento, para proporcionar calorías en forma de azúcar para la gluconeogénesis y, por tanto, reducir el catabolismo de las proteínas endógenas, y eliminar la ingesta proteica; *b)* Ammonul intravenoso, una solución de benzoato de sodio y fenilacetato de sodio, que proporcionan una terapia de desviación, al conducir la excreción de nitrógeno de forma independiente del ciclo de la urea (v. cap. 13); *c)* arginina HCl intravenosa, para proporcionar cantidades adecuadas de arginina, que es un aminoácido esencial, y para estimular cualquier actividad enzimática residual, al asegurar un sustrato adecuado al ciclo de la urea, y *d)* si el paciente no responde al tratamiento inicial con esos medicamentos, la hemodiálisis.

El seguimiento crónico conlleva un control cuidadoso de la ingesta calórica y proteica, así como la toma de fenilbutirato oral. El mantenimiento de una elevada ingesta de carbohidratos evita que las proteínas endógenas sean catabolizadas para la gluconeogénesis. La restricción de la ingesta proteica reduce la carga de amoniaco que necesita ser desintoxicada a través del ciclo de la urea. El fenilbutarato es convertido enseguida a fenilacetato, que promociona un ciclo no dependiente de la urea de excreción de nitrógeno. Es necesario preparar adecuadamente a la familia para que detecte los primeros signos de hiperamonemia, como irritabilidad, vómitos e insomnio, de manera que el paciente sea llevado rápidamente al hospital para recibir tratamiento endovenoso.

Debido a la gran dificultad de conseguir el control metabólico y al riesgo sustancial de daño cerebral o de muerte a las pocas horas de la descompensación metabólica, se recomienda el trasplante hepático para obtener un ciclo de la urea funcionante tan pronto como el paciente haya crecido lo suficiente (>10 kg) para tolerar este procedimiento.

RIESGO DE HERENCIA

La deficiencia de OTC se hereda como un rasgo ligado al X. Dado que la deficiencia de OTC es casi siempre genéticamente letal, se supone que alrededor del 67% de las madres de bebés afectados son portadoras, como se describe en el capítulo 7. Sorprendentemente, los estudios de familias con deficiencia de OTC indican de hecho que el 90% de las madres de lactantes afectados son portadoras. El motivo para esta discrepancia entre las tasas de portadoras teórica y la real es que el supuesto subyacente de tasas de mutación idéntica en varones y mujeres utilizado para el cálculo teórico es erróneo. De hecho, las mutaciones en el gen *OTC* son mucho más frecuentes (alrededor de 50 veces) en la línea germinal del varón que en la de la mujer. La mayoría de las madres con un único hijo con deficiencia de OTC son portadoras debido a una nueva mutación heredada del cromosoma X que han heredado de su padre.

En el caso de una mujer que es portadora de un alelo mutante de la deficiencia de OTC, sus hijos varones estarán afectados si reciben el alelo mutante y sus hijas serán portadoras sintomáticas o no, dependiendo de la inactivación aleatoria del cromosoma X en el hígado. Los varones con deficiencia parcial de OTC que se reproduzcan tendrán siempre hijas portadoras e hijos no afectados. Cuando se conoce la mutación presente en una familia, es posible realizar pruebas prenatales para analizar el gen. El diagnóstico prenatal mediante el análisis de la enzima OTC no es posible, dado que la enzima no se expresa en las vellosidades coriónicas ni en las células del fluido amniótico.

Cuestiones para debatir

1. Describa la hipótesis de Lyon y explique la variabilidad de las manifestaciones en mujeres.
2. ¿Por qué la arginina es un aminoácido esencial en esta enfermedad? La arginina no acostumbra ser un aminoácido esencial en los seres humanos.
3. ¿Qué acidurias orgánicas causan hiperamonemia?

BIBLIOGRAFÍA

GeneTests. Medical genetics information resource [database online]. University of Washington, Seattle, 1993-2006. Updated weekly. *http://www.genetests.org*

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University, and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine. *http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM*

32. Enfermedad poliquística renal

(Mutaciones en *PKD1* y *PKD2*)

Autosómica dominante

PRINCIPIOS

- Expresividad variable.
- Heterogeneidad genética.
- Hipótesis de los dos acontecimientos.

CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS PRINCIPALES

- Edad de inicio: infancia y edad adulta.
- Insuficiencia renal progresiva.
- Quistes renales y hepáticos.
- Aneurismas saculares intracraneales.
- Prolapso de la válvula mitral.
- Divertículos del colon.

HISTORIA Y HALLAZGOS FÍSICOS

Hace cuatro meses P.J., un varón de 35 años con historia de prolapso de la válvula mitral, presentó un dolor intermitente en el costado. Acude por fin a urgencias con dolor intenso y hematuria. Una ecografía renal muestra nefrolitiasis y riñones poliquísticos concordantes con enfermedad poliquística renal. Los hallazgos del examen físico son normales, excepto por un soplo sistólico compatible con prolapso de válvula mitral, hipertensión leve y una ligera elevación de la concentración de creatinina sérica. Su padre y su hermana han fallecido de ruptura de aneurisma intracraneal y su hijo ha muerto con 1 año de edad de enfermedad poliquística renal. Cuando su hijo murió, los médicos sugirieron a P.J. y a su mujer que se hicieran las pruebas para verificar si alguno de ellos tenía la enfermedad poliquística renal, pero, debido al sentimiento de culpa y al duelo por la muerte del hijo, rechazaron hacerlo. P.J. es ingresado para tratar la nefrolitiasis. Durante su estancia en el hospital, los nefrólogos le informan de que tiene enfermedad poliquística renal autosómica dominante.

BASES

Etiología e incidencia de la enfermedad

La enfermedad poliquística renal autosómica dominante (ADPKD, MIM 173900) es genéticamente heterogénea. Alrededor del 85% de los pacientes tienen ADPKD-1, causada por mutaciones en el gen *PKD1*. La mayor parte de los demás tienen ADPKD-2, debido a mutaciones en el gen *PKD2*. Unas pocas familias no han mostrado ligamiento con ninguno de estos loci, lo que sugiere que existe al menos otro locus todavía no identificado.

La ADPKD es una de las enfermedades genéticas más comunes y tiene una prevalencia de 1 en 300 a 1 en 1.000 en todos los grupos étnicos estudiados. En Estados Unidos, responde por entre el 8 y el 10% de las enfermedades renales terminales.

Patogénesis

El gen *PKD1* codifica la policistina 1, una proteína semejante a un receptor transmembrana de función desconocida. El gen *PKD2* codifica la policistina 2, una proteína estructural de la membrana que presenta homología con los canales α_1 de sodio y de calcio activados por voltaje. La policistina 1 y la policistina 2 interactúan como parte integrante de un complejo heteromultimérico.

La formación de quistes en ADPKD parece seguir un mecanismo de «doble acontecimiento », como el observado con los genes supresores de tumores y con las neoplasias (v. cap. 16), es decir, para que se formen los quistes, los dos alelos de *PDK1* o de *PDK2* deben perder su función. No se ha determinado el mecanismo por el cual la pérdida de función de policistina 1 o de policistina 2 causa la formación de quistes, pero implica la localización errónea de proteínas de la superficie celular que normalmente se limitan a estar en la superficie basocelular o en la epitelial de las células tubulares renales en desarrollo (v. cap. 14).

Fenotipo e historia natural

La ADPKD puede manifestarse a cualquier edad, pero suele hacerlo en la tercera o cuarta década de la vida. Las primeras manifestaciones son las infecciones de las vías urinarias, hematuria, obstrucción de las vías urinarias (por coágulos o nefrolitiasis), nicturia, hemorragia en un quiste renal o dolor costal por el efecto de masa de los riñones aumentados de tamaño (figura C-32). La hipertensión afecta a entre el 20 y el 30% de los niños y a casi el 75% de los adultos con ADPKD. La hipertensión es un efecto secundario de la isquemia intrarrenal y la consecuente activación del sistema renina-angiotensina. Casi la mitad de los pacientes tienen insuficiencia renal terminal hacia los 60 años de edad. Los factores más importantes para predecir la insuficiencia renal temprana son la hipertensión, las infecciones de las vías urinarias recurrentes, el sexo masculino y el inicio temprano de síntomas clínicos. Aproximadamente el 43% de los pacientes que manifiestan la ADPKD antes o poco después del nacimiento mueren de insuficiencia renal en el primer año de vida. Los supervivientes presentan enfermedad renal terminal, hipertensión o ambas hacia los 30 años de edad.

La ADPKD muestra variaciones tanto dentro de una misma familia como entre diferentes familias con respecto a la edad de inicio y la gravedad. Una parte de la variación interfamiliar es secundaria a la heterogeneidad de locus, ya que los pacientes con ADPKD-2 tienen una enfermedad menos grave que los pacientes con ADPKD-1. La variación intrafamiliar parece resultar de una combinación de factores ambientales y constitución genética, porque la variabilidad es más acentuada entre generaciones que entre hermanos.

Además de los quistes renales, los pacientes con ADPKD desarrollan también quistes hepáticos, pancreáticos, ováricos y esplénicos, así como aneurismas intracraneales, prolapso de la válvula mitral y divertículos del colon. Los quistes hepáticos son comunes tanto en ADPKD-1 como en ADPKD-2, mientras que los pancreáticos suelen observarse en ADPKD-1. Los aneurismas saculares intracraneales se desarrollan en el 5 al 10% de los pacientes con ADPKD. Sin embargo, no todos los pacientes tienen el mismo riesgo de tener aneurismas, puesto que éstos presentan agregación familiar. Los pacientes con ADPKD presentan un riesgo aumentado de tener insuficiencia valvular aórtica y tricúspide, y alrededor del 25% desarrollan prolapso de la válvula mitral. Los divertículos del colon son la anomalía extrarrenal más común. Los divertículos asociados a la ADPKD tienen mayor probabilidad de sufrir perforación que los de la población general.

Control y tratamiento

En general, la ADPKD se diagnostica por la historia familiar y la ecografía renal. La detección de quistes renales por ecografía aumenta con la edad, de modo que entre el 80 y el 90% de los

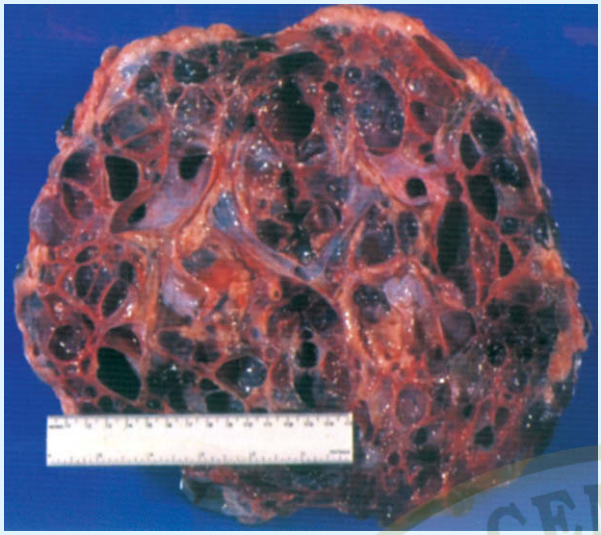


Figura C-32 ■ Sección transversal de un riñón de un paciente con enfermedad poliquística renal autosómica dominante, que muestra grandes quistes y destrucción generalizada del parénquima renal normal. (Cortesía de J. Rutledge, Department of Pathology, University of Washington, Seattle.)

pacientes tienen quistes detectables hacia los 20 años, y casi el 100% hacia los 30 años. El diagnóstico puede confirmarse mediante estudio de ligamiento o la detección de la mutación, o ambos, si resulta necesario para un diagnóstico prenatal o para la identificación de un familiar donante de un riñón.

El seguimiento y el tratamiento de los pacientes con ADPKD se centran en retrasar la progresión de la enfermedad renal y en minimizar sus síntomas. La hipertensión y las infecciones de las vías urinarias se tratan de forma enérgica, para preservar la función renal. El dolor producido por el efecto de masa de los riñones aumentados se trata con el drenaje y la esclerosis de los quistes.

RIESGO DE HERENCIA

Aproximadamente el 90% de los pacientes tiene una historia familiar de ADPKD, mientras que sólo el 10% de los casos de ADPKD resultan de mutaciones *de novo* del *PDK1* o del *PDK2*. Los progenitores con ADPKD tienen un 50% de riesgo de tener un hijo afectado en cada gestación. Si los progenitores han tenido un hijo que presentó el inicio de la enfermedad todavía en el útero, el riesgo de tener otro hijo con afectación grave es de alrededor del 25%. Sin embargo, en general no es posible predecir la gravedad de la enfermedad, debido a su expresividad variable. En el caso de las familias cuya mutación se conoce o en las que es posible realizar el análisis de ligamiento, el riesgo de recurrencia pude modificarse mediante el análisis del DNA fetal.

Los hermanos y los progenitores de los pacientes con ADPKD también tienen un riesgo aumentado de sufrir la enfermedad. El método recomendado para el cribado de familiares es la ultrasonografía renal.

Cuestiones para debatir

1. Compare el mecanismo molecular del desarrollo de los quistes en la ADPKD con el del desarrollo de neurofibromas en la neurofibromatosis tipo 1.
2. Muchas enfermedades mendelianas tienen expresividad variable, que podría ser ocasionada por loci modificadores. ¿Cómo se podrían identificar esos loci?
3. ¿Por qué se asocia con frecuencia la ADPKD con la esclerosis tuberosa? ¿Cómo podría esto ilustrar un síndrome de deleción de genes contiguos?
4. ¿Cómo puede diferenciarse la ADPKD de la enfermedad poliquística renal autosómica recesiva?
5. El análisis de ligamiento en familias que segregan ADPKD necesita de la participación de familiares, además del paciente. ¿Qué debería hacerse si individuos clave para el estudio se niegan a participar en él?

BIBLIOGRAFÍA

GeneTests. Medical genetics information resource [database online]. University of Washington, Seattle, 1993-2006. Updated weekly. *http://www.genetests.org*

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University, and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine. *http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM*

Wilson PD: Polycystic kidney disease. N Engl J Med 350:151-164, 2004.

33. Sindrome de Prader-Willi

(Ausencia de la región 15q11-q13 derivada del padre)

Cromosómica, disomía uniparental

PRINCIPIOS

- Impronta *(imprinting)*.
- Disomía uniparental.
- Microdeleción.
- Recombinación entre secuencias repetidas de DNA.

CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS PRINCIPALES

- Edad de inicio: lactancia.
- Dificultades para alimentarse durante la lactancia.
- Hiperfagia y obesidad en la infancia.
- Deterioro cognitivo.
- Esterilidad.
- Dismorfia.

HISTORIA Y HALLAZGOS FÍSICOS

J.T. ha nacido a las 38 semanas de gestación, tras un embarazo y un parto sin complicaciones. Es el segundo hijo de padres no consanguíneos. Al poco de nacer, los padres y las enfermeras notaron que era hipotónico y se alimentaba con dificultad. Los padres y la hermana mayor presentan buena salud, y no hay historia familiar de trastornos neuromusculares, del desarrollo, genéticos o de alimentación. La revisión de su expediente clínico no evidencia historia de crisis convulsivas, hipoxia, infecciones, anomalías cardíacas ni anomalías de glucosa o electrólitos en sangre. Al examen, J.T. no presenta dificultades respiratorias ni rasgos dismórficos, excepto por escroto hipoplásico y criptorquidia. Su peso y estatura son apropiados para la edad gestacional. Tiene una hipotonía pronunciada y letargia, llanto débil, reflejos disminuidos y succión débil. A continuación, se le realizan pruebas para infecciones congénitas e hipotiroidismo congénito, una resonancia magnética cerebral, determinación del amonio en sangre, aminoácidos plasmáticos y ácidos orgánicos en la orina, pruebas para hipotiroidismo y determinación del cariotipo con hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH) para analizar la deleción del locus del síndrome de Prader-Willi (15q11-q13) (v. cap. 5). Todos los resultados de estas pruebas son normales, excepto la FISH, que evidencia una deleción en el cromosoma 15q11-q13. El genetista informa a los padres de que J.T. tiene el síndrome de Prader-Willi. Después de mucho sopesar la cuestión, los padres de J.T. decidieron que no podían hacerse cargo de un niño discapacitado y lo entregaron en adopción.

BASES

Etiología e incidencia de la enfermedad

El síndrome de Prader-Willi (PWS, MIM 176270) es un trastorno del desarrollo común a todas las etnias causado por la pérdida de la expresión de genes en el cromosoma 15q11-q13 derivado del padre. La pérdida de expresión de los genes paternos puede originarse mediante varios mecanismos. Aproximadamente el 70% de los pacientes tienen una deleción de la región 15q11-q13, el 25% tiene una disomía uniparental materna, menos del 5% tiene mutaciones en el elemento que controla el *imprinting* y menos del 1% tiene una anomalía cromosómica (v. cap. 5). El síndrome de Prader-Willi tiene una incidencia de 1 en 10.000 a 1 en 15.000 nacidos vivos.

Patogénesis

Muchos de los genes situados en 15q11-q13 se expresan de manera distinta, dependiendo de si la región ha sido heredada del padre o de la madre. En otras palabras, muchos genes expresados por la región 15q11-q13 paterna no son expresados por la región 15q11-q13 materna, y viceversa. Este fenómeno de expresión diferencial de un gen dependiente de si ha sido heredado del padre o de la madre se conoce como impronta o *imprinting* (v. caps. 5 y 7). El mantenimiento de la expresión correcta de los genes con impronta necesita un cambio de la impronta al pasar a través de la línea germinal, es decir, la impronta paterna es cambiada a la materna al pasar por la línea germinal materna, y la impronta materna es pasada a paterna al pasar por la línea germinal paterna. El cambio de la impronta o *imprinting* al pasar por la línea germinal está regulado por un elemento de control de la impronta y se refleja mediante cambios epigenéticos en la metilación del DNA que regulan la expresión génica.

La deleción de 15q11-q13 durante la meiosis del varón da lugar a niños con el síndrome de Prader-Willi porque los niños formados a partir de un espermatozoide portador de la deleción carecerán de los genes que sólo están activos en la región 15q11-q13 derivada del padre. El mecanismo que subyace a esta deleción recurrente es la recombinación incorrecta entre las secuencias repetitivas que flanquean el intervalo de la deleción (v. cap. 6). Más raramente, ocurre la herencia de una deleción que abarca esta región cuando un paciente hereda un cariotipo desequilibrado de un progenitor que tiene una translocación equilibrada.

La incapacidad de realizar el cambio de la impronta materna a la paterna durante la meiosis del varón da lugar a niños con el síndrome de Prader-Willi, porque los niños formados a partir de un espermatozoide con un 15q11-q13 con impronta materna no serán capaces de expresar los genes que sólo están activos en el 15q11-q13 con impronta paterna. El fallo en la impronta se origina de mutaciones dentro del elemento de control de la impronta.

La disomía uniparental materna también da lugar al síndrome de Prader-Willi porque el hijo tiene dos cromosomas 15 maternos y ningún cromosoma 15 paterno. Se piensa que la disomía uniparental materna es secundaria al rescate de una trisomía, es decir, a la pérdida del cromosoma 15 paterno en un embrión con trisomía del cromosoma 15 secundaria a la no disyunción materna.

A pesar de que se ha verificado que la pérdida de 15q11-q13 con impronta paterna origina el síndrome de Prader-Willi y de la identificación de muchos genes con impronta en esa región, todavía se desconoce la causa concreta del síndrome de Prader-Willi. No está demostrado que este síndrome resulte de una mutación en ningún gen específico.

Fenotipo e historia natural

En la fase de lactancia, el síndrome de Prader-Willi se caracteriza por una hipotonía grave, dificultades para ingerir alimentos e hipogonadismo con criptorquidia. La hipotonía mejora con el paso del tiempo, si bien los adultos siguen presentando una cierta hipotonía. El hipogonadismo, de origen hipotalámico, no mejora con la edad y suele ocasionar un desarrollo puberal retrasado e incompleto, así como infertilidad. Las dificultades de alimenta-

ción suelen desaparecer en el primer año de vida y, entre 1 y 6 años, los pacientes desarrollan una hiperfagia extrema y un comportamiento de búsqueda constante de comida (la buscan, la almacenan y la hurtan). Este comportamiento asociado a una tasa metabólica baja originan una obesidad notable. Ésta es una de las principales causas de morbilidad, que se debe en gran parte a enfermedades cardiopulmonares y a diabetes mellitus no insulinodependiente (tipo 2). Si se evita la obesidad, la supervivencia puede ser casi normal.

La mayoría de los niños con el síndrome de Prader-Willi tienen retraso del desarrollo motor y del lenguaje, así como retraso mental ligero (CI medio entre 60 y 80) e importantes dificultades de aprendizaje. También presentan problemas de comportamiento, como rabietas, trastornos obsesivo-compulsivos y dificultad para adaptarse a los cambios de rutina. Esos trastornos de comportamiento persisten en la edad adulta y son incapacitantes. Aproximadamente entre el 5 y el 10% de los pacientes también desarrollan psicosis al inicio de la edad adulta.

Otras anomalías que se asocian con el síndrome de Prader-Willi son la baja estatura, la escoliosis, la osteoporosis y la dismorfia. Entre los rasgos dismórficos se incluyen la disminución del diámetro bifrontal, ojos almendrados, boca triangular y manos y pies pequeños (fig. C-33). Asimismo, muchos pacientes tienen hipopigmentación del pelo, ojos y piel.

Control y tratamiento

Si bien a menudo se sospecha el diagnóstico del síndrome de Prader-Willi por la historia y las características físicas, éste se define por la ausencia de 15q11-q13 con impronta paterna. La pérdida de esta impronta paterna se detecta mediante el análisis de DNA, que muestra que los genes con impronta sólo tienen el patrón de metilación materna. Si los estudios de DNA confirman el síndrome de Prader-Willi, el consejo genético necesita la realización del cariotipo y de FISH para 15q11-q13, para determinar si el síndrome ha surgido por la herencia de una translocación cromosómica.

En la actualidad, no se dispone de medicación para tratar la hiperfagia. Los principales medios para controlar la obesidad siguen siendo la dieta y el ejercicio. La hormona del crecimiento puede normalizar la estatura y mejorar la masa muscular. La administración de hormonas sexuales produce el desarrollo de las características sexuales secundarias, pero a menudo empeora los trastornos de conducta en los varones y eleva el riesgo de derrame cerebral en las mujeres. Las terapias más eficaces hoy para el tratamiento de los trastornos del comportamiento son el tratamiento conductual y los inhibidores de la recaptación de la serotonina. Los pacientes adultos suelen desenvolverse mejor en ambientes tutelados, tanto para vivir como para trabajar.

RIESGO DE HERENCIA

El riesgo de herencia del síndrome de Prader-Willi en los futuros hijos de los progenitores depende de la causa molecular. Para los defectos de impronta, el riesgo puede llegar al 50%, mientras que para la deleción de 15q11-q13 y para la disomía uniparental materna el riesgo de recurrencia es inferior al 1%. El riesgo si un progenitor es portador de una translocación equilibrada depende del tipo de translocación, pero puede alcanzar el 25%. Por el contrario, hasta el presente todos los pacientes con el síndrome de Prader-Willi debido a una translocación desequilibrada han resultado tener un reordenamiento cromosómico *de novo*.



Figura C-33 ■ Niña de 12 meses con síndrome de Prader-Willi. Nótese la pigmentación clara, el diámetro bifrontal estrecho, los ojos almendrados y la boca vuelta hacia abajo. La hiperfagia y la obesidad central resultante en general no empiezan hasta los 2 a 6 años. (Cortesía de S. Heeger, University Hospitals of Cleveland.)

Cuestiones para debatir

1. El síndrome de Angelman también se produce por defectos de impronta en 15q11-q13. Compare los fenotipos y los mecanismos moleculares causantes en el síndrome de Prader-Willi y en el de Angelman.
2. ¿Cómo puede la impronta explicar los fenotipos asociados a la triploidía?
3. Los síndromes de Beckwith-Wiedemann y de Russell-Silver también parecen estar causados por la expresión anormal de genes con impronta. Explíquelo.
4. Los padres de J.T. lo entregaron en adopción. ¿Debería haberse conducido el consejo genético de otra forma? ¿Qué es el consejo genético no directivo?

BIBLIOGRAFÍA

Eiholzer U, Whitman BY: A comprehensive team approach to the management of patients with Prader-Willi syndrome. J Pediatr Endocrinol Metab 17:1153-1175, 2004.

GeneTests. Medical genetics information resource [database online]. University of Washington, Seattle, 1993-2006. Updated weekly. *http://www.genetests.org*

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University, and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine. *http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM*

34. Retinoblastoma

(Mutación en *RB1*)

Autosómico dominante

PRINCIPIOS

- Gen supresor de tumor.
- Hipótesis de dos acontecimientos.
- Mutación somática.
- Predisposición a tumores.
- Regulación del ciclo celular.
- Expresividad variable.

CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS PRINCIPALES

- Edad de inicio: infancia.
- Leucocoria.
- Estrabismo.
- Deterioro visual.
- Conjuntivitis.

HISTORIA Y HALLAZGOS FÍSICOS

J.V., una niña de 2 años, ha sido remitida por su pediatra para evaluación de estrabismo derecho y leucoria, el reflejo de una masa blanca en el interior del ojo que da la apariencia de tener la pupila blanca (v. fig. 16-5). Su madre refiere que la niña ha desarrollado una exotropía derecha progresiva durante el mes anterior a la consulta del pediatra. No se queja de dolor, hinchazón ni enrojecimiento en el ojo derecho. Por lo demás, la niña está sana. Los padres y su hermana de 4 meses también, y ningún familiar ha tenido una enfermedad ocular. Excepto por la leucoria y el estrabismo, los hallazgos de su examen físico son normales. El examen oftalmológico evidencia un tumor de retina solitario de 8 discos de diámetro que se origina cerca de la mácula. La resonancia magnética de la cabeza no muestra extensión del tumor hacia el exterior del globo ocular. La niña recibe quimioterapia combinada con irradiación focal. El análisis del DNA muestra que J.V. tiene una mutación de la línea germinal (transición de C a T) en un alelo de su gen del retinoblastoma *(RB1)*.

BASES

Etiología e incidencia de la enfermedad

El retinoblastoma (MIM 180200) es un neoplasma embrionario raro que se origina en la retina (fig. C-34) y que se produce por mutaciones somáticas o de la línea germinal, o de las dos, en ambos alelos del gen *RB1*. Ocurre en todo el mundo y tiene una incidencia de entre 1 en 18.000 a 1 en 30.000.

Patogénesis

La proteína del retinoblastoma (Rb) es un supresor de tumores que desempeña un importante papel en la regulación de la progresión de las células que proliferan durante el ciclo celular y en la correcta diferenciación de las células del ciclo celular. La proteína Rb ejerce estas dos funciones secuestrando otros factores de transcripción y promoviendo la desacetilación de las histonas, una modificación de la cromatina que se asocia con el silenciamiento de un gen.

Las mutaciones del *RB1* que se asocian con el retinoblastoma ocurren a lo largo de la región codificante y del promotor del gen. Las mutaciones en la región codificante del gen desestabilizan la proteína Rb o comprometen su asociación con las enzimas necesarias para la desacetilación de las histonas. Las mutaciones en el promotor reducen la expresión de la proteína Rb normal. Los dos tipos de mutación dan lugar a una pérdida de proteína Rb funcionante.

Se encuentra una mutación de la línea germinal en *RB1* en el 40% de los pacientes con retinoblastoma, pero sólo el 10% de todos los pacientes tienen historia de otros familiares afectados. Las mutaciones en *RB1* incluyen las anomalías citogenéticas del cromosoma 13q14, las sustituciones de una sola base y pequeñas inserciones o deleciones. Algunas evidencias sugieren que la mayoría de las mutaciones nuevas de la línea germinal se originan en el alelo paterno, mientras que las mutaciones somáticas se originan con la misma frecuencia en los alelos paternos y maternos. Casi la mitad de las mutaciones ocurren en los dinucleótidos CpG. Después de la herencia de un alelo mutado o del surgimiento de una mutación somática en un alelo, el otro alelo *RB1* debe perder también su función (el segundo «acontecimiento» de la hipótesis de los dos acontecimientos; v. cap. 16) para que una célula prolifere sin control y se transforme en un retinoblastoma. La pérdida de un segundo alelo funcional se produce por una mutación nueva, por la pérdida de la heterocigosidad o por la hipermetilación en isla CpG de un promotor. La deleción o el desarrollo de isodisomía es lo más frecuente, mientras que la hipermetilación del promotor es lo menos frecuente.

El retinoblastoma suele segregarse como un trastorno autosómico dominante con penetrancia completa. Sin embargo, se ha descrito penetrancia reducida en unas cuantas familias. Las mutaciones en *RB1* identificadas en esas familias comprenden las mutaciones de cambio de sentido, las deleciones dentro del marco de lectura y las mutaciones del promotor. A diferencia de los alelos *RB1* nulos más comunes, se piensa que esas mutaciones representan alelos con alguna función residual.

Fenotipo e historia natural

Los pacientes con retinoblastoma bilateral suelen presentar la enfermedad en el primer año de vida, mientras que los pacientes con la enfermedad unilateral suelen presentarla algo más tarde, con un pico de incidencia entre los 24 y los 30 meses de edad. Aproximadamente el 70% de los pacientes tienen retinoblastoma unilateral y el 30%, bilateral. Todos los pacientes con enfermedad bilateral tienen mutaciones en *RB1* de la línea germinal, pero no todos los pacientes con mutaciones germinales desarrollan la enfermedad bilateral. La enfermedad se diagnostica antes de los 5 años de edad entre el 80 y el 95% de los pacientes. El retinoblastoma es siempre fatal si no se trata. Sin embargo, con la terapia apropiada, más del 80 al 90% de los pacientes se encuentran libres de la enfermedad a los 5 años del diagnóstico.

Como se podría esperar de la mutación de un regulador clave del ciclo celular, los pacientes con mutaciones germinales en *RB1* tienen un riesgo notablemente incrementado de padecer un segundo neoplasma. Este riesgo se eleva con factores ambientales, como el tratamiento del retinoblastoma inicial con radioterapia. Los neoplasmas secundarios más frecuentes son los osteosarcomas, los sarcomas de tejidos blandos y los melanomas. Los pacientes con retinoblastomas no hereditarios no presentan un riesgo aumentado de sufrir un segundo neoplasma maligno.

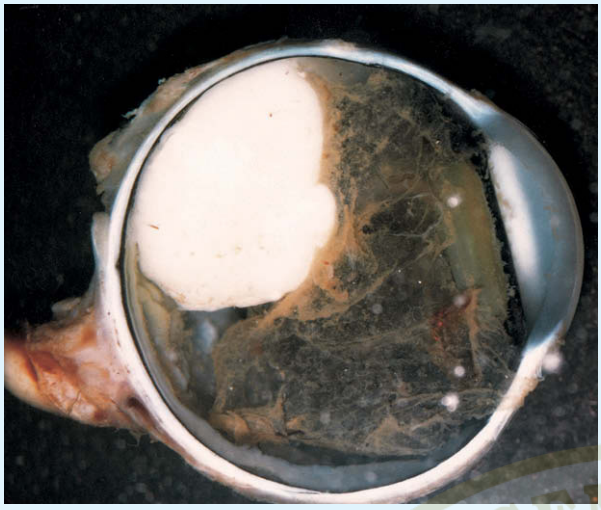


Figura C-34 ■ Sección transversal media de un ojo enucleado de un paciente con retinoblastoma. Nótese el gran tumor primario en el tercio posterior del globo y unas cuantas metástasis blancas en el vítreo. (La coloración marrón del vítreo es un artefacto de fijación.) (Cortesía de R. A. Lewis, Baylor College of Medicine, Houston.)

Control y tratamiento

El diagnóstico y el tratamiento tempranos son esenciales para alcanzar un resultado óptimo. Los objetivos de la terapia son curar la enfermedad y preservar la visón todo lo posible. El tratamiento se adecua al tamaño del tumor y a la implicación de los tejidos adyacentes. Las opciones terapéuticas para el retinoblastoma intraocular incluyen la enucleación, varias modalidades de radioterapia, la crioterapia, la coagulación con láser y la quimioterapia.

Cuando la enfermedad es unilateral en el momento del diagnóstico, el paciente necesita exámenes frecuentes para detectar nuevos retinoblastomas en el ojo no afectado, porque el 30% de los casos en apariencia esporádicos están causados por la herencia de una nueva mutación germinal. Esos exámenes frecuentes suelen mantenerse hasta al menos la edad de 7 años .

Para conducir el seguimiento de un modo más eficaz, los pacientes deberían someterse a pruebas moleculares para identificar las mutaciones en el gen *RB1*. Lo ideal es que se examine primero una muestra del tumor y después se analice otro tejido, como la sangre, para determinar si una de esas mutaciones es germinal. Si ninguna es germinal, el paciente no necesita un seguimiento tan frecuente.

RIESGO DE HERENCIA

Si un progenitor ha tenido retinoblastoma bilateral y, por tanto, es probablemente portador de una mutación de la línea germinal, el riesgo empírico de tener un hijo afectado es del 45%. Este dato refleja la elevada probabilidad de que se produzca una segunda mutación, somática (o «acontecimiento») en el segundo alelo *RB1* del niño. Por otra parte, si el progenitor ha tenido la enfermedad unilateral, el riesgo empírico de tener un hijo afectado es de entre el 7 y el 15%. Esto refleja la proporción relativa de mutaciones germinales frente a las mutaciones somáticas en los pacientes con la enfermedad unilateral. Casi el 90% de los niños que desarrollan un retinoblastoma son los primeros individuos afectados de la familia. Resulta interesante el hecho de que el 1% de los progenitores no afectados de un niño afectado muestran en un examen de la retina signos de un retinoblastoma que se ha curado espontáneamente. Por tanto, esas familias tienen un riesgo de tener un hijo afectado del 45%. Excepto en las raras ocasiones en que un progenitor en un portador no penetrante de una mutación en RB1, las familias en las que ninguno de los progenitores ha tenido un retinoblastoma tienen un riesgo de recurrencia equivalente al de la población general.

Cuestiones para debatir

1. ¿Qué otras enfermedades se producen por una elevada frecuencia de mutaciones en dinucleótidos CpG? ¿Cuál es el mecanismo de mutación en los dinucleótidos CpG? ¿Qué explicaría la elevada frecuencia de mutaciones en dinucleótidos CpG con el aumento de la edad paterna?
2. Compare el tipo y la frecuencia de los tumores observados en el síndrome de Li-Fraumeni con los observados en el retinoblastoma. Tanto Rb como p53 son supresores de tumores. ¿Por qué las mutaciones *TP53* se asocian con un fenotipo diferente del de las mutaciones *RB1*?
3. Describa cuatro enfermedades que se producen a consecuencia de una mutación somática. Los ejemplos deben ilustrar la recombinación cromosómica, la pérdida de heterocigosidad, la amplificación génica y la acumulación de mutaciones puntuales.
4. Tanto la proteína SRY (v. cap. 6) como la proteína Rb regulan el desarrollo mediante la modulación de la expresión génica a través de la modificación de la estructura de la cromatina. Compare los dos mecanismos diferentes que cada una utiliza para modificar la estructura de la cromatina.

BIBLIOGRAFÍA

Balmer A, Zografos L, Munier F: Diagnosis and current management of retinoblastoma. Oncogene 25:5341-5349, 2006.

GeneTests. Medical genetics information resource [database online]. University of Washington, Seattle, 1993-2006. Updated weekly. *http://www.genetests.org*

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University, and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine. *http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM*

35. Síndrome de Rett

(Mutaciones en *MEPC2*)

Dominante ligado al X

PRINCIPIOS

- Mutaciones de pérdida de función.
- Penetrancia incompleta.
- Expresividad variable.
- Fenotipo dependiente del sexo.

CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS PRINCIPALES

- Edad de inicio: neonatal a infancia temprana.
- Regresión en el desarrollo neurológico.
- Movimientos estereotipados y repetitivos de las manos.

HISTORIA Y HALLAZGOS FÍSICOS

P.J. ha tenido un crecimiento y un desarrollo normal hasta los 18 meses de edad. A los 24 meses consulta debido a una desaceleración en el crecimiento craneal y a la pérdida progresiva de las habilidades motoras y de lenguaje. Ha perdido los movimientos voluntarios de las manos y ha desarrollado movimientos de torcedura de las manos a los 30 meses. También presenta ligera microcefalia, ataxia del tronco, marcha apráxica y deterioro grave del lenguaje expresivo y receptivo. Ningún otro familiar tiene enfermedades neurológicas. Basándose en estos hallazgos, el neurólogo sugiere que P.J. puede tener el síndrome de Rett. El médico explica a los padres que ese síndrome se origina en la mayoría de los pacientes por mutaciones en el gen de la proteína 2 que se enlaza a la metil CpG (*MECP2*) y que las pruebas para esas mutaciones pueden ayudar a confirmar el diagnóstico. En los análisis posteriores del DNA de P.J. se identifica una mutación heterocigota en *MECP2*. Es portadora de la transición 763C>T, que causa Arg255Ter. Ninguno de los progenitores es portador de la mutación.

BASES

Etiología e incidencia de la enfermedad

El síndrome de Rett (MIM 312750) se produce en todas las etnias y es un trastorno dominante ligado al X, con una prevalencia en las mujeres de 1 en 10.000 a 1 en 15.000. Está causado por mutaciones de pérdida de función en el gen *MECP2*. Se han descrito algunos varones aquejados de graves anomalías neurológicas y del desarrollo que tienen mutaciones que causan la pérdida parcial de función de MeCP2, pero los varones no desarrollan el síndrome de Rett típico a menos que tengan un cariotipo 47,XXY o un mosaicismo somático. En muy pocos pacientes con síndrome de Rett atípico existen mutaciones en un alelo del gen *CDKL5* que también es ligado al X. La CDKL5 es una treonina/serincinasa, pero se conoce muy poco acerca de su función.

Patogénesis

El *MECP2* codifica una proteína nuclear que se enlaza al DNA metilado y recluta histona desacetilasas para las regiones de DNA metilado. No se conoce con exactitud la función de MeCP2, pero una hipótesis consiste en que media en el silenciamiento transcripcional y la regulación epigenética de los genes en esas regiones de DNA metilado. En consonancia, se supone que la disfunción o la pérdida de MeCP2, como se observa en el síndrome de Rett, causa una *activación inadecuada* de los genes.

El cerebro de los pacientes con el síndrome de Rett es pequeño y presenta atrofia cortical y cerebelar sin pérdida de neuronas. Por tanto, el síndrome de Rett no es una enfermedad degenerativa típica. En gran parte del córtex y el hipocampo, las neuronas de los pacientes afectados son más pequeñas y están dispuestas de forma más densa que lo normal; también tienen un patrón de ramificaciones dendríticas simplificado. Esas observaciones sugieren que la MeCP2 es importante para establecer y mantener las interacciones neuronales, y no para la proliferación de los precursores neuronales o para la determinación neuronal.

Fenotipo e historia natural

El síndrome de Rett clásico es un trastorno progresivo del desarrollo neurológico, que ocurre casi exclusivamente en las niñas (fig. C-35). Tras un desarrollo aparentemente normal hasta los 6 a 18 meses, las pacientes entran en un corto período de enlentecimiento del desarrollo, estancamiento del mismo y desaceleración del crecimiento de la cabeza. Después las pacientes pierden con rapidez el habla y las habilidades motoras adquiridas, sobre todo la utilización voluntaria de las manos. Con la progresión de la enfermedad, desarrollan movimientos estereotipados de las manos, irregularidades de la respiración, ataxia y convulsiones. Tras un corto período de aparente estabilización, que suele ocurrir durante los años preescolares o los primeros años de escolarización, las pacientes se deterioran todavía más, hasta presentar un retraso mental grave y desarrollar espasticidad, rigidez y escoliosis progresivas. Las pacientes suelen llegar a la edad adulta, pero su supervivencia suele ser corta debido a un aumento de la incidencia de muerte súbita no explicada.

Además del síndrome de Rett, las mutaciones del gen *MECP2* causan un amplio espectro de enfermedades que afectan tanto a niños como a niñas. En las niñas, el abanico se extiende desde las pacientes con afectación grave que nunca llegan a aprender a hablar, darse la vuelta o andar y que desarrollan una epilepsia grave, hasta las pacientes con afectación más ligera, que pueden hablar y tienen habilidades motoras primarias, así como movimientos de las manos relativamente conservados. En los niños, el abanico se extiende desde la muerte intrauterina, la encefalopatía congénita y el retraso mental con síntomas neurológicos variados hasta sólo un ligero retraso mental. El síndrome de Rett clásico sólo se observa en niños con mosaicismo somático para una mutación en *MECP2* o con un cromosoma X extra.

Control y tratamiento

El diagnóstico de síndrome de Rett se sospecha por las características clínicas y suele confirmarse mediante las pruebas de DNA. Sin embargo, las pruebas actuales sólo detectan mutaciones en *MECP2* entre el 80 y el 90% de los pacientes con el síndrome de Rett clásico. Los criterios diagnósticos clínicos para el síndrome de Rett típico comprenden las etapas prenatales y perinatales normales, circunferencia craneal normal al nacer, un desarrollo relativamente normal hasta los 6 meses de edad, desaceleración del crecimiento craneal entre los 6 y los 48 meses, pérdida de las habilidades manuales adquiridas y de los movimientos voluntarios entre los 5 y los 30 meses de edad y el posterior desarrollo de movimientos manuales estereotipados, afectación del lenguaje expresi-



Figura C-35 ■ Una niña de 5 años y 3 meses con síndrome de Rett que evidencia la marcha sobre la punta de los pies. (Cortesía de M. Segawa, Segawa Neurological Clinic for Children, Tokio. Adaptada de Segawa M: Pathophysiology of Rett syndrome from the stand point of clinical characteristics. Brain Dev 32:594-598, 2001.)

vo y receptivo, grave retraso psicomotor y desarrollo de apraxia de la marcha y ataxia del tronco entre los 12 y los 48 meses de edad.

En la actualidad no existe un tratamiento curativo para el síndrome de Rett, y el tratamiento es sintomático y de apoyo. La terapia médica hoy comprende los anticonvulsivantes para las crisis epilépticas, inhibidores de la serotonina para la agitación, carbidopa o levodopa para la rigidez y melatonina para mejorar los trastornos del sueño. A menudo, las familias tienen problemas de adaptación e integración social, por lo que deberían poder tener la oportunidad de relacionarse con otras familias afectadas en grupos de apoyo y recibir consejo profesional cuando lo requieran.

RIESGO DE HERENCIA

Aproximadamente el 99% de los casos de síndrome de Rett son esporádicos. La mayoría de las mutaciones de *MECP2* son *de novo*, aunque en raros casos pueden ser heredadas de una madre no afectada o poco afectada con un desequilibrio en la inactivación del cromosoma X. Al menos el 70% de las mutaciones *de novo* se originan de la línea germinal paterna.

Cuando una pareja tiene un hijo afectado, pero no se detecta la mutación en *MECP2* en ninguno de los progenitores, el riesgo es bajo para los futuros hermanos, aunque es más alto que en la población general debido a la posibilidad de un mosaicismo no detectado de la línea germinal. Por el contrario, si una madre es portadora de una mutación en *MECP2* causante de la enfermedad, cada hijo o hija tiene un 50% de riesgo de heredar la mutación. Sin embargo, la escasa correlación entre el genotipo y el fenotipo en los pacientes con mutaciones en *MECP2* impide por lo general hacer previsiones acerca de si un feto hembra con una mutación en *MECP2* desarrollará el síndrome de Rett clásico o alguna otra enfermedad asociada a esa mutación. De manera análoga, la identificación de una mutación en *MECP2* en un feto varón tampoco predice su muerte intrauterina, el desarrollo de la encefalopatía congénita o el surgimiento de otra enfermedad asociada al *MECP2*.

Cuestiones para debatir

1. El gen *MECP2* está en el cromosoma X. Explique cómo puede afectar esto a la variabilidad fenotípica observada en las mujeres con mutaciones en *MECP2*. Analice cómo esto podría explicar el menor número de varones con mutaciones *MECP2* y las diferencias en la gravedad de la enfermedad que suele observarse entre los varones y las mujeres.
2. Dado que la proteína MeCP2 es un mediador epigenético de la expresión génica, explique los posibles mecanismos moleculares por los que la constitución genética, el ambiente y los factores aleatorios pueden ocasionar la variabilidad en el fenotipo que se observa en los varones con mutaciones en *MECP2*.
3. El síndrome de Rett es un trastorno del desarrollo neurológico sin neurodegeneración. ¿Por qué esa ausencia de degeneración podría hacer más factible su tratamiento que las enfermedades de Alzheimer o de Parkinson? ¿Por qué lo haría menos factible? En este mismo contexto, discuta los posibles mecanismos moleculares para la regresión en el desarrollo neuronal observada en el síndrome de Rett.
4. ¿Qué define una enfermedad, la mutación molecular o el fenotipo clínico?

BIBLIOGRAFÍA

GeneTests. Medical genetics information resource [database online]. University of Washington, Seattle, 1993-2006. Updated weekly. *http://www.genetests.org*

Moretti P, Zoghbi HY: *MeCP2* dysfunction in Rett syndrome and related disorders. Curr Opin Genet Dev 16:276-281, 2006.

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University, and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine. *http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM*

36. Inversión sexual

(Mutación o translocación en *SRY*)

Ligada al X o cromosómica

PRINCIPIOS

- Inversión sexual.
- Gen regulador del desarrollo.
- Regiones seudoautosómicas de los cromosomas X y Y.
- Recombinación inadecuada.
- Penetrancia incompleta.
- Loci de fertilidad.

CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS PRINCIPALES

- Edad de inicio: prenatal.
- Esterilidad.
- Características sexuales secundarias reducidas.
- Sin ambigüedad genital.

HISTORIA Y HALLAZGOS CLÍNICOS

La sra. R., una ejecutiva de 37 años, está embarazada de su primer hijo. Debido al riesgo existente por su edad de tener un hijo con una anomalía cromosómica, decide someterse a una amniocentesis para determinar el cariotipo fetal. Éste es normal, 46,XX. Sin embargo, a las 18 semanas de gestación, una ecografía fetal revela un feto varón normal. Otra ecografía posterior más detallada confirma que es un feto varón. La sra. R. ha gozado de buena salud antes y durante el embarazo, que ha transcurrido sin infecciones ni exposiciones a fármacos. Ni ella ni su pareja tienen historia familiar de genitales ambiguos, esterilidad o anomalías congénitas. Una evaluación adicional del análisis cromosómico confirma un cariotipo 46,XX normal, pero la hibridización *in situ* con fluorescencia (FISH) identifica una señal en el gen de la región del Y que determina el sexo *(SRY)* en un cromosoma X (fig. C-36). A las 38 semanas de gestación, la sra. R. tiene un parto vaginal espontáneo sin complicaciones y da a luz a un niño fenotípicamente normal del sexo masculino.

BASES

Etiología e incidencia de la enfermedad

La inversión sexual ocurre en todas las etnias y es un trastorno genéticamente heterogéneo. En los pacientes con disgenesia gonadal completa, las mutaciones puntuales, las deleciones y las translocaciones de *SRY* son las causas más comunes de inversión sexual (v. cap. 6). Aproximadamente el 80% de los varones 46,XX con disgenesia gonadal completa tienen una translocación de *SRY* en el cromosoma X, y entre el 20 y el 30% de las mujeres 46,XY con disgenesia gonadal completa tienen una mutación o una deleción en el gen *SRY*. La incidencia de varones 46,XX y de mujeres 46,XY es de alrededor de 1 en 20.000.

Patogénesis

La SRY es una proteína que se enlaza al DNA y modifica la estructura de la cromatina al doblarlo. Esas propiedades de enlace y plegamiento del DNA sugieren que la SRY regula la expresión génica.

Durante el desarrollo normal del ser humano, la proteína SRY es necesaria para la formación de los genitales masculinos, y su ausencia permite la formación de genitales femeninos. No se conoce el mecanismo exacto por el que la SRY ocasiona el desarrollo de los genitales masculinos, aunque algunas observaciones sugieren que la SRY inhibe un regulador negativo del desarrollo testicular.

Las mutaciones del *SRY* que han sido identificadas en mujeres XY causan una pérdida de la función de la SRY. Entre el 10 y el 15% de las mujeres XY tienen una deleción del *SRY* (mujeres SRY^- XY) y entre el 10 y el 15% tienen mutaciones puntuales en el *SRY*. Estas mutaciones puntuales en el *SRY* alteran el enlace con el DNA o su plegamiento.

La alteración del *SRY* observada en los varones XX es una translocación del SRY, de Yp a Xp (varones SRY^+ XX; v. fig. C-36). Durante la meiosis del varón se produce un entrecruzamiento obligatorio entre las regiones seudoautosómicas de Xp y Yp. Este entrecruzamiento asegura la segregación correcta de los cromosomas y mantiene la identidad de la secuencia entre las regiones seudoautosómicas de X y de Y. Sin embargo, en ocasiones se produce una recombinación centromérica hacia la región seudoautosómica, que ocasiona la transferencia de secuencias específicas de Yp, incluido el *SRY*, al Xp (v. cap. 6).

Además del *SRY*, el cromosoma Y contiene al menos tres loci (los loci del factor azoospérmico AZFa, AZFb y AZFc) necesarios para el desarrollo normal de los espermatozoides. La ausencia de esos loci explica, al menos en parte, la infertilidad de los varones SRY^+ XX.

El cromosoma X también contiene varios loci necesarios para el mantenimiento de los ovarios y para la fertilidad de la mujer. El desarrollo del ovocito necesita un único cromosoma X, pero el mantenimiento de los ovocitos necesita los dos cromosomas X. Así, los fetos femeninos XY desarrollan ovocitos, pero sus folículos ováricos degeneran al nacimiento o poco después. Por tanto, la ausencia de un segundo cromosoma X explica la infertilidad de las mujeres XY (v. cap. 6).

Fenotipo e historia natural

Los varones SRY^+ XX tienen muchas de las características del síndrome de Klinefelter (47,XXY), como el hipogonadismo, la azoospermia, la hialinización de los túbulos seminíferos y la ginecomastia. A pesar de la producción disminuida de testosterona, la mayoría de los pacientes entran en la pubertad de manera espontánea, aunque pueden necesitar la administración suplementaria de testosterona para alcanzar la virilización completa. A diferencia de los pacientes con el síndrome de Klinefelter, la mayoría de los varones con 46,XX tienen una estatura normal o baja, proporciones esqueléticas normales, inteligencia normal y menos problemas psicosociales. Los pacientes que tienen una porción mayor de Yp en un cromosoma X se parecen más a los pacientes con el síndrome de Klinefelter.

Las mujeres SRY^- XY tienen disgenesia gonadal completa y suelen ser más altas que el promedio de las mujeres normales. Esas pacientes tienen los rasgos físicos del síndrome de Turner únicamente cuando la deleción del *SRY* está asociada a una deleción extensa de Yp. Como esas pacientes sólo tienen gónadas rudimentarias, no alcanzan la pubertad de manera espontánea.

Mientras que la translocación o la deleción del *SRY* muestran una penetrancia completa y una expresividad relativamente uniforme, las mutaciones puntuales del *SRY* evidencian tanto penetrancia incompleta como expresividad variable. Los pacientes con mutaciones puntuales en el *SRY* suelen tener disgenesia gonadal completa, son más altas que el promedio de las mujeres

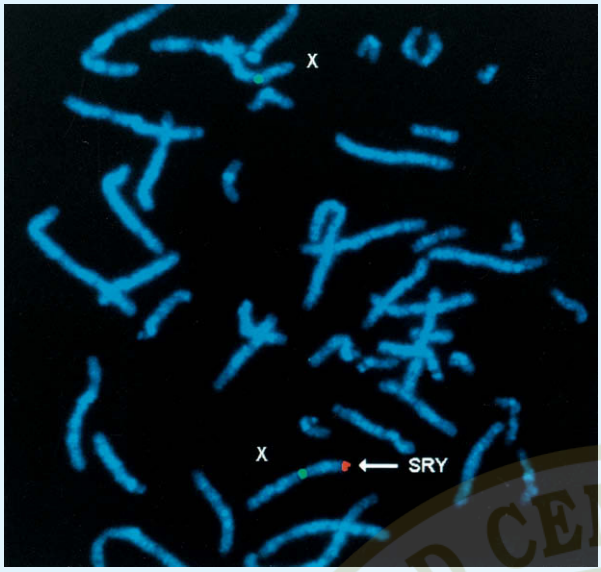


Figura C-36 ■ Hibridación *in situ* fluorescente con una sonda específica de locus en cromosomas en metafase, para la detección de la translocación t(X;Y)(p22.3;p11.2) en un varón XX *SRY*⁺. Los cromosomas se contrastan con la tinción con DAPI. La sonda para el *SRY* es una mezcla de secuencias específicas de locus (rojo). El centrómero del cromosoma X se sondea con secuencias que mapean el DNA satélite (verde). En las células normales, la señal roja sólo se observa en el cromosoma Y. En las células con la translocación t(X;Y)(p22.3;p11.2) se observa una señal roja en el cromosoma X anormal y una señal verde en ambos cromosomas X. (Cortesía de B. Bejjani y L. Shaffer, Baylor College of Medicine, Houston.)

normales y no desarrollan las características sexuales secundarias de forma espontánea. Sin embargo, algunas mutaciones puntuales en *SRY* han sido asociadas tanto con un fenotipo femenino infértil (disgenesia gonadal completa) como con un fenotipo masculino fértil dentro de una misma familia.

Control y tratamiento

En los pacientes con disgenesia gonadal completa, el diagnóstico de inversión sexual suele surgir debido a la discordancia entre la ecografía fetal y el cariotipo fetal, o debido a la ausencia o insuficiencia de desarrollo sexual secundario e infertilidad. La confirmación de que la inversión sexual es secundaria a una anomalía de la expresión del *SRY* necesita la demostración de la alteración de ese gen.

La suplementación con andrógenos en los varones *SRY*⁺ XX suele ser efectiva para producir la virilización, pero el tratamiento de la azoospermia no es posible en la actualidad. Esa administración de andrógenos no evita la ginecomastia. Los pacientes pueden necesitar tratamiento quirúrgico si la ginecomastia se vuelve muy incómoda o grave.

La terapia con estrógenos suele iniciarse en las mujeres *SRY*⁻ XY y en las mujeres con mutaciones puntuales del *SRY* alrededor de los 14 o 15 años de edad para promover el desarrollo de las características sexuales secundarias. Se añade progesterona al tratamiento para inducir la menstruación en el momento de la primera pérdida vaginal o en el segundo año de terapia estrogénica. Además, debido al riesgo de desarrollar un gonadoblastoma, se recomienda extirpar las gónadas disgenésicas cuando el crecimiento esquelético se haya completado.

Como en todos los trastornos que implican ambigüedad genital o discordancia entre el sexo genético y fenotípico, es extremadamente importante el asesoramiento y el consejo psicosocial de la familia y del paciente. Tanto las familias como los pacientes tienen dificultad para entender la información médica y realizar los ajustes psicosociales apropiados.

RIESGO DE HERENCIA

La causa más frecuente de varones *SRY*⁺ XX y de mujeres *SRY*⁻ XY es la recombinación inapropiada *de novo*, por lo que la mayoría de las parejas con un hijo afectado tienen un riesgo bajo de recurrencia en sus futuros hijos. Sin embargo, en raras ocasiones los varones *SRY*⁺ XX y las mujeres *SRY*⁻ XY se producen como resultado de la herencia de una deleción o una translocación en el *SRY* de un padre con una translocación equilibrada entre Xp y Yp. Si el padre es portador de esta translocación, todos sus hijos serán niños *SRY*⁺ XX o niñas *SRY*⁻ XY. Como tanto los varones *SRY*⁺ XX como las mujeres *SRY*⁻ XY son invariablemente estériles, no tienen riesgo de transmitir el trastorno.

La mayoría de las mujeres XY con mutaciones puntuales en el *SRY* tienen mutaciones *de novo*. Por tanto, los progenitores de un hijo afectado tienen en general un riesgo bajo de recurrencia en sus futuros hijos. Sin embargo, como algunas mutaciones en *SRY* tienen penetrancia incompleta, padres con fertilidad normal pueden ser portadores de mutaciones en *SRY* que pueden o no producir inversión sexual en sus hijos XY.

Cuestiones para debatir

1. Existen mutaciones en otros genes, como el *WT1*, el *SOX9*, el *SF1* y el *DAX1*, que también pueden causar inversión sexual. Compare los fenotipos observados en estas mutaciones con los de las mutaciones del *SRY*.
2. La asociación de mutaciones puntuales del *SRY* con un fenotipo femenino infértil y un fenotipo masculino fértil en la misma familia sugiere variación aleatoria dependiente de la actividad reducida de la *SRY* o segregación de otro locus que interactúa con el SRY. ¿Por qué? ¿Cómo se podría averiguar?
3. Las mutaciones que afectan la síntesis de los esteroides o la respuesta a estas hormonas suelen estar asociadas a genitales ambiguos, mientras que las mutaciones en *SRY* en general se asocian con genitales invertidos pero no ambiguos. Explique las razones para esta generalización.
4. Analice el sexo genético, gonadal, fenotípico y psicológico, y la importancia de cada uno de ellos en el consejo genético.

BIBLIOGRAFÍA

GeneTests. Medical genetics information resource [database online]. University of Washington, Seattle, 1993-2006. Updated weekly. *http://www.genetests.org*

Nikolova G, Vilain E: Mechanisms of disease: transcription factors in sex determination—relevance to human disorders of sex development. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2:231-238, 2006.

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University, and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine. *http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM*

37. Anemia falciforme

(Mutación Glu6Val en el gen de la β-globina)

Autosómica recesiva

PRINCIPIOS

- Ventaja heterocigótica.
- Mutación que confiere una nueva propiedad.
- Compuesto genético.
- Variación étnica de la frecuencia alélica.

CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS PRINCIPALES

- Edad de inicio: infancia.
- Anemia.
- Infarto.
- Asplenia.

HISTORIA Y HALLAZGOS CLÍNICOS

Por segunda vez en 6 meses, una pareja caribeña lleva a C.W., su hija de 24 meses, a urgencias debido a que no soporta mantenerse en pie. No tiene historia de fiebre, infecciones o traumatismos, y su historia médica no registra antecedentes de interés. En su primera visita no se encontró nada anormal, excepto una concentración de hemoglobina baja y un bazo ligeramente aumentado. Los hallazgos en el examen físico ahora son normales, excepto por la punta esplénica palpable y por los pies hinchados. Los pies están dolorosos a la palpación y la niña no se mantiene en pie. Los dos progenitores han tenido hermanos que murieron en la niñez de infecciones y otros que pueden haber tenido anemia falciforme. En vista de esta historia y del edema doloroso recurrente de los pies de C.W., el médico le hace a la niña la prueba para anemia falciforme mediante una electroforesis de la hemoglobina. El análisis revela que C.W. tiene hemoglobina falciforme, la Hb S.

BASES

Etiología e incidencia de la enfermedad

La anemia falciforme (MIM 603903) es un trastorno autosómico recesivo de la hemoglobina, en el que los genes de la subunidad β tienen una mutación de cambio de sentido que causa la sustitución del ácido glutámico por valina en el aminoácido 6. La enfermedad se debe comúnmente a la homocigosidad para la mutación de la anemia falciforme, aunque la heterocigosidad compuesta para el alelo falciforme y para un alelo de la hemoglobina C o de la β-talasemia también puede ocasionar la anemia falciforme (v. cap. 11). La prevalencia de la anemia falciforme varía ampliamente entre poblaciones, en proporción a su exposición pasada y presente a la malaria (v. tabla). La mutación falciforme parece conferir cierto grado de resistencia a la malaria y, por tanto, una ventaja de supervivencia a los individuos heterocigotos para la mutación.

Patogénesis

La hemoglobina se compone de cuatro subunidades, dos subunidades α codificadas por el gen *HBA* en el cromosoma 16 y dos subunidades β codificadas por el gen *HBB* en el cromosoma 11 (v. cap. 11). La mutación Glu6Val en la β-globina disminuye la solubilidad de la desoxihemoglobina, que pasa a formar una red gelatinosa de polímeros fibrosos rígidos que distorsionan los eritrocitos, dándoles la forma de hoz (v. fig. 11-5). Esos eritrocitos falciformes ocluyen los capilares y causan infartos. Al inicio, la oxigenación produce la disolución del polímero de hemoglobina y el eritrocito recobra su forma normal. Sin embargo, la deformación repetida lleva a que las células adquieran la forma falciforme de manera irreversible y sean retiradas de la circulación por el bazo. La tasa de retirada de eritrocitos de la circulación sobrepasa la capacidad de producción de la médula ósea y causa anemia hemolítica.

Como mencionamos en el capítulo 11, la heterogeneidad alélica es común en la mayoría de los trastornos mendelianos, en especial cuando los alelos mutantes causan pérdida de función. La anemia falciforme es una importante excepción a esta regla, porque una mutación específica es responsable de la única propiedad nueva de HbS. La HbC también es menos soluble que la HbA, y tiende asimismo a clistalizarse en los eritrocitos, a disminuir su capacidad para deformarse en los capilares y a causar una ligera hemólisis, pero la HbC no forma los polímeros en forma de bastoncillos de la HbS. Como podría esperarse, otras mutaciones de propiedades nuevas, como las mutaciones en *FGFR3* que causan la acondroplasia, muestran con frecuencia la misma falta de heterogeneidad alélica cuando el fenotipo depende de la existencia de una alteración única y específica de la función de la proteína.

FRECUENCIAS DE LA MUTACIÓN FALCIFORME EN RECIÉN NACIDOS DE CALIFORNIA

Etnia	Hb SS	Hb AS
Afroamericanos	1/700	1/14
Indios asiáticos	0/1.600	1/700
Hispanos	1/46.000	1/180
Oriente Próximo	0/22.000	1/360
Indios norteamericanos	1/17.000	1/180
Blancos	1/160.000	1/600
Asiáticos	0/200.000	1/1.300

Fenotipo e historia natural

Los síntomas de los pacientes con anemia falciforme suelen iniciarse en los dos primeros años de vida, con anemia, retraso en el desarrollo, esplenomegalia, infecciones repetidas y dactilitis (hinchazón dolorosa de manos o pies por oclusión de los capilares situados en los huesos pequeños, como se verifica en la paciente C.W. (v. fig. C-37). Los infartos por la obstrucción de los vasos ocurren en muchos tejidos y causan infarto cerebral, síndrome de dolor torácico agudo, necrosis papilar renal, autoesplenectomía, úlceras en las piernas, priapismo, necrosis aséptica de huesos y pérdida de visión. Las oclusiones en los vasos de los huesos causan crisis dolorosas que, si no se tratan, pueden persistir durante días o semanas. La asplenia funcional, producida por infartos y otros factores poco comprendidos, aumenta la susceptibilidad a las infecciones bacterianas, como la sepsis por neumococos y la osteomielitis por *Salmonella*. La infección es una de las principales causas de muerte en todas las edades, aunque la insuficiencia renal progresiva y la insuficiencia pulmonar también son causas frecuentes de muerte en la cuarta y quinta décadas de vida. Los pacientes también presentan un elevado riesgo de desarrollar anemia aplásica grave tras una infección por parvovirus, ya que ésta causa un cese temporal de la producción de eritrocitos.



Figura C-37 ■ Dactilitis aguda en un niño con anemia falciforme. Radiografías de la mano del niño durante *(izquierda)* y 2 semanas después *(derecha)* de una crisis de dactilitis. Nótese el desarrollo de lesiones óseas destructivas. (De Nathan DG, Oski FA: Hematology of Infancy and Childhood. Filadelfia, WB Saunders Company, 1981.)

Los heterocigotos para la mutación (que presentan el llamado *rasgo falciforme*) no tienen anemia y suelen ser clínicamente normales. Sin embargo, en condiciones de hipoxia grave, como durante el ascenso a altitudes elevadas, sus eritrocitos pueden tomar la forma de hoz y causarles síntomas similares a los observados en la anemia falciforme.

Control y tratamiento

No existen datos pronósticos precisos para determinar la gravedad del curso de la enfermedad en un paciente concreto. Aunque la base molecular de la enfermedad se conoce hace más tiempo que la de cualquier otro defecto monogénico, el tratamiento actual es sólo sintomático. No se dispone de una terapia específica que prevenga o invierta el proceso falciforme *in vivo*. La persistencia de hemoglobina fetal mejora la gravedad de la enfermedad. Se encuentran en fase de investigación varios tratamientos farmacológicos que tienen por fin aumentar las concentraciones de hemoglobina fetal (v. cap. 13); ha sido aprobado el uso de la hidroxiurea con esta indicación. Aunque la terapia génica puede en teoría mejorar y curar esta enfermedad (v. cap. 13), todavía no se ha logrado transferir con éxito el gen de la β-globina. El trasplante alogénico de médula ósea es el único tratamiento disponible hoy en día con posibilidad de curar la anemia falciforme.

Debido a la existencia de un 11% de riesgo de mortalidad a causa de la sepsis en los primeros 6 meses de vida, la mayoría de los estados de Estados Unidos ofrecen el cribado neonatal para anemia falciforme, lo que permite iniciar un tratamiento profiláctico con antibióticos que se mantiene hasta los 5 años de edad (v. cap. 17).

RIESGO DE HERENCIA

Como la anemia falciforme es un trastorno autosómico recesivo, los futuros hermanos de un niño afectado tienen un 25% de riesgo de tener la enfermedad y un 50% de tener el rasgo falciforme. El diagnóstico prenatal puede llevarse a cabo mediante el análisis molecular del DNA fetal derivado de las vellosidades coriónicas o de amniocentesis para la mutación de la anemia falciforme.

Cuestiones para debatir

1. ¿Qué dificultades presenta la terapia génica en este trastorno?
2. Cite otras dos enfermedades que pueden haberse convertido en prevalentes por la ventaja de supervivencia del heterocigoto. ¿En qué argumentos se apoya la hipótesis de la ventaja heterocigótica de estas enfermedades?
3. Aunque la anemia falciforme es siempre una enfermedad grave, esta gravedad en parte está determinada por el haplotipo donde se sitúa la mutación. ¿Cómo puede afectar el haplotipo a la gravedad de la enfermedad?
4. Basándose en las cifras de incidencia expuestas en la tabla, ¿qué riesgo presenta una pareja de afroamericanos no consanguíneos de tener un hijo afectado de anemia falciforme? ¿Y con el rasgo falciforme?

BIBLIOGRAFÍA

Buchanan GR, DeBaun MR, Quinn CT, Steinberg MH: Hematology, the American Society of Hematology Education Program Book. Washington, DC, American Society of Hematology, 2004, pp 35-47.

GeneTests. Medical genetics information resource [database online]. University of Washington, Seattle, 1993-2006. Updated weekly. *http://www.genetests.org*

Morris CR, Singer ST, Walters MC: Clinical hemoglobinopathies: iron, lungs and new blood. Curr Opin Hematol 13:407-418, 2006.

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University, and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine. *http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM*

38. Enfermedad de Tay-Sachs

(Mutación en *HEXA*)

Autosómica recesiva

PRINCIPIOS

- Enfermedad de almacenamiento lisosomial.
- Variación étnica de las frecuencias alélicas.
- Deriva genética.
- Seudodeficiencia.
- Cribado poblacional.

CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS PRINCIPALES

- Edad de inicio: lactancia a la edad adulta.
- Neurodegeneración.
- Mancha rojo cereza en la retina.
- Psicosis.

HISTORIA Y HALLAZGOS FÍSICOS

R.T. y S.T., una pareja de judíos asquenazíes, son remitidos a la clínica de genética para evaluar su riesgo de tener un hijo con la enfermedad de Tay-Sachs. S.T. tuvo una hermana que murió en la niñez de esa dolencia. R.T. tiene un tío paterno ingresado en una residencia psiquiátrica, pero desconoce la enfermedad que éste padece. Tanto R.T. como S.T. rechazaron hacerse el cribado para la enfermedad de Tay-Sachs cuando eran adolescentes. La prueba enzimática para la detección de portadores muestra que tanto R.T. como S.T. tienen una actividad extremadamente reducida de la hexoaminidasa A. El análisis posterior para las mutaciones HEXA que predominan en los judíos asquenazíes confirma que S.T. es portador de una mutación causante de la enfermedad, mientras que R.T. sólo tiene un alelo de seudodeficiencia, pero no la mutación que causa la enfermedad.

BASES

Etiología e incidencia de la enfermedad

La enfermedad de Tay-Sachs (MIM 272800) o gangliosidosis GM_2 infantil es un trastorno autosómico recesivo del catabolismo de los gangliósidos presente en todas las etnias, que está causado por la deficiencia de hexosaminidasa A (v. cap. 12). Además de la grave enfermedad de inicio en la infancia, la deficiencia de hexoaminidasa A causa también una enfermedad más ligera de inicio en la edad juvenil o adulta.

La incidencia de la deficiencia de la hexoaminidasa A presenta amplia variación entre las diferentes poblaciones. La incidencia de la enfermedad de Tay-Sachs oscila entre 1 en 3.600 nacimientos de judíos asquenazíes y 1 en 360.000 nacidos norteamericanos que no sean judíos asquenazíes. Los francocanadienses, los cajunes de Luisiana y los amish de Pensilvania tienen una incidencia de esta enfermedad comparable a la de los judíos asquenazíes. La elevada frecuencia de portadores en esas cuatro poblaciones parece deberse a la deriva genética, aunque no se puede excluir la ventaja heterocigótica (v. cap. 9).

Patogénesis

Los gangliósidos son oligosacáridos ceramidas presentes en todas las superficies de membranas celulares, pero son más abundantes en el cerebro. Los gangliósidos se concentran en las membranas de la superficie de las neuronas, en especial en las extremidades de las dendritas y los axones. Funcionan como receptores para varias hormonas glicoprotéicas y toxinas bacterianas, y están implicados en la diferenciación celular y en la interacción celular.

La hexoaminidasa A es una enzima lisosómica compuesta de dos subunidades. La subunidad α está codificada por el gen *HEXA* del cromosoma 15, y la subunidad β por el gen *HEXB* del cromosoma 5. En presencia de la proteína activadora, la hexoaminidasa A elimina la N-acetilgalactosamina terminal del ganglósido GM_2 . Las mutaciones de la subunidad α o de la proteína activadora causan la acumulación de GM_2 en el lisosoma y, por tanto, la enfermedad de Tay-Sachs del tipo infantil, juvenil o adulto. (Las mutaciones de la subunidad β causan la enfermedad de Sandhoff [MIM 268800].) No se conoce por completo el mecanismo por el que la acumulación del ganglósido GM_2 causa la muerte de las neuronas, aunque por analogía con la enfermedad de Gaucher (v. cap. 13) se supone que los subproductos tóxicos de GM_2 pueden causar la patología neurológica.

El grado de actividad residual de la hexoaminidasa A se correlaciona de manera inversa con la gravedad de la enfermedad. Los pacientes con gangliosidosis GM_2 de inicio infantil tienen dos alelos nulos, es decir, carecen de la actividad enzimática de la hexoaminidasa A. Los pacientes con las formas de gangliosidosis GM_2 de inicio juvenil o adulto suelen ser heterocigotos compuestos para un alelo *HEXA* nulo y un alelo con actividad residual baja de la hexoaminidasa A.

Fenotipo e historia natural

La gangliosidosis GM_2 de inicio infantil se caracteriza por un deterioro neurológico que comienza entre los 3 y los 6 meses de vida y avanza hasta la muerte entre los 2 y los 4 años. El desarrollo motor suele estancarse o empieza a deteriorarse alrededor de los 8 o 10 meses y avanza hacia la pérdida de los movimientos voluntarios en el segundo año de vida. La pérdida de visión comienza en el primer año de vida y progresa con rapidez. Se asocia de manera casi uniforme con una «mancha rojo cereza» encontrada en el examen fundoscópico (fig. C-38). Las convulsiones suelen empezar hacia el final del primer año y empeoran progresivamente. La progresión del deterioro en el segundo año de vida produce la postura de descerebración, dificultad para tragar, empeoramiento de las convulsiones y por último un estado vegetativo sin respuesta a los estímulos externos.

La gangliosidosis GM_2 de inicio juvenil se manifiesta entre los 2 y los 4 años y se caracteriza por un deterioro neurológico que empieza con ataxia e incoordinación. Hacia el final de la primera década de la vida, la mayoría de los pacientes presentan espasticidad y convulsiones. Entre los 10 y los 15 años, la mayoría desarrolla rigidez de descerebración y entran en un estado vegetativo, hasta morir en general en la segunda década de la vida. Se produce pérdida de visión, pero la mancha rojo cereza puede no existir. A menudo, la atrofia óptica y la retinitis pigmentosa ocurren en una etapa tardía de la enfermedad.

La gangliosidosis GM_2 de inicio adulto muestra una gran variabilidad clínica (distonía progresiva, degeneración espinocerebelar, enfermedad de la neurona motora o alteraciones psiquiátricas). Hasta el 40% de los pacientes tienen manifestaciones psiquiátricas progresivas, sin demencia. La visión raramente resulta afectada, y el examen oftalmológico suele ser normal.

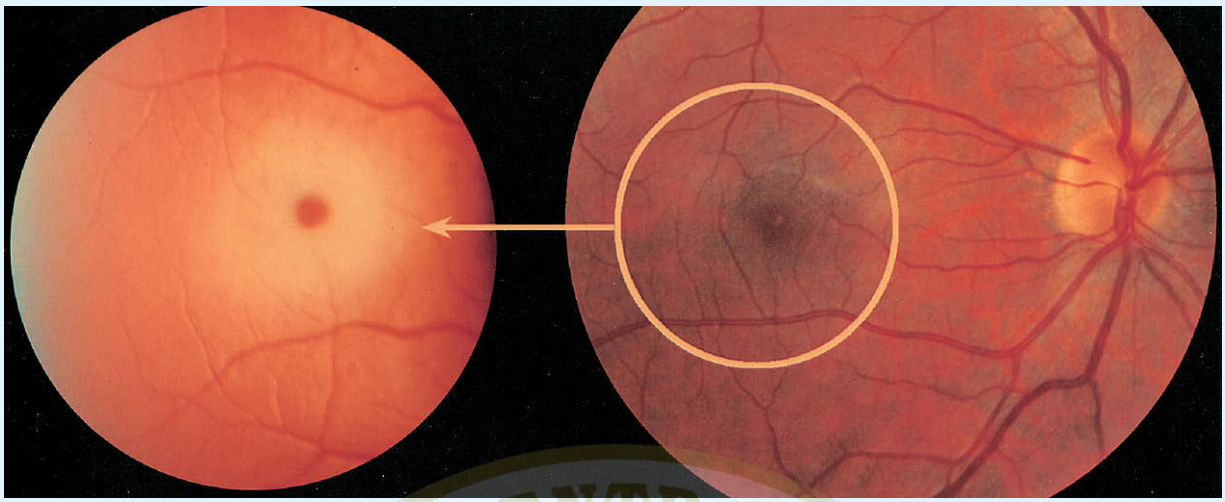


Figura C-38 ■ Mancha rojo cereza en la enfermedad de Tay-Sachs. La foto a la derecha muestra una retina normal. El círculo rodea la mácula, situada lateralmente al nervio óptico. La foto a la izquierda muestra la mácula de un niño con la enfermedad de Tay-Sachs. El centro rojo cereza es la retina normal de la fóvea en el centro de la mácula, rodeada de retina macular emblanquecida por el depósito anormal de GM_2 en las neuronas retinianas. (Cortesía de A. V. Levin, The Hospital for Sick Children and University of Toronto, Canadá.)

Control y tratamiento

El diagnóstico de una gangliosidosis GM_2 se basa en la demostración tanto de una actividad nula o casi nula de la hexoaminidasa A en el plasma o en los leucocitos como de una actividad normal o elevada de la hexoaminidasa B. El análisis de mutaciones del gen *HEXA* también puede utilizarse par el diagnóstico, pero sólo se acostumbra usar para determinar el estado de portador y para el diagnóstico prenatal.

En la actualidad, la enfermedad de Tay-Sachs es incurable, por lo que el tratamiento se centra en el control de los síntomas y en los cuidados paliativos. Casi todos los pacientes necesitan tratamiento farmacológico para las convulsiones. Las manifestaciones psiquiátricas de los pacientes con gangliosidosis GM_2 de inicio adulto no suelen responder a los antipsicóticos de uso corriente ni a la medicación antidepresiva. El litio y la terapia electroconvulsiva tienen mayor efectividad.

RIESGO DE HERENCIA

El riesgo empírico de que una pareja sin historia familiar de gangliosidosis GM_2 tenga un hijo afectado depende de la frecuencia de esa enfermedad en su grupo étnico. Para la mayoría de los estadounidenses, el riesgo empírico de ser portador es de aproximadamente entre 1 en 250 a 1 en 300, mientras que para los judíos asquenazíes ese riesgo es de aproximadamente 1 en 30. El riesgo de tener un hijo con gangliosidosis GM_2 es de 1 en 4 cuando los dos componentes de la pareja son portadores.

El diagnóstico prenatal se fundamenta en la identificación de las mutaciones del gen *HEXA* o en la deficiencia de hexosaminidasa A en tejidos fetales, como las vellosidades coriónicas o en los amniocitos. La identificación eficaz de los fetos afectados mediante el análisis de la mutación en *HEXA* suele necesitar que las mutaciones responsables por la gangliosidosis GM_2 en la familia hayan sido identificadas con anterioridad.

El cribado de poblaciones con alto riesgo de ser portador y la consecuente prevención ha reducido la incidencia de la enfermedad de Tay-Sachs en los judíos asquenazíes en cerca del 90% (v. caps. 12 y 17). Tradicionalmente, este cribado se lleva a cabo mediante la determinación de la actividad sérica de la hexoaminidasa A con un sustrato artificial. Sin embargo, esta prueba, pese a su sensibilidad, no diferencia entre las mutaciones patológicas y la seudodeficiencia (catabolismo reducido del sustrato artificial, pero catabolismo normal del sustrato natural). Por consiguiente, se acostumbra confirmar el estado de portador por el análisis molecular de la *HEXA*. Se han identificado dos alelos de seudodeficiencia y más de 70 mutaciones patogénicas en el gen *HEXA*. De los judíos asquenazíes positivos según el cribado enzimático de portadores, el 2% son heterocigotos para un alelo de seudodeficiencia y entre el 95 y el 98% son heterocigotos para una de las tres mutaciones patológicas, de las cuales dos causan la gangliosidosis GM_2 de inicio infantil y una, la de inicio adulto (v. cap. 12). En cambio, de los norteamericanos no judíos que son positivos según el cribado enzimático de portadores, el 35% son heterocigotos para un alelo de seudodeficiencia.

Cuestiones para debatir

1. ¿En qué otras enfermedades el cribado se complica por la existencia de «seudodeficiencias»?
2. Cite otras dos enfermedades que muestran deriva genética. ¿Qué es la deriva genética? ¿Cuáles son sus causas?
3. ¿Deberían instituirse cribados poblacionales para la identificación de portadores de otras enfermedades?
4. ¿Qué enfermedades son genocopias de la deficiencia de la hexoaminidasa A de inicio adulto? Considere los trastornos psiquiátricos y la lipofuscinosis neuronal ceroidea del adulto. ¿Qué enfermedades son genocopias de la deficiencia de la hexoaminidasa A de inicio infantil? Considere las mutaciones del activador GM_2. ¿Cómo distinguiría entre una genocopia y la deficiencia de la hexoaminidasa A?

BIBLIOGRAFÍA

GeneTests. Medical genetics information resource [database online]. University of Washington, Seattle, 1993-2006. Updated weekly. *http://www.genetests.org*

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University, and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine. *http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM*

Ross LF: Heterozygote carrier testing in high schools abroad: what are the lessons for the U.S.? J Law Med Ethics 34:753-764, 2006.

39. Talasemia

(Deficiencia de α o β-globina)

Autosómica recesiva

PRINCIPIOS

- Ventaja heterocigótica.
- Variación étnica en las frecuencias alélicas.
- Dosis génica.

CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS PRINCIPALES

- Edad de inicio: infancia.
- Anemia hipocrómica microcítica.
- Hepatoesplenomegalia.
- Hematopoiesis extramedular.

HISTORIA Y HALLAZGOS FÍSICOS

J.Z., una canadiense de 25 años sana, acude a su obstetra para una visita prenatal de rutina. Los resultados de un análisis de sangre muestran una anemia microcítica leve (hemoglobina [Hb], 98 g/l; volumen corpuscular medio, 75 μm^3). La paciente es de origen vietnamita y su esposo, T.Z., de origen griego. J.Z. desconoce la presencia de trastornos sanguíneos en su familia o en la de su marido. Sin embargo, una electroforesis de la Hb revela una Hb A ($\alpha_2\delta_2$) y una Hb F ($\alpha_2\gamma_2$) ligeramente elevadas, lo que sugiere que J.Z. tiene rasgo de β-talasemia. El análisis molecular detecta una mutación sin sentido en un alelo de la β-globina, pero no detecta deleciones en la α-globina. El resultado de las pruebas de T.Z. muestran que él también tiene una mutación sin sentido en un alelo de la β-globina y que no presenta deleciones en la α-globina. La pareja es remitida a una clínica de genética, donde el genetista les explica que tienen un riesgo del 25% de tener un hijo con β-talasemia mayor. Tras sopesar el diagnóstico prenatal, J.Z. y T.Z. eligen llevar el embarazo a término sin realizar más investigaciones.

BASES

Etiología e incidencia de la enfermedad

Las talasemias son anemias autosómicas recesivas causadas por la síntesis deficiente de α-globina o de β-globina. Una deficiencia relativa de α-globina causa la α-talasemia, y una deficiencia relativa de la β-globina causa la β-talasemia (v. cap. 11).

La talasemia es más frecuente en personas de origen mediterráneo, africano, de Oriente Medio, indio, chino y del sudeste asiático. Las talasemias parecen haber evolucionado porque confieren una ventaja heterocigótica que proporciona cierta resistencia a la malaria (v. cap. 9). Por tanto, la prevalencia de la talasemia en un determinado grupo étnico refleja la exposición pasada y presente de su población a la malaria. La prevalencia del rasgo de la α-talasemia oscila entre menos de un 0,01% en personas originarias de regiones sin malaria, como el Reino Unido, Islandia y Japón, hasta aproximadamente un 49% en los originarios de algunas islas del sudoeste del Pacífico. La enfermedad de la Hb H y la hidropesía fetal (tabla) se limitan al Mediterráneo y al sudeste asiático. La incidencia del rasgo de la β-talasemia varía de aproximadamente 1 al 2% en africanos y afroamericanos hasta el 30% en algunos pueblos de Cerdeña.

Patogénesis

La talasemia se origina por la inadecuada producción de hemoglobina y la acumulación desequilibrada de subunidades de globina. La producción inadecuada de hemoglobina causa hipocromia y microcitosis. La acumulación desequilibrada de globina causa una eritropoyesis ineficaz y anemia hemolítica. La gravedad de la talasemia es proporcional a la gravedad del desequilibrio entre la producción de α-globina y β-globina.

Se han asociado más de 200 mutaciones diferentes con la talasemia, aunque sólo algunas son las responsables por la mayoría de los casos de talasemia. La deleción de genes de la α-globina responde por entre el 80 y el 85% de la α-talasemia, y aproximadamente 15 mutaciones responden por más del 90% de la β-talasemia. Los estudios moleculares de las mutaciones tanto de la α-globina como de la β sugieren fuertemente que las distintas mutaciones han surgido de manera independiente en las diferentes poblaciones, y que han adquirido su elevada frecuencia por selección.

Fenotipo e historia natural

Las mutaciones de la α-globina se clasifican en cuatro grupos clínicos, que reflejan la deficiencia en la producción de α-globina (v. tabla).

Los fenotipos que se observan en una población reflejan el tipo de mutación presente en esa población. En el sudeste asiático y en la cuenca mediterránea se observan cromosomas con deleción en los dos genes de la α-globina, por lo que la enfermedad de la Hb

CORRELACIÓN GENOTIPO-FENOTIPO EN LA α-TALASEMIA

Fenotipo	N.° de genes de globina funcionales	Razón α-globina/β-globina	Genotipos de α-globina	Inclusiones en Hb H	Complicaciones
Normal	4	1	αα/αα	Ninguna	Ninguna
Portador silente	3	0,8	–α/αα or – –/ααα	Raras	Ninguna
Rasgo de α-talasemia	2	0,6	–α/–α or – –/αα	Muchas	Anemia ligera
Enfermedad Hb H	1	0,3	– –/–α	Muchas	Anemia moderada, ictericia, hepatoesplenomegalia, cálculos biliares, aumento de susceptibilidad a las infecciones, deficiencia de ácido fólico
Hidropesía fetal	0	0,0	– –/– –	Presente	Anemia grave, insuficiencia cardíaca congestiva, fatal *in utero* o poco después de nacer

H y la hidropesía fetal suelen ocurrir en esas poblaciones y no en africanos, que en general tienen cromosomas con deleción de sólo un gen de la globina alfa en un cromosoma.

Las mutaciones de la β-globina también se dividen en grupos clínicos que reflejan la deficiencia de producción de la β-globina. El rasgo de β-talasemia se asocia con una mutación en un alelo de la β-globina, y la β-talasemia mayor con mutaciones en los dos alelos de la β-globina. En general, los pacientes con rasgo de β-talasemia tienen una ligera anemia hipocrómica microcítica, ligera hiperplasia eritroide de la médula ósea y, en ocasiones, hepatoesplenomegalia. Suelen ser asintomáticos. En los pacientes con β-talasemia mayor surge anemia hemolítica grave cuando la producción postnatal de Hb F disminuye. La anemia y la eritropoyesis ineficaz causan retraso en el crecimiento, ictericia, hepatoesplenomegalia (hematopoyesis extramedular) y expansión de la médula ósea (fig. C-39). Aproximadamente el 80% de los pacientes no tratados mueren antes de los 5 años. Los pacientes que sólo reciben transfusiones como tratamiento mueren antes de los 30 años de infección o hemocromatosis, mientras que los que reciben tanto transfusiones como terapia de quelación del hierro suelen sobrevivir más allá de la tercera década. La sobrecarga de hierro debido a las transfusiones repetidas y al incremento de la absorción intestinal de hierro causan complicaciones cardíacas, hepáticas y endocrinas.

Control y tratamiento

El cribado inicial del rasgo de α o β-talasemia suele hacerse mediante la determinación de los índices eritrocitarios. En los pacientes sin anemia ferropénica, el diagnóstico de rasgo de β-talasemia se acostumbra confirmar al hallarse una concentración elevada de Hb A_2 ($\alpha_2\delta_2$) y de Hb F ($\alpha_2\gamma_2$) (que contiene otras cadenas semejantes a la β-globina de la región genómica de las β-globinas), o por análisis de la mutación en el DNA, o por los dos procedimientos. En cambio, el rasgo de α-talasemia no se asocia con Hb A_2 ni con Hb F, y se confirma por análisis de la mutación en el DNA, o por la demostración de una razón elevada de β-globina / α-globina.

El tratamiento de la enfermedad Hb F es sobre todo sintomático. La terapia comprende la toma de suplementos de folato, evitar fármacos oxidantes e ingestión de hierro, el tratamiento temprano de las infecciones y el uso judicioso de las transfusiones. Es raro que sea necesaria la esplenectomía.

El tratamiento de la β-talasemia incluye las transfusiones sanguíneas, la quelación de hierro, el tratamiento temprano de las infecciones y, con frecuencia, la esplenectomía. El trasplante de médula ósea es la única cura disponible en la actualidad. Existen investigaciones clínicas sobre fármacos que aumentarían la expresión de la hemoglobina fetal, lo que mejoraría la β-talasemia (aunque no la α-talasemia) (v. cap. 13).

RIESGO DE HERENCIA

Cuando los dos progenitores tienen el rasgo de β-talasemia, la pareja tiene un riesgo del 25% de tener un hijo con β-talasemia mayor y del 50% de tener un hijo con rasgo de β-talasemia. Cuando un progenitor tiene rasgo de β-talasemia y el otro tiene una triplicación del gen de la α-globina, la pareja también presenta un riesgo del 25% de tener un hijo con β-talasemia mayor.

El riesgo de una pareja con el rasgo de α-talasemia de tener un hijo con la enfermedad Hb H o con hidropesía fetal depende del tipo de las mutaciones de la α-globina que presenten. Los padres con rasgo de α-talasemia pueden tener un genotipo –α / –α o –– / αα. Por tanto, según sus genotipos, todos sus hijos tendrán el rasgo de la α-talasemia (–α / –α), o la pareja tendrá un 25% de riesgo de tener un hijo con la enfermedad Hb H (–α / ––) o hidropesía fetal (–– / ––).

El diagnóstico prenatal es posible tanto para la α-talasemia como para la β, mediante el análisis molecular del DNA fetal de las vellosidades coriónicas o de los amniocitos. El diagnóstico molecular prenatal de la talasemia es más eficaz cuando las mutaciones ya han sido identificadas en los progenitores portadores.

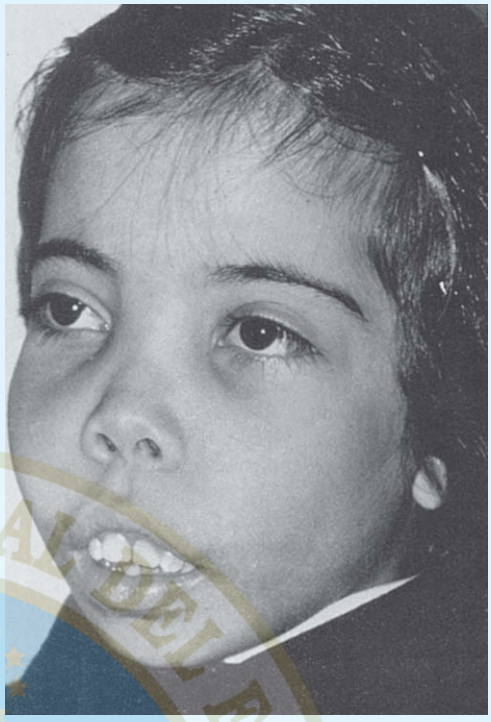


Figura C-39 ■ Aspecto facial típico de una niña con β-talasemia no tratada. Nótese los malares prominentes y la protusión del maxilar superior, producidos por la expansión de la cavidad medular de los huesos del cráneo y el rostro. (Cortesía de N. Olivieri, The Hospital for Sick Children and University of Toronto, Canadá.)

Cuestiones para debatir

1. Un padre tiene el genotipo ααα/α –, β/β y la madre αα/αα, β/–. Si su hijo tiene el genotipo α–/αα, β/–, ¿cuál es su fenotipo más probable? ¿Por qué? Si el genotipo del hijo es ααα/αα, β/–, ¿cuál es su fenotipo más probable? ¿Por qué?
2. ¿Cuáles son los mecanismos moleculares de la deleción del gen de la α-globina? ¿Y de la triplicación del gen de la α-globina?
3. ¿Cómo protege la expresión de la γ-globina contra la β-talasemia?
4. Describa el cribado de portadores para la talasemia. ¿A qué grupos étnicos debería aplicarse? ¿Deberían someterse al cribado los individuos de grupos étnicos con bajo riesgo conocido cuando su pareja tiene el rasgo de α o β-talasemia? Considere que existe mezcla de poblaciones.
5. La α-talasemia es el trastorno monogénico más frecuente en el mundo. Tres mecanismos pueden incrementar la frecuencia de una mutación en una población: la selección, la deriva genética y el efecto fundador. Describa cada uno de estos mecanismos y exponga por qué razón es probable que la selección sea responsable de la alta frecuencia de la α-talasemia.

BIBLIOGRAFÍA

GeneTests. Medical genetics information resource [database online]. University of Washington, Seattle, 1993-2006. Updated weekly. *http://www.genetests.org*

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University, and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine. *http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM*

Orkin S, Nathan D: The thalassemias. In Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT (eds): Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood, 6th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2003.

Quek L, Thein SL: Molecular therapies in beta-thalassaemia. Br J Haematol 136:353-365, 2007.

40. Deficiencia de tiopurina S-metiltransferasa

(Polimorfismos del *TPMT*)

Autosómica semidominante

PRINCIPIOS

- Farmacogenética.
- Medicina personalizada.
- Cáncer y terapia inmunosupresora.
- Variación étnica.

CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS PRINCIPALES

- Edad de inicio: la deficiencia está presente al nacer, las manifestaciones necesitan que haya exposición a fármacos.
- Mielosupresión.
- Aumento del riesgo de tumor cerebral en pacientes con deficiencia de TPMT con leucemia linfoblástica aguda que reciben irradiación cerebral.

HISTORIA Y HALLAZGOS CLÍNICOS

J.B. es un varón de 19 años con colitis ulcerativa de larga duración. Como se ha mostrado refractario al tratamiento con esteroides, su médico le prescribe azatioprina en la dosis estándar de 2,5 mg/kg/día. Después de unas pocas semanas, J.B. desarrolla una leucopenia intensa. El médico le había medido la actividad de la TPMT en los eritrocitos y ésta había sido normal. El médico recuerda que J.B. ha recibido una transfusión de hematíes tres semanas antes y decide determinar su genotipo de *TPMT*. Se verifica que J.B. es heterocigoto compuesto para los alelos *TPMT*+2 y -*3A. Por tanto, debería haber recibido una dosis de inicio y de manutención entre el 6 y el 10% de la dosis estándar de azatioprina.

BASES

Etiología e incidencia de la enfermedad

La tiopurina transferasa (TPMT) es la enzima responsable del metabolismo de la fase II de la 6-mercaptopurina (6-MP) y la 6-tioguanina, al catalizar la S-metilación y, por tanto, inactivar esos compuestos (v. cap. 18). La azatioprina, un inmunosupresor de uso corriente, es activada por conversión a la 6-mercaptopurina, de modo que la actividad de la TPMT también afecta a su metabolismo. Esos agentes se emplean como inmunosupresores en varias enfermedades inflamatorias sistémicas. Como la enfermedad inflamatoria intestinal y el lupus, así como para prevenir el rechazo en los trasplantes para tumores sólidos. La 6-MP es uno de los componentes en el tratamiento estándar de la leucemia linfoblástica aguda. Alrededor del 10% de la población blanca es portadora de al menos una variante de metabolización lenta, que causa la acumulación de altas concentraciones de metabolitos tóxicos, que a su vez ocasionan una toxicidad hematopoyética fatal (fig. C-40). Uno en 300 blancos es homocigoto para un alelo que causa la deficiencia completa de actividad de la TPMT. En otros grupos étnicos, la deficiencia es mucho más rara.

Fenotipo e historia natural

La toxicidad de las tiopurinas fue reconocida por primera vez en pacientes que recibían 6-MP para la leucemia linfoblástica aguda. Si bien los pacientes con toxicidad por 6-MP presentaban riesgo de sufrir una leucopenia que les amenazaba la vida, se observó que los que sobrevivían tenían períodos más largos de supervivencia sin leucemia. Los pacientes con deficiencia de TPMT y con leucemia linfoblástica aguda tenían un riesgo aumentado de padecer tumores cerebrales inducidos por la radiación y de leucemia mielógena aguda inducida por la quimioterapia. Se han asociado 15 mutaciones diferentes en el gen *TPMT* con una actividad disminuida por análisis de eritrocitos. El alelo de tipo salvaje es el *TPMT*1*. El *TPMT*2* es una mutación de cambio de sentido que produce la sustitución de una prolina por una alanina en el codón 80 (Ala80Pro). Este raro alelo sólo se encuentra en blancos. El alelo *TPMT*3C* es la sustitución de una cisteína por una tirosina en el codón 240. Se encuentra en el 14,8% de los ganianos y en el 2% de los chinos, coreanos y japoneses. Es rara su presencia en blancos, en los que predomina el alelo de deficiencia *TPMT*3A*, que representa el 75% de los alelos de deficiencia en este grupo étnico. El alelo *TPMT*3A* tiene dos mutaciones en cis, la mutación Tyr240Cys y una sustitución de treonina por alanina en el codón 154 (Ala154Thr). La mutación Ala154Thr no ha sido observada aisladamente, y es de suponer que se produjo en un cromosoma que ya era portador del alelo Tyr240Cys después de la migración europea.

La prueba para la mutación *TPMT* realizada con la reacción en cadena de la polimerasa es barata y precisa, y puede evitar la toxicidad al permitir que la dosis sea ajustada antes de iniciarse la terapia. La prueba forma parte del protocolo de tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda y el análisis de costes-beneficios también es favorable para la enfermedad inflamatoria intestinal. Como la actividad de la TPMT se mide en las hematíes, son frecuentes los falso-negativos en los pacientes que han recibido transfusiones hasta 3 meses antes. La determinación directa del genotipo de una muestra de DNA evita este problema.

Control y tratamiento

Los pacientes con deficiencia completa de TPMT deben recibir entre el 6 y el 10% de la dosis estándar de medicaciones de tiopurina. Los pacientes heterocigotos pueden empezar con la dosis completa, pero reducirla a la mitad antes de 6 meses, o tan pronto como se observe cualquier mielosupresión. El caso del polimorfismo de la *TPMT* es un ejemplo instructivo de la importancia clínica de la farmacogenética en la medicina personalizada (v. caps. 17 y 18).

RIESGO DE HERENCIA

El riesgo preferente en un individuo blanco portador de un alelo de deficiencia de *TPMT* es de alrededor del 10%. En otros grupos étnicos, oscila entre el 2 y el 5%. Como se trata de un rasgo simple semidominante, los hermanos de individuos heterocigotos tienen un 50% de probabilidad de ser heterocigotos. Los hermanos de un individuo deficiente tienen un 25% de probabilidad de ser deficientes y un 50% de ser heterocigotos.

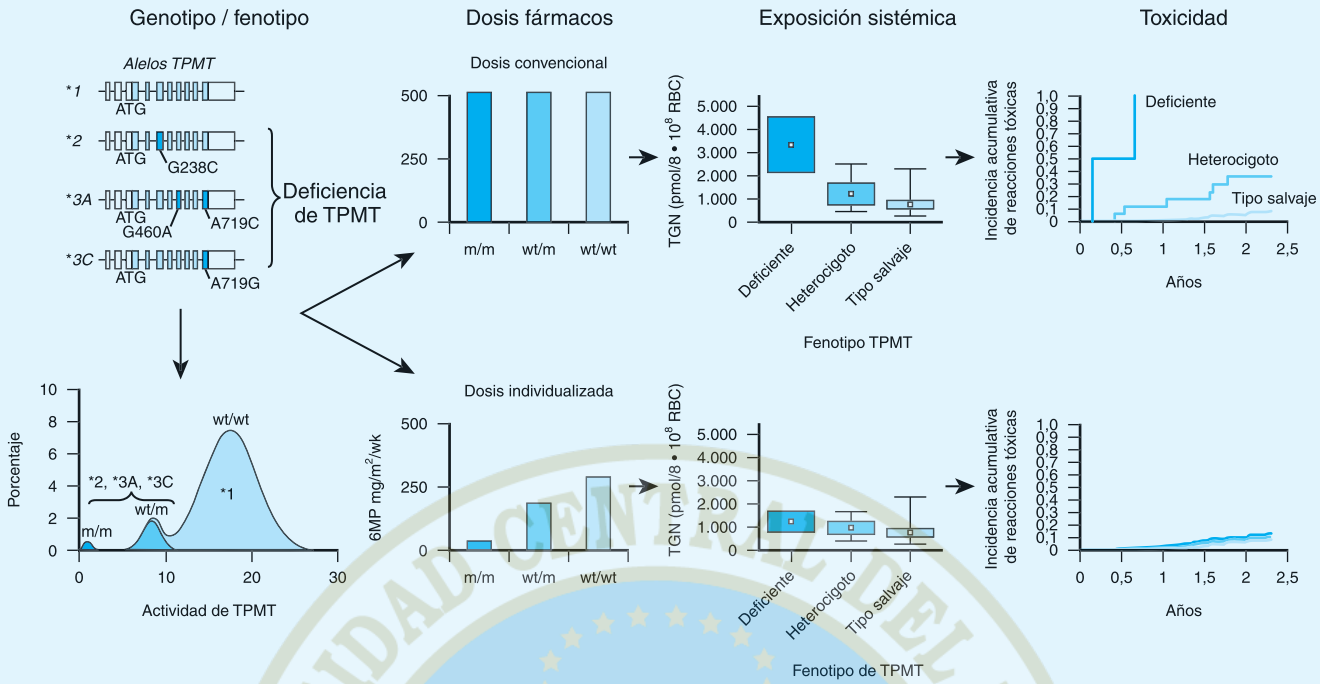


Figura C-40 ■ Polimorfismo genético de la tiopurina S-metiltransferasa (TPMT) y su papel en la determinación de la respuesta a fármacos con tiopurina (azatioprina, mercaptopurina y tioguanina). Las ilustraciones a la izquierda describen los alelos mutantes *TPMT* predominantes que determinan la herencia autosómica semidominante de la actividad TPMT en seres humanos. Como se describe en las tres ilustraciones superiores adyacentes, cuando se administran dosis uniformes (convencionales) de medicamentos con tiopurina a todos los pacientes, los pacientes homocigotos para TPMT mutante acumulan concentraciones celulares 10 veces superiores de los nucleótidos tioguanina activos (TGN). Los pacientes heterocigotos acumulan alrededor de 2 veces más las concentraciones de TGN. Esas diferencias se traducen a una frecuencia significativamente más elevada de toxicidad (ilustraciones más a la derecha). Como se describe en las tres ilustraciones de abajo, cuando se utilizan dosis específicas para el genotipo, se alcanzan concentraciones celulares de TGN semejantes, y los tres fenotipos TPMT pueden ser tratados sin toxicidad aguda. (Las barras de colores ilustran las dosis de mercaptopurina (6MP) que eran toleradas por los pacientes que presentaban toxicidad hematopoyética.) (De Eichelbaum M, et al: Annu Rev Med 57:119-137, 2006.)

Cuestiones para debatir

1. El polimorfismo de *VKORC1* responde por una variación significativa en el metabolismo de la warfarina. Cite varios trastornos en los que se suele utilizar la warfarina.
2. Las enzimas P450 codificadas por los genes *CYP* son importantes en el metabolismo de los fármacos. ¿Qué genes *CYP* metabolizan los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina? ¿Eso resulta en toxicidad o en disminución del efecto?
3. ¿Por qué los seres humanos tienen genes para el metabolismo de fármacos?
4. Sugiera razones para explicar las variaciones étnicas en esos genes.

BIBLIOGRAFÍA

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University, and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine. *http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM*

Eichelbaum M, Ingelman-Sundberg M, Evans WE: Pharmacogenomics and individualized drug therapy. Annu Rev Med 57:119-137, 2006.

Pui C-H, Relling MV, Downing JR: Acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 350:1535-1548, 2004.

41. Trombofilia

(Mutaciones en *FV* y *PROC*)

Autosómica dominante

PRINCIPIOS

- Mutación de ganancia de función (factor V Leiden).
- Mutación de pérdida de función (mutaciones de la proteína C).
- Penetrancia incompleta.
- Modificadores genéticos.
- Modificadores ambientales.
- Ventaja heterocigota.
- Efecto fundador.

CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS PRINCIPALES

- Edad de inicio: edad adulta.
- Trombosis venosa profunda.

HISTORIA Y HALLAZGOS CLÍNICOS

J.J., un hombre de negocios de 45 años de ascendencia francesa y sueca, presenta súbitamente dificultad respiratoria al día siguiente de haber realizado un viaje transoceánico sobre el Pacífico. Tiene la pierna derecha hinchada y caliente. Los estudios posteriores identifican un trombo en las venas ilíacas y poplíteas y un émbolo pulmonar. Sus dos progenitores han tenido trombosis venosa en las piernas y su hermana murió de embolia pulmonar durante el embarazo. En consonancia con la edad de J.J. y con su historia familiar, se hace la hipótesis de que el paciente ha heredado una predisposición a la trombofilia. El cribado de las causas hereditarias de trombofilia detecta que J.J. es portador del factor V Leiden. Los estudios realizados a continuación de otros miembros de la familia identifican la misma mutación heterocigótica en el padre, la hermana fallecida y un hermano mayor no afectado del paciente. Se verifica que J.J., su madre, su hermana muerta y una hermana mayor no afectada son heterocigotos para una mutación de cambio de marco de lectura (3363insC) en PROC, el gen que codifica la proteína C. Así, J.J. es un doble heterocigoto para dos variantes situadas en dos genes no ligados, que predisponen a la

BASES

Etiología e incidencia de la enfermedad

La trombosis venosa (MIM 188050) es un trastorno multifactorial que afecta a todas las etnias (v. cap. 8), y cuya incidencia se eleva con la edad y varía en los distintos grupos étnicos. Es baja en asiáticos y africanos y más elevada en blancos. Los principales factores predisponentes son la estasis, el daño endotelial y la hipercoagulabilidad. Entre los factores genéticos identificables, presentes en el 25% de los pacientes no seleccionados, se encuentran los defectos del factor inhibidor de la coagulación y la trombólisis defectuosa. El factor V Leiden está presente entre el 12 y el 14%, las mutaciones de la protrombina entre el 6 y el 18% y la deficiencia de antitrombina II o de proteína C o S entre el 5 y el 15% de los pacientes con trombosis venosa.

El factor V Leiden, una mutación Arg506Gln en el gen *FV*, tiene una prevalencia de entre el 2 y el 15% en la población europea sana. La prevalencia más elevada se encuentra en suecos y griegos y la mutación es rara en asiáticos y africanos. El factor V Leiden parece haber surgido de una mutación en un fundador blanco con posterioridad a la separación de la población europea de los africanos y asiáticos.

La deficiencia de la proteína C es un trastorno presente en todas las etnias que tiene una prevalencia entre el 0,2 y el 0,4%. Las mutaciones del *PROC* suelen asociarse con niveles de actividad inferiores en un 55% a lo normal.

Patogénesis

El sistema de coagulación mantiene un delicado equilibrio entre la formación y la inhibición del coágulo. Sin embargo, cuando la coagulación supera a los sistemas anticoagulantes y fibrinolíticos, surgen los trombos venosos. Las proteasas y los cofactores proteicos de la cascada de la coagulación deben activarse en el sitio de la lesión para que se forme el coágulo de fibrina, y después deben ser inactivados para evitar la coagulación diseminada (v. fig. 8-5). El factor V activado, que es un cofactor del factor X activado, acelera la conversión de protrombina a trombina. El factor V es inactivado por la proteína C activada, que escinde el factor V activado por tres sitios (Arg306, Arg506 y Arg679). Primero ocurre la escisión en Arg506, que acelera la escisión en los otros dos sitios. La escisión en Arg506 reduce la función del factor V activado, mientras que la escisión de Arg306 anula su función. La proteína S, un cofactor de la proteína C, acelera la inactivación del factor V activado por la proteína C y aumenta la escisión en Arg306.

La mutación del factor V Leiden elimina el sitio de preferencia de la proteína C para efectuar la proteólisis del factor V activado, por lo que enlentece su inactivación y predispone a los pacientes a la trombofilia. El riesgo de trombofilia es más elevado en los pacientes homocigotos para el factor V Leiden. El riesgo de trombosis venosa a lo largo de la vida es de aproximadamente un 10% para los heterocigotos para el factor V Leiden y de un 80% para los homocigotos.

La deficiencia heredada de la proteína C se origina de mutaciones en la codificación del *PROC* y en las secuencias reguladoras. Muchas mutaciones son esporádicas, aunque algunas, como la mutación fancocanadiense 336insC, penetró en esa población a través de un fundador. A diferencia de la mutación de ganancia de función del factor V Leiden, las mutaciones en *PROC* alteran la función de la proteína C y , por tanto, enlentecen la inactivación de los factores V y VIII de la coagulación activados y predisponen a la formación de trombos. La herencia de dos alelos mutantes *PROC* suele ocasionar púrpura fulminante, una forma de coagulación intravascular diseminada que a menudo es fatal si no se trata de inmediato. Las mutaciones heterocigóticas de la proteína C predisponen a la trombofilia y conllevan un riesgo de entre un 20 y un 75% de trombosis venosa a lo largo de la vida.

En general, en pacientes heterocigotos para el polimorfismo del factor V Leiden o para una mutación en PROC, la progresión de un estado de hipercoagulabilidad a los trombos venosos necesita la coexistencia de factores genéticos o ambientales. Entre los factores no genéticos asociados están el embarazo, el uso de anticonceptivos orales, la cirugía, la edad avanzada, la neoplasia, la inmovilidad y la cardiopatía. Las anomalías genéticas asociadas comprenden otros trastornos de la inhibición de los factores de coagulación y la lisis defectuosa de los coágulos.

Fenotipo e historia natural

Aunque los trombos pueden desarrollarse en cualquier vena, la mayoría surgen en puntos de lesión o en los grandes senos venosos y cúspides valvulares de las piernas. Los trombos de las piernas suelen limitarse a las venas de las pantorrillas, pero aproximadamente un 20% se extienden hacia vasos más proximales. La obstrucción de las venas profundas de las piernas pueden ocasionar hinchazón, calor, eritema, sensibilidad dolorosa, distensión

de las venas superficiales y prominencia de las venas colaterales, aunque muchos pacientes son asintomáticos (fig. C-41).

Una vez formado, un trombo venoso puede propagarse a lo largo del vaso y terminar por obstruir otra venas, dando lugar a un émbolo, siendo eliminado por fibrinólisis u organizado y, posiblemente, recanalizado. El embolismo es grave y puede ocasionar la muerte súbitamente, si obstruye el sistema arterial pulmonar. El embolismo pulmonar ocurre en el 5 al 20% de los pacientes que inician un cuadro de trombosis venosa profunda en la pantorrilla. En cambio, la organización de trombos venosos proximales obstaculiza de forma crónica el retorno venoso y causa el síndrome postrombótico, que se caracteriza por dolor en la pierna, edema y, a menudo, ulceración en la pierna.

Con la posible excepción de un riesgo de recurrencia aumentado, los síntomas, curso y pronóstico de los pacientes con mutaciones en PROC y factor V Leiden son semejantes a los de los demás pacientes con trombofilia. En general, los pacientes no tratados con trombosis de venas proximales tienen un 40% de riesgo de sufrir trombosis venosa recurrente.

Control y tratamiento

El diagnóstico de trombosis venosa profunda de la pantorrilla es difícil porque los pacientes con frecuencia está asintomáticos y la mayoría de las pruebas son relativamente insensibles hasta que el trombo se extiende proximalmente a las venas profundas de la pantorrilla. La ecografía Doppler venosa es la más utilizada para diagnosticar la trombosis venosa profunda. El trombo se detecta por visualización directa o por interferencia, cuando la vena no se colapsa con las maniobras de compresión. La ecografía Doppler detecta la anomalías del flujo venoso.

El factor V Leiden puede ser diagnosticado de forma directa por análisis de DNA, o sospechado basándose en la resistencia de la proteína C activada. La deficiencia de la proteína C se diagnostica midiéndose su actividad. Las mutaciones del *PROC* se identifican mediante el análisis de su gen.

El tratamiento se centra en la fase aguda en minimizar la propagación del trombo y sus complicaciones asociadas, sobre todo la embolia pulmonar. Suele requerir anticoagulación y elevación de la extremidad afectada. El tratamiento posterior se centra en la prevención de la recurrencia de la trombosis venosa mediante la identificación y mejoría de los factores predisponentes y de la profilaxis con anticoagulantes. Las recomendaciones terapéuticas para los pacientes con deficiencia de proteína C y factor V Leiden todavía están evolucionando. Todos los pacientes deberían recibir el tratamiento inicial estándar, seguido por al menos 3 meses de terapia anticoagulante. No está claro si los pacientes con un único alelo mutante deben recibir anticoagulación prolongada y quizá de por vida, pero la anticoagulación a largo plazo en general se reserva para los pacientes con un segundo episodio de trombosis venosa profunda. En cambio, los pacientes homocigotos para el factor V, así como los homocigotos para otras mutaciones o los portadores combinados (como J.J.), son colocados en anticoagulación a largo plazo después de su episodio inicial.

RIESGO DE HERENCIA

Cada hijo de una pareja con un progenitor heterocigoto para el factor V Leiden tiene un 50% de riesgo de heredar un alelo mutante. Si suponemos un 10% de penetrancia, cada hijo tiene un riesgo del 5% de presentar trombosis venosa a lo largo de la vida.

Cada hijo de una pareja con un progenitor heterocigoto para una mutación en *PROC* también tiene un 50% de riesgo de heredar el alelo mutante. Se calcula que la penetrancia de la deficiencia de la proteína C varía entre el 20 y el 75%. Por tanto, cada hijo tiene entre un 10 y un 38% de desarrollar una trombosis venosa a lo largo de la vida.

Debido a la penetrancia incompleta y a la disponibilidad de una terapia efectiva para el factor V Leiden y las mutaciones heterocigotas de *PROC*, no se emplea de forma rutinaria las pruebas de diagnóstico prenatal, excepto par la detección de mutaciones *PROC* homocigotas o heterocigotas compuestas. En estos casos específicos, la detección prenatal es útil debido a la gravedad de la enfermedad y a la necesidad de un tratamiento neonatal precoz.



Figura C-41 ■ Fotografía de autopsia del ventrículo cardíaco derecho de un varón de 58 años que había sufrido una laminectomía cervical con descompresión. Treinta y tres días después de la cirugía, se quejó de dolor en la pantorrilla derecha, y tenía signo de Homans positivo. La eco Doppler venosa detectó un trombo que se extendía desde las venas postibial y poplítea hasta la vena femoral. A pesar del tratamiento anticoagulante con heparina, el paciente fue encontrado dos días después inconsciente y con una baja saturación de oxígeno. No respondió a la reanimación cardiopulmonar y murió. La autopsia mostró un tromboembolismo en el ventrículo derecho que ocluía la arteria pulmonar. (Cortesía de H. Meyerson y Robert Hoffman, Departament of Pathology, Case Western Reserve University, Cleveland.)

Cuestiones para debatir

1. Algunos estudios sobre los anticonceptivos orales sugieren que éstos disminuyen la concentración sanguínea de la proteína S. ¿Cómo puede esto predisponer a la trombosis? A nivel molecular, ¿por qué cabría esperar que esto incrementara el desarrollo de trombosis venosa en mujeres con mutación del factor V Leiden? ¿Deberían esas mujeres evitar el uso de anticonceptivos orales? ¿Deberían someterse a las pruebas para el factor V Leiden antes de iniciar el uso de anticonceptivos orales?
2. Realizar pruebas para la detección de mutaciones del factor V Leiden en personas asintomáticas es polémica. ¿Qué debería permitir el análisis presintomático para ser de clara utilidad?
3. El sinergismo es la multiplicación de un riesgo por la concurrencia de factores de riesgo. Ilustre este hecho con el factor V Leiden y la deficiencia de proteína C (la familia de J.J. es un ejemplo de esto); con el factor V Leiden y el uso de anticonceptivos orales; y con el factor V y la hiperhomocistinemia.
4. Se piensa que el factor V Leiden reduce la hemorragia en el parto. ¿Cómo llevaría esto a la ventaja heterocigótica y al mantenimiento de una alta frecuencia alélica en la población?

BIBLIOGRAFÍA

GeneTests. Medical genetics information resource [database online]. University of Washington, Seattle, 1993-2006. Updated weekly. *http://www.genetests.org*

Kyrle PA, Eichinger S: Deep vein thrombosis. Lancet 365:1163-1174, 2005.

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University, and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine. *http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM*

42. Síndrome de Turner

(Monosomía X en mujeres)

Cromosómica

PRINCIPIOS

- Ausencia de disyunción.
- Selección prenatal.
- Haploinsuficiencia.

CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS PRINCIPALES

- Edad de inicio: prenatal.
- Baja estatura.
- Disgenesia ovárica.
- Inmadurez sexual.

HISTORIA Y HALLAZGOS FÍSICOS

L.W., una chica de 14 años, es remitida al endocrinólogo para evaluar la ausencia de características sexuales secundarias (menstruación y desarrollo mamario). Aunque ha nacido pequeña para su edad gestacional, goza de buena salud e inteligencia normal. No hay otros familiares con problemas semejantes. El examen físico es normal, excepto por su baja estatura, desarrollo sexual en la etapa I de Tanner y pecho ancho con los pezones muy apartados. Tras exponerle sucintamente las causas de estatura corta y desarrollo sexual retrasado o ausente, su médico solicita pruebas de la concentración de la hormona foliculoestimulante (FSH) y de la hormona del crecimiento (GH), estudio de la edad ósea y análisis cromosómico. Esas pruebas muestran un valor de GH normal, un valor de FSH elevado y un cariotipo anormal (45,X). El médico explica que L.W. tiene el síndrome de Turner. La paciente es tratada con hormona del crecimiento para maximizar su estatura. Un años más tarde, empieza terapia con estrógenos y progesterona para inducir el desarrollo de las características sexuales secundarias.

BASES

Etiología e incidencia de la enfermedad

El síndrome de Turner se verifica en todas las poblaciones y es un trastorno causado por la ausencia completa o parcial de un segundo cromosoma X en mujeres. Tiene una incidencia de 1 en 2.000 a 1 en 5.000 niñas nacidas vivas. Alrededor del 50% de los casos de síndrome de Turner se asocian con un cariotipo 45,X, un 25% con una anomalía estructural del segundo cromosoma X y un 25% con un mosaicismo 45,X (v. cap. 6).

La monosomía del cromosoma X puede originarse por un fallo al transmitir un cromosoma sexual a uno de los gametos o por la pérdida de un cromosoma sexual en el cigoto o en el embrión temprano. El fallo en transmitir un cromosoma sexual paterno a gameto es la causa más frecuente de un cariotipo 45,X. Entre el 70 y el 80% de las pacientes con ese cariotipo han sido concebidas a partir de un espermatozoide al que le falta un cromosoma sexual. La pérdida de un cromosoma sexual de una célula en el embrión temprano es la causa probable del mosaicismo 45,X.

Patogénesis

No se comprende bien el mecanismo por el que la monosomía del cromosoma X causa el síndrome de Turner en las chicas. El cromosoma X contiene muchos loci que no sufren la inactivación del cromosoma X (v. cap. 6), muchos de los cuales parecen ser necesarios para el mantenimiento de los ovarios y de la fertilidad femenina. Aunque el desarrollo del ovocito sólo necesita un único cromosoma X, su mantenimiento requiere los dos cromosomas. Por tanto, en ausencia del segundo cromosoma X, los ovocitos degeneran en los fetos y neonatos con el síndrome de Turner, y sus ovarios se atrofian formando cintillas de tejido fibroso. No se han definido las bases genéticas de los demás rasgos del síndrome de Turner, como el higroma quístico, el linfedema, el pecho ancho, las anomalías cardíacas y renales y el déficit auditivo neurosensorial, pero se supone que reflejan la haploinsuficiencia para uno o más genes ligados al X que normalmente no sufren su inactivación en la mujer.

Fenotipo e historia natural

Aunque los fetos 45,X suponen entre el 1 y el 2% de todas las gestaciones, menos del 1% de los fetos 45,X resultan en un nacido vivo. En vista de los leves rasgos fenotípicos que se observan en las pacientes con el síndrome de Turner, esta elevada tasa de abortos es notable y sugiere que en general se necesita un segundo cromosoma sexual para la supervivencia intrauterina.

Todas las pacientes con el síndrome de Turner tienen la estatura baja y más del 90% tienen disgenesia ovárica. Ésta es lo suficientemente grave como para que sólo entre el 10 y el 20% de las pacientes tengan un desarrollo puberal espontáneo (crecimiento mamario y del vello púbico) y sólo entre el 2 y el 5%, menstruaciones espontáneas. Muchas chicas también presentan anomalías físicas, como *pterigium colli*, implantación del pelo baja en la nuca, tórax ancho, anomalías cardiacas y renales, déficit auditivo sensorioneural, edema de manos y pies y uñas displásicas. Casi el 50% de las pacientes tienen la válvula aórtica bicúspide y, por tanto, un riesgo aumentado de dilatación de la raíz aórtica y de disección aórtica. Casi el 60% tienen anomalías renales y un riesgo aumentado de disfunción renal.

Muchas pacientes muestran un desarrollo intelectual normal. Las que presentan deficiencia intelectual suelen tener una anomalía estructural en el cromosoma X. Desde el punto de vista social, las pacientes con síndrome de Turner tienden a ser tímidas e inhibidas (v. cap. 6).

Además de las complicaciones derivadas de las anomalías congénitas, las mujeres con síndrome de Turner tienen una incidencia mayor de fracturas osteoporóticas, tiroiditis, diabetes mellitus de tipos 1 y 2, enfermedad inflamatoria intestinal y enfermedad cardiovascular. Se desconoce la causa de la diabetes mellitus, los trastornos tiroideos y la enfermedad inflamatoria intestinal. Es probable que la deficiencia estrogénica sea en gran medida responsable de la osteoporosis y la incidencia aumentada de aterosclerosis, cardiopatía isquémica y accidente cerebrovascular, si bien la diabetes mellitus probablemente acentúa los efectos cardiovasculares de la deficiencia de estrógenos.

Control y tratamiento

Cuando la estatura de una paciente con síndrome de Turner se sitúa por debajo del percentil 5, suelen administrarse suplementos de la hormona del crecimiento (GH) hasta alcanzar una edad ósea de 15 años (fig. C-42). Como media, este tratamiento consigue aumentar en 10 cm la estatura prevista. Sin embargo, la mejoría en la estatura final es tanto menor cuanto más tarde se inicie la terapia con GH. La terapia concomitante con estrógenos disminuye la eficacia de la GH.

La terapia estrogénica suele iniciarse alrededor de los 14 o 15 años de edad, para promover el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios y reducir el riesgo de osteoporosis. La progesterona se añade a este régimen para inducir la menstruación en el momento del primer sangrado vaginal o en el segundo año de terapia con estrógenos.

La actuación médica suele incluir la ecocardiografía, para evaluar la presencia de dilatación de la raíz aórtica y valvulopatía cardíaca, la ecografía renal para detectar anomalías renales congénitas y una prueba de tolerancia a la glucosa para detectar diabetes.

Las pacientes con disgenesia ovárica completa no tienen una ovulación espontánea ni pueden concebir hijos. Sin embargo, si tienen una función cardiovascular y renal adecuadas, las pacientes con síndrome de Turner pueden tener hijos mediante fecundación *in vitro* y la donación de óvulos.

RIESGO DE HERENCIA

El síndrome de Turner no se asocia con una edad paterna o materna avanzada. Aunque se han observado algunos casos de recurrencia familiar, el síndrome de Turner suele ser esporádico, y el riesgo empírico de recurrencia para futuras gestaciones no está aumentado en relación al de la población general. Si se sospecha un síndrome de Turner por los hallazgos de la ecografía fetal, como un higroma quístico, el diagnóstico debe confirmarse mediante el cariotipo de las vellosidades coriónicas o los amniocitos.

Sólo se han comunicado unas cuantas gestaciones de pacientes con síndrome de Turner que tienen menstruación espontánea. En la descendencia resultante, sólo en tres casos ha habido anomalías congénitas, como cardiopatía congénita, síndrome de Down y espina bífida. El riesgo al parecer aumentado de anomalías congénitas puede deberse a un sesgo en la comunicación de los datos, ya que el embarazo es inusual en el síndrome de Turner. En la eventualidad de que el aumento de riesgo sea real, se desconoce su causa.

Cuestiones para debatir

1. Ciertas observaciones sugieren que las pacientes con síndrome de Turner que han heredado un cromosoma X paterno son más extrovertidas y tienen una mejor adaptación social que las que han heredado un cromosoma X materno. ¿Qué mecanismo molecular puede explicar esto?
2. La monosomía del cromosoma X es la única monosomía viable en el ser humano. Explique las posibles razones.
3. Explique las posibles razones para la alta tasa de defectos congénitos en los hijos de mujeres con el síndrome de Turner.
4. La no disyunción meiótica materna da lugar con mayor frecuencia al síndrome de Down, mientras que la no disyunción meiótica paterna la da al síndrome de Turner. Explique las posibles razones.
5. Exponga el apoyo psicosocial y el asesoramiento adecuados y necesarios para las pacientes con el síndrome de Turner.

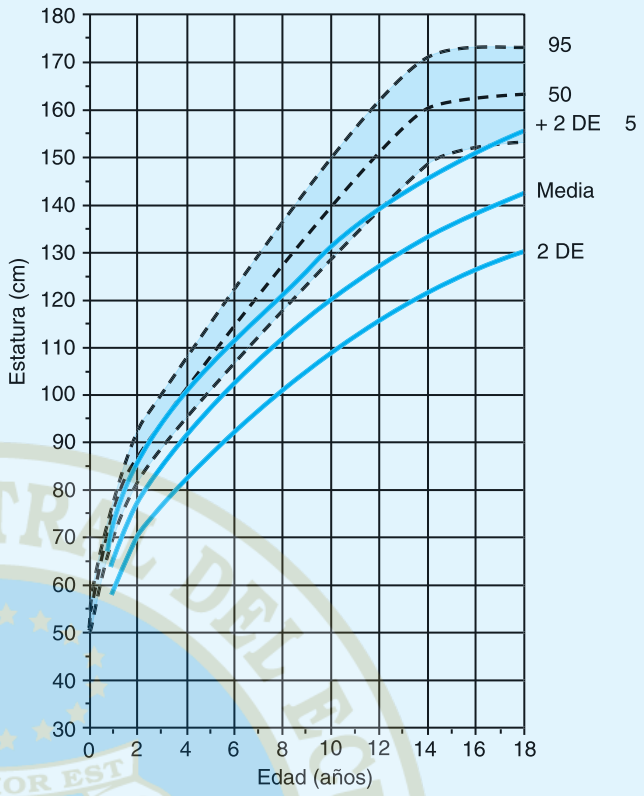


Figura C-42 ■ Curvas de crecimiento de niñas normales *(líneas discontinuas sombreadas)* y de alrededor de 350 niñas con el síndrome de Turner *(líneas continuas)*. Ninguna de las pacientes había recibido hormona del crecimiento. (Adaptada de Lyon AJ, Preece MA, Grant DB: Growth curve for girls with Turner syndrome. Arch Dis Child 60:932, 1985, con autorización.)

BIBLIOGRAFÍA

Sybert VP, McCauley E: Turner's syndrome. N Engl J Med 351:1227-1238, 2004.

Saenger P: Turner's syndrome. N Engl J Med 335:1749-1754, 1996.

Zinn AR, Ross JL: Turner syndrome and haploinsufficiency. Curr Opin Genet Dev 8:322-327, 1998.

43. Xeroderma pigmentoso

(Defecto del mecanismo de reparación por escisión de nucleótidos)

Autosómico recesivo

PRINCIPIOS

- Expresividad variable.
- Heterogeneidad genética.
- Complementación genética.
- Genes supresores de tumores cuidadores *(caretaker tumour-supressor genes)*.

CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS PRINCIPALES

- Edad de inicio: infancia.
- Sensibilidad a la luz ultravioleta.
- Cáncer de piel.
- Disfunción neurológica.

HISTORIA Y HALLAZGOS FÍSICOS

W.S., un niño de 3 años de edad, es remitido a la clínica dermatológica para evaluar una grave sensibilidad al sol y la presencia de pecas. Al examen físico, se detecta fotofobia, conjuntivitis y una hiperpigmentación en forma de pecas en las zonas expuestas al sol. Su desarrollo y el resto del examen físico es normal. W.S. es hijo de padres japoneses sin consanguinidad. No existen otros casos semejantes en la familia. El dermatólogo explica a los padres que W.S. tiene las características clásicas del xeroderma pigmentoso, es decir, una «piel pigmentada apergaminada». Para confirmar el diagnóstico, se realiza al niño una biopsia de piel para evaluar la reparación del DNA y la sensibilidad a la radiación ultravioleta de los fibroblastos de la piel. Los resultados de estas pruebas confirman el diagnóstico de xeroderma pigmentoso. W.S. desarrolla melanoma metastásico a los 15 años de edad y muere dos años después. Sus padres tienen otros dos hijos que no están afectados por el xeroderma pigmentoso.

BASES

Etiología e incidencia de la enfermedad

El xeroderma pigmentoso ocurre en todas las etnias y es un trastorno autosómico recesivo de la reparación del DNA que causa una notable sensibilidad a las radiaciones ultravioletas (v. tabla). En Estados Unidos y Europa, la prevalencia es de aproximadamente 1 en 1 millón, pero en Japón es de 1 en 100.000.

Patogénesis

La reparación del DNA dañado por la radiación ultravioleta se produce por tres mecanismos: reparación por escisión, reparación posreplicación y fotorreactivación. La reparación por escisión restaura el daño del DNA por reparación de la escisión de nucleótidos o de bases. La reparación posreplicación es un mecanismo de tolerancia al daño que permite la replicación del DNA cruzando una plantilla dañada. La fotorreactivación revierte el DNA dañado a su estado químico normal sin extirpar ni intercambiar material génico.

La reparación por escisión de nucleótidos es un proceso complejo pero versátil que implica al menos a 30 proteínas. El principio básico es la remoción de un pequeño segmento de DNA de una sola cadena, que contiene una lesión mediante una incisión en uno de los extremos del segmento dañado y la subsiguiente síntesis del segmento a ser repuesto utilizando la cadena complementaria intacta como plantilla. En los genes transcritos, el daño del DNA bloquea la progresión de la RNA polimerasa II. Esta RNA polimerasa II bloqueada inicia la reparación por escisión del nucleótido (reparación acoplada a la transcripción). En el resto del genoma y en los segmentos no transcritos de los genes, un complejo de reparación por escisión de nucleótido identifica el daño al DNA mediante la detección de distorsiones helicoidales en el DNA (reparación global del genoma).

En ocasiones, la reparación por escisión de nucleótido no ha reparado una lesión antes de que se produzca la replicación del DNA. Como esas lesiones inhiben la progresión de esa replicación, las reparaciones posteriores a la replicación se saltan la lesión y permiten que la síntesis del DNA prosiga. La DNA polimerasa η sirve de mediadora en la síntesis translesión del DNA. Cataliza de manera eficaz y precisa la síntesis después de lesiones en la ditimidina.

El xeroderma pigmentoso está causado por mutaciones que afectan a la subvía de reparación global del genoma o a la reparación por escisión de nucleótido, o por mutaciones que afectan a la reparación posreplicación. En cambio, el síndrome de Cockayne, un trastorno relacionado con el xeroderma pigmentoso, está causado por mutaciones que afectan a la subvía de reparación acoplada a la transcripción de la reparación por escisión de nucleótidos. Los síndromes del xeroderma pigmentoso y de Cockayne se han tipificado en 10 grupos bioquímicos complementarios. Cada grupo refleja una mutación de un componente diferente de la reparación por escisión de nucleótido o de la reparación posreplicación (v. tabla).

La capacidad reducida o ausente para la reparación global del genoma o para la reparación posreplicación representa una pérdida de las funciones de vigilancia necesarias para el mantenimiento de la integridad del genoma y producen la acumulación de mutaciones oncogénicas (v. cap. 16). Los neoplasmas cutáneos de los pacientes con xeroderma pigmentoso tienen una concentración mayor de oncogenes y de mutaciones de genes supresores de tumores que los neoplasmas de la población general, y esas mutaciones parecen tener una alta especificidad a los rayos ultravioletas.

Fenotipo e historia natural

Los pacientes con xeroderma pigmentoso desarrollan síntomas a una edad media de 1 a 2 años, aunque en aproximadamente el 5% de los pacientes éstos se inician después de los 14 años. Los síntomas iniciales suelen comprender la facilidad para las quemaduras solares, la fotosensibilidad aguda, pecas y fotofobia. El daño cutáneo continuado causa el envejecimiento prematuro de la piel (adelgazamiento, arrugas, lentigos solares, telangiectasias), queratosis actínicas premalignas y neoplasmas benignos y malignos (fig. C-43). Casi el 45% de los pacientes desarrollan carcinomas de células basales o de células escamosas, o de los dos tipos, y alrededor del 5% desarrollan melanomas. Aproximadamente el 90% de los carcinomas ocurren en las zonas de mayor exposición a los rayos ultravioletas, como la cara, el cuello, la cabeza y la punta de la lengua. Antes de que se introdujeran medidas preventivas, la edad media del desarrollo de los neoplasmas cutáneos era los 8 años, es decir, con 50 años menos que la población general, y la frecuencia de esos neoplasmas era más de 1.000 veces superior a la de la población general.

Además de los síntomas cutáneos, entre el 60 y el 90% de los pacientes experimenta anomalías oculares, como fotofobia, conjuntivitis, blefaritis, ectropión y neoplasia. Una vez más, la distribución de los daños oculares y de los neoplasmas se corresponde con los lugares de mayor exposición a los rayos ultravioleta.

GRUPOS DE COMPLEMENTACIÓN EN XP Y ENFERMEDADES RELACIONADAS

Grupo de Complementación	n.° MIN	Gen	Proceso afectado	Fenotipo
XPA	278700	*XPA*	Reconocimiento del daño en el DNA	XP
XPB	133510	*ERCC3*	Desplegamiento del DNA	XP-CS, TTD
XPC	2788720	*XPC*	Reconocimiento del daño en el DNA	XP
XPD	278730	*ERCC2*	Desplegamiento del DNA	XP, TTD, XP-CS
XPE	278740	*DDB2*	Reconocimiento del daño en el DNA	XP
XPF	278760	*ERCC4*	Endonucleasa	XP
XPG	278780	*ERCC5*	Endonucleasa	XP, XP-CS
XPV	278750	*POLH*	Síntesis del DNA translesión	XP
CSA	216400	*ERCC8*	Reparación acoplada a transcripción	CS
CSB	133540	*ERCC6*	Reparación acoplada a transcripción	CS

CS, Síndrome de Cockayne; TTD, tricotiodistrofia; XP: xeroderma pigmentoso; XP-CS, fenotipo combinado xeroderma pigmentoso y síndrome de Cockayne.

Aproximadamente el 18% de los pacientes experimentan degeneración neuronal progresiva. Ésta se caracteriza por sordera sensorioneural, retraso mental, espasticidad, hiporreflexia o arreflexia, desmielinización segmentaria, ataxia, coreoatetosis y oftalmoplejía supranuclear. La gravedad de los síntomas neurológicos suele ser proporcional a la gravedad del déficit de reparación por escisión de nucleótido. Es posible que la neurodegeneración se produzca por la incapacidad para reparar el DNA dañado por los radicales libre de oxígeno endógenos.

La reparación por escisión de nucleótidos también corrige el daño del DNA causado por muchos carcinógenos químicos, como el tabaco, la comida carbonizada y el cisplatino. Por tanto, los pacientes tienen aumentada entre 10 a 20 veces la incidencia de neoplasmas internos, como los tumores cerebrales, la leucemia, los tumores pulmonares y los carcinomas gástricos.

Los pacientes con xeroderma pigmentoso tienen una esperanza de vida acortada. Sin protección preventiva, su esperanza de vida es alrededor de 30 años menos que la de los individuos sin esa enfermedad. Las causas más frecuentes de muerte son el melanoma metastásico y el carcinoma cutáneo de células escamosas.

Dos enfermedades relacionadas, el síndrome de Cockayne y la tricotiodistrofia, también están causados por defectos en otros componentes del mecanismo de reparación celular de los daños inducidos por los rayos ultravioletas al DNA. Ambas se caracterizan por escaso crecimiento posnatal, tejido subcutáneo disminuido, contracturas articulares, piel adelgazada como el papel y fotosensible, retraso mental y deterioro neurológico. Los niños con el síndrome de Cockayne también tienen degeneración de la retina y sordera. Los niños con tricotiodistrofia tienen ictiosis y pelo y uñas quebradizas. En las dos síndromes, los pacientes afectados raramente viven más allá de la segunda década. Es interesante notar que en ninguno de los dos síndromes está aumentada la frecuencia de cánceres cutáneos. Sin embargo, los defectos en algunos genes reparadores (*ERCC2, ERCC3* y *ERCC5*) producen fenotipos que combinan las características del xeroderma pigmentoso y el síndrome de Cockayne o la tricotiodistrofia, o ambos (v. tabla).

Control y tratamiento

La confirmación del diagnóstico del xeroderma pigmentoso se basa en las pruebas de reparación del DNA y en la sensibilidad a los rayos ultravioletas. Esas pruebas suelen llevarse a cabo en cultivos de fibroblastos de la piel. La confirmación del diagnóstico mediante la identificación de mutaciones en un gen asociado al xeroderma pigmentoso no está disponible en la clínica en la actualidad.

Las medidas terapéuticas para los pacientes con xeroderma pigmentoso comprenden evitar la exposición al sol, usar ropa protectora, utilizar protectores solares físicos y químicos y vigilar cuidadosamente la aparición de neoplasmas cutáneos malignos y extirparlos. No existe hoy en día un tratamiento curativo.



Figura C-43 ■ Hallazgos cutáneos y oculares del xeroderma pigmentoso. Nótese la hiperpigmentación en forma de pecas, las lesiones papulomatosas y verrucosas de la piel y la conjuntivitis. (Cortesía de M. L. Levy, Baylor College of Medicine and Texas Children's Hospital, Houston.)

RIESGO DE HERENCIA

Como el xeroderma pigmentoso es una enfermedad autosómica recesiva, muchos pacientes no tienen historia familiar de la enfermedad. Los progenitores que ya tienen un hijo afectado pre-

Cuestiones para debatir

1. Defina los grupos de complementación y explique su utilización para definir las bases bioquímicas de las enfermedades.
2. Compare el xeroderma pigmentoso con el síndrome de Cockayne. ¿Por qué este último no se asocia con un incremento del riesgo de neoplasias?
3. Los pacientes con xeroderma pigmentoso tienen un defecto de la inmunidad celular cutánea. ¿Cómo podría la sensibilidad de esos pacientes a la radiación ultravioleta explicar esta inmunodeficiencia? ¿Cómo podría contribuir esta inmunodeficiencia a la susceptibilidad al cáncer?
4. El síndrome de Werner, el síndrome de Bloom, el xeroderma pigmentoso, la ataxia-telangectasia y la anemia de Fanconi son enfermedades hereditarias de inestabilidad genómica. ¿Cuáles son los mecanismos moleculares que subyacen a cada uno de esos trastornos? ¿Qué tipos de inestabilidad genómica se asocian a cada uno?

sentan un riesgo de recurrencia en futuros hijos de 1 en 4. El diagnóstico prenatal es posible mediante pruebas funcionales de reparación del DNA y de sensibilidad a la radiación ultravioleta en cultivo de amniocitos o de vellosidades coriónicas.

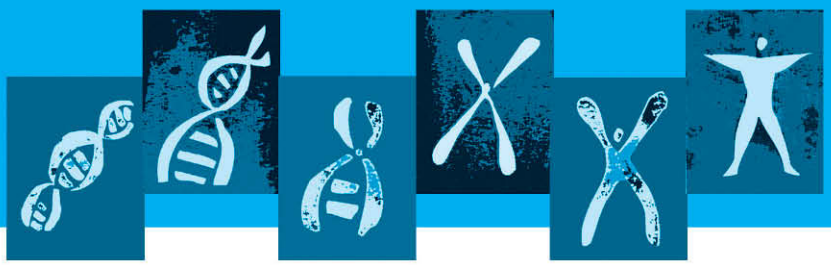
BIBLIOGRAFÍA

de Boer J, Hoeijmakers JHJ: Nucleotide excision repair and human syndromes. Carcinogenesis 21:453-460, 2000.

GeneTests. Medical genetics information resource [database online]. University of Washington, Seattle, 1993-2006. Updated weekly. *http://www.genetests.org*

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University, and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine. *http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM*

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
POTENTIOR EST OMNIUM SAPIENTIA
FUNDADA EN 1620
QUITO



Capítulo 11

Principios de las enfermedades moleculares: la lección de las hemoglobinopatías

Una enfermedad molecular es aquella que se debe básicamente a una mutación, ya sea heredada o adquirida. Este capítulo trata de los mecanismos genéticos y bioquímicos subyacentes a las enfermedades genéticas, y para ilustrarlos se expondrán los trastornos de la hemoglobina (las hemoglobinopatías) como ejemplo. Este repaso de los mecanismos se ampliará en el capítulo 12 para incluir otras enfermedades genéticas que son importantes porque ilustran principios adicionales de la genética en medicina.

El conocimiento de la patología molecular es el fundamento del tratamiento y el control racionales de las enfermedades genéticas. Además, este conocimiento también es a menudo instructivo acerca de la función normal. El estudio del fenotipo de las proteínas, la bioquímica y el metabolismo constituye la disciplina de la genética bioquímica. Una enfermedad genética se produce cuando una alteración en el DNA de un gen esencial cambia la cantidad, la función o ambas de los productos génicos, es decir, el RNA mensajero (mRNA) y la proteína. Los trastornos monogénicos casi siempre se producen a consecuencia de mutaciones que alteran la función de una proteína. Las únicas excepciones a esta regla son las mutaciones que afectan a RNA que no codifican proteínas, incluyendo los genes mitocondriales que codifican RNA de transferencia (tRNA); estas mutaciones en el tRNA mitocondrial provocan graves enfermedades neurológicas que afectan al músculo o al cerebro (v. cap. 12).

No es posible entender la patogenia de una enfermedad genética sin conocer las anomalías bioquímicas primarias producidas por la alteración de la función génica. En 2007, la versión en Internet de *Mendelian Inheritance in Man* (OMIM) recogía más de 3.900 enfermedades (autosómicas y ligadas al cromosoma X) con patrones mendelianos de herencia. De ellas, 3.310 (aproximadamente, el 85%) se debían a mutaciones en más de 1.990 genes y casi cada semana se identifican nuevos genes causantes de enfermedad. Aunque es ciertamente impresionante que se haya encontrado el defecto molecular básico en tantos trastornos, es preciso señalar que no se conoce la fisiopatología completa de *ninguna* enfermedad genética. La **enfermedad falciforme** (Caso 37), que se expone más adelante en este capítulo, es uno de los trastornos hereditarios mejor caracterizados, pero su conocimiento es incompleto a pesar de que fue la primera enfermedad molecular reconocida, hace más de 50 años. No obstante, el estudio de la enfermedad genética en sus diferentes niveles fenotípicos (gen, proteína, célula, tejido, cuerpo) no sólo ha sido de gran utilidad en medicina, sino que –tal como se describe en el capítulo 13– ha permitido introducir tratamientos prometedores frente a las enfermedades hereditarias, tal como las terapias génica y proteica.

EFECTOS DE LA MUTACIÓN SOBRE LA FUNCIÓN PROTEICA

Las mutaciones causan enfermedad a través de cuatro posibles efectos distintos sobre la función de las proteínas (fig. 11-1). Con mucha diferencia, la consecuencia más frecuente de una mutación es la **pérdida de función** de la proteína. No obstante, muchos trastornos relevantes se producen mediante uno de los otros tres mecanismos: **ganancia de función**; adquisición de una **nueva propiedad** por la proteína mutante, y expresión de un gen en un momento inadecuado (**expresión heterocrónica**), en un lugar incorrecto (**expresión ectópica**) o en ambos.

Mutaciones con pérdida de función

La pérdida de función de un gen puede producirse como consecuencia de alteraciones en sus secuencias codificantes, reguladoras o críticas por cualquier circunstancia, debido a sustituciones de nucleótidos, deleciones, inserciones o reordenamientos. Son ejemplos de pérdida de función por deleción con reducción de dosis génica las **α-talasemias** (Caso 39), producidas con frecuencia por deleciones de los genes de la

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

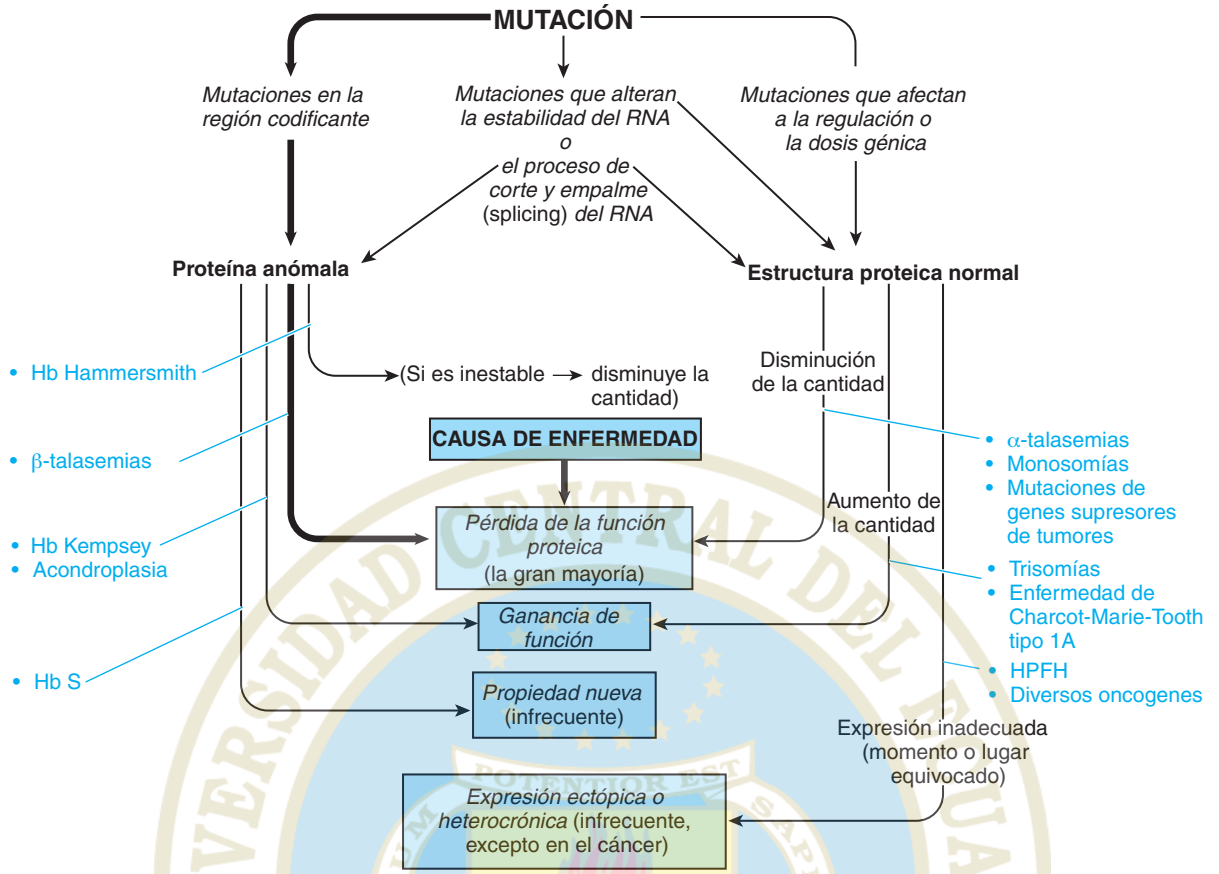


Figura 11-1 ■ Esquema general de los mecanismos a través de los que las mutaciones causantes de enfermedad dan lugar a las enfermedades. Las mutaciones en la región codificante causan la aparición de proteínas estructuralmente anómalas que muestran una pérdida o ganancia de función, o bien propiedades nuevas, que dan origen a la enfermedad. Las modificaciones en las secuencias no codificantes son de dos tipos generales: las que alteran la estabilidad o el empalme del mRNA y las que alteran los elementos reguladores o modifican la dosis génica. Las mutaciones en los elementos reguladores alteran la abundancia del mRNA, el período de tiempo durante el que se expresa el gen o el tipo de célula en el que se expresa. Las modificaciones en la región codificante o en los dominios reguladores pueden reducir la cantidad de la proteína producida. HPFH, persistencia hereditaria de la hemoglobina fetal.

α-globina (v. más adelante); las enfermedades originadas por pérdida de cromosomas (Caso 24), como las monosomías (p. ej., el **síndrome de Turner**) (v. caps. 5 y 6, y Caso 42), y las mutaciones somáticas adquiridas (frecuentemente son deleciones) que se producen en genes supresores de tumor en muchos tipos de cáncer (como el **retinoblastoma** [Caso 34], v. cap. 16). Hay otros muchos tipos de mutaciones que también pueden causar una pérdida completa de la función. Entre ellos, la introducción de un codón de terminación prematuro o de una mutación sin sentido o de otro tipo en la secuencia codificantes que anula o altera la función de una proteína, o que hace que sea inestable, reduciendo así su cantidad. Todos estos tipos de mutaciones pueden ilustrarse con las **β–talasemias** (Caso 39) (v. más adelante), un grupo de hemoglobinopatías producidas por reducción de β-globina, una de las hemoglobinas más importantes de los glóbulos rojos de individuos adultos. Como cabría esperar, la gravedad de la enfermedad producida por las mutaciones de pérdida de función está relacionada en general con la intensidad de la pérdida de función. En muchos casos, la existencia de una pequeña función residual de la proteína mutante puede reducir la gravedad de la enfermedad, como ocurre, por ejemplo, con los defectos enzimáticos que originan los distintos grados de hiperfenilalaninemia, cuya forma más grave es la **fenilcetonuria** (v. cap. 12).

Mutaciones con ganancia de función

Existen mutaciones que alteran el fenotipo bioquímico y potencian una o más funciones normales de una proteína. Sin embargo, en los sistemas biológicos más no significa necesariamente mejor, y se puede producir una enfermedad. El aumento en la función de una proteína puede ser debido al incremento en la abundancia de la proteína, generalmente por la potenciación de su expresión o de la de su gen análogo, o a un incremento en la capacidad de cada molécula proteica para realizar una o más funciones normales. Es clave determinar cuándo una enfermedad se debe a una mutación con ganancia de función debido a que el tratamiento de la enfermedad resultante va a ser necesariamente distinto del de los trastornos originados por otros mecanismos, tal como las mutaciones con pérdida de función. Además, las mutaciones con ganancia de función ofrecen a menudo información sobre la regulación de la expresión del gen o la

proteína afectados, así como sobre el mecanismo molecular de la función de la proteína.

Mutaciones que aumentan una función normal de una proteína. Raramente, una mutación en la región codificante puede incrementar la habilidad de las moléculas de proteína para realizar una función normal, a pesar de alterar la actividad fisiológica global de las mismas. De nuevo, algunas de las mutaciones en los genes de la globina son las que mejor se conocen de este tipo, tal como las mutaciones de cambio de sentido, como la **hemoglobina Kempsey**, que bloquea la hemoglobina en su estado de alta afinidad con el oxígeno reduciendo su intercambio en los tejidos. Otro ejemplo de este fenómeno se produce en la forma de estatura corta de la **acondroplasia** (Caso 1). Las mutaciones de este tipo, que incrementan una función *normal*, deben ser diferenciadas de las que originan una propiedad funcional totalmente *nueva* de la proteína mutante –las mutaciones de propiedad nueva– (v. más adelante).

Mutaciones que incrementan la producción de una proteína normal. Algunas mutaciones causan enfermedades al incrementar la síntesis de una proteína normal en células en las que dicha proteína está *presente normalmente* (a diferencia de la *expresión ectópica*). Las mutaciones más comunes de este tipo se deben a un incremento de la dosis génica (la presencia de tres o más copias de un gen), que en general es el resultado de la duplicación de parte o de todo un cromosoma, como ocurre en la **trisomía 21 (síndrome de Down;** v. cap. 6). Otros ejemplos importantes de enfermedades debidas al incremento en la dosificación de genes únicos son una forma de la familia de la enfermedad de Alzheimer, debida a una duplicación del gen de la proteína precursora del amiloide (βAPP, *amyloid precursor protein*) (v. cap. 12), y la enfermedad de degenerativa del sistema nervioso periférico de **Charcot-Marie-Tooth tipo 1A** (Caso 6), que se origina generalmente por una duplicación de un solo gen: el gen de la proteína 22 de la mielina periférica (*PMP22*). Los incrementos de la dosis génica son prevalentes también en las mutaciones somáticas de células cancerosas, y pueden originarse a partir de un incremento de copias de parte o de todo un cromosoma; las mutaciones de este tipo a menudo contribuyen a la progresión del tumor, más que a su inicio (v. cap. 16).

Mutaciones con aparición de propiedades nuevas

Unas pocas enfermedades pero importantes están causadas por un cambio en la secuencia de aminoácidos que confiere a la proteína una propiedad nueva sin que necesariamente se alteren sus funciones normales. Un ejemplo clásico es la **anemia falciforme** (Caso 37) (v. más adelante), que se debe a la sustitución de un aminoácido que *no* tiene efecto sobre la habilidad de la hemoglobina falciforme para transportar oxígeno. Sin embargo, al contrario que la hemoglobina normal, las cadenas de la hemoglobina falciforme se agregan cuando están desoxigenadas y forman fibras poliméricas que deforman los eritrocitos. Este comportamiento no se ha observado en ninguna otra hemoglobina mutante. No es sorprendente que estas mutaciones de propiedad nueva sean infrecuentes, ya que la mayoría de sustituciones de aminoácidos son neutras o alteran la función o la estabilidad de una proteína que ha sido conformada con precisión por la evolución. Sólo muy raramente una mutación introduce una nueva propiedad de importancia patológica.

Las dificultades para incluir cada tipo de mutación en alguna de las clases comentadas en este apartado quedan demostradas por un grupo de mutaciones descubierto recientemente, las mutaciones que dan lugar a **ganancias en la glucosilación**. En los trastornos de este tipo, una mutación en la secuencia codificante crea un nuevo sitio de *N*-glucosilación en la proteína mutante, lo que induce la aparición de una *propiedad nueva* en la misma, la capacidad de ser *N*-glucosilada. Sin embargo, el incremento de la glucosilación da lugar a una *pérdida de función* en la proteína mutante, tal como se ha documentado en algunas personas con mutaciones en la subunidad R2 del receptor del interferón-γ, con aparición de una **susceptibilidad mendeliana a la infección por micobacterias** (v. cap. 12).

Mutaciones asociadas a expresión génica heterocrónica o ectópica

Una clase interesante e importante de mutaciones son las que alteran las regiones reguladoras de un gen causando su expresión inadecuada en el tiempo o en el lugar. Una de las enfermedades genéticas más comunes, el cáncer, se produce con frecuencia como consecuencia de un gen que normalmente induce la proliferación celular (un **oncogén**) en células en las que el gen no suele expresarse, lo que origina malignización (v. cap. 16). De forma similar, algunas mutaciones en elementos reguladores de la hemoglobina originan una expresión en el adulto del gen de la γ-globina, que se suele expresar con valores elevados sólo en la vida fetal. Estas mutaciones en el gen de la γ-globina producen un fenotipo denominado **persistencia hereditaria de la hemoglobina fetal** (v. más adelante).

CÓMO ALTERAN LAS MUTACIONES LA FORMACIÓN DE PROTEÍNAS BIOLÓGICAMENTE NORMALES

Para desarrollar una proteína con actividad biológica, la información debe ser transcrita desde la secuencia de nucleótidos del gen al mRNA y, a continuación, traducida a un polipéptido, que después sufrirá etapas progresivas de maduración (v. cap. 3). Las mutaciones pueden alterar cualquiera de estos pasos (tabla 11-1). Las alteraciones en cinco de estas fases quedan ilustradas por diversas hemoglobinopatías; el resto queda ejemplificado por enfermedades que se exponen en el capítulo 12.

HEMOGLOBINAS

Los trastornos de las hemoglobinas humanas, denominados hemoglobinopatías, ocupan una posición singular en la genética médica por varias razones. Son los trastornos monogénicos más frecuentes y causan una importante morbilidad. La Organización Mundial de la Salud ha estimado que más del 5% de la población mundial es portadora de genes de trastornos de la hemoglobina clínicamente importantes. Además, dado que la hemoglobina fue una de las primeras estructuras proteicas que se describieron y los genes de la globina hu-

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 11-1

Las ocho etapas en las que las mutaciones pueden alterar la producción de una proteína normal

Etapa	Ejemplo de enfermedad
Transcripción	**Talasemias** debidas a la disminución o la ausencia de la producción del mRNA de una globina a consecuencia de deleciones o mutaciones en sitios reguladores o de empalme en un gen de la globina **Persistencia hereditaria de la hemoglobina fetal,** que se debe al incremento de la transcripción posnatal de uno o más genes de la γ-globina
Traducción	**Talasemias** causadas por un mRNA no funcional o rápidamente degradado con mutaciones sin sentido o de desplazamiento de marco
Plegamiento de los polipéptidos	Más de 70 **hemoglobinopatías** debidas a la presencia de hemoglobinas anómalas con sustituciones o deleciones de aminoácidos que dan lugar a globinas inestables que sufren una degradación prematura (p. ej., la Hb Hammersmith)
Modificación postraduccional	**Enfermedad de células I,** una enfermedad por almacenamiento lisosómico que se debe a la falta de adición de un grupo fosfato a residuos de manosa en las enzimas lisosómica. Los residuos de manosa 6-fosfato son necesarios para dirigir las enzimas hacia los lisosomas.
Ensamblaje de los monómeros en una proteína holomérica	Varios tipos de **osteogénesis imperfecta** en los que la sustitución de un aminoácido en una cadena de procolágeno altera el ensamblaje de la triple hélice normal de colágeno.
Localización subcelular del polipéptido o del holómero	**Mutaciones en la hipercolesterolemia familiar** (clase 4), en el extremo carboxilo del receptor LDL, que altera la localización del receptor respecto a las fosas recubiertas por clatrina, impidiendo así la internalización del receptor y su subsiguiente reciclado hacia la superficie celular.
Unión del cofactor o del grupo prostésico al polipéptido	Varios tipos de **homocistinuria** debidos a la escasez o ausencia de unión del cofactor (piridoxal fosfato) a la apoenzima cistationina sintetasa.
Función de una proteína correctamente plegada, ensamblada y localizada, producida en cantidades normales	Enfermedades en las que la proteína mutante normal en casi todos sus aspectos, excepto en alguno que representa una actividad biológica clave y que está alterado por una sustitución de los aminoácidos; por ejemplo, en la **Hb Kempsey**, la alteración de la interacción de la subunidad bloquea la hemoglobina en su estado de afinidad elevada por el oxígeno.

mana fueron de los primeros relacionados con enfermedades en ser clonados, su patología molecular y bioquímica es más conocida que quizá cualquier otro grupo de enfermedades genéticas. Las globinas también han ayudado a entender el proceso de evolución, tanto molecular como poblacional, y proporcionan un modelo para comprender la acción génica durante el desarrollo. Antes de abordar con detalle las hemoglobinopatías, es importante considerar brevemente los aspectos normales de los genes de la globina y de la biología de la hemoglobina.

Estructura y función de la hemoglobina

La hemoglobina es el transportador de oxígeno en los glóbulos rojos de los vertebrados. La molécula contiene cuatro subunidades: dos cadenas α y dos cadenas β. Cada subunidad está compuesta de una cadena polipeptídica, la globina, y un grupo prostético, el hemo, un pigmento que contiene hierro que se combina con oxígeno y proporciona a la molécula su habilidad para transportar oxígeno (fig. 11-2).

La molécula de hemoglobina se compone de dos tipos de cadenas polipeptídicas diferentes. En la hemoglobina normal del adulto (la hemoglobina A o Hb A), estas cadenas de globina se llaman α y β (la estructura del gen de la β-globina se describe en el cap. 3). Las cuatro cadenas están plegadas y adosadas formando un tetrámero globular con un peso molecular de aproximadamente 64.500, una estructura que para la Hb A se abrevia como $\alpha_2\beta_2$. Los dos tipos de cadenas son casi iguales en longitud: la α-globina tiene 141 aminoáci-

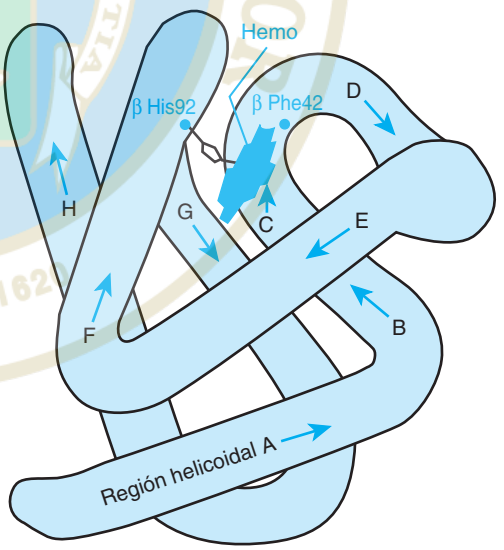


Figura 11-2 ■ Estructura de una subunidad de la hemoglobina. La molécula tiene ocho regiones helicoidales que se designan de la A a la H. Se muestran los dos aminoácidos más conservados: His 92, la histidina a la que se enlaza de forma covalente el hierro del hemo, y Phe 42, la fenilalanina que mantiene el anillo de porfirina del hemo dentro de su receptáculo en la proteína plegada. Véanse en el texto la Hb Hammersmith y la Hb Hyde Park, que presentan sustituciones en Phe42 y His92, respectivamente.

dos y la cadena β 146. Las cadenas se parecen mucho, tanto en la secuencia de aminoácidos (estructura primaria) como en su configuración tridimensional (estructura terciaria; v. figura 11-2).

Las características principales de la estructura de la globina se han conservado muy bien durante la evolución, y son esenciales para entender las hemoglobinopatías. Sobre todo se ha preservado la *estructura terciaria* del polipéptido de la globina, de manera que la práctica totalidad de las globinas examinadas tienen siete u ocho regiones helicoidales (dependiendo de la cadena). Por el contrario, sólo se han conservado dos residuos aminoácidos en todas las globinas existentes en la naturaleza, y –como cabría esperar– las mutaciones que afectan a cualquiera de los dos residuos se asocian a enfermedad (v. fig. 11-2).

El estudio de la estructura de la hemoglobina permite predecir qué tipo de mutación será probablemente patológica. Así, una mutación que altere la conformación de la globina, que sustituya aminoácidos muy conservados o modifique el caparazón hidrofóbico –que impide que el agua entre en el interior de la molécula– reemplazando uno de los residuos no polares, es probable que cause una hemoglobinopatía. Como todas las proteínas, la globina tiene «áreas sensibles», en que no pueden producirse mutaciones sin afectar a su función, y «áreas no sensibles», en que la variación se tolera con más facilidad.

Genes de la hemoglobina humana. Además de la Hb A existen otros cinco tipos de hemoglobinas humanas normales, cada una con una estructura tetramérica similar a la de la Hb A y consistente en dos cadenas α, o parecidas a α, y dos cadenas no α (fig. 11-3A). Los genes de las cadenas α y parecidas a α están cercanos en una ordenación en tándem en el cromosoma 16, y los de las cadenas β y parecidas a β están en el cromosoma 11. Existen dos genes idénticos de la α-globina, denominados α1 y α2, en cada copia del cromosoma 16. En el complejo del gen de la β-globina existe una gran homología entre los diferentes genes. Por ejemplo, los genes de las globinas β y δ se diferencian sólo en 10 de sus 146 aminoácidos. Indudablemente, todos los genes de las globinas proceden de un gen ancestral común.

Expresión de los genes de la globina y cambio de la globina durante el desarrollo embrionario

El cambio en la expresión de los diferentes genes de la globina durante el desarrollo, denominado en ocasiones **cambio de la globina** (fig. 11-3B), es un clásico ejemplo de regulación de la expresión génica durante el desarrollo embrionario (v. cap. 14). Los genes de los conjuntos α y β están dispuestos en la misma orientación transcripcional y es interesante destacar el hecho de que están dispuestos en el mismo orden secuencial en el que se expresan de manera cronológica durante el desarrollo. Existe una producción equimolar de cadenas de globina del grupo α y del grupo β.

Los cambios temporales de la síntesis de la globina se acompañan de cambios en la zona principal de la eritropoyesis (v. fig. 11-3B). La síntesis embrionaria de la globina tiene lugar en la vesícula vitelina entre la tercera y la octava semanas de gestación, pero alrededor de la quinta semana, el sitio principal de eritropoyesis empieza a desplazarse de la vesícula vitelina al hígado fetal. La Hb F ($\alpha_2\gamma_2$) es la hemoglobina predominante durante toda la vida fetal y constituye aproximadamente el 70% de toda la hemoglobina presente en el momento del nacimiento; sin embargo, en la vida adulta la Hb F representa menos del 1% del total de hemoglobina.

Aunque pueden detectarse cadenas β al principio de la gestación, su síntesis sólo adquiere importancia en la proximidad del nacimiento. A los 3 meses de edad casi toda la hemoglobina presente es del tipo adulto, es decir, Hb A. La síntesis de cadenas δ continúa tras el nacimiento, pero la Hb A_2 ($\alpha_2\delta_2$) nunca supera el 2% de la hemoglobina del adulto. Por desgracia, las cantidades pequeñas de δ-globina (y, por tanto, de Hb A_2) y de γ-globina (y, por tanto, de Hb F) que existen normalmente en la sangre del adulto son insuficientes para compensar la disminución en las cantidades de β-globina (y, por tanto, de Hb A) que se detectan en enfermedades como la β-talasemia (se expone más adelante). En consecuencia, el conocimiento de los mecanismos que regulan la producción de las cadenas de globina tiene una posible importancia terapéutica ((v. cap. 13). Se han identificado muchos de los factores de transcripción que controlan la expresión de los genes de la globina, y también se han introducido tratamientos prometedores dirigidos hacia el incremento en la síntesis de las globinas δ y γ (v. cap. 13).

Regulación durante el desarrollo de la expresión del gen de la β-globina: la región de control del locus

Al igual que ocurre en muchas otras áreas de la genética médica, el conocimiento de los mecanismos que controlan la expresión de los genes de la globina ha ofrecido información sobre los procesos biológicos normales y patológicos. Se ha demostrado que la expresión del gen de la β-globina sólo está controlada parcialmente por el promotor y por dos potenciadores en el RNA inmediatamente adyacente (v. cap. 3). Un requerimiento clave para los elementos reguladores adicionales fue sugerido inicialmente por la identificación de un grupo específico de pacientes que no mostraban la expresión genética de *ninguno* de los genes del grupo de la β-globina, a pesar de que los genes en sí mismos (incluyendo sus elementos reguladores individuales) estaban intactos. Se observó que estos interesantes pacientes presentaban deleciones de gran tamaño antes del complejo de la β-globina, que estas deleciones eliminaban un dominio de aproximadamente 20 kb denominado **región de control de locus (LCR, del inglés *locus control region*)**, que comienza aproximadamente 6 kb en dirección 5' del gen de la globina ε (fig. 11-4). La enfermedad resultante, la talasemia εγδß, se describe más adelante. La existencia de estos pacientes demuestra que el LCR es necesario para la expresión de todos los genes en el grupo de la β-globina en el cromosoma 11 (v. fig. 11-4).

El LCR se define por la presencia de cinco sitios hipersensitivos DNasa 1 (v. fig. 11-4) necesarios para el mantenimiento de una configuración abierta de la cromatina en el locus, una configuración que ofrece a los factores de transcripción acceso a los elementos reguladores que intermedian la expresión de cada gen en el complejo de la β-globina (v. cap. 3). El LCR, junto con las proteínas de unión a RNA asociadas, nuestra interacción con los genes del locus formando un compartimiento nuclear denominado **centro activo de la cromatina**, que es el compartimiento en el que tiene lugar

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

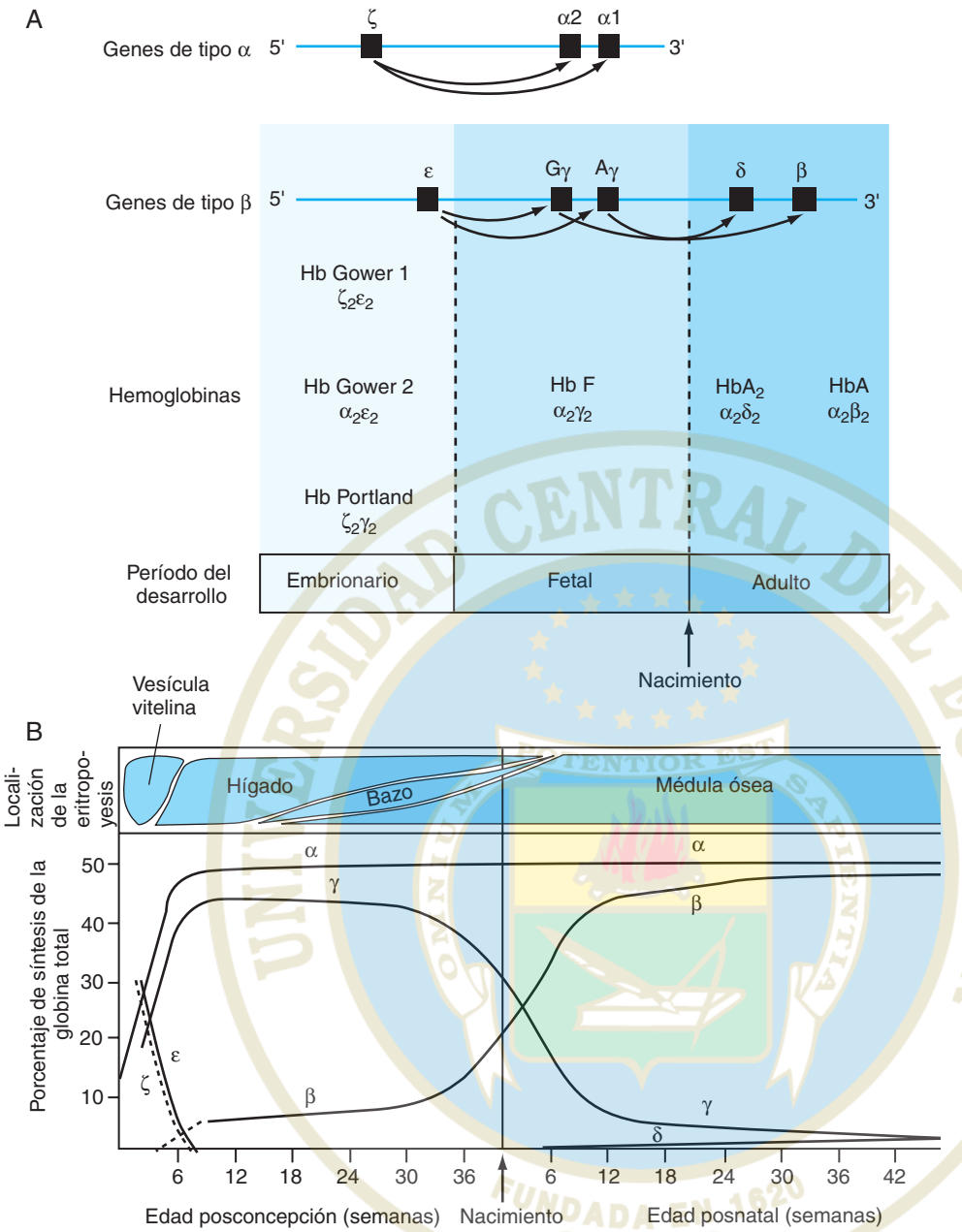


Figura 11-3 ■ **A:** Organización de los genes de la globina humana y de las hemoglobinas producidas en cada etapa del desarrollo humano. Las flechas curvadas indican los cambios en la expresión génica durante el desarrollo, **B:** Desarrollo de la eritropoyesis en el feto y los lactantes humanos. Se muestran los tipos celulares responsables de la síntesis de hemoglobina, los órganos implicados y los tipos de cadena de globina sintetizados en las etapas sucesivas. (**A**, Redibujado de Stamatoyannopoulos G, Nienhuis AW: Hemoglobin switching. En: Stamatoyannopoulos G, Nienhuis AW, Leder P, Majerus PW [eds.]: The Molecular Basis of Blood Diseases. Filadelfia, WB Saunders, 1987. **B:** Vuelta a dibujar de Wood WG: Haemoglobin synthesis during fetal development. Br Med Bull 32: 282-287, 1976.)

la expresión del gen de la β-globina. El cambio secuencial de la expresión genética que se produce entre los cinco miembros del complejo del gen de la β-globina durante el desarrollo se debe a la asociación secuencial del centro activo de la cromatina con los diferentes genes del grupo, a medida que el centro se desplaza desde el gen más cercano al extremo 5' del complejo (el gen de la globina ε expresado en el embrión) hasta los genes de las globina δ y β en los adultos.

La significación clínica del LCR es triple. En primer lugar, tal como ya se ha mencionado, los pacientes que presentan deleciones en el LCR no expresan los genes del grupo de la β-globina. En segundo lugar, posiblemente los componentes del LCR van a ser esenciales para la terapia génica (v. cap. 13) de los trastornos del grupo de la β-globina. En tercer lugar, el conocimiento de los mecanismos moleculares subyacentes al cambio de la globina pueden hacer factible, por ejemplo, la estimulación de la expresión del gen de la γ-globina en los pacientes con β-talasemia (que presentan mutaciones en el gen de la β-globina) debido a que la Hb F ($\alpha_2\gamma_2$) es un transportador eficaz de oxígeno en los adultos que carecen de Hb A ($\alpha_2\beta_2$) (v. cap. 13).

Dosis génica, ontogenia y enfermedad clínica

Las diferencias en la dosis génica (cuatro genes de α-globina y dos de β-globina por genoma diploide) y en la ontogenia de las globinas α y β son importantes para entender la patogenia de muchas hemoglobinopatías. Es más probable que las mu-

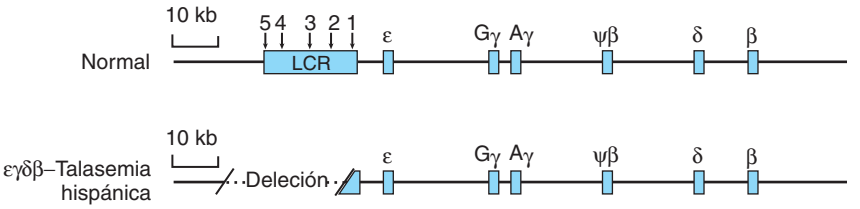


Figura 11-4 ■ Región de control de locus (LCR) de la β-globina. Cada una de las cuatro regiones de la cromatina expuesta *(flechas)* contiene varios sitios de enlace de consenso para factores eritroideos específicos y para factores de transcripción ubicuos. No se conoce el mecanismo exacto por el que el LCR regula la expresión del gen. También se muestra una deleción del LCR que produce la εγδβ talasemia, expuesta en el texto. (Redibujada de Kazazian HH Jr, Antonarakis S. Molecular genetics of the globin genes. En: Singer M, Berg P (eds.) Exploring genetic mechanisms. Sausalito, California, University Science Books, 1997.)

taciones en el gen de la β-globina causen enfermedades debido a que una sola mutación afecta al 50% de las cadenas β, mientras que una mutación de la cadena α afecta sólo al 25% de las cadenas α. Por otra parte, las mutaciones de la β-globina no tienen consecuencias prenatales porque la γ-globina es la más importante del grupo de las β-globinas antes del nacimiento, y la Hb F constituye tres cuartas partes de la hemoglobina total a término. Dado que las cadenas α son los únicos componentes del grupo de las α entre todas las hemoglobinas existentes 6 semanas después de la concepción (v. fig. 11-3B), las mutaciones de la α-globina causan enfermedades graves, tanto en la vida fetal como en la posnatal.

HEMOGLOBINOPATÍAS

Los trastornos hereditarios de la hemoglobina pueden clasificarse en tres grandes grupos, dependiendo de si la mutación altera la proteína de la globina, su síntesis o el cambio de globinas durante el desarrollo embrionario:

1. **Variantes estructurales** que alteran el polipéptido de la globina sin influir en su grado de síntesis.
2. **Talasemias,** en las que se produce una reducción de la síntesis (o, raramente, una inestabilidad extrema) de una o más de las cadenas de globina, que origina un desequilibrio en las cantidades relativas de las cadenas α y β.
3. **Persistencia hereditaria de la hemoglobina fetal,** un grupo de cuadros clínicos benignos e interesantes porque alteran el cambio perinatal de síntesis de globinas γ a β.

Variantes estructurales de la hemoglobina

La mayoría de las variantes de la hemoglobina se producen como resultado de mutaciones puntuales en uno de los genes estructurales de la globina, aunque otras se originan por otros mecanismos moleculares más complejos. Se han descrito más de 400 hemoglobinas anormales, y alrededor de la mitad de las mismas tienen importancia clínica. Las variantes estructurales de la hemoglobina pueden clasificarse en tres clases dependiendo del fenotipo clínico (tabla 11-2).

1. Variantes que causan **anemia hemolítica.** La gran mayoría de hemoglobinas mutantes que causan anemia hemolítica hacen inestable el tetrámero de la hemoglobina. No obstante, dos de las variantes más conocidas asociadas con hemólisis, la globina falciforme y la Hb C, no son inestables, sino que confieren a las globinas una estructura rígida.
2. Mutantes con **alteración del transporte de oxígeno,** debido a una mayor o menor afinidad por el oxígeno, o a la formación de metahemoglobina, un tipo de globina que no puede presentar una oxigenación reversible.
3. Variantes debidas a mutaciones en la región codificante que causan **talasemia** porque reducen la cantidad del polipéptido de la globina. La mayor parte de estas mutaciones reduce la tasa de síntesis del mRNA o la proteína. Algunas variantes raras causan una gran inestabilidad del monómero de hemoglobina, mucho mayor que la debida a las variantes que causan anemia hemolítica.

Las mutantes estructurales que se describen en este capítulo se han seleccionado porque son frecuentes o representativas de uno de los tres grupos descritos, o porque ilustran las graves y variadas consecuencias bioquímicas y clínicas de las mutaciones.

Anemias hemolíticas

Hemoglobinas con nuevas propiedades físicas: la anemia falciforme. La hemoglobina falciforme (Hb S) fue la primera hemoglobina anómala que se describió y tiene una gran importancia clínica. Se origina por una sustitución de un solo nucleótido que cambia el codón del sexto aminoácido de la β-globina de ácido glutámico a valina (GAG → GTG: Glu6Val; v. tabla 11-2). La homocigosidad para esta mutación es la causa de la **anemia falciforme** (Caso 37), un grave trastorno frecuente en algunas partes del mundo. Esta enfermedad presenta una distribución geográfica característica. Es más frecuente en África ecuatorial y menos en el área mediterránea, India y los países a los que han migrado personas de esas zonas. Alrededor de 1 de cada 600 afroamericanos nace con esta enfermedad que puede ser mortal en la primera infancia, aunque cada vez es más frecuente la supervivencia prolongada.

Características clínicas. La anemia falciforme es una grave enfermedad hemolítica autosómica recesiva que se caracteriza porque los glóbulos rojos presentan una deformidad intensa en su forma (falciforme, es decir,con forma de hoz) en condiciones de presión de oxígeno baja (fig. 11-5). Los heterocigotos, de los que se dice que tienen el **rasgo falciforme**, son

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 11-2

Causas principales de las variantes estructurales de la hemoglobina

Clase de la variante*	Base molecular de la mutación	Modificación en el polipéptido	Efecto fisiopatológico de la mutación	Transmisión hereditaria
Variantes que causan anemia hemolítica				
HEMOGLOBINAS CON PROPIEDADES FÍSICAS NUEVAS				
Hb S	Sustitución de un único nucleótido	Cadena β: Glu6Val	La Hb S desoxigenada se polimeriza → células falciformes → oclusión vascular y hemólisis	AR
Hb C	Sustitución de un único nucleótido	Cadena β: Glu6Lys	La Hb C oxigenada tiende a cristalizarse → células menos deformables → hemólisis leve La enfermedad en los heterocigotos Hb S/Hb C es es como una enfermedad falciforme de grado leve	AR
HEMOGLOBINAS INESTABLES				
Hb Hammersmith	Sustitución de un único nucleótido	Cadena β: Phe42Ser	Una Hb inestable → precipitación de la Hb → hemólisis; además, baja afinidad por el oxígeno	AD
Hemoglobinas con alteración del transporte de oxígeno				
Hb Hyde Park (una Hb M)	Sustitución de un único nucleótido	Cadena β: His92Tyr	La sustitución hace que el hierro del hemo oxidado sea resistente a la metahemoglobina reductasa → Hb M, que no puede transportar oxígeno → (asintomática)	AD
Hb Kempsey	Sustitución de un único nucleótido	Cadena β: Asp99Asn	La sustitución mantiene la Hb en su estructura de alta afinidad por el oxígeno → disminución del aporte de oxígeno a los tejidos → policitemia	AD
Variantes con fenotipos de talasemia**				
Hb E	Sustitución de un único nucleótido	Cadena β: Glu26Lys	La mutación → una Hb anómala y una disminución de la síntesis (corte y empalme (*splicing*) anómalo del RNA) → talasemia leve (v. fig. 11-12)	AR

*Las variantes de la hemoglobina se denominan a menudo con el nombre de la ciudad en la que reside el primer paciente en el que se describe.
**Las variantes estructurales de la cadena β adicionales que causan β-talasemia se describen en la tabla 11-4.
AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva.
Hb M, metahemoglobina; véase el texto.

clínicamente normales, pero sus eritrocitos adquieren forma de hoz cuando se someten a una presión de oxígeno muy baja *in vitro*. No obstante, *in vivo* son muy raras las ocasiones en las que se dan estas condiciones, aunque parece que los heterocigotos presentan un riesgo incrementado de infarto esplénico, en especial cuando vuelan en altitudes elevadas en aviones con una presión baja en la cabina. Cerca del 8% de los afroamericanos son heterocigotos, pero en áreas donde la frecuencia es alta (p. ej., en la zona occidental de África central), hasta el 25% de los recién nacidos son heterocigotos.

Patología molecular de la Hb S. Hace aproximadamente 50 años, Ingram descubrió que la anomalía de la hemoglobina falciforme era una sustitución de uno de los 146 aminoácidos en la cadena β de la molécula de hemoglobina. Todas las manifestaciones clínicas de la hemoglobina falciforme son consecuencia de este simple cambio en el gen de la β-globina. Ésta fue la primera demostración *en cualquier organismo* de que una mutación en un gen estructural podía causar la sustitución de un aminoácido en la proteína correspondiente. Debido a que la anomalía de la Hb S se localiza en la cadena β, la fórmula de la hemoglobina falciforme puede escribirse como $\alpha_2\beta_2^S$ o, de forma más precisa, $\alpha_2^A\beta_2^S$. Un heterocigoto tiene una mezcla de los dos tipos de hemoglobina, A y S, lo que se puede resumir como $\alpha_2^A\beta_2^A$, $\alpha_2^A\beta_2^S$ y un tetrámero de hemoglobina híbrida denominado $\alpha_2^A\beta^A\beta^S$.

Adquisición de la forma de hoz y sus consecuencias. La patología molecular y celular de la anemia falciforme se resume en la figura 11-6. Las moléculas de hemoglobina que contienen las subunidades de β-globina mutantes son normales en cuanto a su habilidad para realizar su principal función de enlazar oxígeno (a no ser que no se polimericen, tal como se describe más adelante), pero en la sangre desoxigenada tienen sólo una quinta parte de solubilidad que la hemoglobina normal. La relativa insolubilidad de la desoxi-

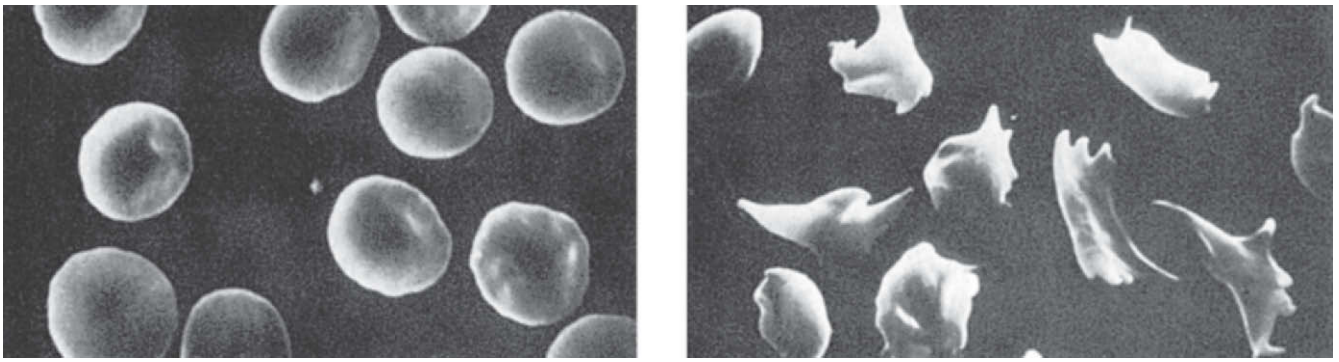


Figura 11-5 ■ Imágenes de microscopia electrónica de barrido correspondientes a los eritrocitos de un paciente con enfermedad falciforme. Los eritrocitos oxigenados son redondeados y presentan un aspecto lleno *(izquierda)*. La forma falciforme clásica aparece únicamente cuando los eritrocitos están en un estado de desoxigenación *(derecha)*. (Tomada de Kaul DK, Fabry ME, Windisch P et al: Erythrocytes in sickle cell anemia are heterogeneous in their rheological and hemodynamic characteristics. J Clin Invest 72:22, 1983.)

hemoglobina S es la base física del fenómeno falciforme. En condiciones de baja presión de oxígeno, las moléculas de hemoglobina falciforme se agregan en polímeros con aspecto de bastones o fibras que distorsionan la forma del eritrocito, dándole un aspecto de hoz. Estos eritrocitos malformados son menos deformables que los normales y, al contrario que éstos, no pueden disponerse en fila india para pasar a través de los capilares y bloquean el flujo sanguíneo, causando isquemia local.

Múltiples orígenes de la mutación Hb S. El gen de la β-globina está contenido en un fragmento de restricción de 7,6 kb de DNA en la mayoría de individuos de origen africano (fig. 11-7). Por el contrario, el alelo de la globina falciforme se encuentra con frecuencia en un fragmento de 13 kb en ciertas partes de África, como Ghana (v. fig. 11-7), y en casi el 70% de los afroamericanos. La frecuente asociación de la hemoglobina falciforme con el fragmento de 13 kb es un ejemplo extraordinario de desequilibrio de relación genética, tal como se expone en el capítulo 10. En otras partes de África (p. ej., en Kenia), la mutación falciforme se suele asociar al fragmento de 7,6 kb (v. fig. 11-7). Estos hallazgos implican que la mutación falciforme surgió en África occidental en un cromosoma que contenía el gen de la β-globina en el fragmento de 13 kb, y que esto ocurrió al menos otra vez de forma independiente en otro lugar. La protección contra la malaria que confiere el gen falciforme en los heterocigotos explica la elevada frecuencia que ha alcanzado ese gen en áreas del mundo donde existe esta enfermedad (v. cap. 9).

Hemoglobinas con nuevas propiedades físicas: la hemoglobina C. La Hb C fue la segunda variante de la hemoglobina que se identificó y, de la misma manera que la Hb S, también se debe a una sustitución en la sexta posición de la cadena β, donde un ácido glutámico es sustituido por una lisina (Glu6Lys; v. tabla 11-2). La Hb C es menos soluble que la Hb A y, por tanto, tiende a cristalizar en los eritrocitos, reduciendo su deformabilidad en los capilares y causando así un leve trastorno hemolítico.

El alelo β^C es frecuente en África occidental y en los descendientes de personas de esa región (alrededor del 1% de los afroamericanos son portadores). Por tanto, no es infrecuente encontrar individuos con Hb C que tienen un alelo β^S o un alelo de talasemia en el otro locus de la globina β. Las personas que son **heterocigotos compuestos** para las mutaciones β^C y β^S (anemia Hb SC) sufren un trastorno hemolítico más leve que la anemia falciforme y pueden no presentar problemas clínicos hasta que de repente desarro-

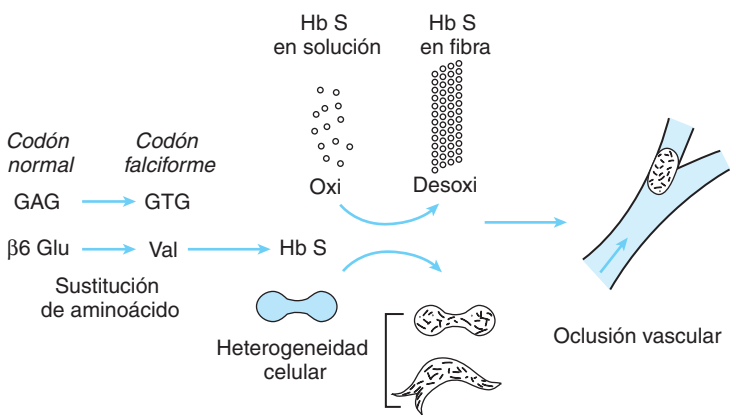


Figura 11-6 ■ Esquema de la patogenia de la anemia falciforme. (Redibujada de Ingram V. Sickle cell disease: molecular and cellular pathogenesis. En: Bunn HF, Forget BG [eds.]. Hemoglobin: molecular, genetic and clinical aspects. Filadelfia, WB Saunders, 1986.)

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

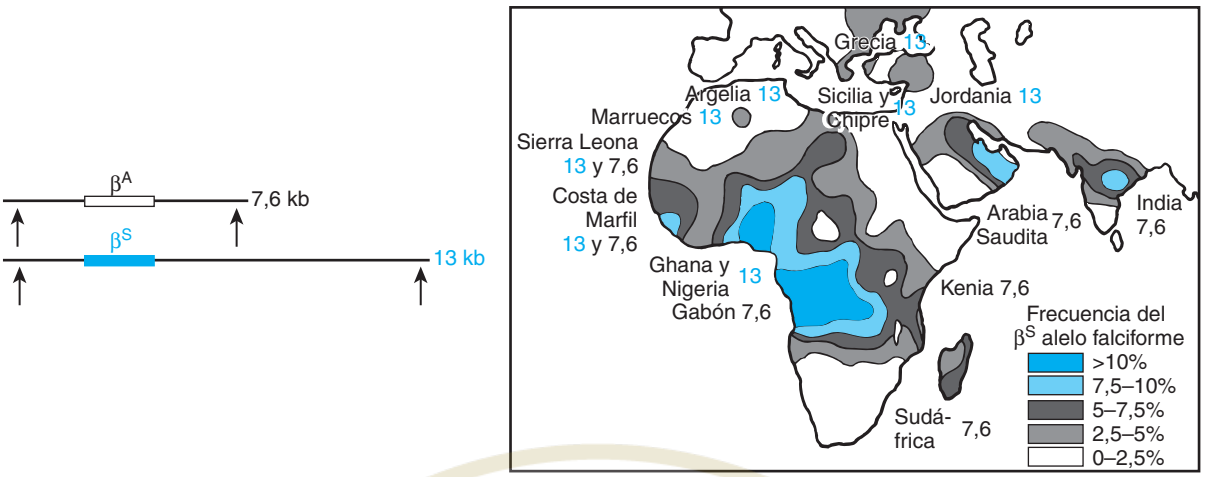


Figura 11-7 ■ Polimorfismo de longitud del fragmento de restricción *Hpa*I adyacente al gen β^s y distribución geográfica del gen de la anemia falciforme en relación con los fragmentos *Hpa*I de 7,6 y 13 kb de longitud. La mutación que se asocia con el fragmento de 13 kb se originó en África occidental y se extendió desde allí. La mutación asociada al fragmento de 7,6 kb surgió de manera independiente, y es muy probable que tenga múltiples orígenes. (Tomada de Kan YW. Hemoglobin abnormalities: molecular and evolutionary studies. Harvey Lect 76:75-93, 1980-1981.)

llan una complicación grave a consecuencia de una oclusión vascular, especialmente en la retina.

Hemoglobinas inestables. Las hemoglobinas inestables son debidas en general a mutaciones puntuales que causan desnaturalización del *tetrámero* de la hemoglobina. Los tetrámeros de globina desnaturalizados son insolubles y precipitan formando inclusiones (cuerpos de Heinz) que dañan la membrana del eritrocito y causan hemólisis de los eritrocitos maduros existentes en el árbol vascular. La inestabilidad de los *tetrámeros* de la hemoglobina, que tienden a desnaturalizarse y a formar las perjudiciales inclusiones de los cuerpos de Heinz, es mucho menos pronunciada que en las raras variantes que desestabilizan el *monómero* de la globina de manera tan intensa que no se forman los tetrámeros en el interior de los precursores eritrocitarios de la médula ósea, causando desequilibrio de la cadena y talasemia (v. el texto a continuación).

La sustitución del aminoácido en la hemoglobina inestable **Hammersmith** (cadena β: Phe42Ser; v. tabla 11-2) es particularmente notoria porque el residuo de fenilalanina sustituido (v. fig. 11-2) es uno de los dos aminoácidos que están conservados en todas las globinas. Por tanto, no es sorprendente que las sustituciones en esa posición produzcan una enfermedad grave. El papel de la voluminosa fenilalanina es el de fijar el hemo en su receptáculo de la β-globina. Su sustitución por serina, un residuo más pequeño que deja un espacio, permite que el grupo hemo salga de su receptáculo. Además de su inestabilidad, la hemoglobina Hammersmith posee una afinidad baja por el oxígeno, lo que causa cianosis.

Variantes con transporte de oxígeno alterado

Las mutaciones que alteran la habilidad de la hemoglobina para transportar oxígeno, aunque raras, son interesantes porque ilustran cómo la mutación puede afectar a una serie de funciones de una proteína (en este caso, el enlace con el oxígeno y su liberación) que son efectuadas por un dominio de la proteína, dejando relativamente intacto el resto de las propiedades de la molécula; por ejemplo, las mutaciones que afectan al transporte del oxígeno general no causan ningún efecto (o causan sólo un efecto muy escaso) sobre la estabilidad de la hemoglobina.

Metahemoglobinas. La oxihemoglobina es la forma de hemoglobina capaz de efectuar una oxigenación reversible; su hierro del grupo hemo está en estado reducido (ferroso). El hierro hemo tiende a oxidarse de forma espontánea hacia la forma férrica, y la molécula resultante –la metahemoglobina– es incapaz de efectuar la oxigenación reversible. Si se acumulan cantidades importantes de metahemoglobina en la sangre, se produce cianosis. La función de la enzima metahemoglobina reductasa es el mantenimiento del hierro hemo en el estado reducido. En varias globinas mutantes (α y β), algunas sustituciones en la región del receptáculo del hemo afectan al enlace hemo-globina, de manera que hacen al hemo resistente a la reductasa. Los heterocigotos para estas hemoglobinas mutantes, aunque son cianóticos, no tienen más síntomas. El estado homocigoto es presumiblemente letal. Un ejemplo de melahemoglobina de cadena β es la hemoglobina **Hyde Park**, en la que la histidina conservada (His92 en la fig. 11-2), a la que se enlaza el hemo de forma covalente, es sustituida por tirosina (His92Tyr).

Hemoglobinas con afinidad alterada por el oxígeno. Las mutaciones que alteran la afinidad por el oxígeno son importantes porque demuestran la trascendencia de la interacción de las subunidades para el normal funcionamiento de una proteína multimérica como la hemoglobina. En el tetrámero de la Hb A, la interfase α : β se ha conservado muy bien a lo largo de la evolución porque en ella se producen importantes movimientos entre las cadenas cuando la hemoglobina cambia del estado oxigenado de la molécula (relajado) al desoxigenado (tenso). Podemos predecir que las sustituciones en residuos de esa interfase, como el mutante de la β-globina **Hb Kempsey** (v. tabla 11-2), tendrán graves efectos patológicos,

ya que impiden el movimiento entre las cadenas relacionado con el oxígeno. En la Hb Kempsey (cadena β, Asp99Asn), la mutación «bloquea» la hemoglobina en la estructura relajada, que presenta una elevada afinidad por el oxígeno, y causa policitemia.

Talasemia: un desequilibrio en la síntesis de cadenas de globina

Las talasemias, que en conjunto son los trastornos monogénicos humanos más comunes, constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades de la síntesis de hemoglobina en las que las mutaciones reducen la síntesis o la estabilidad de las cadenas de globinas α o β y originan α o β-talasemias, respectivamente. El desequilibrio resultante en la razón de cadenas α : β es lo que ocasiona el proceso fisiopatológico. La cadena que se produce con una tasa normal aparece en un exceso relativo y, en ausencia de una cadena complementaria con la que formar un tetrámero, la cadena normal en exceso finalmente precipita en la célula, dañando la membrana y causando una destrucción prematura del eritrocito. El defecto de la síntesis de hemoglobina produce, además, una anemia hipocrómica microcítica.

El término «talasemia» se deriva de la palabra griega *thalassa,* que significa mar, y proviene del hecho de que la enfermedad se descubrió por primera vez en personas de origen mediterráneo. No obstante, tanto la α-talasemia como la β muestran una frecuencia elevada en muchas poblaciones, aunque la α-talasemia es más prevalente y está más ampliamente distribuida. La elevada frecuencia de la talasemia se debe a la ventaja protectora contra la malaria que confiere a los portadores, análoga a la ventaja heterocigota (v. cap. 9) de los portadores de hemoglobina falciforme. Existe una distribución característica de las talasemias en una franja alrededor del viejo mundo: en el mediterráneo, el Oriente Medio y partes de África, India y Asia. En la mayor parte de los países, los portadores de talasemia son lo suficientemente numerosos como para suponer un importante problema de diagnóstico diferencial con la anemia ferropénica y como para ser una fuente relativamente corriente de realización de pruebas para la detección de homocigotos en el diagnóstico prenatal.

Una consideración clínica importante es el hecho de que no es frecuente que coexistan en un mismo individuo alelos de ambos tipos de talasemia o de anomalías estructurales de la hemoglobina. Así, pueden producirse interacciones clínicamente importantes entre alelos diferentes del mismo gen de globina o entre alelos mutantes de diferentes genes de globina.

Las α-talasemias

Los trastornos genéticos de la producción de α-globina afectan a la formación de hemoglobinas, fetales y del adulto (v. fig. 11-3) y, por tanto, causan enfermedades intrauterinas y posnatales. En ausencia de cadenas de α-globina con las que asociarse, las cadenas del conjunto de β-globinas están libres para formar una hemoglobina homotetramérica. La hemoglobina con una composición γ_4 se denomina Hb de Bart, y el tetrámero β_4 se denomina Hb H. Ninguna de estas hemoglobinas es capaz de llevar oxígeno a los tejidos en condiciones normales, por lo que son portadoras de oxígeno completamente ineficaces. Por tanto, los niños con α-talasemia grave y concentraciones elevadas de Hb de Bart sufren una hipoxia intrauterina grave y nacen con una acumulación masiva y generalizada de líquidos, un trastorno denominado hidropesía fetal. En las α-talasemias más leves se produce anemia debida a la precipitación gradual de la Hb H en el eritrocito, lo que origina la formación de inclusiones en el eritrocito maduro. La eliminación de estas inclusiones en el bazo lesiona las células y causa su destrucción prematura.

Deleciones de los genes de la α-globina. Las formas más comunes de α-talasemia son el resultado de deleciones. La razón de la frecuencia de este tipo de anomalías en mutantes de la cadena α y no en los de cadena β se hace evidente al comparar estos genes y sus contextos cromosómicos locales (v. fig. 11-3), no sólo porque existen dos genes α idénticos en cada cromosoma 16, sino porque las secuencias de los intrones alrededor de los dos genes α también son muy similares.

La constitución de las regiones de homología en tándem en y alrededor de los genes α facilita el emparejamiento erróneo y la subsiguiente recombinación entre el dominio del gen α en un cromosoma y la correspondiente región del gen α2 en el otro (fig. 11-8). Hay pruebas de que esta explicación de las deleciones es la correcta porque se han publicado algunos casos infrecuentes de individuos normales con un conjunto triplicado de genes α. Las deleciones u otras alteraciones de uno, dos, tres o los cuatro genes α causan las correspondientes alteraciones hematológicas graves (tabla 11-3).

Aunque las α-talasemias están distribuidas por todo el mundo, la α-talasemia del tipo deleción homocigota que produce hidropesía fetal se observa casi exclusivamente en el sudeste asiático. La elevada frecuencia génica en esta población (hasta el 15% en algunas regiones) puede explicarse por la naturaleza de la deleción. La pérdida de dos genes α, denominada rasgo de α-talasemia (dos genes α normales y dos mutantes), puede ser el resultado de dos genotipos (–α/–α

Tabla 11-3

Estados clínicos asociados a los genotipos de α-talasemia

Estado clínico	Número de genes funcionales	Genotipo respecto al gen de la α-globina	Producción de la cadena α (%)
Normal	4	αα/αα	100
Portador asintomático	3	αα/α–	75
Rasgo de α-talasemia (anemia leve, microcitosis)	2	α–/α– or αα/– –	50
Enfermedad Hb H (β_4) (anemia hemolítica moderadamente grave)	1	α–/– –	25
Hidropesía fetal u homocigoto para α-talasemia (Hb Bart: γ_4)	0	– –/– –	0

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

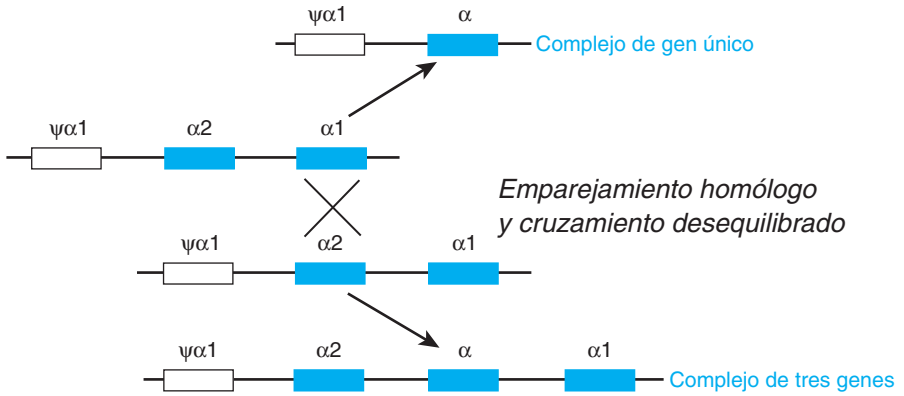


Figura 11-8 ■ El mecanismo probable de la forma más común de α-talasemia, que se debe a deleciones de uno de los dos genes de la α-globina en un cromosoma. El emparejamiento erróneo, la mala alineación y la recombinación entre el gen α1 en un cromosoma y el gen α2 en el cromosoma homólogo producen la deleción de un gen α. (Redibujada de Orkin SH. Disorders of hemoglobin synthesis: the talasemias. En: Stamatoyannopoulos G, Nienhuis AW, Leder P, Majerus PW [eds.]. The molecular basis of blood diseases. WB Saunders, Filadelfia, 1987, págs.: 106-26.)

o ––/αα). Este último es relativamente frecuente en el sudeste asiático y, por tanto, sus descendientes pueden recibir dos cromosomas ––/––. Sin embargo, en otros grupos el rasgo de α-talasemia es el resultado del genotipo –α/–α, a partir del cual no existen apenas posibilidades de transmitir el fenotipo de la hidropesía fetal.

Además de las mutaciones de la talasemia α que originan las deleciones de los genes α, también producen α-talasemia las mutaciones que delecionan sólo la LCR del complejo de la globina α (v. fig. 11-3A). De hecho, fueron estas mutaciones las primeras que sugirieron la existencia de dicho elemento regulador.

Otras formas de α-talasemia. Las demás formas de α-talasemia son mucho menos frecuentes que los genotipos de deleción que se acaban de describir y, por tanto, su significación global es inferior. Sin embargo, hay otras dos formas de α-talasemia que ilustran varios mecanismos importantes de enfermedad. En uno de los casos, la α-talasemia se debe a una mutación (la deleción ZF) que da lugar a la transcripción de un RNA antisentido que induce el silenciamiento del gen de la α_2-globina. En el segundo caso, el **síndrome ATR-X**, tanto la α-talasemia como el retraso mental sindrómico se deben a mutaciones en el gen *ATRX* ligado al cromosoma X, que codifica una proteína de remodelación de la cromatina necesaria para la expresión normal del complejo de la α-globina.

En dos individuos afectados de una familia con segregación del rasgo de α-talasemia, una deleción específica (denominada deleción α-ZF debido al miembro de la familia en el que fue identificada por primera vez) dio lugar a la eliminación del gen de la α1-globina y a aproximadamente una secuencia de 18 kb en dirección 3' (fig. 11-9). Un aspecto importante es que entre las secuencias delecionadas también estaba el sitio de terminación de transcripción normal del gen *LUC7L*, localizado inmediatamente en dirección 3' del complejo del gen de la globina α, aunque es transcrito por parte de la cadena complementaria a la de los genes de la α-globina. (La proteína LUC7L es un componente ampliamente expresado del pequeño complejo proteico ribonuclear U1, pero no desempeña ninguna función en la α-talasemia en esta familia).

En los individuos portadores de la deleción α-ZF, estaba silenciada la expresión del gen de la α2-globina, a pesar de que tanto este gen como todos sus elementos reguladores *cis* locales y remotos permanecían intactos. El silenciamiento del gen de la α2-globina se debe a la generación de RNA antisentido a partir del gen *LUC7L* con truncamiento, es decir, RNA que no puede finalizar normalmente y que se extiende sobre el punto de fragmentación α-ZF en el islote CpG de la α2-globina. En los portadores de la deleción α-ZF, el RNA antisentido de fusión LUC7L-α2-globina dio lugar a la pérdida de la expresión del gen de la α-globina en el cromosoma delecionado, además de una metilación completa del islote CpG de la α2-globina.

La actividad patológica del RNA antisentido de deleción α-ZF es comparable a la importante actividad de silenciamiento genético de las transcripciones antisentido naturales que participan en el desarrollo normal. Por ejemplo, se ha demostrado que las transcripciones antisentido respecto a los islotes CpG intermedian la metilación y el silenciamiento de diversos genes con impronta materna (v. caps. 6 y 7), mientras que las transcripciones antisentido procedentes de *XIST* (el locus de inactivación del cromosoma X) participan en la inactivación del cromosoma X (v. cap. 6). Indudablemente, se identificarán otros ejemplos de RNA antisentido patológico debidos a mutaciones, a medida que se sigan estudiando las bases moleculares de la enfermedad.

Mutaciones en la proteína de remodelación de la cromatina ATRX. En todas las clases de talasemia α descritas, las mutaciones en los genes de la α-globina o en sus secuencias *cis* explican la reducción en la síntesis de la α-globina. Por el contrario, hay un tipo de α-talasemia (el síndrome ATR-X) que se debe a mutaciones en el gen *ATRX*, lo que da lugar a una reducción de la actividad con expresión de una proteína de remodelación de la cromatina (la proteína ATRX) que actúa en dirección *trans* activando la expresión de los genes de la α-globina.

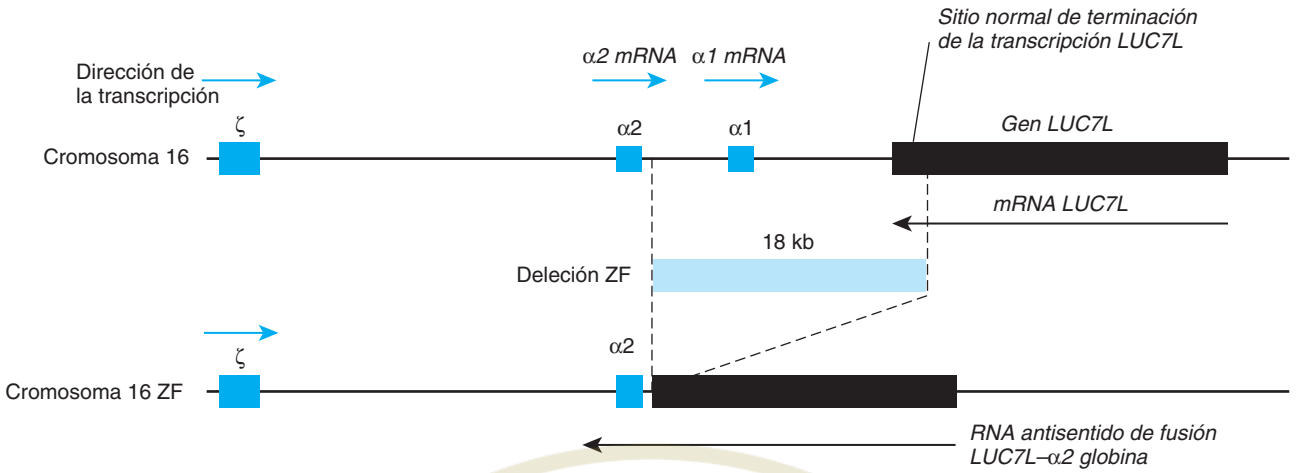


Figura 11-9 ■ La deleción ZF que causa la α-talasemia. La deleción ZF elimina el extremo 3' del gen *LUC7L*, incluyendo su sitio de terminación de la transcripción, dando lugar así a la formación de un RNA híbrido mutante constituido por el mRNA LUC7L y por un RNA α2-globina antisentido. El RNA antisentido contiene las secuencias correspondientes al islote CpG de la α2-globina. La transcripción antisentido se asocia de manera constante a la metilación del islote CpG de la α2-globina y al silenciamiento de la expresión del gen de la α2-globina. (Basada en una figura proporcionada por D. R. Higgs, University of Oxford, Cambridge, Inglaterra.)

Inicialmente, se consideró que el síndrome ATR-X era un trastorno específico debido a la aparición de enfermedad por Hb H (un tetrámero β_4) en tres familias del norte de Europa, teniendo en cuenta que la α-talasemia es infrecuente en las personas de origen europeo. Además, todos los individuos afectados eran hombres que también sufrían cuadros graves de retraso mental ligado al cromosoma X junto a una amplia gama de otros defectos como características faciales típicas, alteraciones esqueléticas y malformaciones urogenitales. Esta diversidad de fenotipos sugiere que la proteína ATRX regula la expresión de otros numerosos genes además de los correspondientes a las α-globinas, aunque en este momento son desconocidos.

A pesar de que se no se conoce con precisión su mecanismo de acción, la proteína ATRX pertenece a una familia de proteínas de remodelación de la cromatina que actúan característicamente en el contexto de complejos proteicos grandes cuya función es la de producir cambios en la topología del DNA. Estas alteraciones topológicas dirigen la formación de estados nucleosómicos remodelados. Las alteraciones en los patrones de la metilación del DNA en los pacientes con el síndrome ATR-X indican que la proteína ATRX parece ser necesaria para establecer o mantener el patrón de la metilación en ciertos dominios del genoma, quizá a través de la modulación del acceso de la metilasa a sus sitios de unión. Este hallazgo es notable debido a que las mutaciones en el gen que codifica otra proteína de remodelación de la cromatina causan el **síndrome de Rett** (Caso 35) al alterar la regulación epigenética de los genes situados en las regiones del DNA metilado, con aparición de cuadros regresión del neurodesarrollo.

Todas las mutaciones identificadas hasta el momento en el gen *ATRX* son mutaciones con pérdida de función parciales. El hecho de que la proteína ATRX sea absolutamente necesaria para la expresión de la α-globina *in vivo* no ha quedado demostrado en el estudio de los pacientes que sufren síndrome ATR-X que muestran disminuciones ligeras en la síntesis de la α-globina y que presentan alteraciones hematológicas de grado leve en comparación con las que se observan en las formas clásicas de la α-talasemia. No obstante, la función clave desempeñada por la proteína ATRX en la expresión de la α-globina ha quedado revelada por el descubrimiento de que los pacientes con un trastorno adquirido (la **mielodisplasia asociada a la α-talasemia**) presentan mutaciones *somáticas* en el gen *ATRX*. En los casos más graves de síndrome de mielodisplasia asociada a α-talasemia, estas mutaciones anulan casi por completo la síntesis de cadenas α, una consecuencia que podría ser letal durante el desarrollo, con aparición de Hb Bart y de hidropesía fetal (v. anteriormente), en el caso de que fuera debida a una mutación hereditaria.

Las β-talasemias

Las β-talasemias comparten muchas características con las α-talasemias. Un descenso de la producción de β-globina causa una anemia hipocrómica microcítica, y el desequilibrio en la síntesis de globina produce una precipitación del exceso de cadenas α que lesiona la membrana eritrocitaria. Sin embargo, al contrario que la globina α, la cadena β sólo es importante en el período posnatal (v. fig. 11-3). Por tanto, la aparición de la β-talasemia no se hace aparente hasta varios meses después del nacimiento, cuando la β-globina sustituye a la γ-globina como principal cadena no α y sólo se reduce la síntesis de la hemoglobina más importante del adulto, la Hb A. El exceso de cadenas α es insoluble, así que precipita en los glóbulos rojos y sus precursores (fig. 11-10) que son destruidos en la médula ósea, lo que causa una eritropoyesis ineficaz. Como el gen δ permanece intacto, la producción de la Hb A_2 continúa y –de hecho– se produce una elevación de los valores de la Hb A_2, que es específico de los heterocigotos de β-talasemia. También se incrementa el valor de la Hb F, no por una reactivación de la expresión del gen de la γ-globina, que cesa al nacer, sino debido a una supervivencia selectiva

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

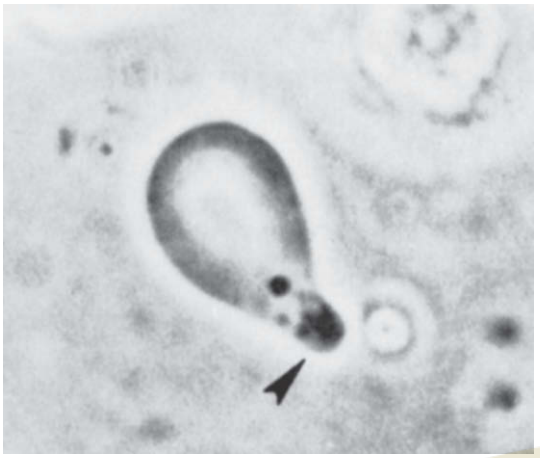


Figura 11-10 ■ Visualización del efecto patológico de la deficiencia de cadenas β en la β-talasemia: precipitación del exceso de cadenas α normales con formación de un cuerpo de Heinz en un eritrocito. Microscopia de fase de una preparación en fresco de una biopsia del bazo de un paciente con β-talasemia homocigota, en la que se muestra un cuerpo de inclusión de cadena α *(flecha)* en un eritrocito con forma de lágrima. Estas inclusiones son eliminadas del eritrocito por células del sistema reticuloendotelial que dañan la membrana celular y causan la destrucción prematura de la célula. (Tomada de Nathan DG. Thalassemia. N Engl J Med 286:586-594, 1972.)

y quizá también una mayor producción de la reducida población de eritrocitos adultos que contienen Hb F.

Al contrario que la α-talasemia, las β-talasemias se originan, en general, por sustituciones de un solo par de bases, más que por deleciones (tabla 11-4). En muchas regiones del mundo en las que es frecuente la β-talasemia existen tantas mutaciones diferentes de β-talasemia que las personas que tienen dos de estos alelos es más probable que sean **compuestos genéticos** que verdaderos homocigotos para un solo alelo. La mayoría de individuos con dos alelos de β-talasemia presentan la denominada **talasemia mayor**, una enfermedad que se caracteriza por anemia grave que requiere asistencia médica toda la vida. Cuando los alelos de la β-talasemia proporcionan tan poca producción de β-globina que no se forma Hb A, la enfermedad se denomina β^0 talasemia. Si se detecta algo de Hb A se dice que el paciente tiene β^+talasemia. Aunque la gravedad de la enfermedad clínica depende del efecto combinado de los dos alelos presentes, hasta hace poco era rara la supervivencia hasta la edad adulta.

Los niños afectados de β-talasemia homocigota presentan anemia cuando desciende la producción posnatal de Hb F, en general antes de los 2 años de edad. Los eritrocitos en sangre periférica son marcadamente hipocrómicos y de tamaño y forma variables. En la actualidad, el tratamiento de las talasemias se basa en la corrección de la anemia, la potenciación de la médula ósea mediante transfusiones de sangre y en el control de la consecuente acumulación de hierro administrando agentes quelantes. El trasplante de médula ósea es efectivo, pero sólo es una opción si se encuentra a una persona compatible para el HLA.

Los portadores de un alelo de β-talasemia presentan un buen estado clínico y se dice que presentan **talasemia menor**. Estos individuos poseen eritrocitos hipocrómicos microcíticos y pueden sufrir una leve anemia que puede confundirse inicialmente con una deficiencia de hierro. El diagnóstico de talasemia menor puede confirmarse con electroforesis de la hemoglobina, que suele revelar un incremento del valor de Hb A_2 ($\alpha_2\delta_2$).

β-talasemia, talasemias complejas y persistencia hereditaria de la hemoglobina fetal. Casi todos los tipos de mutaciones conocidas que reducen la síntesis de mRNA o de proteínas se han identificado como causa de β-talasemia. Por tanto, el repaso que haremos a continuación sobre estos defectos genéticos también es instructivo para entender los mecanismos mutagénicos en general, cuando describamos las bases moleculares de una de las enfermedades genéticas más comunes y graves en todo el mundo. Las mutaciones del complejo de la β-globina conforman dos grandes grupos con diferentes fenotipos clínicos. Un grupo de defectos, que incluye a la mayoría de los pacientes, únicamente altera la producción de β-globina y causa **β-talasemia simple**. El segundo grupo de mutaciones son extensas deleciones que causan **talasemias complejas** en las que se elimina el gen de la β-globina así como otro u otros genes (o la LCR) del conjunto de la β-globina. Algunas deleciones del conjunto de la β-globina no causan talasemia, sino un curioso fenotipo denominado **persistencia hereditaria de hemoglobina fetal** (p. ej., persistencia de la expresión del gen de la γ-globina durante la vida adulta).

La base molecular de la β-talasemia simple. La β-talasemia simple se debe a muchos tipos diferentes de alteraciones moleculares, predominantemente mutaciones puntuales, en el gen de la β-globina (tabla 11-4 y fig. 11-11). La única deleción común de la β-globina en un grupo racial es una deleción parcial de 619 pares de bases del extremo 3' del gen en los pacientes de origen hindú asiático. La mayoría de las mutaciones de la β-talasemia reducen la cantidad de mRNA de la β-globina, y son mutantes del promotor, mutantes del ensamblaje *(splicing)* del RNA (las más comunes) y mutantes de la formación de la caperuza o de la cola del mRNA, así como mutaciones sin sentido o de cambio de marco en la región codificante del gen, que introducen codones de terminación prematura en la región codificante del gen. Unas pocas variantes estructurales de la hemoglobina también alteran el procesamiento del mRNA de la β-globina, como, por ejemplo, la Hb E descrita con anterioridad.

Mutaciones con afectación del ensamblaje (splicing) del RNA. La mayoría de pacientes con β-talasemia con disminución en la cantidad de mRNA de la β-globina presenta anomalías en el ensamblaje del RNA. Se han descrito más de 24 defectos de este tipo y su carga clínica global es considerable. Estas mutaciones son interesantes debido a que sus efectos sobre el ensamblado a menudo son inesperadamente complejos, por lo que el análisis de los mRNA mutantes ha contribuido en gran medida al conocimiento de las secuencias críticas para el procesamiento normal del RNA (introducido en el cap. 3). Los defectos del ensamblaje pueden clasificarse en tres grupos (fig. 11-12) dependiendo de la región del RNA no procesado en el que se localiza la mutación.

Grupo 1. Mutaciones en los lugares de corte y empalme (splice junction)**.** Este grupo incluye mutaciones en los lugares de corte y empalme *(splicing)* 5' donante o 3' aceptor de los intrones, o en las secuencias de consenso que rodean esos lugares. La naturaleza crítica del dinucleótido GT conservado en el lugar donante 5' del intrón y del AG en lugar aceptor 3' del intrón (v. cap. 3) es evidente, ya que las mutaciones en esos dinucleótidos producen una ausencia total de ensamblaje (figura 11-12B). La inactivación del lugar aceptor normal provoca la utilización de otras secuencias parecidas al aceptor en otros lugares del precursor de RNA. Estos lugares alternativos se denominan **lugares de corte y empalme *(splice sites)* crípticos** porque normalmente no son utilizados por el aparato de ensamblaje cuando el lugar correcto está disponible. Pueden encontrarse lugares de corte y empalme crípticos donantes o aceptores tanto en exones como en intrones, y pueden utilizarse solos o pueden competir con otros lugares crípticos o con el lugar de empalme normal.

La importancia de las secuencias de consenso adyacentes a los dinucleótidos donante o aceptor también queda ilustrada por el efecto de las mutaciones. Así, la sustitución del quinto o sexto nucleótido de la secuencia donante del intrón 1 reduce la efectividad del empalme normal; no obstante, debido a que se produce una pequeña cantidad de ensamblaje normal, los fenotipos resultantes son los de la β^+-talasemia.

Grupo 2. Mutaciones en intrones. Se deben a mutaciones en un lugar de empalme críptico dentro de un intrón que pueden aumentar su utilización al hacerlo más parecido o idéntico al lugar de empalme normal. Entonces, el lugar críptico activado compite con el lugar normal con una efectividad variable, reduciendo la cantidad de mRNA normal al disminuir el ensamblaje en el lugar correcto que, por otra parte, permanece intacto (fig. 11-12C. Las mutaciones en lugares de empalme crípticos son a menudo «porosas», es decir, permiten en alguna medida el uso del lugar normal, por lo que el fenotipo que producen es el de la β^+-talasemia.

Grupo 3. Alteraciones en la secuencia codificante que también alteran el proceso de corte y empalme del RNA (splicing). Estas alteraciones se deben a mutaciones en el marco de lectura abierto que pueden alterar o no la secuencia de aminoácidos pero que activan un sitio de empalme críptico en un exón. Por ejemplo, hay una forma leve de β^+-talasemia que se debe a una mutación en el codón 24 (v. tabla 11-4) y que activan un sitio de corte y empalme críptico pero sin modificar el aminoácido codificado (tanto GGT como GGA codifican glicina [v. tabla 3–1]); éste es un ejemplo de una **mutación sinónima** cuyo efecto no es neutro. La variante estructural

Tabla 11-4

Bases moleculares de la β-talasemia simple

Tipo	Ejemplo	Fenotipo	Población afectada
DELECIONES*			
Deleciones del gen de la β-globina	Deleción de 619 pares de bases	β^0	Hindú
SÍNTESIS DEL MRNA ALTERADA			
Alteraciones en el proceso de corte y empalme *(splicing)* del RNA (v. fig. 11-12)	Alteración del sitio aceptor de intrón 1: AG → GG	β^0	Raza negra
Mutantes del promotor	Mutación en la secuencia ATA –31 –30 –29 –28 –31 –30 –29 –28 A T A A → **G** T A A	β^+	Japonesa
Alteración del sitio de caperuza del RNA	Transversión A → C en el sitio caperuza del mRNA	β^+	Asiática
Defectos en la señal de poliadenilación	AATAAA → AA**C**AAA	β^+	Raza negra
MRNA NO FUNCIONALES			
Mutaciones sin sentido	Codón 39 gln → stop **C**AG → **U**AG	β^0	Mediterránea (especialmente, Cerdeña)
Mutaciones con desplazamiento de marco de lectura	Codón 16 (deleción de un par de bases) *normal* trp gly lys val asn 15 16 17 18 19 UGG GGC AAG GUG AAC UGG GCA AGG UGA *mutante* trp ala arg stop	β^0	Hindú
MUTACIONES EN LA REGIÓN CODIFICANTE QUE TAMBIÉN ALTERAN EL *SPLICING**			
Mutaciones sinónimas	Codón 24 gly → gly GGU → GG**A**	β^+	Raza negra

*En la tabla 11-2 se expone otra variante estructural de la hemoglobina que causa β-talasemia.

Tomada en parte de Weatherall DJ, Clegg JB, Higgs DR, Wood WG: The hemoglobinopathies. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds.): The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 7ª ed. Nueva York, McGraw-Hill, 1995, págs. 3417-3484; y de Orkin SH: Disorders of hemoglobin synthesis: the thalassemias. En: Stamatoyannopoulos G, Nienhuis AW, Leder P, Majerus PW (eds.): The Molecular Basis of Blood Diseases. Filadelfia, WB Saunders, 1987, págs. 106-26.

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Hb E (v. más adelante) demuestra que tanto los defectos en el empalme como las modificaciones en la secuencia codificante pueden ser debidos a una mutación única (fig. 11-12D).

mRNA no funcionales. Algunos mRNA no son funcionales y no pueden dirigir la síntesis de un polipéptido completo porque la mutación genera un codón de terminación prematura que termina la traducción antes de tiempo. Dos mutaciones de β-talasemia cerca del aminoácido terminal ilustran este efecto (v. tabla 11-4). En una de ellas (Gln39Stop) se produce un fallo en la traducción por una sustitución de un nucleótido que crea una mutación sin sentido. En la otra, una mutación de marco se debe a la deleción de un solo par de bases al comienzo del marco de lectura abierta, lo que elimina el primer nucleótido del codón 16, que normalmente codifica la glicina; en el nuevo marco de lectura se encuentra rápidamente un codón de terminación corriente abajo, mucho antes de la señal de terminación normal. Como no se produce β-globina, estos dos tipos de mutaciones que causan mRNA no funcional originan β^0-talasemia. Sin embargo, los cambios de marco cerca del carboxilo terminal de la proteína permiten que se traduzca normalmente gran parte del mRNA o producen cadenas de globina alargadas, de manera que forman una variante de hemoglobina pero no causan β^0-talasemia.

Además de anular la producción del polipéptido de la β-globina, los codones sin sentido –incluidos los dos descritos– provocan a menudo una reducción de la cantidad de mRNA mutante que puede ser indetectable. Los mecanismos que originan este fenómeno, denominados genéricamente **deterioro del mRNA mediado por mutaciones sin sentido**, no se conocen con detalle, pero el efecto parece restringirse a codones sin sentido localizados a más de 50 pares de bases en dirección 5' de la unión exón-exón.

Defectos en la caperuza y en la cola del mRNA de la β-globina. Existen dos mutaciones que producen β^+-talasemia que ilustran la naturaleza crítica de las modificaciones postranscripcionales de todos los mRNA, es decir, la formación de la caperuza del RNA en su extremo 5' (en el lugar de la caperuza) y la poliadenilación en el extremo 3' del mRNA (v. tabla 11-4). En un paciente se descubrió una transversión A → C en el primer nucleótido del mRNA (el lugar de la caperuza es una purina en el 90% de los mRNA de eucariotas). Esta mutación puede alterar la adición de la caperuza, lo que expone al RNA a ser degradado. La poliadenilación del mRNA ocurre después de su escisión enzimática, y el lugar de rotura, AAUAAA, se encuentra cerca del extremo 3' en la mayoría de los mRNA eucariotas. Un paciente que presentaba una sustitución que cambiaba la secuencia de la señal a AACAAA producía sólo una pequeña fracción de mRNA de β-globina que, por otra parte, era poliadenilado en su posición normal.

Variantes de hemoglobina en personas con fenotipo de talasemia

Hemoglobina E. La Hb E es una variante estructural de la β-globina (Glu26Lys) que causa talasemia debido a que la β-cadena se sintetiza en cantidades reducidas. Posiblemente sea la hemoglobina estructuralmente anómala más frecuente en el mundo y muestra una frecuencia elevada en el surdeste asiático, en donde hay al menos 1 millón de homocigotos y 30 millones de heterocigotos. Este alelo es notable por varias razones: su frecuencia, su interacción alélica con otros mutantes de la β-globina y su efecto sobre el empalme del RNA (v. tabla 11-2). Aunque los homocigotos Hb E son asintomáticos y solamente muestran una anemia leve, los in-



Figura 11-11 ■ Puntos representativos de mutación que causan β-talasemia. Nótese la distribución de las mutaciones a lo largo del gen y que las mutaciones pueden afectar prácticamente a todos los procesos necesarios para la producción de la β-globina normal. Se han descubierto más de 100 mutaciones puntuales diferentes de la β-globina asociadas con β-talasemia. (Redibujada de Kazazian HH. The thalassemia syndromes: molecular basis and prenatal diagnosis in 1990. Seminars in hematology 27: 209-228, 1990.)

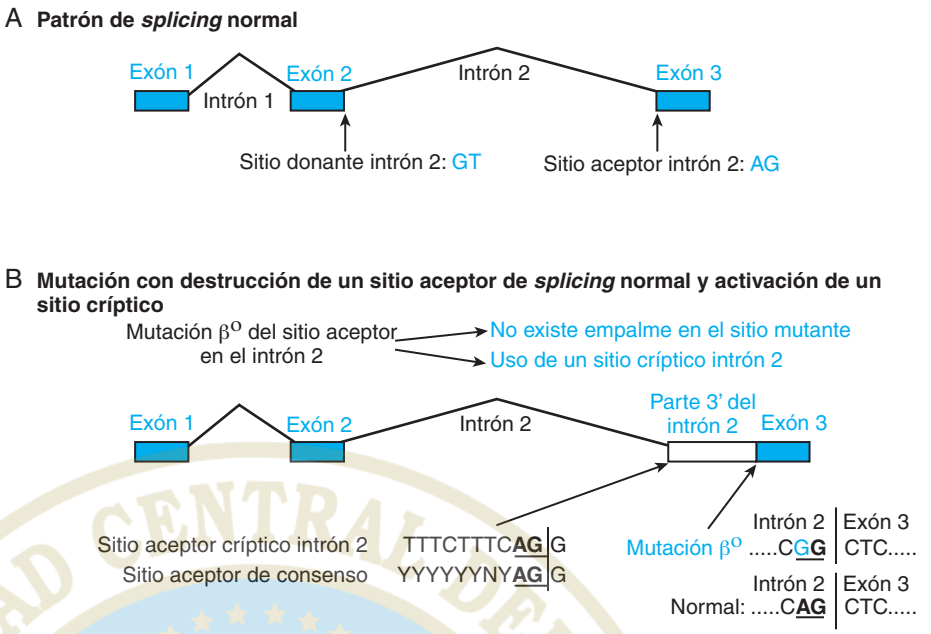


Figura 11-12 ■ Ejemplos de mutaciones que alteran el proceso de corte y empalme *(splicing)* normal del gen de la β-globina causando β-talasemia. **A:** Patrón de empalme normal. **B:** Una mutación en el intrón 2 (IVS2-2A>G) en el sitio aceptor de empalme normal anula el empalme normal. Esta mutación obliga al uso de un sitio aceptor críptico en el intrón 2. El sitio críptico se ajusta perfectamente a la secuencia aceptora de consenso de empalme (donde Y es pirimidina, T o C). Debido a que el exón 3 ha aumentado de tamaño en su extremo 5' por la inclusión de secuencias intrón 2, el mRNA con un empalme alternativo y anómalo procedente de este gen mutante pierde su marco de lectura abierta correcto y no puede codificar la β-globina. **C:** Una mutación intrón 1 (G > A en el parque bases 110 o en el intrón 1) activa un sitio aceptor críptico mediante la creación de un dinucleótido AG con incremento de la similitud del sitio respecto a la secuencia aceptora de consenso. Así, el mRNA de la globina que se forma está alargado (19 nucleótidos extra) en el extremo 5' del exón 2; en la transcripción se introduce un codón de interrupción prematura. El fenotipo de la β^+-talasemia se debe a que todavía se utiliza el sitio aceptor correcto, aunque únicamente con un 10% del nivel con el que ocurre habitualmente. **D:** En el defecto de la Hb E, la mutación con sentido erróneo (Glu26Lys) en el codón 26 del exón 1 activa un sitio de empalme donante críptico en el codón 25 que compite de manera eficaz con el sitio donante normal. Este mecanismo alternativo de empalme se utiliza parcialmente, pero la mayor parte del RNA todavía es procesado en el sitio correcto y, por ello, se produce una β^+-talasemia de grado leve.

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

dividuos heterocigotos con una mutación Hb E y con diversos alelos de β-talasemia muestran fenotipos anómalos que están determinados principalmente por la gravedad del otro alelo. La Hb E es otro ejemplo de una mutación en la secuencia codificante que también influye sobre el empalme a través de la activación de un sitio de empalme críptico (figura 11-12D).

Talasemias complejas y persistencia hereditaria de la hemoglobina fetal

Las grandes deleciones que causan las talasemias complejas eliminan el gen de la β-globina además de uno o más genes (o el LCR) del grupo de la β-globina. Así, los individuos afectados muestran una disminución en la expresión de la β-globina y de una o más de las otras cadenas de tipo β. Estos trastornos se denominan en función de los genes que presentan deleción, es decir, $\delta\beta^0$-talasemia o $^A\gamma\delta\beta^0$-talasemia, etcétera. Las deleciones que eliminan el LCR de la β-globina se inician aproximadamente 50-100 kb en dirección 5' del grupo del gen de la β-globina y se extienden en grados variables hasta el extremo 3' (figura 11-13). A pesar de que algunas de estas deleciones (como la deleción española) dejan completamente intactos todos o algunos de los genes en el locus de la β-globina, anulan la expresión de todo el grupo y causan una $\varepsilon\gamma\delta\beta$-talasemia. Estas mutaciones demuestran la dependencia total en el LCR de la expresión génica respecto al grupo de los genes de la β-globina (v. fig. 11-4).

Un segundo grupo de grandes deleciones del grupo de genes de la β-globina con importancia médica es el constituido por las deleciones que dejan intacto al menos uno de los genes γ (tal como la deleción inglesa, en la fig.11-13). Los pacientes que son portadores de estas mutaciones presentan una de las dos manifestaciones clínicas siguientes, según la deleción: $\delta\beta^0$-talasemia, o persistencia hereditaria de la hemoglobina fetal (HPFH, siglas de inglés), un trastorno benigno que se debe a la alteración del cambio perinatal desde la síntesis de γ-globina hasta la síntesis de β-globina. Los homocigotos para cualquiera de estos trastornos son viables debido a que el gen o los genes γ restantes todavía permanecen activos después del nacimiento y no se inactivan tal como suele ocurrir normalmente. A consecuencia de ello, después de nacimiento se mantiene un nivel elevado de síntesis de Hb F ($\alpha_2\gamma_2$), en el intento de compensación de la ausencia de Hb A.

La naturaleza inocua de la HPFH se debe a la producción sustancial de cadenas γ, lo que da lugar a una concentración elevada de Hb F en los heterocigotos (17 a 35% de Hb F), en comparación con lo que se observa habitualmente en los heterocigotos para la $\delta\beta^0$-talasemia (5% a 18% de Hb F). Las deleciones que causan $\delta\beta^0$-talasemia muestran solapamiento con las que causan HPFH (v. fig. 11-13), y se desconoce la razón por la que los pacientes con HPFH presentan niveles elevados de expresión de genes γ. Una posibilidad es la de que algunas de las deleciones HPFH pongan los potenciadores en contacto estrecho con los genes de la γ-globina (v. figura 11-13). El conocimiento de los mecanismos que dan lugar al incremento de la expresión posnatal de los genes γ en los pacientes con HPFH puede hacer posible la expresión de Hb F en concentraciones elevadas en los pacientes con β-talasemia, un cambio que permitiría el tratamiento de esta enfermedad (v. cap. 13).

Algunos pocos pacientes con HPFH muestran sustituciones de pares de bases únicos en la región reguladora en dirección 5' de los genes $^A\gamma$ o $^G\gamma$. Por ejemplo, en la HPFH $^A\gamma$ griega hay un cambio G > A al cabo de unas pocas bases en dirección 5' hacia una secuencia CCAAT (un elemento promotor; v. cap. 3) del gen $^A\gamma$. Se supone que estas mutaciones alteran la afinidad de las proteínas reguladoras (de unión al DNA) necesarias para la represión posnatal de la expresión del gen γ. Los individuos con una HPFH no asociada a deleción son clínicamente normales; su problema genético se detecta de manera incidental durante los estudios hematológicos que se realizan por otras razones.

Estrategias de salud pública para la prevención de la talasemia

Pruebas de detección o cribado sobre población general a gran escala. La gravedad clínica de muchas formas de talasemia, en combinación con su elevada frecuencia, representa una carga de enfermedad tremenda para muchos países. Por ejemplo, sólo en Tailandia la Organización Mundial de la Salud ha determinado que hay entre 500.000 y 750.000 niños con formas graves de talasemia. Con objeto de reducir la elevada incidencia de la enfermedad, en algunas partes del mundo se han introducido programas para el control de la talasemia con un éxito considerable. Por ejemplo, en muchas partes del Mediterráneo la tasa de nacimiento de niños afectados se ha reducido en hasta un 90% mediante los programas de educación dirigidos hacia la población general y hacia los profesionales sanitarios. En Cerdeña se inició en 1975 un programa de utilización voluntaria de las pruebas de detección, seguida de la evaluación de toda la familia en los casos los que se identificaba un portador. En las familias en riesgo, la aplicación de las pruebas de detección de portadores y de los métodos de diagnóstico prenatal (v. cap. 15) redujo la tasa de recién nacidos con β-talasemia desde más de 100 al año (uno de cada 250 recién nacidos) hasta menos de 5 al año. De manera notable, estos resultados se consiguieron mediante la aplicación de pruebas de detección únicamente a alrededor del 11% de la población de la isla (aproximadamente, 100.000 individuos), lo que demuestra la eficacia de la estrategia de cribado.

Aplicación de pruebas de detección restringida a las familias de los portadores. En los países en vías de desarrollo, la aplicación de programas de detección respecto a la talasemia representa un problema económico y logístico importante. Sin embargo, el trabajo reciente que se ha llevado a cabo en Pakistán ha demostrado la efectividad de una estrategia de detección que puede ser aplicable de manera genérica en los países en los que son frecuentes los matrimonios consanguíneos. En la región de Rawalpindi de Pakistán se observó que la β-talasemia se limitaba básicamente a un grupo específico de familias con un probando afectado. En 10 familias de casos índice, la evaluación de casi 600 personas demostró que alrededor del 8% de las parejas casadas evaluadas estaban constituidas por dos portadores, mientras que no se identificó ninguna pareja en riesgo en un grupo de 350 mujeres embarazadas y sus parejas que fueron seleccionadas de manera aleatoria, aparte de estas 10 familias. Todos los portadores señalaron que la información ofrecida les fue útil para evitar nuevos embarazos

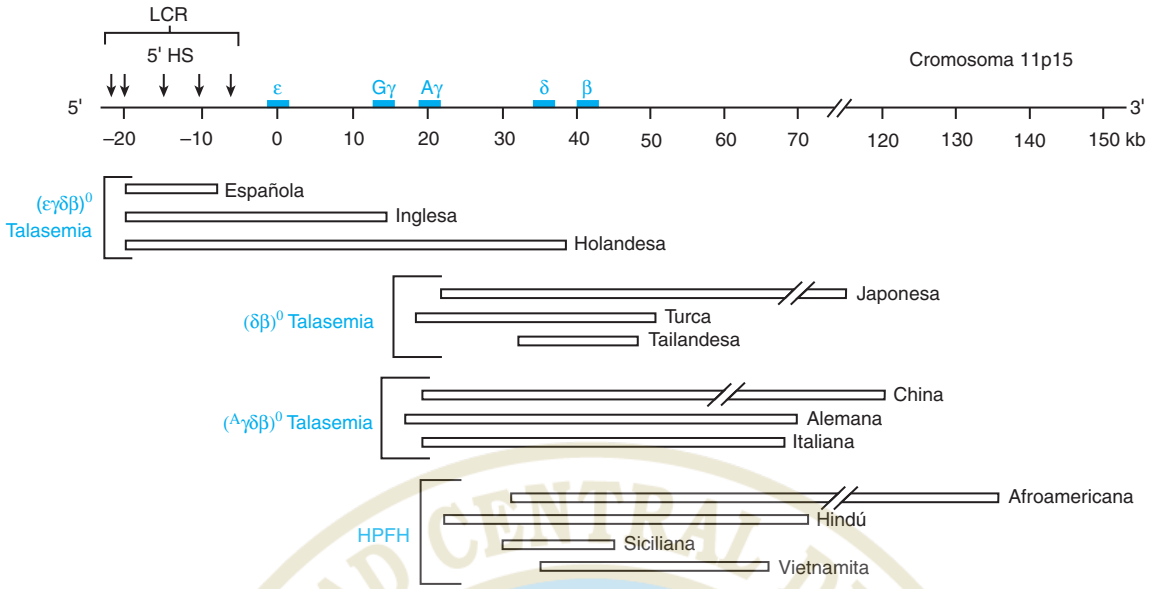


Figura 11-13 ■ Localización y tamaño de las deleciones de varios mutantes de εγδβ-talasemia, δβ-talasemia, γδβ^A-talasemia y HPFH. Nótese que las deleciones de la región de control del locus (LCR) impiden la expresión de todos los genes del conjunto de la β-globina. Las deleciones responsables de la δβ-talasemia, la γδβ^A-talasemia y la HPFH se superponen (v. texto). HPFH: persistencia hereditaria de hemoglobina fetal. Redibujada de Stamatoyannopoulos G, Nienhuis AW. Hemoglobin switching. En: Stamatoyannopoulos G, Nienhuis AW, Majerus, Perlmutter RM, Varmus H [eds.]. The molecular basis of blood diseases. Filadelfia, WB Saunders, 2001.)

cuando ya tenían dos o más hijos sanos; además, en el caso de las parejas con sólo uno o ningún hijo sano, esta información fue útil para el diagnóstico prenatal. Aunque es necesario determinar el impacto a largo plazo de este tipo de programas, la aplicación de pruebas de detección a las familias de los portadores puede contribuir de manera importante al control de las enfermedades recesivas en las zonas del mundo en las que hay una preferencia por los matrimonios consanguíneos. En otras palabras, a consecuencia de la consanguinidad, las variantes genéticas que causan enfermedades quedan «atrapadas» dentro de las familias extensas, de manera que un niño afecto representa un marcador de un grupo familiar con un riesgo elevado de padecer la enfermedad.

La aplicación de programas de evaluación de portadores y de diagnóstico prenatal respecto la talasemia requiere no solamente la educación de la sociedad y de los médicos, sino también el establecimiento de laboratorios centrales capacitados y el consenso de la población que va a ser evaluada. A pesar de que los programas aplicados a la población general para el control de la talasemia son indudablemente menos costosos económicamente que la asistencia de todos los pacientes afectados lo largo de su vida, es necesario evitar la tentación de los gobiernos o los médicos para presionar a la población respecto a la aceptación de estos programas, respetando siempre las creencias culturales y religiosas de cada comunidad.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bunn FH: Human hemoglobins: sickle hemoglobin and other mutants. En: Stamatoyannopoulos G, Majerus PW, Perlmutter RM, Varmus H (eds): The Molecular Basis of Blood Diseases, 3.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 2001, págs.: 227-73.

Rachmilewitz E, Rund D: Beta-thalassemia. N Engl J Med 353: 1135-1146, 2005.

Stamatoyannopoulos G, Grosveld F: Hemoglobin switching. En: Stamatoyannopoulos G, Majerus PW, Perlmutter RM, Varmus H (eds): The Molecular Basis of Blood Diseases, 3.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 2001, págs.: 135-82.

Weatherall DJ, Clegg JB, Higgs DR, Wood WG: The hemoglobinopathies. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds): The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 7.ª ed. Nueva York, McGraw-Hill, 2001, págs.: 4571-636.

BIBLIOGRAFÍA ESPECÍFICA

Ahmed S, Saleem M, Modell B, Petrou M: Screening extended families for genetic hemoglobin disorders in Pakistan. N Engl J Med 347:1162-1168, 2002.

Gibbons RJ, Higgs DR: Molecular-clinical spectrum of the ATR-X syndrome. Am J Med Genet 97:204-212, 2000.

Gibbons RJ, Pellagatti A, Garrick D, et al: Identification of acquired somatic mutations in the gene encoding chromatin-remodeling factor ATRX in the α-thalassemia myelodysplasia syndrome (ATMDS). Nat Genet 34:446-449, 2003.

Ingram VM: Specific chemical difference between the globins of normal human and sickle-cell anemia hemoglobin. Nature 178:792-794, 1956.

Patrinos GP, de Krom M, de Boer E, et al: Multiple interactions between regulatory regions are required to stabilize an active chromatin hub. Genes Dev 18:1495-1509, 2004.

Pauling L, Itano HA, Singer SJ, Wells IG: Sickle cell anemia, a molecular disease. Science 110:543-548, 1949.

Tufarelli C, Sloane Stanley JA, Garrick D, et al: Transcription of antisense RNA leading to gene silencing and methylation as a novel cause of human genetic disease. Nat Genet 34:157-165, 2003.

Vogt G, Chapgier A, Yang K, et al: Gains of glycosylation comprise an unexpectedly large group of pathogenic mutations. Nat Genet 37:692-700, 2005.

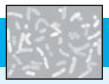
© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Weatherall DJ: The thalassemias: the role of molecular genetics in an evolving global health problem. Am J Hum Genet 74:385-392, 2004.

DIRECCIONES DE INTERNET

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. *http://www.ncbi.nim.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM*

The Globin Gene Server (incluyendo una base de datos de mutaciones de hemoglobina). *http://globin.cse.psu.edu*



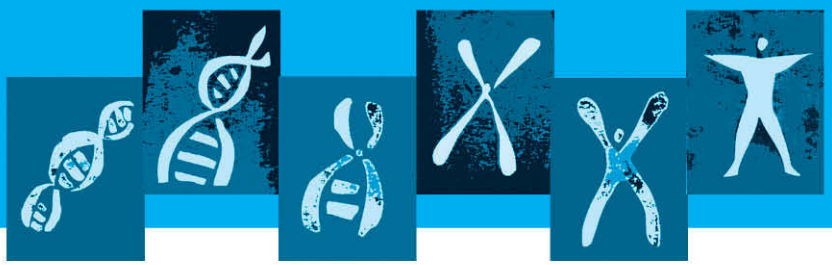
PROBLEMAS

1. Un niño con hidropesía fetal muere. Dibuje un árbol genealógico con los genotipos para explicar a los padres portadores la base genética de la talasemia de su hijo. Explique por qué es poco probable que una pareja de Melanesia que conocieron en la clínica hematológica y que también tienen α-talasemia tengan un hijo con la misma enfermedad que el suyo.
2. ¿Por qué la mayoría de los pacientes con β-talasemia son compuestos genéticos? ¿En qué situación puede preverse que un paciente con β-talasemia tenga alelos de β-globina idénticos?
3. Tony, un niño italiano, sufre una β-talasemia de grado moderado, con una Hb de 7 g/dl (el valor normal es 10-13 g/dl). Al efectuar una transferencia Northern de su RNA de los reticulocitos, inesperadamente se observan tres bandas de β-globina, una de tamaño normal, una más grande de lo normal y una más pequeña.

   ¿Qué mecanismos mutacionales pueden explicar la presencia de estas tres bandas en un paciente con β-talasemia? El hecho de que en este paciente la anemia sea de grado moderado sugiere que se produce una importante fracción de β-globina normal. ¿Qué tipos de mutaciones explican esto?
4. Un hombre es heterocigoto para Hb M Saskatoon, una hemoglobinopatía en la que el aminoácido normal His es reemplazado por Tyr en la posición 63 de la cadena β. Su pareja es heterocigota para la Hb M Boston, en la que His es reemplazada por Tyr en la posición 58 de la cadena α. La heterocigosidad de cualquiera de estos alelos mutantes produce metahemoglobinemia. Describa los genotipos y fenotipos posibles de su descendencia.
5. Un niño tiene un tío paterno y una tía materna con anemia falciforme, pero sus padres no la padecen. ¿Cuál es la probabilidad de que la sufra el niño?
6. Una mujer presenta rasgo falciforme y su pareja es heterocigoto para la Hb C. ¿Cuál es la probabilidad de que su hijo no tenga hemoglobina anormal?
7. Empareje los siguientes términos:

_____ β-talasemia compleja	1. Hb A detectable
_____ β^+-talasemia	2. Tres
_____ número de genes de la α-globina perdidos en la enfermedad Hb H	3. β-talasemia
_____ dos alelos mutantes diferentes en un locus	4. α-talasemia
_____ síndrome ATR-X	5. alto nivel de expresión de la cadena β
_____ cadenas β insolubles	6. Rasgo de α-talasemia
_____ número de genes de la α-globina perdidos en la hidropesía fetal con Hb de Bart	7. Heterocigoto compuesto
_____ región de control de locus	8. Genes δβ delecionados
_____ genotipo α–/α	9. Cuatro
_____ Hb A_2 incrementada	10. Retraso mental

8. Las mutaciones en secuencias no codificantes cambian el número de moléculas de proteína que se producen pero, en general, las moléculas fabricadas tienen una secuencia de aminoácidos normal. Ofrezca ejemplos de excepciones a esta regla y describa cómo se generan las alteraciones de la secuencia de aminoácidos.
9. ¿Cuáles son algunas de las posibles explicaciones del hecho de que los programas para el control de la talasemia, tal como el que se ha llevado a cabo con éxito en Cerdeña, no hayan conseguido reducir hasta cero la tasa de recién nacidos con talasemia grave? Por ejemplo, entre 1999 y 2002 nacieron en Cerdeña aproximadamente entre dos y cinco de estos lactantes cada año.



Capítulo 12

Bases moleculares, bioquímicas y celulares de las enfermedades genéticas

En este capítulo vamos a ampliar los fundamentos moleculares y bioquímicos de las enfermedades genéticas distintas de las hemoglobinopatías, incluyendo la consideración de otras proteínas y de las enfermedades correspondientes a las mismas. En el capítulo 11 se expuso una panorámica general de los mecanismos básicos a través de los cuales las mutaciones causan enfermedades (v. fig. 11-1) y se revisaron las etapas en las que las mutaciones pueden desestructurar la síntesis o la función de una proteína (v. tabla 11-1). Esta introducción ofrece el marco básico para el conocimiento de la patogenia de todas las enfermedades genéticas. A pesar de que las hemoglobinopatías nos han enseñado mucho respecto a las enfermedades genéticas, las mutaciones en otras clases de proteínas alteran a menudo la función de las células y los órganos a través de procesos que son distintos de los que tienen lugar en las hemoglobinopatías.

Con objeto de ilustrar estos otros tipos de mecanismos de enfermedad, generalmente se exponen trastornos bien conocidos como la **fenilcetonuria**, la **fibrosis quística**, la **hipercolesterolemia familiar**, la **distrofia muscular** de Duchenne y la **enfermedad de Alzheimer**. En algunos casos, se incluyen otras enfermedades menos frecuentes debido a que permiten demostrar adecuadamente un principio específico. La importancia de la selección correcta de los trastornos representativos se pone de manifiesto si consideramos los genes asociados a las más de 1.900 enfermedades monogénicas identificadas hasta el momento. Sería imposible recordar la patología y la fisiopatología moleculares de cada enfermedad o incluso de cada categoría bioquímica de enfermedad. Además, hay más de 2.800 enfermedades monogénicas o posiblemente monogénicas adicionales en las que el defecto genético básico todavía no ha sido identificado, y en las que a lo largo de los decenios venideros se demostrará indudablemente que un número mucho más elevado de los aproximadamente 25.000 genes que constituyen el genoma humano se asocia tanto a enfermedades monogénicas como a enfermedades genéticamente complejas.

ENFERMEDADES DEBIDAS A MUTACIONES EN DIFERENTES CLASES DE PROTEÍNAS

Las proteínas llevan a cabo una asombrosa cantidad de funciones diferentes, algunas de las cuales se recogen en la figura 12-1. Mutaciones de la práctica totalidad de cada una de las distintas clases de proteínas pueden dar lugar a enfermedades genéticas. El reconocimiento de que una enfermedad se debe a una alteración en una proteína perteneciente a una clase concreta es a menudo útil para el conocimiento de la patogenia y la transmisión hereditaria de dicha enfermedad, así como para el diseño de su tratamiento. En este capítulo se van a describir enfermedades genéticas importantes que se deben a la alteración de proteínas representativas seleccionadas de los grupos que se muestran en la figura 12-1. Otras proteínas que aparecen en esta figura, así como las enfermedades asociadas a las mismas, se describen en la sección «Casos clínicos».

Proteínas de mantenimiento, proteínas especializadas y enfermedades genéticas

Las proteínas se pueden clasificar en dos clases generales, en función de su patrón de expresión: las *proteínas de mantenimiento*, que están presentes en la práctica totalidad de las células y que desempeñan funciones fundamentales en el mantenimiento de la estructura y la función celulares, y *proteínas especializadas* que presentan especificidad tisular, que sólo son elaboradas por uno o unos pocos tipos celulares limitados y que desempeñan funciones específicas que contribuyen a la individualidad de las células en las que se expresan. La mayor parte de los tipos celulares de los organismos eucariotas superiores, como el ser humano, expresa entre 10.000 y 15.000 genes. En general, hasta el 90% del RNA mensajero (mRNA) detectado en un tejido también aparece en otros muchos tejidos y codifica proteínas de mantenimiento compartidas. Aproximadamente, el 10% del mRNA codifica las

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

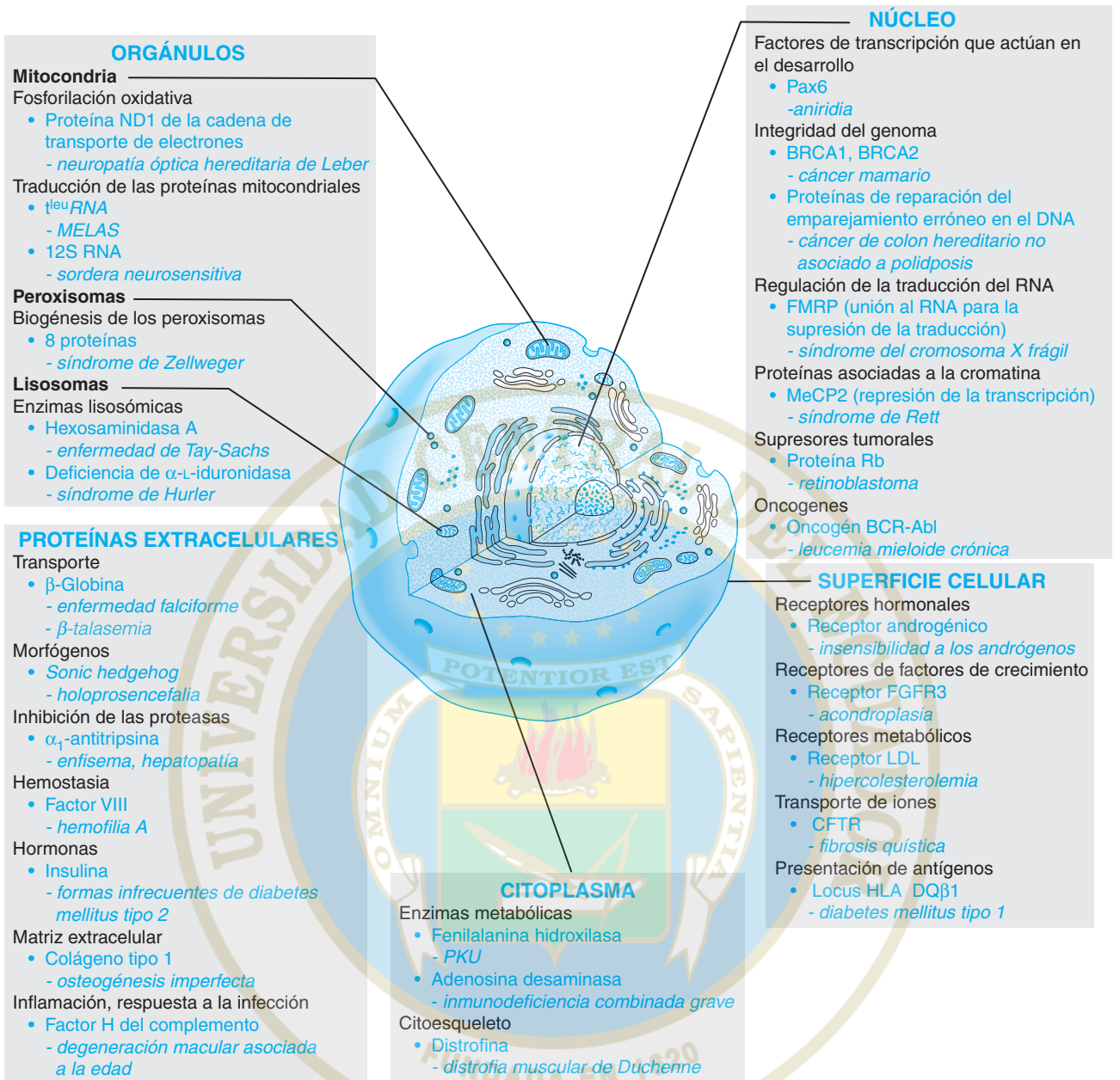


Figura 12-1 ■ Ejemplos de las clases de proteínas relacionadas con enfermedades que presentan un fuerte componente genético (la mayor parte son monogénicas), y parte de la célula en la que normalmente actúan estas proteínas.

proteínas especializadas del tejido en el que aparece. El conocimiento de los tejidos en los que se expresa una proteína, así como de los tejidos en los que dicha proteína se expresa con niveles elevados, es a menudo útil para comprender la patogenia de una enfermedad.

Se pueden aceptar dos generalizaciones amplias respecto a la relación existente entre la localización de la expresión de una proteína y la localización de una enfermedad. En primer lugar, una mutación en una proteína con especificidad tisular da lugar con mayor frecuencia a una enfermedad limitada a dicho tejido, aunque también puede causar efectos secundarios en otros tejidos. Sin embargo, la relación existente entre la localización en la que se expresa una proteína y la localización en la que se produce una alteración patológica en el contexto de una enfermedad genética puede, en algunos casos, ser impredecible. Por ejemplo, la mutación en una proteína con especificidad tisular puede inducir principalmente a alteraciones en células y órganos que, por lo general, no expresan en absoluto dicha proteína; irónicamente, el tejido que expresa la proteína mutante puede quedar del todo respetado por el proceso patológico. Un ejemplo manifiesto de esta situación es la **fenilcetonuria**, que se expone más adelante. La fenilcetonuria se debe a la ausencia de actividad de la enzima fenilalanina hidroxilasa en el hígado, pero la aparición de concentraciones sanguíneas elevadas de fenilalanina debido a la ausencia de fenilalanina hidroxilasa hepática afecta fun-

Tabla 12-1

Los diferentes tipos de heterogeneidad en las enfermedades genéticas

Tipo de heterogeneidad	Definición	Ejemplos
Heterogeneidad genética		
Heterogeneidad alélica	Aparición de más de un alelo en un locus	Mutaciones de la β-globina en la β-talasemia Mutaciones de la fenilalanina hidroxilasa en la PKU Osteogénesis imperfecta perinatal letal (tipo II) por por mutaciones en el gen del colágeno α1
Heterogeneidad de locus	Asociación de más de un locus con un fenotipo clínico específico	Efectos del metabolismo de la biopterina con con aparición de hiperfenilalaninemia
Heterogeneidad clínica o fenotípica	Asociación de más de un fenotipo con mutaciones en un locus único	Mutaciones de la fenilalanina hidroxilasa que causan PKU, variante de PKU o hiperfenilalaninemia sin PKU Mutaciones de la α-L-iduronidasa que causan síndrome de Hurler o síndrome de Scheie

damentalmente al cerebro (que no expresa esta enzima), no al hígado. En consecuencia, no podemos inferir necesariamente que la enfermedad de un órgano sea consecuencia de la mutación de un gen expresado de manera principal o exclusiva en dicho órgano.

En segundo lugar, aunque las proteínas de mantenimiento están expresadas –por definición– en la mayor parte o la totalidad de los tejidos, las enfermedades genéticas que afectan a dichas proteínas no suelen causar alteraciones patológicas en todos los tejidos. (Las mutaciones en los genes que son esenciales para todos los tejidos, como los de la actina o la DNA polimerasa, son en la mayor parte de los casos incompatibles con la vida en el recién nacido.) En vez de ello, los efectos clínicos de las mutaciones en las proteínas de mantenimiento se limitan frecuentemente a uno o unos pocos tejidos. En principio, hay al menos dos razones que explican el impacto limitado en ciertos tejidos. En algunos casos puede existir una **redundancia genética**, es decir, una situación en la que se expresan en un tejido otros genes que dan lugar a actividades biológicas coincidentes, lo que reduce el impacto de la pérdida de la función del gen mutante hasta limitarlo a un nivel subclínico. Alternativamente, un tejido específico puede quedar afectado debido a que la proteína en cuestión se expresa de manera abundante en el mismo y desempeña una función de especialidad en dicho tejido. Tal como veremos más adelante, esta situación queda ilustrada por la **enfermedad de Tay-Sachs**; la enzima mutante en este trastorno es la hexosaminidasa A, una enzima que es expresada por la práctica totalidad de las células pero cuya ausencia da lugar a un cuadro de neurodegeneración mortal que afecta a la totalidad de los tipos neuronales.

Relación entre genotipo y fenotipo en la enfermedad genética

Las variaciones en el fenotipo clínico observado en una enfermedad hereditaria pueden ser debidas a uno de los tres tipos de variación genética: heterogeneidad alélica, heterogeneidad de locus y efectos de los genes modificadores.

Heterogeneidad alélica. Tal como se expone en el capítulo 7, la heterogeneidad genética se debe con mayor frecuencia a la existencia de múltiples alelos en un locus, una situación que se ha denominado heterogeneidad alélica (tabla 12-1). En muchos casos, existe una correlación **genotipo-fenotipo** manifiesta entre un alelo específico y un fenotipo específico. La explicación más habitual del efecto de la heterogeneidad alélica sobre el fenotipo clínico es el hecho de que los alelos que dan lugar a una **función residual** mayor se asocian a menudo a una forma más leve del fenotipo principal secundario a la enfermedad. No obstante, en otros casos los alelos que se acompañan de una cierta función residual de la proteína se asocian solamente a uno o unos pocos de los fenotipos que se pueden observar en las situaciones de ausencia del alelo. Esta situación es prevalente en ciertas variantes del gen de la fibrosis quística (*CFTR*); estas variantes dan lugar a una **ausencia congénita del conducto deferente** pero no a las demás manifestaciones de la fibrosis quística (v. más adelante).

Una segunda explicación de la variación en el fenotipo relacionada con los alelos es el hecho de que dicha variación puede reflejar la subfunción específica de la proteína más alterada por la mutación. En estos casos, algunos alelos pueden estar relacionados con fenotipos clínicos claramente diferentes. Esta situación queda bien ilustrada por la **hemoglobina Kempsey**, un alelo de la β-globina que mantiene la hemoglobina en una estructura de afinidad elevada por el oxígeno (v. tabla 11-2), dando lugar a una policitemia ya que el sistema hematopoyético interpreta erróneamente la disminución del aporte periférico de oxígeno como si fuera debido a una producción insuficiente de eritrocitos. Los fenotipos específicos, como el de la policitemia que se observa en la hemoglobina Kempsey, son a menudo tan diferentes de los fenotipos asociados a los alelos con pérdida de función intensa (p. ej., las talasemias asociadas a una disminución importante de la producción de las cadenas de la globina), que desde la perspectiva clínica no suele ser evidente que estas enfermedades se deben a mutaciones en la misma proteína.

Finalmente, las consecuencias bioquímicas y clínicas de una mutación específica en una proteína son a menudo impredecibles. Así, nadie podría haber previsto que el alelo asociado con mayor frecuencia a la **deficiencia de α_1-antitripsina** (el alelo Z) podría dar lugar a una hepatopatía debido a que la mutación hace que la proteína forme agregados intracelulares en los hepatocitos (v. más adelante). Por otra parte, aunque de manera infrecuente, una enfermedad se puede asociar de ma-

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 12-2

Heterogeneidad de locus en las hiperfenilalaninemias

Defecto bioquímico	Incidencia/ 10^6 nacimientos	Enzima afectada	Localización del gen	Transmisión hereditaria	Tratamiento
Mutaciones en el gen que codifica la fenilalanina hidroxilasa					
PKU clásica	5-350	PAH	12q24.1	AR	Dieta con contenido bajo en fenilalanina*
Variante de PKU	Inferior a la de la PKU clásica	PAH	12q24.1	AR	Dieta con contenido bajo en fenilalanina (menos restrictiva que la necesaria para el tratamiento de la PKU*)
Hiperfenilalaninemia sin PKU	15-75	PAH	12q24.1	AR	Ninguno o dieta menos restrictiva con contenido bajo en fenilalanina*
Mutaciones en los genes que codifican las enzimas del metabolismo de la tetrabiopterina					
Alteración del reciclaje de la BH_4	1-2	PCD	10q22	AR	Dieta con contenido bajo en fenilalanina + L-dopa, 5-HT, carbidopa
		DHPR	4p15.31	AR	Dieta con contenido bajo en fenilalanina + L -dopa, 5-HT, carbidopa, ácido fólico
Alteración de la síntesis de la BH_4	Infrecuente	GTP-CH	14q22	AR	Dieta con contenido bajo en fenilalanina + L -dopa, 5-HT, carbidopa, ácido fólico, y dosis farmacológicas de BH4
		6-PTS	11q22.3-23.3	AR	Igual que la deficiencia de GTP-CH

*La suplementación con BH_4 puede incrementar la actividad de la PAH en algunos pacientes de cada uno de estos tres grupos.
AR, autosómica recesiva; BH4, tetrahidropterina; DHPR, dihidropteridina reductasa; GTP-CH, guanosina trifosfato ciclohidrolasa; 5-HT, 5-hidroxitriptófano; PAH, fenilalanina hidroxilasa; PCD, pterina 4α-carbinolamina deshidratasa; PKU, fenilcetonuria; 6-PTS, piruvoiltetrahidropterina sintetasa.

nera específica solamente a uno o unos pocos alelos, tal como ocurre en el ejemplo clásico de la enfermedad falciforme; esta enfermedad se ha observado únicamente en los casos en los que la mutación afecta al menos a un alelo de la β-globina. Otros alelos pueden dar lugar a trastornos clínicos distintos, tal como se ha expuesto en el capítulo 11, pero no a la enfermedad falciforme.

Heterogeneidad de locus. La heterogeneidad genética también puede ser debida a la asociación de más de un locus con un trastorno clínico específico, una situación que se ha denominado heterogeneidad de locus (v. tabla 12-1 y cap. 7). Este fenómeno quedó ilustrado por el descubrimiento de que las mutaciones en cualquiera de un grupo de cinco genes pueden dar lugar a hiperfenilalaninemia (tabla 12-2). Una vez que se ha documentado una situación de heterogeneidad de locus, la comparación detallada del fenotipo asociado a cada gen revela con frecuencia que el fenotipo no es tan homogéneo como se suponía inicialmente.

Genes modificadores. En ocasiones, incluso las relaciones genotipo-fenotipo más sólidas no llegan a manifestarse en un paciente. Esta variación fenotípica puede, en principio, ser atribuida a factores ambientales o al efecto de otros genes, denominados genes modificadores (v. cap. 8). Hasta el momento sólo se han identificado unos pocos genes modificadores en las enfermedades monogénicas del ser humano. Un ejemplo de un gen modificador bien caracterizado es la disminución de la gravedad del proceso patológico en los homocigotos para la β-talasemia que también heredan un alelo de la talasemia α que, en este caso, actúa como un gen modificador. Estos pacientes homocigotos para la β-talasemia sufren en ocasiones un cuadro de β-talasemia menos grave; el desequilibrio en la síntesis de las cadenas de globina que tiene lugar en la β-talasemia debido a un exceso relativo de cadenas α se reduce a consecuencia de la disminución de la producción de cadenas α debida a la mutación de la α-talasemia. Otro ejemplo es el correspondiente a los pacientes con fibrosis quística y homocigotos para la mutación más común, que muestran una afectación pulmonar muy variable y en los que también se ha demostrado que esta variabilidad se debe, en parte, a la existencia de al menos un gen modificador.

ENFERMEDADES RELACIONADAS CON ENZIMAS

Las enzimas son los catalizadores biológicos que intermedian con gran eficiencia la conversión de un sustrato en un producto. La diversidad de los sustratos sobre los que actúan las enzimas es enorme, lo que se refleja en el hecho de que el genoma humano contiene más de 5.000 genes que codifican enzimas. Así, no es sorprendente que existan cientos de defectos enzimáticos en el ser humano, también denominados enzimopatías. Vamos a exponer en primer lugar uno de los grupos mejor conocidos de errores congénitos del metabolismo, las hiperfenilalaninemias, que se deben a una actividad deficiente de la fenilalanina hidroxilasa. Después, se revisarán otros defectos enzimáticos importantes. Finalmente, en un apartado de resumen, se presentarán las características generales de la fisiopatología de las enzimopatías.

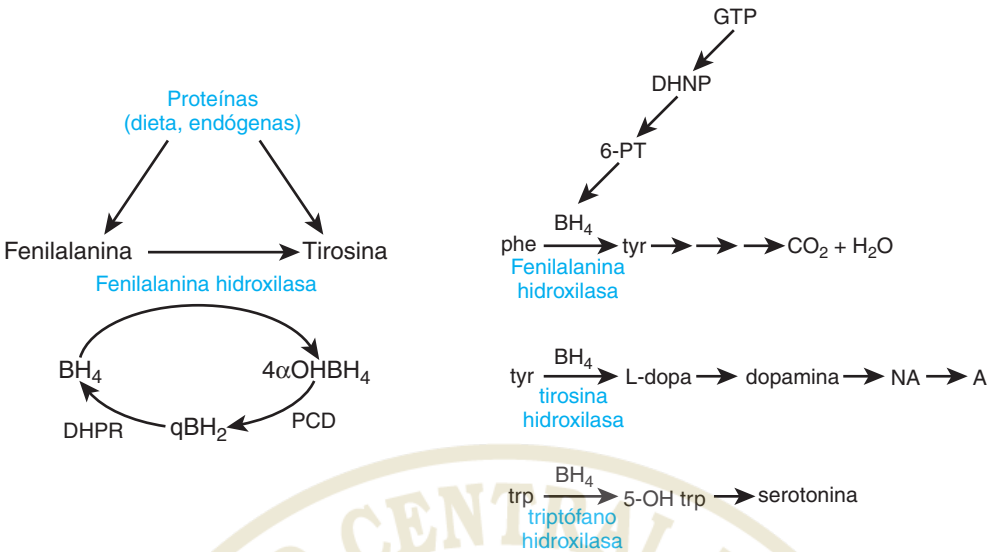


Figura 12-2 ■ Los procesos bioquímicos afectados en las hiperfenilalaninemias. BH_4, tetrahidrobiopterina; $4\alpha OHBH_4$, 4-α-hidroxitetrabiopterina; qBH_2, dihidrobiopterina quininoide, el producto oxidado de las reacciones de hidroxilación que es reducido a BH_4 por la dihidropteridina reductasa (DHPR); PCD, pterina 4α-carbinolamina deshidratasa; phe, fenilalanina; tyr, tirosina; trp, triptófano; GTP, guanosina trifosfato; DHNP, dihidroneopterina trifosfato; 6-PT, 6-pirovoiltetrahidropterina; L-dopa, L-dihidroxifenilalanina; NA, noradrenalina; A, adrenalina; 5-OH trp, 5-hidroxitriptófano.

Aminoacidopatías

Hiperfenilalaninemias

Las alteraciones que dan lugar a un incremento en la concentración sanguínea de fenilalanina, principalmente la deficiencia de fenilalanina hidroxilasa (o fenilcetonuria), ilustran casi todos los principios de la genética bioquímica relevante para los defectos enzimáticos. Las causas bioquímicas de la hiperfenilalaninemia se ilustran en la figura 12-2, y las características principales de las enfermedades asociadas a mutaciones en los cinco loci hiperfenilalaninemia se presentan en la tabla 12-2. Todas las alteraciones genéticas del metabolismo de la fenilalanina se deben a mutaciones con pérdida de función en el gen que codifica la fenilalanina hidroxilasa (PAH, *phenylalanine hydroxylase*) o en los genes necesarios para la síntesis y reutilización de su cofactor, la tetrahidrobiopterina (BH_4).

Fenilcetonuria. La fenilcetonuria clásica (PKU, *phenylketonuria*) ha sido considerada de manera justificada el epítome de los errores congénitos del metabolismo. Es un trastorno autosómico recesivo del catabolismo de la fenilalanina que se debe a mutaciones en el gen que codifica la PAH, la enzima que convierte la fenilalanina en tirosina (v. fig. 12-2 y tabla 12-2). El descubrimiento de la PKU por parte de Folling en 1934 constituye la primera demostración de un defecto genético como causa de retraso mental. Debido a su incapacidad para degradar la fenilalanina, los pacientes con PKU acumulan este aminoácido en los líquidos corporales. La hiperfenilalaninemia altera el sistema nervioso central en desarrollo durante la primera niñez e interfiere con la función del cerebro maduro. Una pequeña parte de la fenilalanina total es metabolizada por vías alternativas, lo que da lugar a un incremento en las concentraciones de ácido fenilpirúvico (un cetoácido que es el responsable del nombre de la enfermedad) y de otros metabolitos menores, todos los cuales son eliminados con la orina. Irónicamente, aunque el defecto enzimático se conoce desde hace decenios, todavía es desconocido el mecanismo neuropatológico preciso a través del cual el incremento de la fenilalanina lesiona el cerebro. Un aspecto importante es que la lesión neurológica debida al bloqueo metabólico en la PKU clásica se puede evitar en gran parte mediante la introducción de modificaciones en la dieta que impidan la acumulación de fenilalanina. El tratamiento de la PKU es un paradigma del tratamiento de muchas enfermedades metabólicas cuya evolución puede mejorar mediante la prevención de la acumulación de un sustrato enzimático y de sus derivados; este concepto se expone con mayor detalle en el capítulo 13.

Pruebas de cribado en los recién nacidos. La aplicación de pruebas de cribado para la detección de la PKU en los recién nacidos se lleva a cabo de manera general. La PKU es el prototipo de las enfermedades genéticas en las que está justificada la aplicación de programas de cribado en masa a los recién nacidos (v. cap. 17), dado que es relativamente frecuente en algunos grupos de población (hasta 1 / 29.000 recién nacidos vivos). Su tratamiento es efectivo cuando se inicia en las etapas tempranas de la vida; sin embargo, si no se trata se produce inevitablemente un retraso mental grave. La prueba de cribado se realiza a los pocos días del nacimiento. Se obtiene una gota de sangre a través de un pinchazo realizado en el talón, se deja secar sobre un papel filtro y se remite a un laboratorio central para la determinación de las concentraciones de fenilalanina en la sangre y del cociente fenilalanina/tirosina. En épocas anteriores, las muestras se obtenían antes de que el lactante abandonara el hospital. Sin embargo, la tendencia hacia la reducción en el período de hospitalización de las mujeres y los recién nacidos tras el parto ha modificado esta práctica. Preferiblemente, la prueba no se debe realizar antes de las primeras 24 h de vida

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

del recién nacido debido a que la concentración de fenilalanina en la PKU aumenta después del parto. La positividad de la prueba se debe confirmar rápidamente debido a que los retrasos en el inicio del tratamiento superiores a las 4 semanas de vida del recién nacido dan lugar a alteraciones profundas en la evolución intelectual de los pacientes con PKU.

Variante de fenilcetonuria y hiperfenilalaninemia sin fenilcetonuria. Mientras que la PKU se debe a una ausencia virtual de actividad de la PAH (menos del 1% en comparación con el valor de los controles), los fenotipos menos graves (denominados hiperfenilalaninemia sin PKU y variante de fenilcetonuria) (v. tabla 12-2) aparecen cuando la enzima PAH mutante muestra alguna actividad residual.

Hiperfenilalaninemia sin PKU. Se define por las concentraciones plasmáticas de fenilalanina inferiores a 1 mM mientras el paciente toma una dieta normal. Este grado de hiperfenilalaninemia cursa con concentraciones de fenilalanina en sangre que tan sólo son alrededor de 10 veces superiores al valor normal, es decir, concentraciones inferiores a las que se observan en la PKU clásica (>1 mM). El incremento moderado de la fenilalanina en la hiperfenilalaninemia sin PKU es menos lesivo para el cerebro e incluso puede tener un carácter benigno si es de pequeña cuantía (<0,4 mM), de manera que los individuos afectados sólo llaman la atención desde el punto de vista clínico debido a que son identificados en las pruebas de cribado. Su fenotipo normal ha constituido la mejor indicación del nivel «seguro» de la concentración plasmática de fenilalanina que no se debe superar en el tratamiento de los pacientes con PKU clásica. La **variante de PKU** es una categoría en la que están recogidos los pacientes con una tolerancia a la fenilalanina intermedia entre la existente en la PKU clásica y la que se observa en la hiperfenilalaninemia sin PKU; estos pacientes requieren una cierta restricción de fenilalanina en su dieta, aunque inferior a la necesaria en los pacientes con la PKU clásica. La asociación de estos tres fenotipos clínicos con las mutaciones en el gen *PAH* es un ejemplo claro de heterogeneidad clínica (v. tabla 12-1).

Hiperfenilalaninemias: heterogeneidad alélica y heterogeneidad de locus

Defectos moleculares en el gen de la fenilalanina hidroxilasa. Se ha observado un grado extraordinario de heterogeneidad alélica en el locus *PAH* (más de 400 mutaciones diferentes en todo el mundo) en pacientes con hiperfenilalaninemia asociada a PKU clásica, con variante de PKU y con hiperfenilalaninemia sin PKU (v. tabla 12-2). La mayor parte de los alelos *PAH* son mutaciones individualmente infrecuentes que alteran la actividad enzimática de la PAH y que dan lugar a hiperfenilalaninemia, aunque también se han identificado polimorfismos más benignos o variantes benignas poco frecuentes. Hay seis mutaciones diferentes que explican aproximadamente las dos terceras partes de los cromosomas mutantes conocidos en grupos de población de origen europeo (fig. 12-3). Básicamente, otras seis mutaciones son las responsables de algo más del 80% de las mutaciones *PAH* en grupos de población de origen asiático (v. fig. 12-3). Las mutaciones restantes causantes de enfermedad son infrecuentes a nivel individual. Para registrar y mantener la información a disposición de la sociedad, un consorcio internacional ha creado una base de datos relativa a la *PAH*.

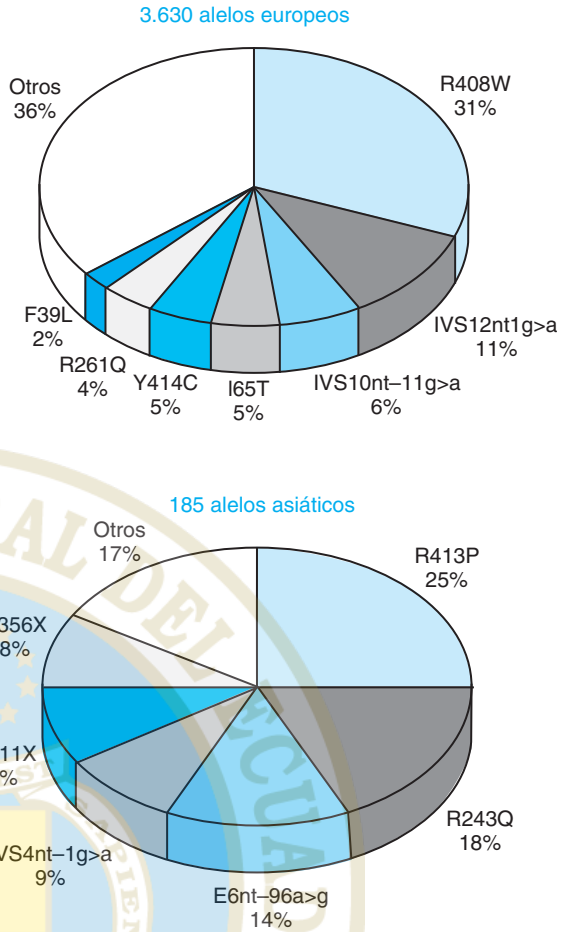


Figura 12-3 ■ Naturaleza e identidad de las mutaciones *PAH* en grupos de población de origen europeo y asiático (el segundo, correspondiente a personas de China, Corea y Japón). Se utiliza el código de aminoácidos de una letra (v. tabla 3-1) y la nomenclatura de las mutaciones es la que se describe en el capítulo 9. (Modificada de Nowacki PM, Byck S, Prevost L, Scriver CR: PAH mutation analysis consortium database: 1997. Prototype for relational locus-specific mutation databases. Nucl Acids Res 26:220-225, 1998, con autorización de Oxford University Press.)

En todos los grupos de población hay una heterogeneidad genética sustancial en la población mutante *PAH*. Debido al elevado grado de heterogeneidad alélica en el locus, la mayor parte de los pacientes con PKU pertenecientes a la mayoría de los grupos de población son **heterocigotos compuestos** (es decir, poseen dos alelos diferentes causantes de la enfermedad), un hallazgo que es completamente concordante con la heterogeneidad enzimática y fenotípica observada (v. tabla 12-1) en los defectos de la PAH. A pesar de que inicialmente parecía que el conocimiento del fenotipo *PAH* podría predecir fiablemente los detalles del fenotipo, esta expectativa no se ha cumplido del todo, aun cuando se han identificado correlaciones genéricas entre el genotipo *PAH* y el fenotipo bioquímico. En general, las mutaciones que eliminan o reducen de manera importante la actividad de la enzima PAH causan la PKU clásica, mientras que las mutaciones que permiten una actividad enzimática residual mayor se asocian a fenotipos más leves. No obstante, ciertas mutaciones *PAH* en pacientes homocigotos se han

asociado a fenotipos que abarcan toda la gama desde la PKU clásica hasta la hiperfenilalaninemia sin PKU. Por tanto, en la actualidad es evidente que hay otras variables biológicas aún no identificadas (incluyendo indudablemente los genes modificadores) que generan variaciones en el fenotipo asociado a un fenotipo específico. Esta observación, que actualmente se considera un rasgo común en muchas enfermedades monogénicas, subraya el hecho de que incluso los rasgos monogénicos como la PKU no son trastornos genéticamente simples.

Defectos en el metabolismo de la tetrahidrobiopterina. Inicialmente, se consideraba que todos los niños con hiperfenilalaninemia sufrían una deficiencia primaria de PAH. Sin embargo, en la actualidad sabemos que en aproximadamente el 1–3% de estos pacientes el gen *PAH* es normal y que su cuadro de hiperfenilalaninemia es el resultado de un defecto genético en alguno de los diferentes genes implicados en la formación o el reciclado del cofactor de la PAH, la BH_4 (v. fig. 12-2 y tabla 12-2). La asociación de un fenotipo único, como el de la hiperfenilalaninemia, con mutaciones en genes distintos es un ejemplo de heterogeneidad de locus (v. tabla 12-1). Tal como queda ilustrado por las mutaciones en los genes que codifican la proteína PAH y las vías del cofactor biopterina (v. fig. 12-2), las proteínas codificadas por los genes que manifiestan heterogeneidad de locus actúan generalmente en fases diferentes de una vía bioquímica única. Los pacientes con deficiencia en BH_4 fueron reconocidos inicialmente debido a que, a pesar de la administración adecuada de una dieta con contenido bajo en fenilalanina, desarrollaban problemas neurológicos intensos durante las etapas iniciales de su vida. Esta mala evolución se debe, en parte, al requerimiento del cofactor BH_4 de otras dos enzimas, la tirosina hidroxilasa y la triptófano hidroxilasa. Ambas hidroxilasas son clave para la síntesis de los neurotransmisores monoaminérgicos como dopa, noradrenalina, adrenalina y serotonina (v. fig. 12-2). Los pacientes con deficiencia en BH_4 presentan defectos en alguna de las fases de la biosíntesis de la BH_4 a partir del trifosfato de guanosina o en la regeneración de la BH_4 (v. fig. 12-2). De la misma manera que la PKU clásica, estos trastornos se transmiten como rasgos autosómicos recesivos.

Es fundamental diferenciar los pacientes que sufren un defecto en el metabolismo de la BH_4 de los que presentan mutaciones en el gen *PAH*, debido a que su tratamiento es muy distinto. En primer lugar, dado que la enzima PAH de los pacientes con defectos en la BH_4 es normal, su actividad se puede restablecer si reciben dosis elevadas de BH_4 por vía oral, lo que da lugar a una disminución en sus concentraciones plasmáticas de fenilalanina. En consecuencia, la intensidad de la restricción de fenilalanina en la dieta de los pacientes con defectos en el metabolismo de la BH_4 se puede disminuir de manera significativa y, realmente, algunos de estos pacientes pueden tolerar una dieta normal (es decir, sin restricción de fenilalanina). En segundo lugar, también se debe intentar la normalización de los neurotransmisores en el cerebro de estos pacientes mediante la administración de los productos de la tirosina hidroxilasa y de la triptófano hidroxilasa, es decir, L-dopa y 5-hidroxitriptófano, respectivamente (v. fig. 12-2 y tabla 12-2). Por estas razones, todos los lactantes con hiperfenilalaninemia deben ser evaluados para descartar la posibilidad de que su cuadro de hiperfenilalaninemia sea debido a una alteración en el metabolismo de la BH_4.

Respuesta a la tetrahidrobiopterina en las mutaciones del gen *PAH*. Muchos pacientes con hiperfenilalaninemia y mutaciones en el gen *PAH*, sin alteraciones en el metabolismo de la BH_4, también responden con una disminución sustancial de sus concentraciones plasmáticas de fenilalanina cuando reciben por vía oral dosis elevadas del cofactor BH_4 de la PAH. Los pacientes con mayores probabilidades de respuesta son los que muestran una actividad residual significativa de la PAH (es decir, los pacientes con variante de PKU y con hiperfenilalaninemia sin PKU), pero incluso también se observa una respuesta en una pequeña proporción de pacientes con PKU clásica. Sin embargo, la presencia de una cierta actividad residual de la PAH no garantiza necesariamente un efecto de la administración de BH_4 sobre las concentraciones plasmáticas de fenilalanina. Más que ello, el grado de respuesta frente a la BH_4 va a depender de las propiedades específicas de cada proteína PAH mutante, lo que refleja la heterogeneidad alélica subyacente a las mutaciones en el gen *PAH*. Se ha demostrado que la suplementación con BH_4 induce su efecto beneficioso a través de uno o más mecanismos, todos los cuales están relacionados con el incremento en la cantidad del cofactor que entra en contacto con la apoenzima PAH mutante. Estos mecanismos son la estabilización de la enzima mutante, la protección de la enzima frente a su degradación por parte de la célula, el incremento en el aporte del cofactor de una enzima que muestra una afinidad baja por la BH_4 y otros efectos beneficiosos sobre las propiedades cinéticas y catalíticas de la enzima. La administración de cantidades elevadas de un cofactor es una estrategia general que se ha utilizado en el tratamiento de muchos errores congénitos del metabolismo enzimático, tal como se expone con mayor detalle en el capítulo 13.

Fenilcetonuria materna. El tratamiento adecuado de la PKU permite que los homocigotos afectados puedan llevar una vida independiente y que tengan unas perspectivas de fertilidad prácticamente normales. En épocas anteriores, en la mayor parte de los pacientes con PKU la dieta con contenido bajo en fenilalanina se interrumpía hacia la parte media de su niñez con la creencia (que aún no se ha demostrado que sea incorrecta) de que la función del sistema nervioso maduro no se altera por la reanudación de la hiperfenilalaninemia. Posteriormente, se descubrió que casi todos los hijos de mujeres con PKU que no reciben tratamiento presentan alteraciones; la mayor parte de estos niños sufre retraso mental y muchos de ellos también padecen microcefalia, retraso del crecimiento y malformaciones, especialmente cardíacas. Tal como establecen los principios de la herencia mendeliana, todos estos niños son heterocigotos. Así, su retraso mental no se debe a su propia constitución genética sino al efecto intensamente teratogénico de las concentraciones elevadas de fenilalanina en la circulación materna. Por ello, es imprescindible que las mujeres con PKU que desean quedarse embarazadas comiencen a tomar una dieta con contenido bajo en fenilalanina antes de que tenga lugar la fecundación.

Enfermedades por acumulación lisosomal

Los lisosomas son orgánulos rodeados por membrana que contienen diversas enzimas hidrolíticas implicadas en la degradación de diversas macromoléculas biológicas. Los defectos genéticos de estas hidrolasas dan lugar a la acumulación de sus

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

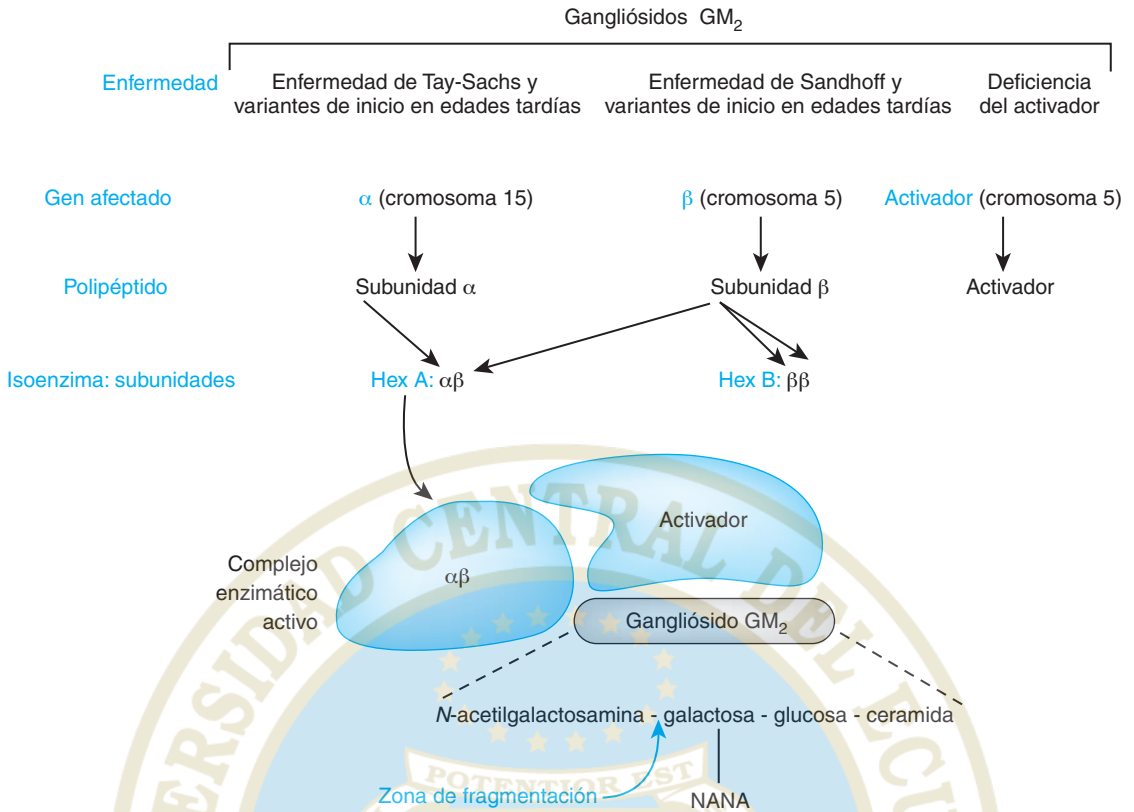


Figura 12-4 ■ Sistema de tres genes necesario para la actividad de la hexosaminidasa A y las enfermedades producidas por defectos en cada uno de los genes. La función de la proteína activadora es enlazar el sustrato ganglíosido y presentarlo a la enzima. NANA, ácido *N*-actil neuramínico. (Modificada de Sandhoff K, Conzelmann E, Neufeld EF et al: The GM_2 gangliosidoses. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D [eds.] The metabolic bases of inherited disease, 6.ª ed., Nueva York, McGraw-Hill, 1989, págs.: 1807-39.)

sustratos en el interior del lisosoma, causando disfunción celular y –finalmente– muerte de la célula. La acumulación gradual del sustrato es responsable de una característica clínica uniforme de estas enfermedades, su progresión implacable. En la mayor parte de estas enfermedades, el almacenamiento del sustrato se manifiesta clínicamente en forma de un incremento en la masa de los tejidos y órganos afectados. Sin embargo, cuando se afecta el cerebro (lo que es bastante habitual) el cuadro clínico es el de un proceso neurodegenerativo. Los fenotipos clínicos permiten a menudo establecer de manera sencilla el diagnóstico de una enfermedad por acumulación lisosomal y, habitualmente, indican la clase o el tipo específico de enfermedad de que se trata. Se han descrito más de 50 deficiencias de hidrolasas lisosomales o de deficiencias del transporte a través de la membrana lisosomal, casi todas ellas con un patrón de herencia autosómico recesivo. Hasta hace poco tiempo, estas enfermedades no tenían ninguna forma de tratamiento. Sin embargo, la aparición del tratamiento enzimático sustitutivo (v. cap. 13) ha mejorado de manera sustancial el pronóstico a largo plazo de los pacientes que sufren cualquiera de estos trastornos.

Enfermedad de Tay-Sachs

La enfermedad de Tay-Sachs **(Caso 38)** forma parte de un grupo heterogéneo de enfermedades por acumulación lisosomal denominado gangliosidosis GM_2 y que se debe a la imposibilidad de degradación de un esfingolípido, el ganglíosido GM_2 (fig. 12-4). La alteración bioquímica es una deficiencia importante de hexosaminidasa A (hex A). A pesar de que esta enzima es ubicua, la enfermedad causa alteraciones clínicas casi únicamente en el cerebro, que es el órgano en el que predomina la síntesis del ganglíosido GM_2. La enzima hex A catalíticamente activa es el producto de un sistema constituido por tres genes (v. fig. 12-4). Estos genes codifican las subunidades α y β de la enzima (los genes *HEXA* y *HEXB*, respectivamente), y también una proteína activadora que debe entrar en contacto con el sustrato y la enzima antes de que la propia enzima pueda fragmentar el residuo *N*-acetil-β-galactosamina terminal del ganglíosido.

Las manifestaciones clínicas de los defectos en estos tres genes son indistinguibles, pero se pueden diferenciar a través del análisis enzimático. Las mutaciones en el gen *HEXA* afectan a la subunidades α y alteran la actividad de la enzima hex A dando lugar a la enfermedad de Tay-Sachs (o a variantes menos graves de deficiencias de hex A). Los alelos correspondientes a la enfermedad de Tay-Sachs se asocian a una deficiencia intensa del mRNA de la subunidad α, además de a una deficiencia también intensa en la actividad hex A (tabla 12-3). Los defectos en el gen *HEXB* y en el gen que codifica la proteína activadora disminuyen la actividad de las enzimas hex A y hex B (v. fig. 12-4) dando lugar –respectivamente– a la enfermedad de Sandhoff y a una deficiencia de la proteína activadora (que es muy infrecuente).

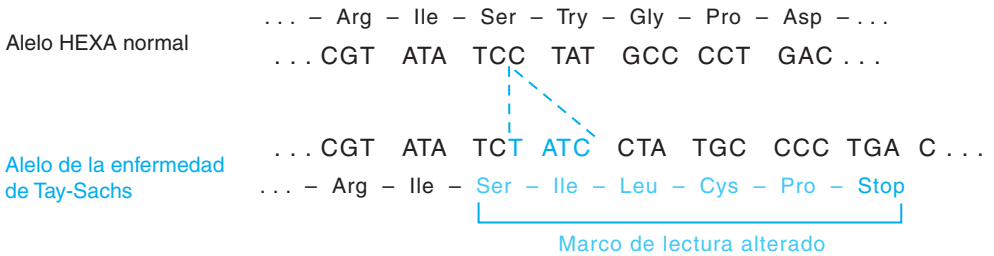


Figura 12-5 ■ Inserción de cuatro bases (TATC) en el gen de la hexosaminidasa A en la enfermedad de Tay-Sachs que origina una mutación de cambio de marco de lectura. Esta mutación es la causa principal de la enfermedad de Tay-Sachs en los judíos asquenazíes (v. tabla 12-3). No se produce proteína hex A detectable, lo que origina la deficiencia total de enzima que se observa en estos pacientes y que se inicia en la infancia.

La evolución clínica de la enfermedad de Tay-Sachs es especialmente trágica. Los lactantes afectados tienen características externas normales hasta aproximadamente los 3-6 meses de edad, cuando empiezan a desarrollar gradualmente un deterioro neurológico progresivo hasta su fallecimiento a los 2-4 años. Los efectos de la muerte neuronal se pueden observar directamente en forma la denominada mancha «rojo cereza» de la retina, que corresponde a una fóvea central prominente rodeada por una mácula pálida. Por el contrario, los alelos *HEXA* con una cierta actividad residual dan lugar a formas de inicio tardío de la afectación neurológica o bien, en el caso de los alelos con seudodeficiencia (se exponen más adelante), no causan ningún tipo de enfermedad en absoluto. En las variantes de inicio tardío, las manifestaciones suelen ser cuadros de disfunción de la segunda neurona motora y cuadros de ataxia secundaria a degeneración espinocerebelosa; sin embargo, a diferencia de lo que ocurre con las formas infantiles, la visión y la inteligencia suelen ser normales, aunque la tercera parte de estos pacientes desarrolla psicosis.

Genética de grupos de población concretos. En muchas enfermedades monogénicas, algunos alelos se observan con una frecuencia mayor en algunos grupos concretos de la población (v. cap. 9). Esta situación queda ilustrada por la enfermedad de Tay-Sachs, en la que tres alelos constituyen el 99% de los alelos existentes en el grupo de los judíos de origen asquenazí, mientras que otros dos alelos (ninguno de los cuales es frecuente en la población asquenazí) representan alrededor del 50% de los alelos que se observan en otros grupos de población (v. tabla 12-3). Aproximadamente, uno de cada 27 judíos de origen asquenazí es portador de un alelo Tay-Sachs, y la incidencia de lactantes afectados es 100 veces mayor que en otros grupos de población. Se considera que la explicación más probable de esta elevada frecuencia es la existencia de un efecto fundador o de una ventaja heterocigota. Debido a que la mayor parte de los portadores presenta uno de los tres alelos comunes, un resultado útil de la caracterización molecular de la enfermedad en este grupo de población es el incremento en la detección de los portadores mediante técnicas de cribado.

Alelos de seudodeficiencia de hex A y su significado clínico. Una consecuencia inesperada de la detección de los portadores de la enfermedad de Tay-Sachs en la población de judíos asquenazí fue el descubrimiento de una clase específica de alelos hex A, los alelos de seudodeficiencia. Tal como indica su denominación, los dos alelos de seudodeficiencia tienen un carácter clínicamente benigno. Los individuos identificados como seudodeficientes en las pruebas de cribado son heterocigotos con alelos de seudodeficiencia en un cromosoma y con una mutación Tay-Sachs común en el otro cromosoma. Estos

Tabla 12-3

Naturaleza y frecuencia de algunos alelos de la hexosaminidasa A en los judíos asquenazíes y en otros grupos de población

Mutación	Efecto sobre el producto génico	Frecuencia estimada en los judíos asquenazíes	Frecuencia en personas distintas del grupo asquenazí	Fenotipo homocigoto
Inserción de cuatro pares de bases (exón 11); véase fig. 12-5	Codón de interrupción prematuro	80%	16-20%	Enfermedad de Tay-Sachs
Sitio de corte y empalme (*splice juntion*) en el exón 12: G > C	Empalme de mRNA alterado	10-15%	<1%	Enfermedad de Tay-Sachs
Gly269Ser más *splicing* anómalo	Actividad residual <3%	2-3%	<1%	Gangliosidosis GM_2 de inicio en la edad adulta
Alelos de seudodeficiencia	Aproximadamente, actividad residual del 20%	<1%	43%	Normal

Tomada básicamente de Triggs-Raine BL, Feigenbaum ASJ, Natowicz M y et al: Screening for carriers of Tay-Sachs disease among Ashkenazi Jews. N Engl J Med 323:6-12, 1990; y de Gravel RA, Clarke JTR, Kaback MM y et al: The GM2 gangliosidoses. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds.): The Molecular and Metabolic Bases of Inherited Disease, 7.ª ed. Nueva York, McGraw-Hill, 1995, págs.: 2839-79.

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 12-4

Ejemplos de mucopolisacaridosis

Síndrome	Características clínicas	Defecto enzimático	Genética	Comentario
Hurler	Diagnóstico en fases tempranas (<18 meses), opacación corneal, alteraciones esqueléticas, hepatoesplenomegalia, rasgos faciales toscos, fallecimiento antes de los 10 años de edad	α-L-iduronidasa	AR	Debido a alelos que alteran de manera importante la actividad enzimática
Scheie	Inicio después de los 5 años de edad, inteligencia y esperanza de vida normales, opacación corneal, valvulopatía cardíaca	α-L-iduronidasa	AR	Debido aparentemente a alelos que confieren una cierta actividad enzimática residual
Hunter	Similar al síndrome de Hurler, pero con una progresión más lenta	Iduronato sulfatasa	XR	Un fenotipo más leve con afectación variable del sistema nervioso central

AR, autosómico recesivo; XR, recesivo ligado al cromosoma X

Modificada de Neufeld EF, Muenzer J: The mucopolysaccharidoses. En Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds.): The Molecular and Metabolic Bases of Inherited Disease, 7.ª ed. Nueva York, McGraw-Hill, 1995, págs. 2465-2494.

individuos muestran un nivel bajo de actividad hex A (en los leucocitos, inferior al 20% de la existente en los controles) que todavía es suficiente para evitar la acumulación del sustrato gangliósido GM_2 en el cerebro. La importancia de los alelos de seudodeficiencia hex A es doble. En primer lugar, complican el diagnóstico prenatal debido a que un feto con estos alelos de seudodeficiencia puede ser diagnosticado incorrectamente como afectado por la enfermedad. En términos más generales, el reconocimiento de los alelos de seudodeficiencia hex A indica que los programas de cribado para otras enfermedades genéticas deben reconocer que puede haber alelos comparables en otros loci y es posible que se produzcan errores en la caracterización correcta de los individuos en las pruebas de cribado o en las pruebas diagnósticas.

Mucopolisacaridosis

Los mucopolisacáridos, o glucosaminoglucanos, son cadenas de polisacáridos sintetizadas por las células del tejido conjuntivo como constituyentes normales de muchos tejidos. Están formados por largas unidades de repetición de disacáridos; la característica distintiva de un glucosaminoglucano específico es la naturaleza de sus dos moléculas de azúcar. La degradación de estas macromoléculas tiene lugar en el lisosoma y requiere la eliminación escalonada de la unidad monosacárida del extremo de la cadena por efecto de una enzima específica para dicho monosacárido y para el enlace implicado. Así, es necesaria una serie de enzimas para la degradación de cualquier glucosaminoglucano y, a menudo, una enzima concreta participa en el catabolismo de más de un glucosaminoglucano.

Las mucopolisacaridosis constituyen un grupo heterogéneo de más de 12 enfermedades por acumulación lisosomal en las que los mucopolisacáridos se acumulan en el interior de los lisosomas a consecuencia de la deficiencia de una o más de las enzimas necesarias para su degradación. En una mucopolisacaridosis específica se puede acumular uno o más glucosaminoglucanos si la enzima deficiente es necesaria para su catabolismo. Los glucosaminoglucanos no degradados aparecen en la orina, en la que se pueden detectar mediante pruebas de cribado.

Las dos primeras mucopolisacaridosis reconocidas fueron el **síndrome de Hunter** recesivo ligado al cromosoma X y el **síndrome de Hurler**, que es un trastorno autosómico más grave (tabla 12-4). Estos dos trastornos fueron incluidos inicialmente bajo el concepto de gargolismo debido a la tosquedad de las características faciales de los individuos afectados (fig. 12-6). Los niños afectados presentan retraso mental, malformaciones esqueléticas, baja estatura y otras malformaciones que se recogen en la tabla 12-4.

El síndrome de Hurler se debe a una deficiencia intensa de α–L-iduronidasa. Hay un trastorno clínicamente diferente, el



Figura 12-6 ■ Niño con síndrome de Hurler con la cara tosca característica. A los 5 años de edad tiene una estatura correspondiente a la de un niño normal de 3 años. (Tomada de Smith DW: Recognizable patterns of human malformations, 3.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 1982.)

síndrome de Scheie, que originalmente se consideró afectaba a un locus distinto, principalmente debido a que su fenotipo es mucho más leve. Sin embargo, posteriormente se demostró que los síndromes de Scheie y Hurler son alélicos y que las mutaciones de la α-L-iduronidasa que causan el síndrome de Scheie parecen asociarse a una actividad residual mayor.

Los diferentes patrones de transmisión hereditaria del síndrome de Hurler autosómico y el síndrome de Hunter ligado al cromosoma X indican que se deben a mutaciones en genes distintos. Esta diferencia también se ha demostrado en cultivos celulares. Aunque los fibroblastos de los pacientes con cualquiera de estas dos enfermedades acumulan mucopolisacáridos en el medio de cultivo, esta acumulación se corrige mediante el cultivo simultáneo de ambos tipos de células en la misma placa. La corrección se debe a que los fibroblastos deficientes en α-L-iduronidasa del síndrome de Hurler captan la α-L-iduronidasa normal liberada por los fibroblastos del síndrome de Hunter; en las células en cultivo de los pacientes con síndrome de Hunter se produce el fenómeno contrario. Este simple experimento ilustra de forma muy evidente el hecho de que estas dos enfermedades afectan a proteínas distintas. La demostración de que un producto procedente de un mutante del genoma puede corregir el defecto bioquímico de otro mutante se denomina **complementación genética**, y los estudios realizados para determinar si es posible la complementación genética se denominan **análisis de complementación**.

La capacidad de una célula para captar a partir del líquido extracelular la enzima lisosomal de la que carece es un mecanismo a través del cual el trasplante de células normales (con capacidad de secreción de la enzima) a pacientes con enfermedades por acumulación lisosomal puede corregir o complementar el defecto bioquímico en el resto del organismo. Se han obtenido respuestas terapéuticas espectaculares en el tratamiento de algunos pacientes con mucopolisacaridosis, incluyendo el síndrome de Hurler, mediante el transplante de médula ósea (v. cap. 13). La capacidad de las células para captar las enzimas lisosomales a partir del líquido extracelular también ha constituido el fundamento del tratamiento de sustitución enzimático frente a muchas de estas enfermedades, una estrategia que ha demostrado una gran efectividad en muchos casos (v. cap. 13).

Alteración de la función de la proteína debido a una modificación postraslacional anómala

Pérdida de la glucosilación: enfermedad de células I (I-cell disease)

¿Cómo consiguen las proteínas alcanzar sus localizaciones correctas en el interior de la célula? Muchas proteínas poseen una información en su secuencia primaria de aminoácidos que las dirige hacia sus zonas de localización subcelular. Sin embargo, otras proteínas se localizan en función de modificaciones postraslacionales. Esto es lo que ocurre con las hidrolasas ácidas que se encuentran en los lisosomas, aunque esta forma de tráfico de señales celulares no fue reconocida hasta el estudio de la enfermedad de células I (***I-cell disease;*** una enfermedad por acumulación lisosomal autosómica recesiva grave) a principios del decenio de 1970. Este trastorno cursa con una gama de efectos fenotípicos que consisten en rasgos faciales, alteraciones esqueléticas, un retraso grave del crecimiento y retraso mental. Característicamente, los niños afectados sobreviven únicamente 5-7 años. En cultivo, los fibroblastos cutáneos de los pacientes con enfermedad de células I contienen numerosos lisosomas anómalos en todo el citoplasma; estos lisosomas se denominan inclusiones y, de aquí, la denominación de células con inclusiones (células I, o *I-cell*).

En la enfermedad de células I, muchas de las hidrolasas ácidas que existen normalmente en los lisosomas aparecen en exceso en los líquidos corporales; sus concentraciones celulares están fuertemente reducidas. Esta situación excepcional se debe a que las hidrolasas ácidas de estos pacientes son anómalas a consecuencia de una falta de modificación postraslacional. Una hidrolasa típica es una glucoproteína cuya parte de azúcar incluye residuos manosa, algunos de los cuales están fosforilados. Los residuos de manosa 6-fosfato son esenciales para el reconocimiento de las hidrolasas por parte de receptores localizados en la superficie de la membrana celular y lisosomal. En la enfermedad de células I hay un defecto en la enzima que transfiere un grupo fosfato a los residuos de manosa. El hecho de que estén afectadas muchas enzimas es congruente con la diversidad de las alteraciones clínicas que se observan en estos pacientes.

Incremento de la glucosilación: mutaciones que crean nuevos sitios (anómalos) de glucosilación

A diferencia de lo que ocurre en las situaciones de falta de glucosilación de las proteínas (cuyo ejemplo principal es la enfermedad de células I), también se ha observado que una proporción inesperadamente elevada (alrededor del 1,5%) de las mutaciones de cambio de sentido que causan enfermedad humana se puede asociar a un incremento anómalo de la *N*-glucosilación debido a mutaciones que crean nuevos sitios de consenso para la *N*-glucosilación en las proteínas mutantes. El hecho de que estos nuevos sitios puedan dar lugar realmente a una glucosilación inapropiada de la proteína mutante, con consecuencias patogénicas, quedó demostrado a en el estudio de varios individuos que sufrían un trastorno autosómico recesivo infrecuente, la enfermedad con **susceptibilidad Mendeliana frente a las micobacterias** (**MSMD**, *mendelian susceptibility to mycobacterial disease*). Los pacientes con MSMD pueden presentar defectos en diversos genes (incluyendo los defectos del interferón) que regulan los mecanismos de defensa frente a la infección. La consecuencia es que estas personas son susceptibles a las infecciones diseminadas cuando presentan exposición a especies de micobacterias moderadamente virulentas, tal como el bacilo de Calmette-Guérin (BCG) utilizado en todo el mundo como vacuna frente a la tuberculosis, y también cuando quedan expuestas a bacterias no tuberculosas del ambiente que normalmente no causan enfermedad. En un pequeño subgrupo de pacientes con MSMD, la enfermedad se debe a mutaciones de cambio de sentido en el gen del receptor 2 del interferón-γ (IFNGR2) que genera sitios nuevos para la *N*-glucosilación en la proteína IFNGR2 mutante. Estos nuevos sitios dan lugar a la síntesis de un receptor excesivamente grande y excesivamente glucosilado. Los receptores mutantes alcanzan la superficie celular, pero no responden frente al interferón-γ. Dado que la eliminación de las nuevas cadenas de carbohidratos restablece la capacidad de respuesta, la pérdida de la función del receptor se

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

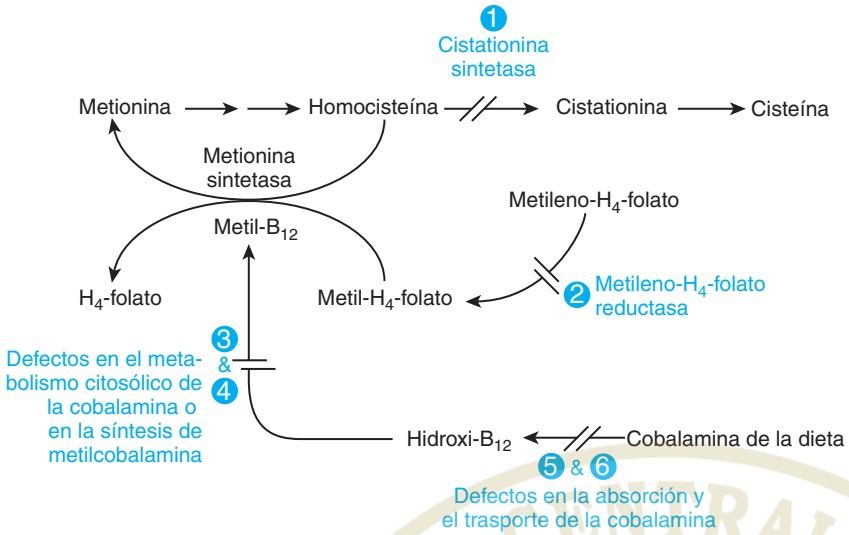


Figura 12-7 ■ Los seis tipos de defectos genéticos que pueden causar homocistinuria. 1) La homocistinuria clásica se debe a un defecto de la cistationina sintetasa. 2) En los defectos de la metileno-H_4-folato reductasa, el descenso de metil-H_4-folato altera la función de metionina sintetasa. 3) Varios defectos del metabolismo intracelular de las cobalaminas producen un descenso secundario de la síntesis de metilcobalamina (metil-B_{12}) y, como consecuencia, de la función de metionina sintetasa. 4) Algunos trastornos afectan directamente la formación de metil-B_{12}. 5) La absorción intestinal de cobalamina está alterada en algunos pacientes. 6) Otros pacientes presentan anomalías en la proteína principal de transporte extracelular, la transcobalamina II. Hidroxi-B_{12}, hidroxicobalamina.

puede atribuir al incremento de la glucosilación, más que a la existencia de cualquier otro defecto de las mutaciones de cambio de sentido que causan la enfermedad. También se ha observado que las mutaciones que dan lugar a un incremento de la glucosilación inducen una disminución de la función proteica en algunos otros trastornos monogénicos.

En un análisis de la base de datos Human Gene Mutation Database (v. la dirección en Internet entre las referencias bibliográficas al final de este capítulo) se ha observado que las mutaciones de cambio de sentido que dan lugar a incrementos de la *N*-glucosilación están representadas de manera excesiva en el conjunto de las mutaciones de cambio de sentido, lo que sugiere que muchas enfermedades hereditarias pueden ser debidas a estas mutaciones. Parece probable que las mutaciones que incrementan la *N*-glucosilación también sean patogénicas. Por el contrario, las mutaciones que dan lugar a una disminución de la *N*-glucosilación están representadas de manera escasa en la Human Gene Mutation Database, lo que sugiere que –a diferencia de lo que ocurre en la enfermedad con células I– no todos los episodios de glucosilación son clave para la función de las proteínas. Finalmente, el descubrimiento de que la eliminación de los polisacáridos anómalos restablece la función de las proteínas IFNGR2 mutantes asociadas a la MSMD abre la puerta a la esperanza en el sentido de que los trastornos de este tipo podrían responder a tratamientos químicos que redujeran la glucosilación excesiva.

Disminución de la función proteica debido a la alteración en la unión o el metabolismo de los cofactores

Algunas proteínas adquieren actividad biológica solamente después de que se unen a cofactores, tal como la tetrahidrobiopterina en el caso de la fenilalanina hidroxilasa, ya comentado. También son conocidas las mutaciones que interfieren con la unión al cofactor; la síntesis o el transporte de un cofactor, y la separación entre la proteína y el cofactor (en los casos en los que la unión del ligando es covalente). En lo que se refiere a muchas de estas proteínas mutantes, el incremento en la concentración intercelular del cofactor es a menudo capaz de restablecer parte de la actividad residual de la enzima mutante; por ejemplo, mediante el incremento de la estabilidad de la proteína mutante. En consecuencia, los defectos enzimáticos de este tipo están en el grupo de los trastornos genéticos con una respuesta mayor frente a tratamientos bioquímicos específicos, debido a que el cofactor de su precursor es a menudo una vitamina hidrosoluble que se puede administrar con seguridad en grandes cantidades.

Homocistinuria secundaria a deficiencia de cistationina sintetasa: alteración de la unión al cofactor

La homocistinuria secundaria a la deficiencia de cistationina sintetasa (fig. 12-7) fue una de las primeras aminoacidopatías reconocidas. El fenotipo clínico de este trastorno autosómico recesivo es a menudo espectacular. Las características más habituales son luxación del cristalino, retraso mental, osteoporosis, huesos largos, y tromboembolia en venas y arterias, un fenotipo que se puede confundir con el del **síndrome de Marfan**, un trastorno del tejido conjuntivo **(Caso 26)**. Se considera que la acumulación de homocisteína es clave en la mayor parte o la totalidad del proceso patológico.

La homocistinuria fue una de las primeras enfermedades genéticas en las que se demostró la respuesta terapéutica frente a una vitamina; el fosfato de piridoxal es el cofactor de la enzima y la administración de cantidades elevadas de piridoxina (el precursor vitamínico del cofactor) alivia a menudo las alteraciones bioquímicas y la enfermedad clínica (v. cap. 13). En muchos pacientes, la afinidad de la enzima mutante por el fosfato de piridoxal está disminuida, lo que indica que la anomalía en la conformación de la proteína altera su unión al cofactor.

Trastornos debidos a alteraciones en el metabolismo de los cofactores

La pérdida de la función de una proteína es en ocasiones secundaria a la disminución en la disponibilidad de una molécula esencial asociada, tal como el cofactor de una enzima. Las deficiencias vitamínicas en la dieta, como la de la vita-

mina B_{12} (cobalamina), que cursa con anemia y enfermedad neurológica, así como la deficiencia de vitamina D, que cursa con raquitismo, son ejemplos de los trastornos adquiridos de este tipo, aunque los trastornos hereditarios que afectan al metabolismo de las vitaminas también causan enfermedad. No es sorprendente que los fenotipos de las enfermedades adquiridas y genéticas por alteración de los cofactores de las vitaminas muestren frecuentemente solapamiento. En otras palabras, la deficiencia adquirida de una vitamina puede ser una **fenocopia** parcial o completa del trastorno genético. Así, los vegetarianos estrictos tienen tendencia a sufrir una deficiencia adquirida de vitamina B_{12} y, en los casos en los que presentan realmente esta deficiencia, pueden manifestar alteraciones bioquímicas similares a las que se observan en la homocistinuria debidas a mutaciones en diversos genes que alteran la provisión del cofactor de la vitamina B_{12}, la metilcobalamina, a la enzima metionina sintetasa (v. fig. 12-7).

La metionina sintetasa da lugar a la remetilación de la homocisteína con formación de metionina (v. fig. 12-7), y la disminución de la actividad de la metionina sintetasa induce homocistinuria. Hay numerosos trastornos hereditarios del transporte o el metabolismo de la vitam

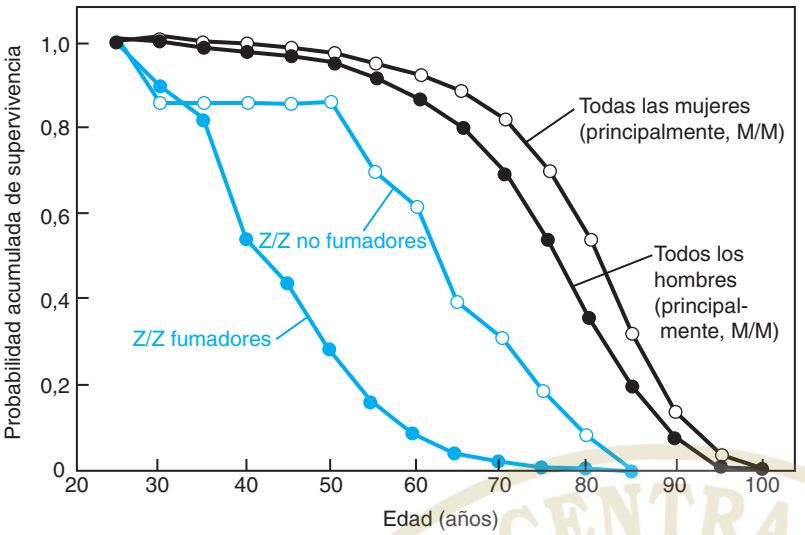


Figura 12-9 ■ Efecto del consumo de cigarrillos sobre la supervivencia de los pacientes con deficiencia de α_1-antitripsina. Las curvas muestran la probabilidad de supervivencia acumulada hasta edades determinadas de los fumadores con o sin deficiencia de α_1-antitripsina. (Revisada de Larson C: Natural history and life expectancy in severe α_1-antitrypsin deficiency, PiZ. Acta Med Scand 204:345-351, 1978.)

na) que reducen la disponibilidad de metilcobalamina y que, por tanto, alteran de manera secundaria la actividad de la metionina sintetasa. Diversos defectos hereditarios del metabolismo de la vitamina B_{12} reducen la absorción intestinal de la cobalamina o su transporte a otras células; otros defectos de este tipo alteran fases específicas del metabolismo de la cobalamina (v. fig. 12-7). La manifestación clínica de estos trastornos es variable, pero incluye la anemia megaloblástica y los cuadros de retraso del desarrollo y de falta de crecimiento. Estas enfermedades, todas ellas autosómicas recesivas, se pueden tratar a menudo de manera parcial o completa mediante la administración de dosis elevadas de vitamina B_{12}.

Deficiencia de α_1–antitripsina: mutaciones de un inhibidor enzimático

La deficiencia de α_1-antitripsina (α1AT) es un trastorno autosómico recesivo importante que se acompaña de un riesgo sustancial de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (enfisema) (fig. 12-9) y de cirrosis hepática. La proteína α1AT pertenece a una familia importante de inhibidores de la proteasa, los *inhibidores de la proteasa de serina* o serpinas. A pesar de que la α1AT inhibe una amplia gama de proteasas, y a pesar también de su denominación, la función de esta proteína es su unión a la elastasa con inhibición de la misma, especialmente en lo que se refiere a la elastasa liberada por los neutrófilos en el tracto respiratorio inferior.

En los grupos de población de raza blanca, la deficiencia de α1AT afecta aproximadamente a una de cada 5.000 personas y es portador el 2% de la población general. Hay aproximadamente una docena de alelos α1AT asociados a un incremento en el riesgo de enfermedad pulmonar o hepática, pero únicamente el alelo *Z* (Glu342Lys) es algo más frecuente. La razón de la frecuencia relativamente elevada del alelo *Z* en los grupos de población de raza blanca es desconocida, pero el análisis de haplotipos del DNA sugiere un origen único con propagación subsiguiente en el norte de Europa. Dado el aumento en el riesgo de enfisema, la deficiencia de α1AT constituye un importante problema de salud pública que solamente en Estados Unidos afecta a aproximadamente a 60.000 personas.

El gen *α1AT* es expresado principalmente en el hígado, que normalmente segrega α1AT hacia el plasma. Aproximadamente, el 17% de los homocigotos *Z/Z* presenta ictericia neonatal y alrededor del 20% de estos pacientes desarrolla posteriormente cirrosis. La hepatopatía asociada al alelo *Z* parece ser el resultado de la adquisición de una propiedad nueva por la proteína mutante, es decir, su tendencia a la agregación; esta nueva propiedad afecta a la proteína que queda atrapada en el retículo endoplásmico rugoso de los hepatocitos. Las bases moleculares de la agregación de la proteína Z son consecuencia de las alteraciones estructurales que tienen lugar en la proteína Z y que predisponen a la formación de polímeros largos en forma de collares de perlas correspondientes a la proteína α1AT mutante. Así, de la misma manera que ocurre con la mutación falciforme en la β-globina (v. cap. 11), el alelo *Z* de la α1AT es un ejemplo claro de una mutación que confiere una propiedad nueva (en ambos ejemplos, una tendencia a la agregación) a la proteína (v. fig. 11-1).

Tanto la enfermedad falciforme como la deficiencia de α1AT que presentan los homocigotos para el alelo *Z* son ejemplos de **enfermedades conformacionales hereditarias**. Las enfermedades conformacionales hereditarias aparecen cuando una mutación da lugar al cambio de la configuración o el tamaño de una proteína de manera que adquiere una predisposición a la autoagregación y a su depósito en los tejidos. En estos trastornos, una parte de la proteína mutante presenta invariablemente un plegamiento correcto, lo que también ocurre en la deficiencia de α1AT. Es destacable el hecho de que no todas las enfermedades conformacionales son trastornos monogénicos, tal como queda ilustrado –por ejemplo– por la enfermedad de Alzheimer no familiar (se expone más adelante) y por las enfermedades causadas por priones.

La enfermedad pulmonar asociada al alelo *Z* de la deficiencia de α1AT se debe a la alteración del equilibrio normal entre la elastasa y la α1AT, lo que da lugar a una degradación progresiva de la elastina de las paredes alveolares (fig. 12-10). Hay dos mecanismos que contribuyen al equilibrio elastasa: α1AT. En primer lugar, el bloqueo de la secreción hepática de la proteína Z mutada es intenso (aunque incompleto) y los pacientes Z/Z muestran tan sólo alrededor de un 15% de la

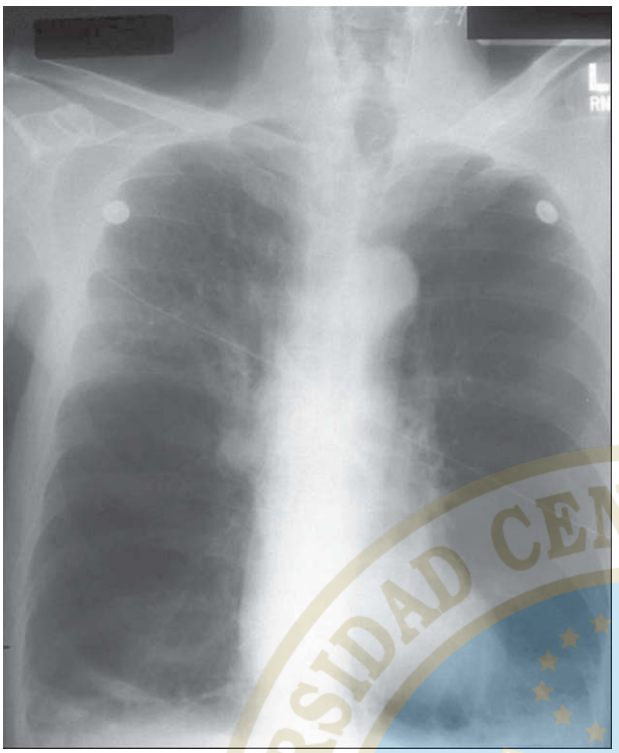


Figura 12-10 ■ Radiografía torácica posteroanterior de un individuo portador de dos alelos *Z* del gen $\alpha_1 AT$, con insuflación excesiva e incremento de la radiotransparencia basal, características del enfisema. (Tomada de Stoller JK, Aboussouan LS: α_1-Antitrypsin deficiency. Lancet 365:2225-2236, 2005.)

concentración plasmática normal de α1AT. En segundo lugar, la α1AT que aparece en la mutación *Z* sólo muestra una capacidad del 20% de la que presenta la proteína α1AT normal respecto a la inhibición de la elastasa de los neutrófilos. La infusión de la α1AT normal se ha llevado a cabo en algunos pacientes para incrementar la concentración de α1AT en el plasma con objeto de modificar el desequilibrio elastasa: α1AT. Esta estrategia de sustitución proteica también ha demostrado ser clínicamente útil en pacientes seleccionados que sufren esta enfermedad genética, tal como se expone en el capítulo 13.

Deficiencia de α_1–antitripsina como enfermedad ecogenética

La aparición de enfermedad pulmonar o hepatopatía en los pacientes con deficiencia de α1AT muestra una gran variabilidad y, a pesar de que hasta el momento no se han identificado genes modificadores, hay una variable ambiental –el humo de los cigarrillos– que influye de manera espectacular en la probabilidad de aparición de enfisema. El impacto del humo de los cigarrillos sobre la progresión del enfisema es un ejemplo manifiesto del efecto que pueden causar los factores ambientales en el fenotipo de una enfermedad genética. Así, el porcentaje de personas con el genotipo *Z*/*Z* que sobreviven hasta los 60 años es de aproximadamente el 60% en el caso de los no fumadores y de alrededor del 10% en el caso de los fumadores (v. fig. 12-9). Una explicación molecular del efecto del humo de los cigarrillos es el hecho de que tanto el humo de los cigarrillos como las células inflamatorias dan lugar a la oxidación del sitio activo de la α1AT, en la metionina 358, reduciendo así su afinidad por la elastasa en aproximadamente 2.000 veces.

El campo de la **ecogenética**, ilustrado por la deficiencia de α1AT, se refiere a la interacción entre los factores ambientales y diferentes genotipos humanos. Este área de la genética médica va a adquirir posiblemente una importancia cada vez mayor a medida que se identifiquen genotipos indicativos de un incremento en el riesgo de padecimiento de una enfermedad tras la exposición a ciertos agentes ambientales (p. ej., medicamentos, alimentos, productos químicos industriales y virus). Además, la variación genética que podría no causar enfermedad por sí misma va a ser estudiada con un detalle mayor para la búsqueda de la contribución genética a los trastornos no mendelianos, tal como la diabetes mellitus (v. cap. 8). En el momento presente, el área más desarrollada de la ecogenética es la de la farmacogenética, que se aborda en el capítulo 18.

Porfiria aguda intermitente: un defecto en la regulación de la expresión genética

La **porfiria aguda intermitente** es una enfermedad autosómica dominante que cursa con disfunción neurológica intermitente. El defecto primario en la porfiria aguda intermitente es una deficiencia de porfobilinógeno desaminasa, una enzima de la vía biosintética del grupo hemo (fig. 12-11) y, tal como se describe más adelante, la alteración en la regulación de los genes que controlan la síntesis del hemo es la responsable de las características fisiopatológicas. Todos los pacientes con porfiria aguda intermitente, tanto si muestran una enfermedad clínicamente latente (el 90% de los pacientes a lo largo de su vida) como si sufren una enfermedad clínicamente manifiesta (alrededor del 10%), presentan una reducción de alrededor del 50% en la actividad enzimática de la porfobilinógeno desaminasa. Esta reducción es congruente con una transmisión hereditaria autosómica dominante (v. cap. 7).

La expresión clínica de la enfermedad tiene lugar en respuesta a acontecimientos que reducen la concentración del grupo hemo en el hepatocito. Estos factores precipitantes son los fármacos (principalmente, los barbitúricos y, en este sentido, la porfiria aguda intermitente es una enfermedad farmacogenética; v. cap. 18), algunas hormonas esteroideas (las enfermedades clínicas causadas por las mismas son infrecuentes antes de la pubertad y después de la menopausia) y los estados catabólicos que tienen lugar en las situaciones de reducción de la dieta, enfermedades intercurrentes e intervenciones quirúrgicas. La exposición a los factores precipitantes incrementa la síntesis de los citocromos P450 hepáticos, una clase de proteínas que contiene el grupo hemo y que se expone en el capítulo 18. A consecuencia de ello, disminuye la concentración celular del grupo hemo, lo que reduce la retroinhibición del hemo sobre la ácido δ-aminolevulínico sintetasa, que es la enzima limitante de reacción en la síntesis del grupo hemo (v. fig. 12-11). El incremento en la expresión de la sintetasa se consigue a través de mecanismos de transcripción y traducción. Así, la deficiencia relativa del grupo hemo secundaria a la reducción de la porfobilinógeno desaminasa con la consiguiente disminución de las reservas de hemo es la responsable de un incremento *secundario* de la sintetasa hasta niveles superiores a los del rango normal. El hecho de que la mitad

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

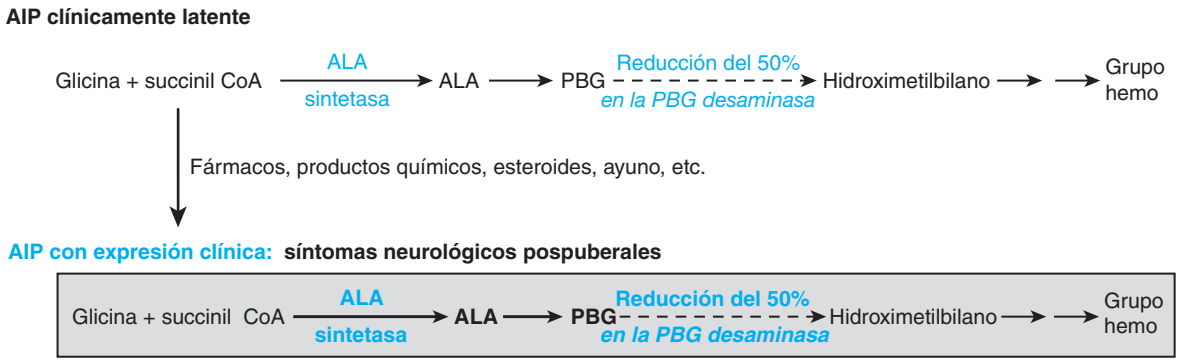


Figura 12-11 ■ Patogenia de la porfiria aguda intermitente (AIP, *acute intermitent porphyria*). Los pacientes clínicamente latentes o afectados tienen aproximadamente la mitad del valor de porfobilinógeno (PBG) desaminasa que los controles. Cuando se incrementa la actividad de la ácido δ-aminolevulínico (ALA) sintetasa hepática en los portadores por exposición a agentes inductores (p. ej., fármacos, agentes químicos), aumenta la síntesis de ALA y de PBG. La actividad residual de la PBG desaminasa (aproximadamente el 50% de la de los controles) se sobrecarga y la acumulación de ALA y PBG causa la enfermedad clínica. (Revisada de Kappas A, Sassa S, Galbraith RA, Nordmann Y: The porphyrias. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D [eds.]: The Metabolic Bases of Inherited Disease, 6.ª ed. Nueva York, McGraw-Hill, 1989, págs.: 1305-65.)

de la actividad normal de la porfobilinógeno desaminasa sea insuficiente para asumir la carga metabólica existente en algunas situaciones explica tanto la expresión dominante de la enfermedad como la naturaleza episódica del proceso clínico. La patogenia de la enfermedad del sistema nervioso es incierta, pero puede estar mediada por el incremento en las concentraciones de los precursores de las porfirinas ácido δ-aminolevulínico y porfobilinógeno (v. fig. 12-11). Están afectados los sistemas nerviosos periférico, autónomo y central, y las manifestaciones clínicas son diversas. Así, este trastorno puede mimetizar una gran variedad de patologías en medicina clínica, y sus manifestaciones van desde los cuadros de dolor abdominal agudo hasta los de psicosis.

DEFECTOS DE LOS RECEPTORES PROTEICOS

El reconocimiento de una clase de enfermedad debida a la presencia de defectos en las moléculas receptoras se inició con la identificación, por parte de Goldstein y Brown en 1974, del receptor de las lipoproteínas de densidad baja (LDL, *low-density lipoprotein*) como el polipéptido afectado en la forma más frecuente de la hipercolesterolemia familiar. Este trastorno, que da lugar a un incremento importante en el riesgo de infarto miocárdico, se caracteriza por la elevación de la cantidad de colesterol plasmático transportada por las LDL, que constituyen la principal proteína transportadora de colesterol en el plasma. El descubrimiento de Goldstein y Brown ha arrojado mucha luz sobre el metabolismo normal del colesterol y sobre la biología de los receptores de la superficie celular en general. La deficiencia del receptor LDL es representativa de un cierto número de enfermedades que en la actualidad se consideran debidas a defectos en el receptor.

Hipercolesterolemia familiar: una hiperlipemia genética

La **hipercolesterolemia familiar** pertenece a un grupo de trastornos metabólicos denominados hiperlipoproteinemias, que se caracterizan por la presencia de concentraciones plasmáticas elevadas de lípidos (colesterol, triglicéridos o ambos) y de lipoproteínas plasmáticas específicas. También se han descrito otras hiperlipoproteinemias monogénicas, cada una de ellas con un genotipo bioquímico y clínico concreto.

Además de las mutaciones en el receptor LDL, se han observado alteraciones en otros tres genes que también dan lugar a hipercolesterolemia familiar (fig. 12-12 y tabla 12-5). De manera específica, los cuatro genes asociados a la hipercolesterolemia familiar alteran la función o la abundancia del receptor LDL en su localización correcta en la superficie celular, o bien las de la apoproteína B-100, que es el componente proteico del ligando LDL del receptor. Por ello, no es sorprendente que existan dificultades para diferenciar los genotipos clínicos de los individuos portadores de mutaciones en estos cuatro genes. Dada su importancia específica, en este capítulo se revisará la hipercolesterolemia familiar debida a mutaciones en el receptor LDL. También se van a exponer las mutaciones en el gen de la proteasa *PCSK9*; a pesar de que algunas mutaciones de este gen causan hipercolesterolemia, la importancia principal del gen *PCSK9* radica en el hecho de que algunas de sus variantes de secuencia más frecuentes *reducen* las concentraciones plasmáticas de LDL-colesterol en la población general, ofreciendo así una *protección* sustancial frente a la coronariopatía.

Hipercolesterolemia familiar debida a mutaciones en el receptor LDL

Las mutaciones en el gen que codifica el receptor LDL constituyen la causa más frecuente de la hipercolesterolemia familiar (v. tabla 12-5) **(Caso 14)**. El receptor es una proteína de la superficie celular responsable de la unión a las LDL y de su introducción en el interior de la célula. Los heterocigotos y los homocigotos desarrollan coronariopatía prematura a consecuencia de la aparición de ateromas (depósitos de colesterol derivado de las LDL en las arterias coronarias), xantomas (depósitos de colesterol en la piel y los tendones; v. fig. 7-13) y arco corneal (depósitos de colesterol en la zona periférica de la

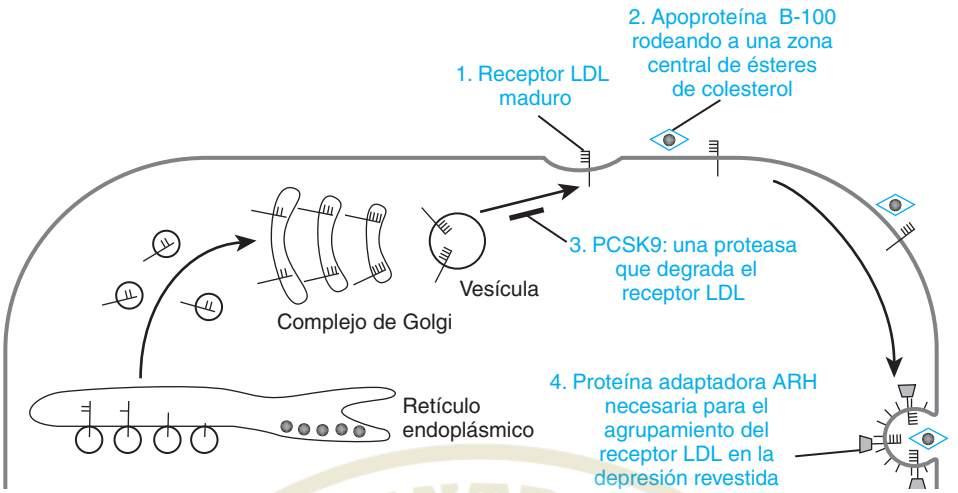


Figura 12-12 ■ Las cuatro proteínas relacionadas con la hipercolesterolemia familiar. El receptor LDL se une a la apoproteína B-100. Las mutaciones en el dominio de unión al receptor LDL de la apoproteína B-100 alteran la unión de las LDL a su receptor, reduciendo la eliminación de las LDL-colesterol de la circulación. El agrupamiento del complejo receptor LDL-apoproteína B-100 en las depresiones revestidas por clatrina requiere una proteína adaptadora ARH, que pone en relación al receptor con los mecanismos endocíticos de la depresión revestida. Las mutaciones homocigotas en la proteína ARH alteran la internalización del complejo receptor LDL:LDL, reduciendo así la eliminación de las LDL. La actividad de la proteasa PCSK9 da lugar a la degradación del receptor LDL (v. el texto).

córnea). Pocas enfermedades han sido caracterizadas con tanto detalle; se ha documentado de manera meticulosa la secuencia de acontecimientos patológicos desde el locus afectado hasta su efecto en los individuos y en los grupos de población.

Genética. La hipercolesterolemia familiar debida a mutaciones en el receptor LDL se hereda en forma de un rasgo autosómico semidominante. Pueden aparecer fenotipos homocigotos y heterocigotos, y es evidente un efecto claro de dosis génica; la enfermedad se manifiesta de manera más temprana y con mucha mayor gravedad en los homocigotos que en los heterocigotos (v. fig. 7-13), lo que refleja una reducción más intensa en el número de receptores LDL y una elevación mayor en la concentración plasmática de LDL-colesterol (fig. 12-13). Los homocigotos pueden presentar una coronariopatía clínicamente significativa durante la niñez y son pocos los que sobreviven más allá del tercer decenio de vida. La forma heterocigota de la enfermedad, que afecta a aproximadamente a una de cada 500 personas, es uno de los trastornos monogénicos humanos más frecuentes. Los heterocigotos presentan concentraciones plasmáticas de colesterol que son aproximadamente el doble de las que se observan en los controles (v. fig. 12-13). Dada la naturaleza hereditaria de la hipercolesterolemia familiar, es importante establecer el diagnóstico en el aproximadamente 5% de las personas que sobreviven a un infarto miocárdico y que son heterocigotas para un defecto en el receptor LDL. Sin embargo, sólo sufre hipercolesterolemia familiar alrededor de una de cada 20 personas de la población general con incremento de las concentraciones plasmáticas de colesterol y un patrón de hiperlipoproteinemia como el que se observa en la deficiencia heterocigota del receptor LDL; la mayor parte de estas personas sufre una hipercolesterolemia indefinida de origen multifactorial (v. cap. 8).

Captación de colesterol por el receptor LDL. Las células normales obtienen colesterol a partir de la síntesis *de novo* o de la

Tabla 12-5

Los cuatro genes asociados a la hipercolesterolemia familiar

Producto génico mutante	Patrón de herencia	Prevalencia	Efectos de las mutaciones causantes de la enfermedad	Concentración característica de LDL-colesterol (adultos normales: ~120 mg/dl)
Receptor LDL	Autosómico dominante	Heterocigotos: 1/500 Homocigotos: 1/millón	Pérdida de función	Heterocigotos: 350 mg/dl Homocigotos: 700 mg/dl
Apoproteína B-100	Autosómico dominante	Heterocigotos: 1/1000* Homocigotos: 1/millón*	Pérdida de función	Heterocigotos: 270 mg/dl Homocigotos: 320 mg/dl
Proteína adaptadora ARH	Autosómico recesivo	Muy infrecuente**	Pérdida de función	Homocigotos: 470 mg/dl
Proteasa PCSK9	Autosómico dominante	Muy infrecuente	Ganancia de función	Heterocigotos: 225 mg/dl

*Principalmente en individuos de origen europeo.
**Principalmente en individuos de orígenes italiano y en Oriente Medio.
Modificada parcialmente de Goldstein JL, Brown MS: The cholesterol quartet. Science 292:1310-1312, 2001.

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

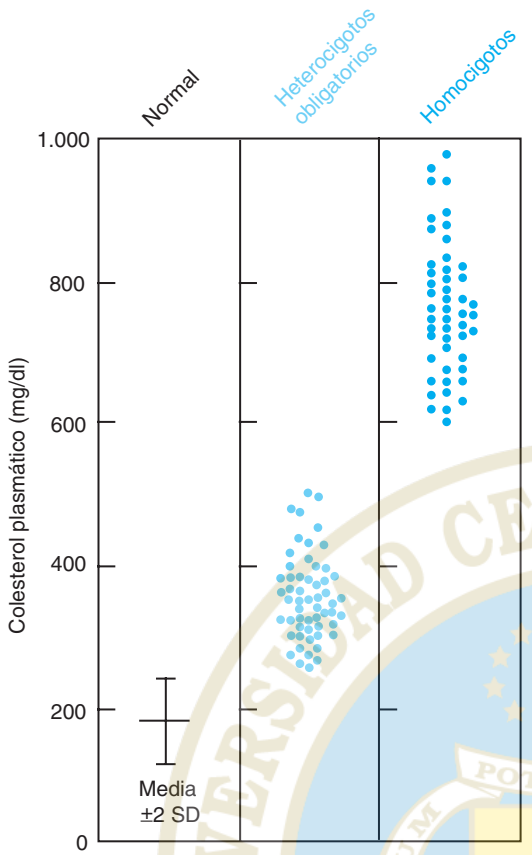


Figura 12-13 ■ Dosis génica en la deficiencia de lipoproteína de baja densidad (LDL): la distribución de los valores plasmáticos de colesterol total en 49 pacientes homocigotos para la deficiencia del receptor de la LDL, en sus progenitores (heterocigotos obligados) y en controles normales. (Redibujada de Goldstein JL, Brown MS: Familial hypercholesterolemia. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D [eds.]: The Metabolic Bases of Inherited Disease, 6ª ed. Nueva York, McGraw-Hill, 1989, págs.: 1215-50.)

captación en el plasma de colesterol exógeno unido a LDL. La captación está mediada por el receptor LDL, que reconoce la apoproteína B-100, la parte proteica de la LDL. Los receptores LDL localizados en la superficie celular se sitúan en invaginaciones (depresiones revestidas) recubiertas por la proteína clatrina (fig. 12-12). Las LDL unidas a su receptor son introducidas en el interior de la célula mediante la endocitosis de las depresiones revestidas, que –en última instancia– se convierten en lisosomas en los que las LDL son hidrolizadas con liberación de colesterol libre. El incremento de la cantidad de colesterol libre en el medio intracelular reduce la formación endógena de colesterol a través de la supresión de la enzima limitante de reacción de la vía sintética (3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa). El colesterol que no es necesario para el metabolismo celular ni la síntesis de las membranas puede ser resterificado para su almacenamiento en forma de ésteres de colesterol, un proceso estimulado por la activación de la acil coenzima A:colesterol aciltransferasa. El incremento del colesterol intracelular también reduce la síntesis del receptor (v. fig. 12-14).

Clases de mutaciones en el receptor LDL. En el gen del receptor LDL se han identificado más de 700 mutaciones diferentes distribuidas en toda la secuencia. (No se ha determinado si todas estas secuencias variantes son realmente patogénicas o si algunas de ellas son variantes normales sin efecto fenotípico.) La mayor parte de los alelos son sustituciones de nucleótidos únicos, inserciones pequeñas o deleciones; el reordenamiento estructural explica solamente el 2-10% de los alelos del receptor LDL en la mayor parte de las poblaciones. El receptor LDL maduro presenta cinco dominios estructurales bien definidos que, en su mayor parte, realizan funciones diferenciadas (fig. 12-15). El análisis del efecto sobre el receptor de las mutaciones en cada dominio ha desempeñado una función importante en la definición de la función de cada dominio. Estos estudios representan un ejemplo de la importante contribución que puede realizar el análisis genético para la determinación de las relaciones estructura-función de una proteína.

Los fibroblastos en cultivo procedentes de pacientes afectados se han utilizado para caracterizar los receptores mutantes y las alteraciones resultantes en el metabolismo del colesterol celular. Las mutaciones en el gen del receptor LDL se pueden agrupar en seis clases, según la fase del itinerario celular normal del receptor alterada por la mutación (v. fig. 12-14). Las mutaciones de clase 1 son alelos nulos que impiden la síntesis de cualquier cantidad detectable del receptor; constituyen el tipo más frecuente de mutaciones causantes de enfermedad en este locus. En las cinco clases restantes el receptor se sintetiza normalmente, pero su función está alterada.

Las mutaciones de las clases 2, 4 y 6 (v. fig. 12-14) definen las características del polipéptido que es clave para su localización subcelular. Las mutaciones relativamente frecuentes de clase 2 se denominan *mutaciones con deficiencia de transporte* debido a que los receptores LDL se acumulan en la zona en la que son sintetizados (el retículo endoplásmico) y no son transportados hasta el complejo de Golgi. Se ha determinado que estos alelos impiden el plegamiento apropiado de la proteína, un requisito aparente para su salida del retículo endoplásmico. Los receptores mutantes de clase 3 alcanzan la superficie celular pero son capaces de unirse a las LDL (v. fig. 12-14). En consecuencia, estos alelos han permitido a los investigadores la identificación del dominio de unión a las LDL (v. fig. 12-15). Las mutaciones de clase 4 alteran la localización del receptor en la invaginación de la membrana recubierta de clatrina *(coated pit)* y, en consecuencia, no tiene lugar la internalización de las LDL unidas a receptor (v. fig. 12-14). Estas mutaciones alteran o eliminan el dominio citoplásmico en el extremo carboxilo del receptor, lo que demuestra que esta región dirige normalmente el receptor hacia el *coated pit*. Las mutaciones de clase 5 son alelos de alteración del reciclado (v. fig. 12-14). El reciclado del receptor requiere la disociación entre el receptor y la LDL unidos en el endosoma. Las mutaciones en el dominio de homología del precursor del factor de crecimiento epidérmico (v. fig. 12-15) impiden la liberación del ligando LDL. Esta falta de liberación da lugar a la degradación del receptor, presumiblemente debido a que un receptor ocupado no puede volver a la superficie celular.

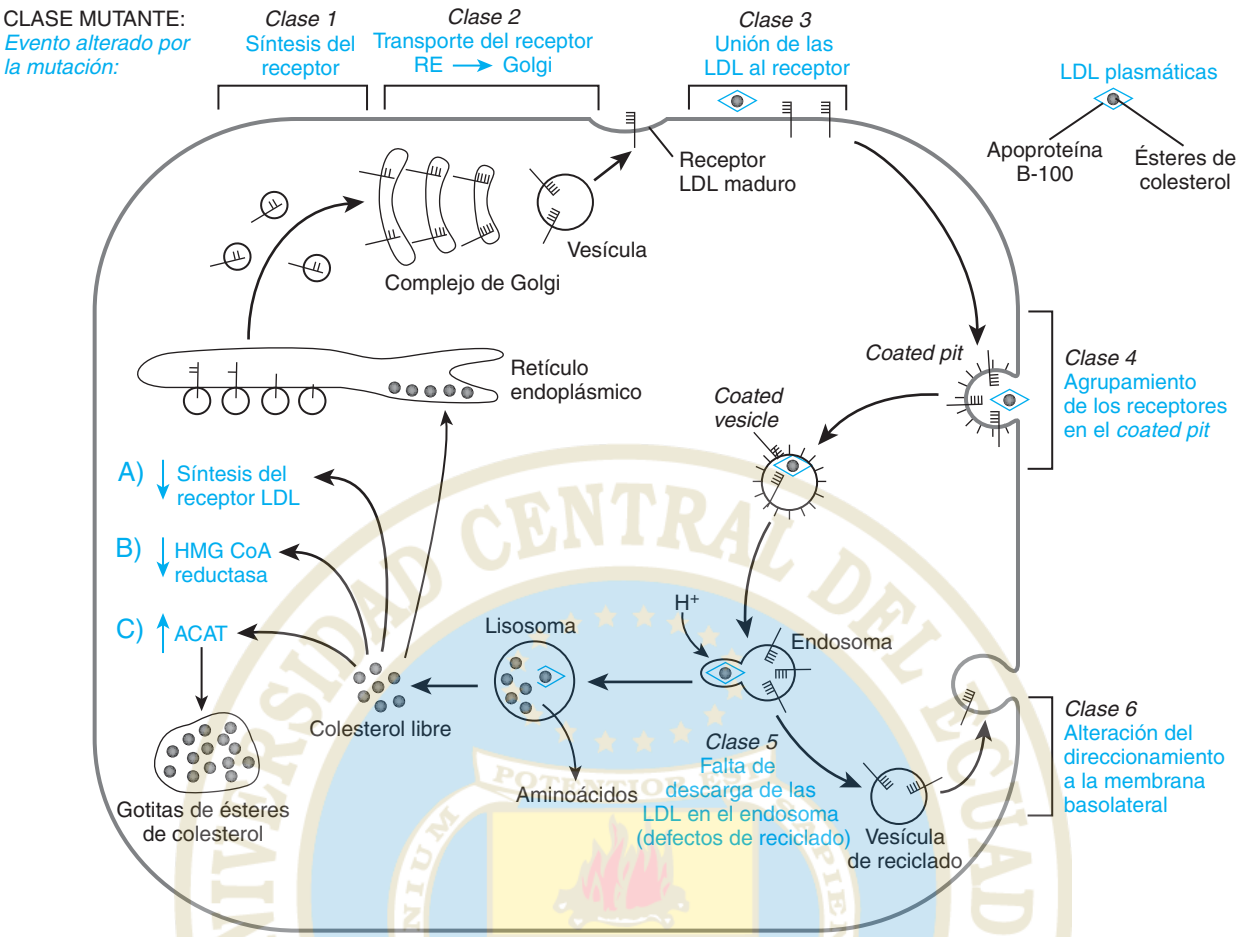


Figura 12-14 ■ Biología celular y papel bioquímico del receptor de la lipoproteína de baja densidad (LDL) y las cinco clases de mutaciones que alteran su función. Tras su síntesis en el retículo endoplásmico, el receptor es transportado al aparato de Golgi y después a la superficie celular. Los receptores normales se localizan en depresiones revestidas por clatrina, que se invaginan creando vesículas revestidas y después endosomas, los precursores de los lisosomas. Normalmente, la acumulación intracelular de colesterol libre se impide porque el incremento de éste (**A**) hace descender la formación de receptores de LDL (**B**) reduce la síntesis de colesterol *de novo* y (**C**) incrementa el almacenamiento de ésteres de colesterol. El fenotipo bioquímico de cada clase de mutante se expone en el texto. (Modificada de Brown MS, Goldstein JL: The LDL receptor and HMG-CoA reductase-two membrane molecules that regulate cholesterol homeostasis. Curr Top Cell Regul 26:3-15, 1985.)

La proteasa PCSK9 y su relación con las LDL-colesterol

Se ha demostrado que las mutaciones de cambio de sentido y con ganancia de función en el gen que codifica la proteasa PCSK9 constituyen una causa infrecuente de hipercolesterolemia familiar autosómica dominante. En estudios experimentales se ha observado que el incremento en la actividad de la proteasa PCSK9 da lugar a la degradación del receptor LDL (aunque no se ha determinado si el receptor es el objetivo directo), lo que regula la concentración del receptor en el interior de los hepatocitos (v. fig. 12-12). En consecuencia, la proteasa actúa en forma de un mecanismo de contrarregulación para reducir las concentraciones del receptor e impedir la captación excesiva de colesterol que sería necesaria, por ejemplo, en los pacientes que consumen una dieta con contenido bajo en colesterol. Las mutaciones de cambio de sentido en la proteasa PCSK9 asociadas a la hipercolesterolemia familiar parecen ser la causa de la enfermedad a través del incremento en la actividad de la proteasa, lo que reduce las concentraciones receptor LDL hasta cifras patológicamente bajas. Las mutaciones con ganancia de función en el gen *PCSK9* que causan hipercolesterolemia familiar indican que la proteasa PCSK9 es un mecanismo regulador importante del metabolismo de las LDL-colesterol.

Algunas secuencias variantes del gen *PCSK9* ofrecen protección frente a la coronariopatía. El vínculo entre la hipercolesterolemia familiar y el gen *PCSK9* ha sugerido la posibilidad de que algunas secuencias variantes comunes de este gen pudieran estar relacionadas con concentraciones muy elevadas o muy bajas de LDL-colesterol en la población general (a pesar del hecho de que, increíblemente, *no* se ha demostrado de manera convincente que las variantes comunes en otros genes, incluyendo los otros tres genes asociados a la hipercolesterolemia familiar, tengan relación con las variaciones en las con-

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

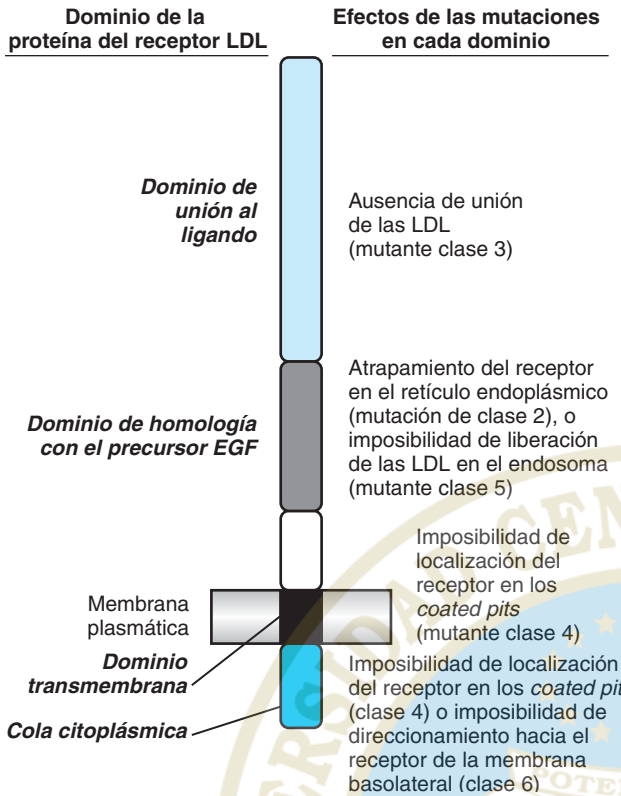


Figura 12-15 ■ Estructura del gen del receptor LDL con sus cinco dominios, y el efecto sobre el receptor de las mutaciones en estos dominios que da lugar a la hipercolesterolemia familiar. EGF, factor de crecimiento epidérmico. (Basada en una figura de Hobbs HH, Russell DW, Brown MS, Goldstein JL: The LDL receptor locus and familial hypercholesterolemia: mutational analysis of a membrane protein. Annu Rev Genet 24:133-170, 1990.)

centraciones plasmáticas de colesterol observadas en la población general). Un aspecto importante es la demostración de que diversas variantes de secuencia del gen *PCSK9* están relacionadas estrechamente con las concentraciones plasmáticas bajas de LDL-colesterol (tabla 12-6). Por ejemplo, en la población afroamericana con concentraciones muy bajas de LDL-colesterol se observa una de dos variantes *PCSK9* sin sentido en el 2,6% de todos los individuos; la presencia de cualquiera de estas variantes se asocia a una reducción media del 40% en las concentraciones de LDL-colesterol. Esta reducción de las LDL-colesterol induce un poderoso efecto protector frente a la coronariopatía, disminuyendo el riesgo en aproximadamente el 90%; sólo alrededor del 1% de las personas de raza negra portadoras de una de las variantes sin sentido desarrolló coronariopatía en un estudio realizado a lo largo de 15 años, en comparación con casi el 10% de los individuos que no presentaban ninguna de estas dos mutaciones. Otro alelo (Arg46Leu) fue más frecuente (detectado en el 3,2% de los individuos) en las personas de raza blanca, pero se acompañó de una reducción del 15% de las concentraciones de LDL-colesterol y, sorprendentemente, de una disminución del 50% en la incidencia de coronariopatía. Estos resultados conllevan implicaciones importantes en salud pública debido a que indican que las reducciones ligeras pero sostenidas en las concentraciones plasmáticas de LDL-colesterol de 20-40 mg/dl podrían disminuir significativamente la incidencia de coronariopatía en la población general. Finalmente, estos descubrimientos ilustran la manera con la que la investigación de las enfermedades genéticas infrecuentes puede aportar conocimientos nuevos importantes respecto a la contribución genética frente a las enfermedades comunes genéticamente complejas.

Patogenia de las placas ateroscleróticas en la hiperglucemia familiar. A pesar de que han transcurrido más de 30 años de investigación que han aportado un conocimiento impresionante de la biología del receptor LDL y del conjunto de defectos moleculares que causan la hipercolesterolemia familiar, todavía no se han definido con detalle los mecanismos a través de los cuales la elevación de las LDL da lugar a la formación de las placas ateroscleróticas en las arterias. En los homocigotos, el incremento de las LDL es compensado desde el líquido extracelular por parte de receptores alternativos de tipo «basurero» o *scavenger* localizados en células como los macrófagos. Los estudios realizados con macrófagos *in vitro* demuestran que el exceso de colesterol se almacena en forma de gotitas de ésteres de colesterol, lo que da lugar al aspecto espumoso que se observa típicamente en los xantomas y en las placas ateroscleróticas, aunque en el momento presente se desconoce la relevancia que puedan tener estos resultados en la situación *in vivo*.

Finalmente, la definición de las bases bioquímicas de la hipercolesterolemia familiar ha impactado profundamente sobre el tratamiento de las formas mucho más frecuentes de hipercolesterolemia esporádica a través del desarrollo de los fármacos de la clase de las estatinas que inhiben la biosíntesis *de novo* de colesterol (v. cap. 13).

Tabla 12-6

Variantes *PCSK9* frecuentes asociadas a concentraciones bajas de LDL-colesterol

Secuencia variante	Frecuencia de los heterocigotos en la población general	Reducción media de las LDL-colesterol	Impacto en la incidencia de coronariopatía
Tyr142Stop o Cys679Stop	Afroamericanos: 2,6%	28% (38 mg/dl)	Reducción del 90%
Arg46Leu	Raza blanca: : 3,2%	15% (20 mg/dl)	Reducción del 50%

Tomada de Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH, Hobbs H: Sequence variants in *PCSK9*, low LDL, and protection against coronary heart disease. N Engl J Med 354:1264-1272, 2006.

DEFECTOS EN EL TRANSPORTE

Fibrosis quística

Desde el decenio de 1960, la fibrosis quística (FQ; CF en textos en inglés, de *cystic fibrosis*) ha sido una de las enfermedades monogénicas humanas más visible en los medios de comunicación (v. Caso 10). Es el trastorno genético autosómico recesivo mortal más frecuente en los niños de raza blanca, con una incidencia de aproximadamente un caso por cada 2.500 recién nacidos vivos de raza blanca y con una frecuencia del estado de portador de aproximadamente un individuo por cada 25 personas. La clonación posicional (v. cap. 10) del gen FQ (denominado *CFTR*, por regulador transmembrana *CF*) realizada en 1989, así como el aislamiento del gen de la distrofia muscular de Duchenne 3 años antes, constituyeron los primeros ejemplos de la eficacia de las estrategias genéticas para la identificación de los genes asociados a las enfermedades. Poco tiempo después de la clonación del gen de la FQ, en diversos estudios fisiológicos se demostró que la proteína codificada por el gen *CFTR* es un canal del cloro regulado que se localiza en la membrana apical de las células epiteliales afectadas por la enfermedad.

Fenotipos de la fibrosis quística. Los pulmones y el páncreas exocrino son los órganos afectados de manera más importante por la enfermedad, aunque una característica diagnóstica principal es el incremento de las concentraciones de sodio y de cloro en el sudor (lo suelen notar en primer lugar los padres del lactante cuando le besan). En la mayor parte de los pacientes con FQ, el diagnóstico se puede realizar a través de las alteraciones pulmonares y pancreáticas, y también mediante la demostración de una elevación en la concentración de cloro en el sudor. Menos del 2% de los pacientes presenta concentraciones normales de cloro en el sudor a pesar de manifestar un cuadro clínico por lo demás típico; en estos casos, el análisis molecular puede ser útil para descartar la existencia de mutaciones en el gen *CFTR*.

La enfermedad pulmonar de la FQ se debe a la producción de secreciones espesas y a las infecciones recurrentes; inicialmente se caracteriza por un cuadro pulmonar obstructivo crónico que evoluciona posteriormente hacia bronquiectasias. A pesar de que el tratamiento intensivo de la enfermedad pulmonar prolonga la vida del paciente, el fallecimiento se produce en última instancia debido a insuficiencia pulmonar e infección. En el momento presente, aproximadamente la mitad de los pacientes sobreviven hasta los 33 años de edad, pero la evolución clínica es variable. El defecto pancreático en la FQ es un síndrome de alteraciones digestivas debido a la deficiencia en la secreción de enzimas pancreáticas (lipasa, tripsina, quimotripsina). La administración de suplementos de enzimas pancreáticas puede restablecer en gran medida la normalidad de la digestión y la nutrición. Aproximadamente, el 5-10% de los pacientes con FQ presenta una función exocrina pancreática residual suficiente como para realizar una digestión normal y, por ello, esta forma de la enfermedad se denomina *fibrosis quística con suficiencia pancreática*. Por otra parte, los pacientes con FQ y suficiencia pancreática muestran un crecimiento y un pronóstico global mejores que la mayor parte de los pacientes, que presentan la forma de *insuficiencia pancreática*. La heterogeneidad clínica de la afectación pancreática se debe, al menos en parte, a heterogeneidad alélica, tal como se expone más adelante.

En los pacientes con FQ se pueden observar otros muchos fenotipos. Por ejemplo, presenta obstrucción posnatal del tracto intestinal bajo (**íleo meconial**) el 10-20% de los recién nacidos con FQ; su observación exige la exclusión del diagnóstico de FQ. También está afectado el tracto genital. Aunque las mujeres con FQ muestran sólo una cierta reducción de la fertilidad, más del 95% de los hombres con FQ es infértil debido a la ausencia de los conductos deferentes, un fenotipo que se ha denominado **ausencia congénita bilateral de los conductos deferentes** (CBAVD). En lo que representa un ejemplo extraordinario de heterogeneidad alélica que origina un fenotipo parcial, se ha observado que algunos hombres infértiles y sin otras alteraciones clínicas (es decir, sin enfermedad pulmonar ni pancreática) presentan ausencia congénita bilateral de los conductos deferentes asociada a alelos mutantes específicos en el gen de la FQ. De la misma manera, algunos individuos con pancreatitis crónica idiopática son portadores de mutaciones en el gen *CFTR* a pesar de que carecen de otros signos clínicos de la FQ.

El gen y la proteína CFTR. El gen *CFTR*, localizado en el cromosoma 7q31 y asociado a la FQ, ocupa aproximadamente 190 kb de DNA; la región codificante, con 27 exones, codifica una proteína integral de membrana de gran tamaño (aproximadamente, 170 kD) (fig. 12-16). En relación con su función, la proteína codificada por el gen *CFTR* se denominó regulador de la conductancia transmembranas de la FQ (CFTR, FQ *transmembrane conductance regulator*). Su supuesta estructura indica que pertenece a la denominada familia ABC (casete de unión a adenosina trifosfato [*adenosine triphosphate-binding cassette*]) constituida por proteínas de transporte. Al menos 18 transportadores ABC han sido implicados en trastornos mendelianos y en fenotipos de rasgos complejos.

El canal de cloro CFTR muestra cinco dominios, tal como se recoge en la figura 12-16: dos dominios de membrana, cada uno de ellos con seis secuencias transmembrana; dos dominios de unión a nucleótidos (ATP, *adenosine triphosphate*), y un dominio regulador con múltiples sitios de fosforilación. La importancia de cada dominio quedó demostrada por la identificación de mutaciones de cambio de sentido que causan FQ en todos ellos (v. fig. 12-16). El poro del canal del cloro está formado por 12 segmentos transmembrana. El ATP se une a los dominios de unión a nucleótidos y es hidrolizado, de manera que la energía liberada se utiliza para la apertura y el cierre del canal. La regulación del canal está mediada, al menos en parte, por la fosforilación del dominio regulador.

Fisiopatología de la fibrosis quística. La FQ se debe a una alteración del transporte de líquidos y electrólitos a través de las membranas apicales del epitelio. Esta alteración causa enfermedad en el pulmón, el páncreas, el intestino, el árbol hepatobiliar y el tracto genital masculino. Las alteraciones fisiológicas han sido estudiadas con mayor detalle en lo relativo a las glándulas sudoríparas. La pérdida de la función del CFTR significa que el cloro existente en el conducto de las glándulas sudoríparas no puede ser reabsorbido, lo que da lugar a una disminución del gradiente electroquímico que permite normalmente que el sodio atraviese la membrana apical. A su vez, este defecto induce un incremento de las concentraciones de cloro y sodio en el sudor. Los efectos de las alteraciones de

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

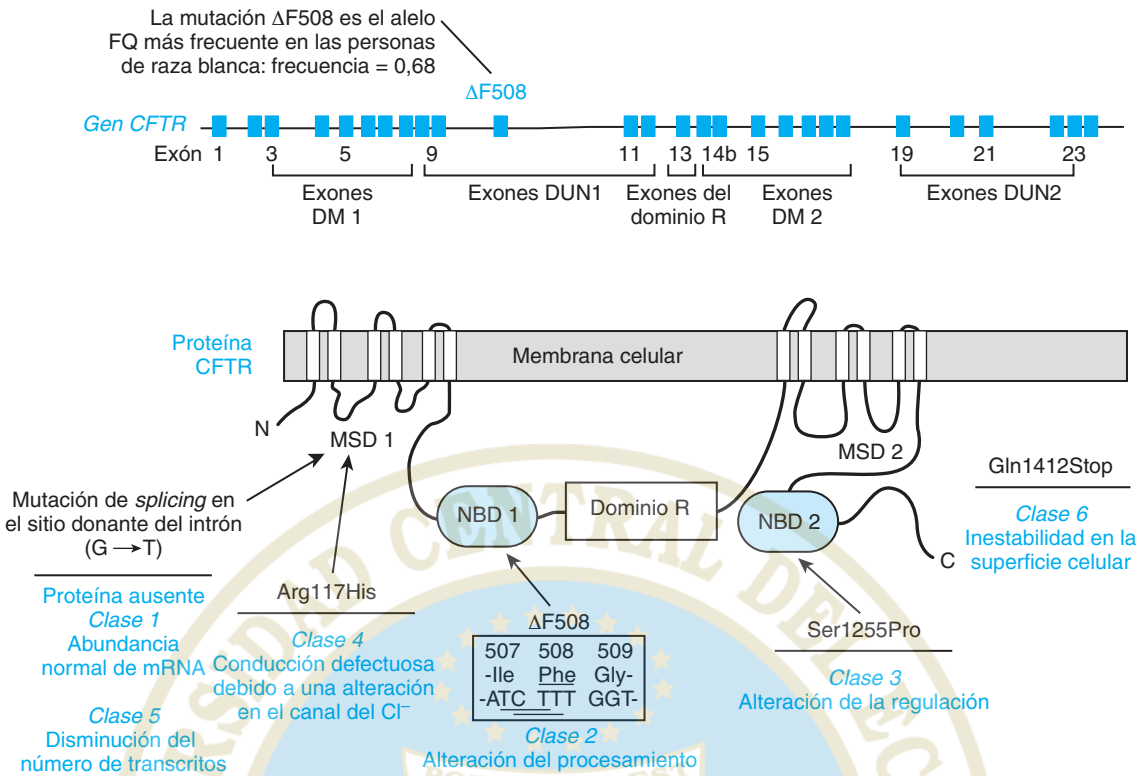


Figura 12-16 ■ Estructura del gen *CFTR* y representación esquemática de la proteína CFTR. Se muestran mutaciones seleccionadas. Los exones, los intrones y los dominios de la proteína no están trazados a escala. DM, dominio de membrana; DUN, dominio de unión a nucleótidos; dominio R, dominio regulador. La mutación ΔF508 se debe a la deleción de TCT o CTT, con sustitución del codón Ile por ATT y con deleción del codón Phe. (Basada en Zielinski J: Genotype and phenotype in cystic fibrosis. Respiration 67:117-133, 2000.)

la proteína CFTR sobre el transporte de los electrólitos también han sido estudiados con detalle en los epitelios de las vías respiratorias y el páncreas. En el pulmón, la absorción excesiva de sodio y la disminución de la secreción de cloro dan lugar al agotamiento del componente líquido de la superficie respiratoria. En consecuencia, la capa de moco del pulmón se adhiere fuertemente a las superficies celulares, alterando los mecanismos de eliminación del moco correspondientes a la tos y dependientes de los cilios, y ofreciendo un nicho favorable para el crecimiento de *Pseudomonas aeruginosa*, que representa la causa principal de infección pulmonar crónica en los pacientes con FQ.

Genética de la fibrosis quística

Mutaciones en el polipéptido CFTR. La primera mutación identificada en la FQ, la deleción de un residuo fenilalanina en la posición 508 (ΔF508) del primer pliegue de unión a ATP (NBD1; v. fig. 12-16), es el defecto más frecuente y representa alrededor del 70% de todos los alelos FQ en los grupos de población de raza blanca. En estos grupos, sólo hay otras siete mutaciones con una frecuencia superior al 0,5%; el resto de las mutaciones es muy infrecuente. Se han identificado mutaciones de todos los tipos, pero el grupo más abundante (casi la mitad) corresponde a sustituciones de cambio de sentido. Las mutaciones restantes son puntuales de otros tipos y el porcentaje de reordenamiento genómico es inferior al 1%. A pesar de que hay más de 1.200 secuencias variantes del gen de la FQ asociadas a enfermedad, el número real de mutaciones de cambio de sentido que causan enfermedad es desconocido debido a que sólo unas pocas de ellas han sido evaluadas mediante análisis funcional.

A pesar de que se desconocen las alteraciones bioquímicas asociadas a la mayor parte de las mutaciones FQ, se han descrito cuatro mecanismos generales de disfunción proteica. Los alelos representativos de cada una de estas seis clases de disfunción se muestran en la figura 12-16. Las mutaciones de la clase 1 son las que se acompañan de un defecto en la producción proteica, tal como las asociadas a codones de interrupción prematuros o a mutaciones que generan RNA inestables. Debido a que la CFTR es una proteína de membrana glucosilada, debe ser procesada en el retículo endoplásmico y en el aparato de Golgi para su glucosilación y secreción; las mutaciones de la clase 2 son el resultado de un procesamiento alterado de la proteína a consecuencia de su plegamiento anómalo. El mutante ΔF508 es un ejemplo típico de esta clase; normalmente, esta proteína mutante no presenta el plegamiento suficiente como para poder salir del retículo endoplásmico. Sin embargo, el fenotipo asociado a la proteína mutante ΔF508 es complejo debido a que dicha proteína también presenta defectos en la estabilidad y la activación, además del plegamiento.

Las funciones esenciales de los dominios de unión a nucleótidos y del dominio regulador (v. fig. 12-16) quedan ilustradas por la aparición de mutaciones causantes de FQ que alteran la regulación de la proteína (mutaciones de clase 3). Las mutaciones de clase 4 se localizan en los dominios de membrana y, en congruencia con esta localización, dan lugar

a alteraciones en la conducción del cloro. Las mutaciones de clase 5 reducen el número de transcritos. Las proteínas mutantes de clase 6 son sintetizadas normalmente, pero muestran inestabilidad en la superficie celular.

Una genocopia CF: mutaciones en el gen del canal epitelial del sodio *SCNN1*. A pesar de que el gen *CFTR* es el único que ha sido relacionado con la FQ clásica, hay varias familias con cuadros clínicos no clásicos (incluyendo las infecciones pulmonares de tipo FQ, una afectación intestinal menos grave y la elevación en las concentraciones de cloro en el sudor) en las que se han detectado mutaciones en el gen del canal epitelial del sodio *SCNN1*. Esta observación es congruente con la interacción funcional entre la proteína CFTR y el canal epitelial del sodio. Su significado clínico principal en el momento presente es la demostración de que los pacientes con FQ no clásica muestran heterogeneidad de locus, y que si no existen mutaciones *CFTR* es necesario considerar la posibilidad de que existan mutaciones *SCNN1*.

Correlaciones genotipo-fenotipo en la fibrosis quística. Ya que todos los pacientes con la forma clásica de FQ parecen presentar mutaciones en el gen de la FQ, la heterogeneidad clínica en la FQ puede ser debida a heterogeneidad alélica, al efecto de otros loci modificadores o al efecto de factores no genéticos. En los estudios genéticos y clínicos de los pacientes con FQ se han establecido dos principios generales. En primer lugar, el genotipo *CFTR* es un buen elemento predictivo de la función pancreática exocrina. Por ejemplo, los pacientes que son homocigotos para la mutación ΔF508 común o para los alelos nulos (como los que presentan codones de interrupción prematuros) sufren generalmente insuficiencia pancreática. Por otra parte, los alelos que permiten la síntesis de una proteína CFTR parcialmente funcional, tal como Arg117His (v. fig. 12-16) suelen asociarse a insuficiencia pancreática. En segundo lugar, el genotipo *CFTR* es un mal predictor de la gravedad de la enfermedad pulmonar. Por ejemplo, entre los pacientes que son homocigotos para la mutación ΔF508, la gravedad de la enfermedad pulmonar es variable. Las razones de esta escasa correlación genotipo-fenotipo en lo que se refiere a la afectación pulmonar no han sido determinadas. Recientemente, se ha demostrado la existencia de un gen modificador de la enfermedad pulmonar en la FQ, el gen que codifica el factor de crecimiento de transformación β_1 ($TGF\beta_1$). Se ha observado que hay dos variantes del $TGF\beta_1$ asociadas a una enfermedad pulmonar más grave por FQ. Si finalmente se demostrara que este hallazgo es cierto, sería posible conocer los mecanismos patológicos subyacentes a la enfermedad pulmonar, con el objetivo de crear oportunidades terapéuticas.

El gen de la fibrosis quística en los distintos grupos de población. En el momento presente no es posible explicar la elevada frecuencia del alelo mutante *CFTR* (en uno de cada 50 alelos) que se observa en los grupos de población de raza blanca (v. cap. 9). Esta enfermedad es mucho menos frecuente en las personas de razas distintas a la blanca, aunque también se ha observado en norteamericanos nativos, afroamericanos y asiáticos (p. ej., aproximadamente en uno de cada 90.000 hawaianos de origen asiático). El alelo ΔF508 es el único que hasta el momento ha sido detectado en la práctica totalidad de los grupos de población de raza blanca. El análisis del haplotipo en las poblaciones de raza blanca indica que el alelo ΔF508 posiblemente tiene un origen único. La frecuencia de este alelo (entre todos los alelos mutantes) muestra variaciones significativas en los diferentes grupos de población europeos, desde el 88% en Dinamarca hasta el 45% en el sur de Italia.

En las poblaciones en las que la frecuencia del alelo ΔF508 es de aproximadamente el 70% de todos los alelos mutantes, alrededor del 50% de los pacientes son homocigotos para dicho alelo; un 40% adicional presenta genotipos heterocigotos para el alelo ΔF508 y para otro alelo mutante. Además, aproximadamente el 70% de los portadores de la FQ muestra la mutación ΔF508. Excepto en lo que se refiere a la mutación ΔF508, las mutaciones presentes en los pacientes con FQ en el locus *CFTR* son individualmente muy infrecuentes, aunque en algunas poblaciones específicas hay otros alelos que pueden ser comunes.

Pruebas de cribado en la población general. Las cuestiones complejas planteadas por la consideración de la aplicación de pruebas de cribado a la población general respecto a enfermedades como la FQ se exponen en el capítulo 17. En el momento presente, la FQ cumple la mayor parte de los criterios para su inclusión en las pruebas de cribado a aplicar en el recién nacido, excepto por el hecho de que no se ha demostrado que la identificación temprana de los lactantes afectados mejore significativamente su pronóstico a largo plazo. No obstante, las ventajas del diagnóstico temprano (como la mejora de la nutrición mediante la provisión de enzimas pancreáticas) ha hecho que algunos países pongan en marcha programas de cribado en los recién nacidos. A pesar de que se acepta en términos generales que la aplicación universal de pruebas de cribado en los portadores no se debe considerar hasta que sea posible la detección de al menos el 90% de las mutaciones (la cifra actual es de alrededor del 85%), en Estados Unidos se han ofrecido durante varios años pruebas de cribado a las parejas, en el ámbito médico privado.

Análisis genético de las familias de los pacientes y diagnóstico prenatal. La elevada frecuencia del alelo ΔF508 tiene utilidad cuando los pacientes con FQ y sin antecedentes familiares solicitan un test genético. La identificación del alelo ΔF508 en combinación con un conjunto de 22 mutaciones menos frecuentes (aunque no extraordinarias), sugerida por el American College of Medical Genetics, puede tener utilidad para predecir las características de los familiares respecto a la confirmación de la enfermedad (p. ej., en un recién nacido o en el hermano de un paciente con un cuadro clínico de carácter ambiguo), para la detección de los portadores y para el diagnóstico prenatal. Teniendo en cuenta el elevado grado de conocimiento de las mutaciones de la FQ en muchos grupos de población, la detección directa de la mutación es el método de elección para el análisis genético. Si se aplica el método del análisis de ligamiento en ausencia del conocimiento de una mutación específica, es posible un diagnóstico preciso en la práctica totalidad de las familias.

En lo que se refiere a los fetos con un riesgo del 25%, el método de elección es el diagnóstico prenatal mediante el análisis del DNA a las 10-12 semanas (en el tejido obtenido mediante biopsia de las vellosidades coriales) (v. cap. 15). Los métodos bioquímicos para el diagnóstico prenatal fundamentados en la cuantificación de las enzimas intestinales (p. ej., la fosfatasa alcalina intestinal) o en el líquido amniótico se acompañan de una tasa elevada de resultados falsos positivos y, por ello, ya no se aplican.

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Genética molecular y tratamiento de la fibrosis quística. En el momento presente, el tratamiento de la FQ se dirige hacia el control de la infección pulmonar y hacia la mejora de la nutrición. El conocimiento cada vez mayor de la patogenia molecular puede facilitar el diseño de intervenciones farmacológicas que podrían corregir directamente el genotipo bioquímico anómalo. Alternativamente, en la FQ es posible la terapia de transferencia génica, aunque todavía existen dificultades. Los posibles tratamientos de la FQ se exponen en el capítulo 13.

TRASTORNOS DE LAS PROTEÍNAS ESTRUCTURALES

Distrofias musculares de Duchenne y Becker: defectos en la distrofina

De la misma manera que ha ocurrido con la fibrosis quística, la distrofia muscular de Duchenne (DMD, *Duchenne muscular dystrophy*) ha recibido una gran atención por parte de la población general y de la comunidad médica debido a que es una enfermedad grave y relativamente frecuente que en la actualidad carece de tratamiento y que se asocia a un deterioro clínico imparable (Caso 12). El aislamiento del gen afectado en esta enfermedad ligada al cromosoma X y la caracterización de su proteína (denominada distrofina debido a su asociación con la DMD) han permitido conocer diversos aspectos de la enfermedad, han mejorado en gran medida el consejo genético en las familias afectadas y han facilitado la propuesta de estrategias de tratamiento.

Genotipo clínico de la distrofia muscular de Duchenne. Los niños afectados son normales durante su primer o sus dos primeros años de vida, pero desarrollan debilidad muscular a los 3-5 años (fig. 12-17), cuando comienzan a tener dificultades para subir escaleras y para levantarse desde la posición de sentado. El niño muestra dependencia de la silla de ruedas hacia los 12 años de edad y no suele sobrevivir más allá de los 20 años. Los pacientes fallecen debido a insuficiencia respiratoria o bien, a consecuencia de la afectación del miocardio, a insuficiencia cardíaca. En las fases preclínica y temprana de la enfermedad, la concentración sérica de creatincinasa es muy elevada (50-100 veces superior al límite alto de la normalidad) debido a que esta enzima es liberada a partir del músculo afectado. También se observa una afectación cerebral; en promedio, los niños muestran una disminución ligera del cociente intelectual (CI) de aproximadamente 20 puntos.

Distrofia muscular de Becker. La distrofia muscular de Becker *(Becker muscular dystrophy)* también se debe a mutaciones en el gen de la distrofina, pero los alelos de la BMD dan lugar a un genotipo mucho más leve. Se establece el diagnóstico de BMD si los pacientes todavía pueden caminar a los 16 años de edad. Hay una variabilidad significativa en la progresión de la enfermedad y algunos pacientes mantienen la capacidad para caminar durante muchos años. En general, los pacientes con BMD son portadores de alelos mutados que mantienen el marco de lectura de la proteínas y, así, expresan algo de distrofina, aunque a menudo esta proteína está alterada y aparece con niveles bajos. La presencia de distrofina en el músculo de los pacientes con

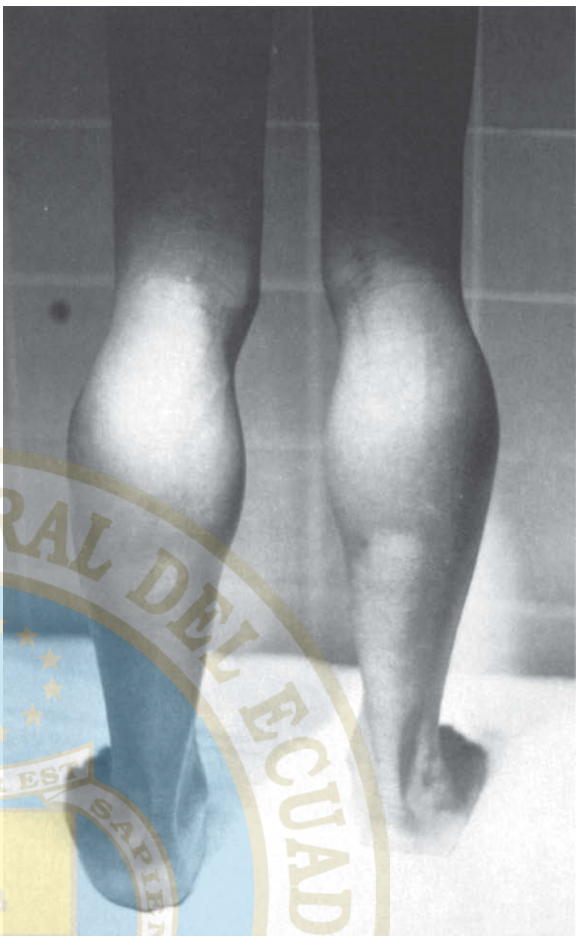


Figura 12-17 ■ Seudohipertrofia de las pantorrillas debida a la sustitución del tejido muscular por tejidos conjuntivo y adiposo en un niño de 8 años con distrofia muscular de Duchenne. (Cortesía de R. H. A. Haslam, The Hospital for Sick Children, Toronto.)

BMD se puede demostrar generalmente mediante la técnica de inmunotransferencia Western (v. fig. 4-13) y mediante inmunofluorescencia (fig. 12-18; v. también fig. 7-16). Por el contrario, los pacientes con DMD muestran con las dos técnicas citadas una ausencia completa de distrofina o una cantidad muy escasa de dicha proteína.

Genética de la distrofia muscular de Duchenne y de la distrofia muscular de Becker

Herencia. La DMD presenta una incidencia de aproximadamente un paciente por cada 3.300 recién nacidos vivos de sexo masculino, con una tasa de mutación calculada de 10^{-4}, es decir, un factor de 10 superior a la tasa observada en los genes afectados en la mayor parte del resto de enfermedades genéticas. De hecho, con una producción de aproximadamente 8×10^7 espermatozoides al día, un hombre normal produce un espermatozoide con una nueva mutación en el gen *DMD*

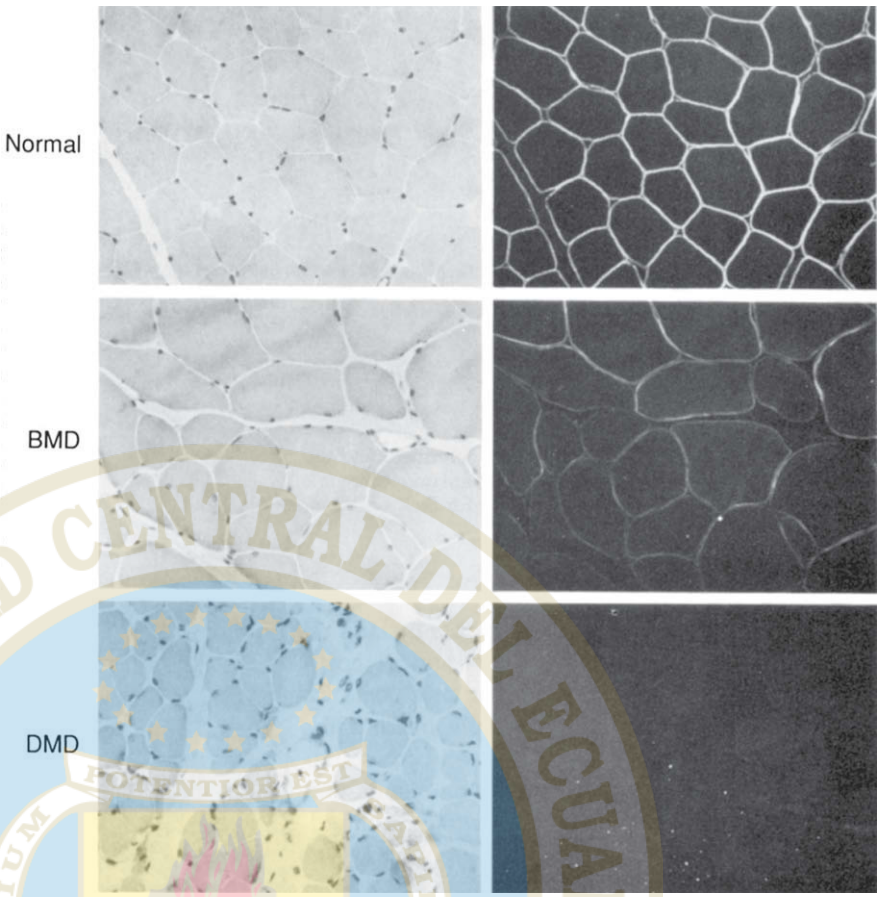


Figura 12-18 ■ Visualización microscópica del efecto de las mutaciones en el gen de la distrofina en un paciente con distrofia muscular de Becker (BMD) y en un paciente con distrofia muscular de Duchenne (DMD). Columna de la izquierda, tinción del músculo con hematoxilina y eosina. Columna de la derecha: microscopia de inmunofluorescencia con tinción con un anticuerpo específico para la distrofina. Obsérvense la localización de la distrofina en la membrana del miocito en el músculo normal, la cantidad reducida de distrofina en el músculo en la BMD y la ausencia total de distrofina en los miocitos del músculo en la DMD. Las cantidades de tejido conectivo existente entre los miocitos se incrementan en el músculo de la DMD. (Cortesía de K. Arahata, National Institute of Neuroscience, Tokio.)

Tabla 12-7

Mecanismos de mutación en las distrofias musculares de Duchenne y Becker

Defecto molecular o genético	Frecuencia	Fenotipo
EN LOS HOMBRES AFECTADOS		
Deleción genética (desde el exón 1 hasta el gen completo)	~60%	DMD o BMD
Mutaciones puntuales	~34%	DMD o BMD
Duplicación parcial del gen	~6%	DMD o BMD
Deleción del gen contiguo	Infrecuente	DMD más otros fenotipos, según los demás genes con deleción
EN LAS MUJERES AFECTADAS		
Inactivación no aleatoria del cromosoma X	Infrecuente	DMD
Síndrome de Turner (45,X)	Infrecuente	DMD
Traslocación X;autosoma	Infrecuente	DMD

BMD, distrofia muscular de Becker; DMD, distrofia muscular de Duchenne.

cada 10-11 s. En el capítulo 7, la DMD aparecía contemplada como un típico trastorno recesivo ligado al cromosoma X que es letal en los niños de sexo masculino, de manera que se considera que la tercera parte de los casos son mutaciones nuevas y que en las dos terceras partes restantes de los pacientes la madre es portadora (v. también cap. 19). La inmensa mayoría de las mujeres portadoras no presenta manifestaciones clínicas, aunque alrededor del 70% muestra concentraciones séricas de creatina quinasa ligeramente elevadas. No obstante, en concordancia con la inactivación aleatoria del cromosoma X (v. cap. 7), éste parece estar inactivado en una proporción importante de células en algunos heterocigotos del sexo femenino; alrededor del 19% de las mujeres adultas portadoras muestra una cierta debilidad muscular y en el 8% se observan cuadros de miocardiopatía grave y de discapacidad muscular proximal intensa. En algunos casos infrecuentes se han descrito mujeres con el cuadro clínico de la DMD (tabla 12-7); algunas de estas pacientes presentan translocaciones X;autosoma (v. cap. 6) y otras sólo muestran un cromosoma X (síndrome de Turner) con una mutación DMD en dicho cromosoma; además, hay un grupo infrecuente constituido por gemelos monocigotos heterocigotos.

La BMD constituye aproximadamente el 15% de las mutaciones en el locus. Una distinción genética importante entre estos fenotipos alélicos es el hecho de que mientras que la DMD es una enfermedad genética mortal, la capacidad reproductiva de los pacientes de sexo masculino

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

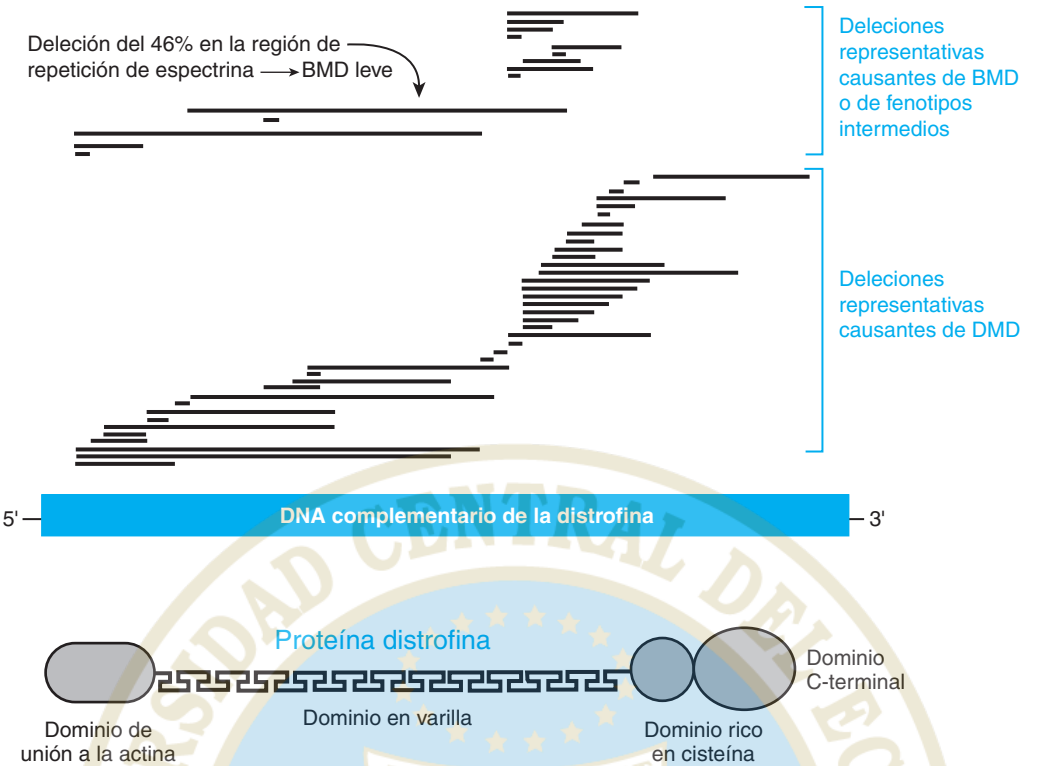


Figura 12-19 ■ Representación de la proteína distrofina de longitud completa, su DNA complementario (cDNA) correspondiente y la distribución de las deleciones representativas en los pacientes con distrofia muscular de Becker (BMD) y con distrofia muscular de Duchenne (DMD). El dominio de unión a la actina pone en relación a la proteína con el citoesqueleto de actina filamentosa. El dominio en varilla actúa presumiblemente en forma de espaciador entre los dominios N-terminal y C-terminal. El dominio rico en cisteína intermedia interacciones proteína-proteína. El dominio C-terminal, que está relacionado con un gran complejo glucoproteico transmembrana (v. fig. 12-20) también existe en tres proteínas relacionadas con la distrofina (DRP, *dystrophin-related proteins*): utrofina (DRP-1), DRP-2 y distrobrevina. Los dominios proteicos no están trazados a escala.

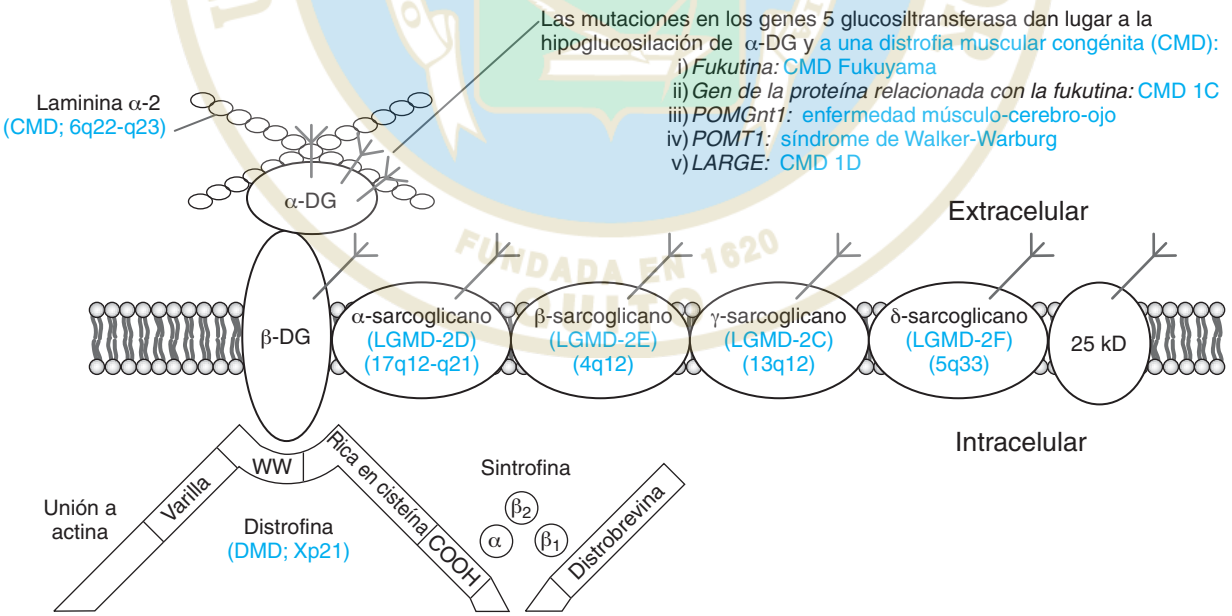


Figura 12-20 ■ En el músculo, la distrofina une la matriz extracelular (laminina) al citoesqueleto de actina. La distrofina presenta interacción con un complejo multimérico constituido por los distroglucanos (DG), los sarcoglucanos, las sintrofinas y distrobrevina. El complejo α,β-distroglucano es un receptor para la laminina y la agrina en la matriz extracelular. La función del complejo sarcoglucano no ha sido definida, pero es imprescindible para la función del músculo; las mutaciones en los sarcoglucanos se han identificado en las distrofias musculares de cinturas (LGMD, *limb girdle muscular dystrophies*) tipos 2C, 2D, 2E y 2F. Las mutaciones en la laminina tipo 2 (merosina) dan lugar a una distrofia muscular congénita (CMD, *congenital muscular dystrophy*). Las estructuras ramificadas representan los glucanos. El dominio WW de la distrofina es una parte de unión a proteínas rica en triptófano.

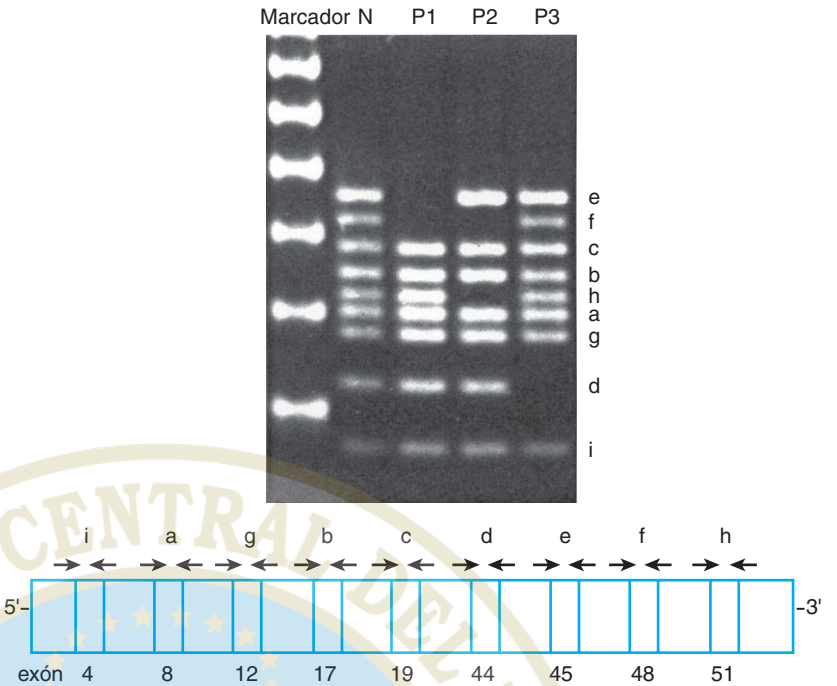


Figura 12-21 ■ El diagnóstico de la distrofia muscular de Duchenne requiere la detección de las deleciones y las duplicaciones mediante un procedimiento denominado reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) multiplex. Mediante el uso de conjuntos de cebadores *(pares de flechas)* que amplifican diversas regiones del gen (a → i) en una reacción única, se analiza el DNA del paciente para detectar la presencia de bandas aberrantes o inexistentes mediante electroforesis en gel. La banda 2 muestra los nueve productos PCR procedentes de una persona normal (N), lo que indica la presencia de los exones correspondientes. El paciente 1 (banda P1) muestra una ausencia de las bandas e y f, lo que identifica una deleción que afecta a los exones 45 a 48. El paciente 2 (banda P2) muestra la ausencia de las bandas f y h, lo que indica una deleción que afecta a los exones 48 a 51. El paciente 3 (banda P3) muestra la ausencia de la banda d y, por tanto, presenta una deleción que afecta al exón 44. (Cortesía de P. N. Ray, The Hospital for Sick Children, Toronto.)

con BMD es elevada (hasta aproximadamente el 70% de la normal), de manera que estas personas pueden transmitir el gen a sus hijas. En consecuencia, una elevada proporción de casos de BMD tiene un origen hereditario y la proporción de mutaciones nuevas es escasa (alrededor de tan sólo el 10%).

El gen *DMD* y su producto. La característica más destacada del gen *DMD* es su tamaño, que se ha estimado en 2.300 kb (el 1,5% del cromosoma X). Este gen de tamaño enorme, al igual que el gen de la neurofibromatosis tipo 1 (*NF1*) y que el de algunas otras pocas enfermedades, está en el grupo de los de mayor tamaño de toda la especie, al menos en un factor de 10. Así, su elevada tasa de mutación se podría explicar –al menos parcialmente– por el hecho de que el locus es un objetivo de gran tamaño para la mutación. El gen *DMD* es estructuralmente complejo, con 79 exones, siete promotores con especificidad tisular y empalme diferencial, lo que da lugar a isoformas con especificidad tisular reguladas por mecanismos del desarrollo. En el músculo, el sitio primario de la enfermedad (el gran transcrito de la distrofina [14-kb]) codifica una proteína enorme de 427 kD (fig. 12-19). En congruencia con el genotipo clínico de la enfermedad, la proteína es más abundante en los músculos esquelético y cardíaco, y en el cerebro; a pesar de ello, la mayor parte de los tejidos expresa al menos una isoforma de la distrofina.

La distrofina es una proteína estructural que lleva a cabo el anclaje en la membrana celular de un complejo proteico de gran tamaño. El complejo proteico de la distrofina es una auténtica constelación de polipéptidos asociados a distintas formas genéticas de distrofia muscular (fig. 12-20). La composición de este complejo varía significativamente según las isoformas de la proteína, tanto de la distrofina en sí misma como de otros componentes existentes, especialmente los sarcoglucanos. El complejo de la distrofina realiza varias funciones importantes. En primer lugar, se considera que es esencial para el mantenimiento de la integridad de la membrana muscular mediante la unión de la actina del citoesqueleto a la matriz extracelular. En segundo lugar, es necesaria para la colocación de las proteínas en el complejo, de manera que puedan actuar correctamente. Por ejemplo, el complejo de la distrofina es necesario en la unión neuromuscular para el agrupamiento adecuado de la acetilcolina durante el desarrollo. Este complejo también puede contener canales iónicos y moléculas de señal, lo que sugiere que puede participar en el reconocimiento célula-célula y célula-sustrato. A pesar de que es desconocida la función de muchas de las proteínas del complejo, su asociación con enfermedades musculares indica que son componentes esenciales del propio complejo. Así, tal como se puede observar en la figura 12-20, las mutaciones en varias de las proteínas del complejo glucoproteico de la distrofina son las responsables de las formas autosómico recesivas de la distrofia muscular de tipo Duchenne, los cuadros de distrofia muscular de cinturas y otras distrofias musculares.

Modificación postraslacional del complejo de la distrofina. Tienen un interés especial las cinco enfermedades que se deben a las mutaciones en las glucosiltransferasas, cuya pérdida de función da lugar a la hipoglucosilación del α-distroglucano (v. fig. 12-20). El hecho de que sean necesarias cinco proteínas para la modificación postraslacional de un polipéptido es un reflejo de la importancia de las modificaciones postraslacionales para la función normal de la mayor parte de las proteínas, así como de la naturaleza clave de la glucosilación para la función del α-distroglucano en particular.

Análisis molecular de las distrofias musculares de Duchenne y Becker. Los defectos moleculares más frecuentes en los pacien-

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

tes con DMD son las deleciones (el 60% de los alelos) (figura 12-21; v. también fig. 12-19 y tabla 12-7). La distribución de las deleciones en el gen no es aleatoria; se agrupan en una de dos regiones del gen, en la mitad 5' o en una región central que parece incluir un punto caliente de deleción (v. figura 12-19). El mecanismo de la deleción en esta región central es desconocido, pero parece implicar a la estructura terciaria del DNA y, en algunos casos, a la recombinación entre secuencias de repetición *Alu* (v. cap. 2) en intrones centrales grandes. Las mutaciones puntuales explican alrededor de la tercera parte de los alelos y se distribuyen aleatoriamente en todo el gen.

Aplicación clínica de la genética molecular a la distrofia muscular

Diagnóstico prenatal y detección de portadores. Con las modernas técnicas moleculares es posible la detección precisa de los portadores y el diagnóstico prenatal también preciso en la mayor parte de las familias con antecedentes de DMD. En el 60-70% de las familias en las que la mutación se debe a una deleción o una duplicación, la presencia o la ausencia del defecto se puede determinar mediante el estudio del DNA fetal con una técnica de reacción en cadena de la polimerasa multi multiplexada simple o cuantitativa (v. fig. 12-21). En otras familias, las mutaciones puntuales se pueden identificar mediante la secuenciación de la región codificante y de los límites intrón-exón. Debido al gran tamaño del gen *DMD*, la secuenciación es cara y requiere tiempo, pero con los métodos de secuenciación automática constituye una prueba médica económicamente asequible. En las familias en las que el análisis directo permite la identificación de una mutación, los marcadores genéticamente relacionados establecen diagnóstico prenatal (v. cap. 19) con una precisión del 95%. El obstáculo principal para la detección de los portadores y para el diagnóstico prenatal es el hecho de que los métodos actuales sólo se pueden aplicar a las familias con antecedentes de DMD. Dado que la enfermedad presenta una frecuencia elevada de mutaciones nuevas y que solamente se manifiesta clínicamente en una proporción pequeña de portadores de sexo femenino, aproximadamente el 80% de los niños de sexo masculino con enfermedad de Duchenne nace en el seno de familias que carecen de antecedentes de la enfermedad (v. cap. 7). Por tanto, la incidencia de la DMD no se va a reducir de manera sustancial hasta que no sea posible la aplicación universal de técnicas de cribado prenatal.

Mosaicismo materno. Si un niño con DMD es el primer miembro afecto de la familia, y si en los linfocitos de su madre no se demuestra que es portadora de la mutación, la explicación habitual es que el propio niño muestra una nueva mutación en el locus *DMD*. Sin embargo, aproximadamente el 5-15% de estos casos parece ser debido a un cuadro de mosaicismo en la línea germinal materna, en cuyo caso el riesgo de recidiva es significativo (v. cap. 7).

Tratamiento. En el momento presente, el único tratamiento existente frente a la DMD es sintomático. Las posibilidades de un tratamiento racional de esta enfermedad han aumentado de manera importante tras el aislamiento del gen de la distrofina y con el conocimiento de su función normal en el miocito. En el capítulo 13 se exponen algunas consideraciones terapéuticas.

Osteogénesis imperfecta: mutaciones en los genes estructurales del colágeno

La osteogénesis imperfecta (OI) es un grupo de trastornos hereditarios que predisponen a la fractura de los huesos incluso con traumatismos leves, así como a las deformidades esqueléticas (fig. 12-22). Se ha reconocido una importante gama de variaciones clínicas, desde una forma perinatal mortal hasta una forma en la que solamente existe un incremento ligero en la frecuencia de las fracturas. Los cuatro fenotipos principales se recogen en la tabla 12-8. Aproximadamente, el 90% de los individuos afectados presenta mutaciones en los dos genes (*COL1A1* y *COL1A2*) que codifican las cadenas del colágeno tipo I, la proteína principal del hueso. La heterogeneidad clí-



Figura 12-22 ■ Radiografía de un prematuro (26 semanas de gestación) con la forma letal perinatal (tipo II) de la osteogénesis imperfecta. El cráneo es relativamente grande y falto de mineralización; posteriormente se demostró que era blando a la palpación. La cavidad torácica es pequeña, los huesos largos de brazos y piernas son cortos y deformados, y los cuerpos vertebrales están aplanados. Todos los huesos muestran una mineralización insuficiente. (Cortesía de T. Costa, The Hospital for Sick Children, Toronto.)

Tabla 12-8

Resumen de las características genéticas, bioquímicas y moleculares de los distintos tipos de osteogénesis imperfecta

Tipo	Fenotipo	Herencia	Defecto bioquímico	Defecto genético
Producción reducida de colágeno tipo I*				
I	**Leve: escleróticas azules,** huesos quebradizos pero sin deformidades óseas	Autosómica dominante	*Frecuente:* todo el colágeno producido es normal (a partir del normal), pero su cantidad está disminuida a la mitad	*Común:* alelos nulos que alteran la producción de las cadenas proα1(I); estos efectos interfieren en la síntesis de mRNA
Defectos estructurales en el colágeno tipo I				
II	**Fallecimiento en la etapa perinatal:** alteraciones esqueléticas graves , (fracturas, deformidades), escleróticas oscuras, fallecimiento durante el primer mes (v. fig. 12-22)	Autosómica dominante (mutación nueva)	*Frecuente:* producción de moléculas *anómalas* de colágeno debido a la sustitución de la glicina en Gly-X-Y en el dominio de la triple hélice, con un cierto sesgo hacia la mitad C terminal de la proteína (v. fig. 12-25)	*Frecuente:* mutaciones esqueléticas de cambio de sentido en los en los codones de la glicina de genes de las cadenas α1 y α2
III	**Deformante progresiva:** fracturas, a menudo desde el nacimiento; deformidades óseas progresivas, crecimiento limitado, escleróticas azules	Autosómica dominante**	Moléculas anómalas de colágeno: sustituciones de la glicina de muchos tipos en la triple hélice; localizadas en toda la proteína (v. fig. 12-25)	Mutaciones de cambio de sentido en los codones de glicina de los genes de las cadenas α1 y α2
IV	**Escleróticas normales, deformante:** deformidades óseas leves a moderadas, estatura baja, fracturas	Autosómica dominante	Moléculas anómalas de colágeno: sustituciones de la glicina de muchos tipos en la triple hélice; localizadas en en toda la proteína	Mutaciones de cambio de sentido en los codones de glicina de los genes de las cadenas α1 y α2

chains

*Unos pocos pacientes con la enfermedad tipo I presentan sustituciones de la glicina en una de las cadenas de colágeno tipo I (v. fig. 12-25).
**Algunos casos infrecuentes son autosómico recesivos.
Modificada de Byers PH: Disorders of collagen biosynthesis and structure. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds.): The Metabolic Basis of Inherited Disease, 6.ª ed. Nueva York, McGraw-Hill, 1989, págs.: 2805-42; y de Byers PH: Brittle bones–fragile molecules: disorders of collagen

nica se puede explicar, al menos en parte, por heterogeneidad de locus y por heterogeneidad alélica; los fenotipos varían en función de la cadena de procolágeno tipo I que está afectada y según el tipo y la localización de la mutación en el locus. Además, en algunas formas hay otros loci genéticos portadores de las mutaciones primarias. La incidencia combinada de todas las formas de la enfermedad es de aproximadamente un paciente por cada 15.000 personas.

Estructura normal del colágeno relación con la osteogénesis imperfecta. Es importante tener en cuenta las características principales del colágeno tipo I normal para comprender la patogenia de la OI. El colágeno tipo I es la proteína estructural principal del hueso y de otros tejidos fibrosos. La molécula de procolágeno tipo I se forma a partir de dos cadenas proα$_1$(I) (codificadas en el cromosoma 17 por el gen *COL1A1*) y de una cadena proα$_2$(I) que es similar aunque con diferencias (codificada en el cromosoma 7 por el gen *COL1A2*) (fig. 12-23).

Las proteínas constituidas por subunidades, como el colágeno, son a menudo sujeto de mutaciones que impiden la asociación de las subunidades a través de la alteración de las interfases de las mismas. La parte de triple hélice (colágeno) está constituida por 338 repeticiones Gly-X-Y dispuestas en tándem; en la posición X suele haber una prolina y en la posición Y una hidroxiprolina o una hidroxilisina. La glicina, que es el aminoácido más pequeño, es el único residuo lo suficientemente compacto como para ocupar la posición axial de la hélice y, en consecuencia, las mutaciones que dan lugar a la sustitución de otros residuos por glicina inducen una desestructuración importante de la estructura helicoidal.

Hay varias características de la maduración del procolágeno que tienen una significación especial en la fisiopatología de la OI. En primer lugar, el ensamblaje de las cadenas proα individuales en el trímero comienza en el extremo carboxilo, y la formación de la triple hélice progresa hacia el extremo amino. En consecuencia, las mutaciones que alteran los residuos en el extremo carboxilo del dominio de la triple hélice dan lugar a una desestructuración mayor debido a que interfieren antes con la propagación de la hélice (fig. 12-24). En segundo lugar, la modificación postraslacional (p. ej., hidroxilación de prolina o lisina; glucosilación) del procolágeno continúa en cualquier parte de una cadena que no está dispuesta en forma de triple hélice. Así, cuando se retrasa la formación de la triple hélice debido a una mutación, las partes no ensambladas de las cadenas situadas en el extremo amino respecto al defecto presentan una modificación excesiva que retrasa su secreción hacia el espacio extracelular. La modificación excesi-

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

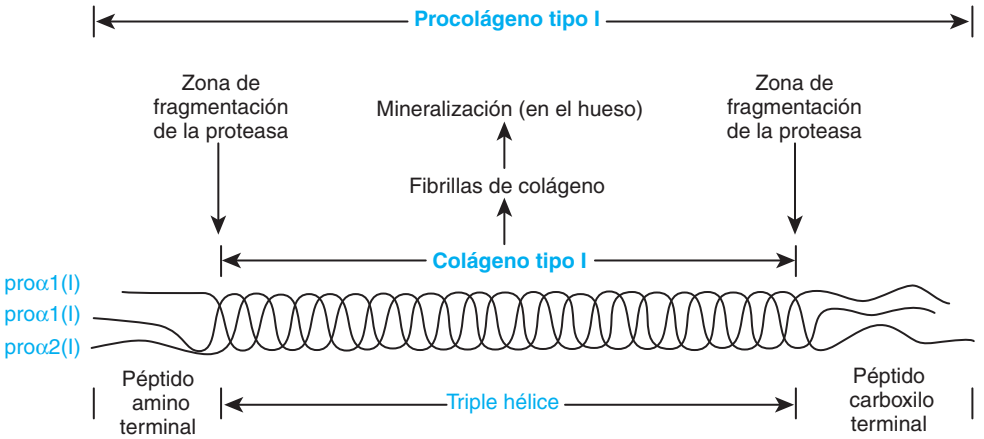


Figura 12-23 ■ Estructura del procolágeno de tipo I. Cada cadena de colágeno está constituida por una triple hélice de procolágeno que es segregada hacia el espacio extracelular. Los dominios amino y carboxilo terminales son fragmentados en el exterior de la célula para la formación de colágeno; después, se realiza el ensamblaje de las fibrillas de colágeno maduras y se produce su mineralización en el hueso. Se puede observar que el procolágeno tipo I está constituido por dos cadenas proα1(I) y por una cadena proα2(I). (Modificada de Byers PH: Disorders of collagen biosynthesis and structure. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D [eds.]: The Metabolic Bases of Inherited Disease, 6.ª ed. Nueva York, McGraw-Hill, 1989, págs.: 2805-42.)

va también puede interferir con la formación de las fibrillas de colágeno. A consecuencia de todas estas alteraciones, se reduce el número de las moléculas de colágeno segregadas y muchas de ellas son anómalas. En el hueso, las cadenas anómalas y la disminución del número de cadenas dan lugar a una mineralización defectuosa de las fibrillas de colágeno (v. 12-22).

Alteraciones moleculares del colágeno en la osteogénesis imperfecta

En los pacientes con OI se han detectado más de 800 mutaciones diferentes que afectan a la síntesis o la estructura del colágeno tipo I. La heterogeneidad clínica de la enfermedad refleja la existencia de una heterogeneidad incluso mayor a nivel molecular (v. tabla 12-8). Las mutaciones pertenecen a dos clases generales, las que reducen la síntesis de procolágeno tipo I y las que alteran la estructura de las moléculas ensambladas. En cierta medida, actualmente es posible predecir el fenotipo resultante de un tipo específico de defecto molecular (fig. 12-25).

Tipo I: disminución de la producción de colágeno tipo I. La mayor parte de los pacientes con OI tipo I presenta mutaciones que hacen que las células sinteticen aproximadamente la mitad de la cantidad normal de procolágeno tipo I. La mayoría de estas mutaciones da lugar a la aparición de codones de terminación prematura en un alelo *COL1A1*, lo que hace que el mRNA de dicho alelo sea muy inestable. Debido a que las moléculas de procolágeno tipo I deben poseer dos cadenas proα1(I) para su formación, la pérdida de la mitad del mRNA se acompaña de la producción de la mitad de la cantidad normal de moléculas de procolágeno tipo I, aunque estas moléculas son normales (v. fig. 12-23). Las mutaciones de cambio de sentido causan esta forma leve de OI cuando la modificación de los aminoácidos se localiza en el extremo amino, debido a que las sustituciones en esta localización tienden a desestructurar en menor medida el ensamblaje de las cadenas de colágeno (v. fig. 12-25).

Tipos II, III y IV: colágenos con defectos estructurales. Los fenotipos II, III y IV de la OI se deben a mutaciones que dan lugar a la aparición de cadenas proα1 estructuralmente anómalas (v. figs. 12-24 y 12-25); las sustituciones en la cadena proα2 inducen un efecto comparable. La mayor parte de estos pacientes presenta sustituciones en la triple hélice con sustitución de una glicina por un residuo más voluminoso. El colágeno específico afectado, la localización de la sustitución y la naturaleza del residuo que realiza la sustitución son todos ellos determinantes importantes del fenotipo, aunque es posible realizar algunas generalizaciones respecto al fenotipo probable que va a acompañar a una sustitución específica. Así, las sustituciones en la cadena proα1(I) tienen una prevalencia mayor en los pacientes con los tipos III y IV de OI, y son letales con mayor frecuencia. En cada cadena, la sustitución de glicina (un residuo neutro) por aspartato (un residuo ácido) suele introducir una desestructuración importante y a menudo se asocia a un fenotipo grave (tipo II) (v. fig. 12-25). En ocasiones, una sustitución específica se asocia a más de un fenotipo, lo que posiblemente refleja la influencia de potentes genes modificadores en este trastorno monogénico.

Formas nuevas de osteogénesis imperfecta que no se deben a mutaciones en el colágeno

Durante los últimos años se han reconocido tres formas adicionales de OI (tipos V, VI y VII) que no se deben a mutaciones en los genes del colágeno tipo I. Los genes causantes no han sido identificados, aunque se ha localizado un locus de la OI tipo VII en el brazo corto del cromosoma 3 y dicho locus se transmite de manera recesiva. Las otras formas se trasmiten de manera dominante y cursan con características clínicas o una afectación ósea distintivas, aunque –en conjunto– son similares a la OI tipo IV.

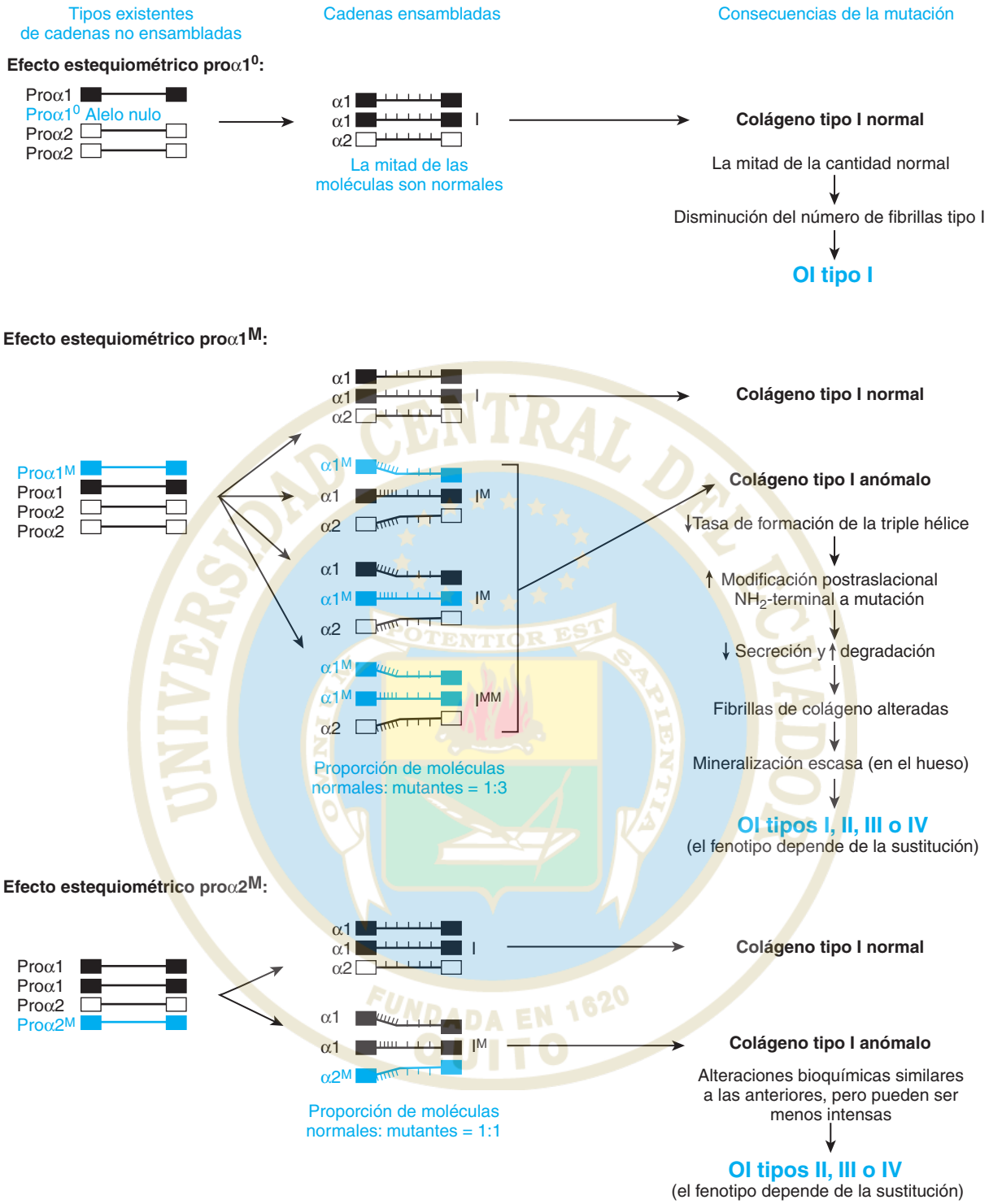


Figura 12-24 ■ Patogenia de las clases principales de mutantes del procolágeno tipo I. Columna 1: tipos de cadenas de procolágeno existentes para el ensamblaje en una triple hélice. A pesar de que existen dos genes/genoma de colágeno α1 y otros dos de colágeno α2 según se puede observar en la columna de la izquierda, la producción de moléculas de colágeno α1 es doble que la de moléculas de colágeno α2, tal como se puede observar en la columna central. Columna 2: efecto de la estequiometría del procolágeno tipo I sobre la proporción de moléculas de colágeno normales y anómalas en mutantes con mutaciones en la cadena $proα_1$ y en mutantes con mutaciones en la cadena proα2. Las pequeñas barras verticales de cada cadena de procolágeno indican la existencia de modificaciones postraslacionales *(v. el texto)*. Columna 3: efecto de las mutaciones sobre el procesamiento bioquímico del colágeno. $proα1^M$, una cadena proα1 con una mutación de cambio de sentido; $proα2^M$, una cadena proα2 con una mutación de cambio de sentido; $proα1^0$, un alelo nulo de la cadena proα1.

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

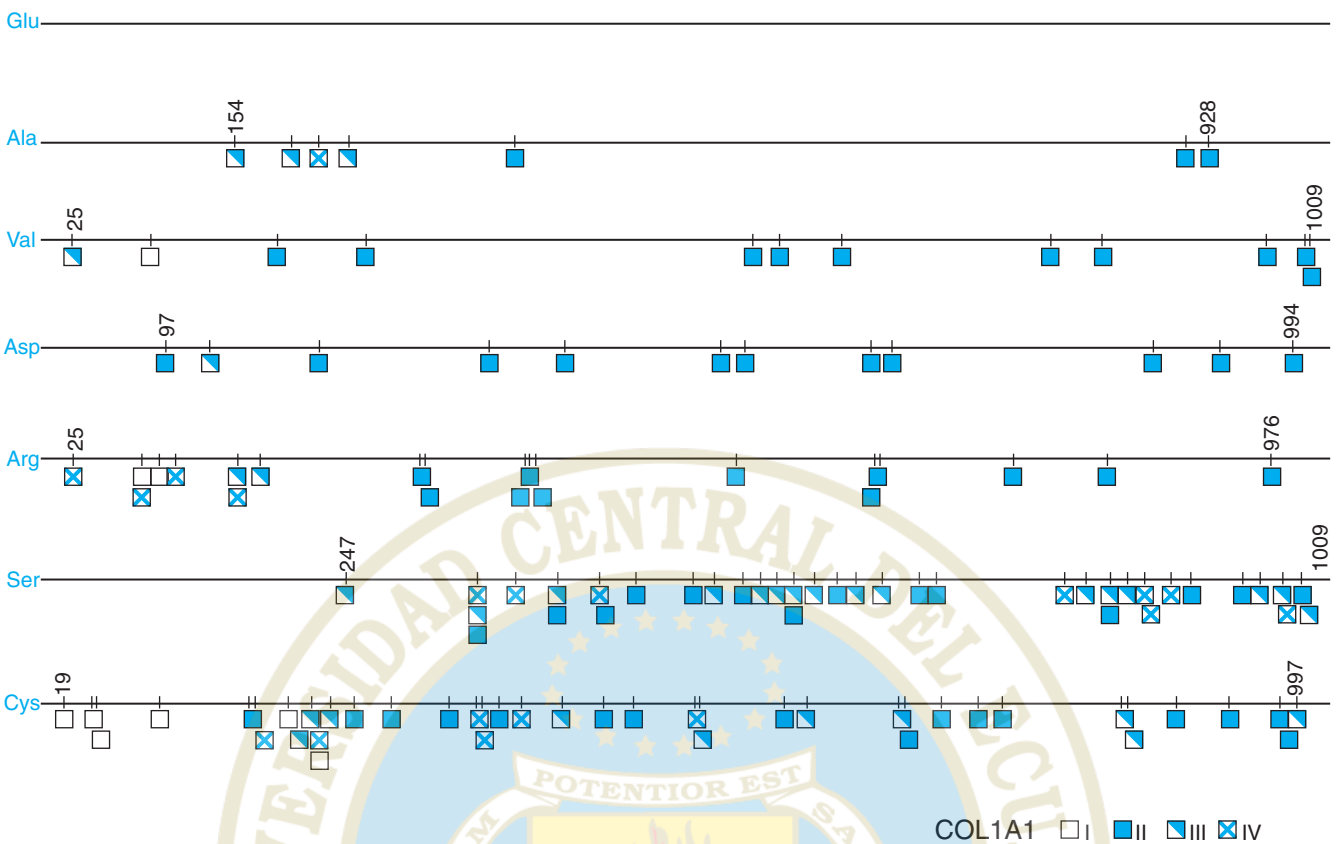


Figura 12-25 ■ Efecto fenotípico de las sustituciones en la cadena proα1 del colágeno tipo I. Los números I, II, III y IV indican los tipos I a IV de la osteogénesis imperfecta. Las cifras que aparecen encima de la representación lineal de las moléculas de colágeno se refieren a los residuos de glicina que han sido sustituidos por el aminoácido que aparece a la izquierda de cada línea. Se puede observar que, en términos generales, el efecto fenotípico de las sustituciones en la proximidad del extremo carboxilo *(a la derecha)* es más grave, aunque también depende de la naturaleza del residuo que sustituye a la glicina. (Modificada de Byers PH: Brittle bones-fragile molecules: disorders of collagen structure and expression. Trends Genet 6:293-300, 1990.)

Genética de la osteogénesis imperfecta

La mayor parte de las mutaciones en los genes del colágeno tipo I que causan OI actúa de manera dominante, aunque unas pocas de estas mutaciones son recesivas. Al menos algunos de los mecanismos a través de los que las diferentes mutaciones en una molécula única dan lugar a patrones distintos de transmisión hereditaria han sido revelados mediante la caracterización de los defectos bioquímicos. En términos generales, esta enfermedad ilustra la complejidad genética de las situaciones debidas a las mutaciones que alteran proteínas estructurales, especialmente de las constituidas por múltiples subunidades diferentes.

El fenotipo relativamente leve y la herencia dominante de la OI tipo I son congruentes con el hecho de que, aunque únicamente se produzca la mitad del número normal de moléculas, éstas tienen características normales (v. fig. 12-24). Las consecuencias más graves de la producción de cadenas proα1(I) estructuralmente defectuosas (en comparación con la ausencia de producción de cadenas) refleja en parte la estequiometría del colágeno tipo I, que contiene dos cadenas proα1 y una cadena proα2 (v. fig. 12-24). Por todo ello, si la mitad de las cadenas proα1(I) es anómala, tres de cada cuatro moléculas de tipo I van a presentar al menos una cadena alterada; por el contrario, si la mitad de las cadenas proα2(I) es defectuosa, solamente se va a afectar una de cada dos moléculas. Por ello, las mutaciones como el alelo de cambio de sentido proα1(I) ($proα1^{M}$), que se muestra en la figura 12-24, son **alelos negativos dominantes** debido a que alteran la contribución de las cadenas normales proα1 y proα2. En otras palabras, el efecto del alelo mutante es amplificado debido a la naturaleza polimérica de la molécula de colágeno. En consecuencia, en las enfermedades de herencia dominante como la OI realmente es mejor presentar una mutación que no dé lugar a *ningún* producto génico que una mutación que dé lugar a la producción de un gen *anómalo*.

A pesar de que las mutaciones que inducen la aparición de cadenas proα2 estructuralmente anómalas reducen a la mitad el número de moléculas normales de colágeno tipo I

(frente a la reducción de las tres cuartas partes en el caso de las cadenas proα1 estructuralmente anómalas; v. fig. 12-24), esta disminución es suficiente en el caso de algunas mutaciones para causar el fenotipo grave con mortalidad perinatal (v. tabla 12-8). La mayor parte de los lactantes con OI tipo II (la forma perinatal letal) muestra una mutación dominante *nueva* y, en consecuencia, la probabilidad de recidiva en la familia es muy baja. Sin embargo, en algunas pocas familias hay más de un hijo afectado por OI tipo II. Estas recurrencias se deben generalmente a mosaicismo en la línea germinal de los padres (v. el árbol genealógico en la fig. 7-24). No se ha llevado a cabo una documentación rigurosa de las formas autosómico recesivas de la OI tipo II, pero sí se han reconocido unos pocos ejemplos de OI tipo III recesiva.

Tratamiento clínico y diagnóstico prenatal. En los casos en los que es posible determinar el defecto molecular de un paciente, los conocimientos cada vez mayores de la correlación existente entre los genotipos y los fenotipos OI ha hecho posible la predicción, al menos en cierta medida, de la evolución de la enfermedad. Además, la demostración de que un defecto se transmite hereditariamente a partir de un progenitor afectado (autosómico dominante), a partir de un progenitor no afectado (con mosaicismo en la línea germinal), a partir de dos progenitores no afectados pero heterocigotos (autosómico recesivo) o a consecuencia de una mutación nueva permite un cálculo preciso del riesgo de recurrencia. El diagnóstico prenatal de la OI tipo II (la forma perinatal letal) se puede llevar a cabo mediante el estudio del cráneo y de la longitud de los miembros con ecografía durante el segundo trimestre de la gestación. En lo que se refiere a los embarazos de riesgo, el diagnóstico prenatal requiere el análisis del colágeno sintetizado por las células de muestras obtenidas mediante biopsia de las vellosidades coriales mantenidas en cultivo, o a través del análisis directo de una mutación identificada previamente en la familia.

A pesar de que el tratamiento de la OI se ha limitado a la aplicación de medidas médicas y quirúrgicas generales, esta situación está cambiando debido al descubrimiento de que los bisfosfonatos (una clase de medicamentos que reducen la reabsorción ósea) pueden incrementar la densidad ósea en algunos pacientes. El aspecto de mayor importancia en este sentido, es decir, la posibilidad de que los bisfosfonatos reduzcan la frecuencia y la gravedad de las fracturas en los pacientes con OI, está siendo evaluado en este momento, aunque los resultados preliminares son prometedores.

ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

Enfermedad de Alzheimer

Hasta hace poco tiempo, los mecanismos bioquímicos subyacentes a la casi totalidad de las enfermedades neurodegenerativas de inicio en la edad adulta eran practicamente desconocidos. Uno de los más frecuentes de estos trastornos es la **enfermedad de Alzheimer** (EA) **(Caso 3)**. La EA se manifiesta generalmente entre el sexto y el noveno decenios de la vida, aunque hay formas monogénicas que se inician antes, en algunos casos ya desde el tercer decenio. El cuadro clínico de la EA se caracteriza por un deterioro progresivo de la memoria y de las funciones cognitivas superiores, tal como el razonamiento, además de alteraciones comportamentales. Estos problemas reflejan la degeneración de las neuronas localizadas en regiones específicas de la corteza cerebral y el hipocampo. La EA afecta aproximadamente al 1,4% de las personas que residen en los países desarrollados y sólo en Estados Unidos es responsable de 100.000 fallecimientos anuales.

Genética de la enfermedad de Alzheimer. Los familiares en primer grado de los pacientes con AD muestran un riesgo final del 38% respecto al padecimiento de la enfermedad a los 85 años de edad. En consecuencia, parece que la mayor parte de los casos con agregación familiar tiene una contribución genética compleja (v. cap. 8). Esta contribución puede ser debida a la presencia de uno o más genes con penetrancia completa que actúan de manera independiente, a partir de genes de interacción múltiple o de alguna combinación de factores genéticos y ambientales. Alrededor del 7-10% de los pacientes sufre una forma de EA monogénica y de penetrancia elevada que se transmite de manera autosómica dominante. Durante el decenio de 1990 se identificaron cuatro genes asociados a la EA (tabla 12-9). Las mutaciones en tres de estos genes, que codifican respectivamente la proteína precursora del amiloide β (βAPP, β-*amyloid precursor protein*), la presenilina 1 y la presenilina 2, dan lugar a la EA autosómica dominante. El cuarto gen, *APOE*, codifica la apolipoproteína E, que es el componente proteico de varias lipoproteínas plasmáticas. Las mutaciones en el gen *APOE* no se asocian a la EA monogénica. En contraste, el alelo ε4 del gen *APOE* incrementa de manera ligera la susceptibilidad frente a la AD no familiar e influye en la edad de inicio de la enfermedad en al menos algunas formas monogénicas (v. más adelante).

La identificación de los cuatro genes asociados a la EA ha ofrecido mucha información no solamente respecto a la patogenia de la EA monogénica sino también, como suele ocurrir con frecuencia en genética médica, respecto a los mecanismos subyacentes a la forma más común de esta enfermedad, es decir, la EA no familiar o «esporádica». En efecto, la producción excesiva de un producto proteolítico de la proteína βAPP, denominado péptido Aβ, parece estar en el centro de la patogenia de la EA y la evidencia experimental existente en la actualidad sugiere que las proteínas βAPP, presenilina 1 y presenilina 2 desempeñan todas ellas una función directa en la patogenia de la EA.

Patogenia de la enfermedad de Alzheimer: depósitos de péptido β-amiloide y de proteína tau. Las alteraciones neuropatológicas más importantes en la EA son los depósitos cerebrales de dos proteínas fibrilares, el péptido β-amiloide (Aβ) y la proteína tau. El péptido Aβ procede de la proteína βAPP de mayor tamaño (v. tabla 12-9), tal como se expone más adelante, y se localiza en las placas amiloides o seniles que aparecen en el espacio extracelular en los cerebros con EA. Las placas de amiloide contienen otras proteínas además del péptido Aβ, principalmente apolipoproteína E (v. tabla 12-9). La proteína tau es una proteína asociada a los microtúbulos que se expresa de manera abundante en las neuronas cerebrales. Las formas hiperfosforiladas de la proteína tau forman los ovillos de degeneración neurofibrilar que, a diferencia de las placas de amiloide extracelulares, se localizan *en el interior* de las neuronas de los cerebros con EA. Normalmente, la proteína tau facilita el ensamblaje y la estabilidad de los microtúbulos y estas funciones quedan reducidas por la fosforilación.

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 12-9

Genes y proteínas asociados a la susceptibilidad hereditaria frente a la enfermedad de Alzheimer

Gen	Proteína	Función normal	Función en la EAF	Localización genética	Porcentaje de FAD	Patrón de herencia
APP	Proteína precursora del amiloide (βAPP): una proteína transmembrana que se localiza en los endosomas, los lisosomas, el RE y el complejo de Golgi. Normalmente, la βAPP es fragmentada endoproteolíticamente en el interior del dominio transmembrana, de manera que sólo se forma una cantidad escasa del péptido β-amiloide (Aβ)	Desconocida	El péptido β-amiloide (Aβ) es el principal componente de las placas seniles. El incremento en la producción de Aβ, especialmente en en la forma $Aβ_{42}$, es un elemento patogénico clave. En la EAF se han identificado aproximadamente 10 mutaciones.	21q21.3	1-2%	AD
PSEN1	Presenilina 1 (PS1): una proteína localizada en el dominio de membrana y que se encuentra en tipos celulares cerebrales y extracerebrales	Desconocida, pero puede ser necesaria para la fragmentación del βAPP por efecto la γ-secretasa	Puede participar en la fragmentación anómala del βAPP en la posición 42 y de sus derivados proteicos: en la enfermedad de Alzheimer se han identificado más de 100 mutaciones.	14q24.3	50%	AD
PSEN2	Presenilina 2 (PS2): estructura similar a la de la PS1, expresión máxima fuera del cerebro	Desconocida, posiblemente similar a la de la proteína PS1	Identificadas al menos cinco mutaciones de cambio de sentido	1q42.1	1-2%	AD
APOE	Apolipoproteina E (ApoE): un componente proteico de varias ipoproteínas plasmáticas (p. ej., VLDL). El mRNA de la ApoE no se transcribe en las neuronas; la proteína es importada hacia el citoplasma procedente del espacio extracelular.	Su función normal en las neuronas es desconocida. Fuera del cerebro, la lApoE participa en el transporte de los lípidos entre los tejidos y las células. La pérdida de la función da lugar a una forma de hiperlipoproteinemia (tipo III).	Un gen de de susceptibilidad para la enfermedad de Alzheimer (v. tabla 12-10). La ApoE es un componente de las placas seniles.	19q13	No aplicable	Véase la tabla 12-10

AD, autosómico dominante; RE, retículo endoplásmico; EAF, enfermedad de Alzheimer familiar; VLDL, lipoproteínas de densidad muy baja.
Datos tomados de St. George Hyslop PH et al.: Alzheimer's disease and the fronto-temporal dementias: diseases with cerebral deposition of fibrillar proteins. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds.): The Molecular and Metabolic Bases of Inherited Disease, 8.ª ed. Nueva York, McGraw-Hill, 2000; y de Martin JB: Molecular basis of the neurodegenerative disorders. N Engl J Med 340:1970-1980, 1999.

A pesar de que la formación de los ovillos de degeneración neurofibrilar con proteína tau parece ser una de las causas de la degeneración neuronal en la EA, las mutaciones en el gen de la proteína tau no se asocian a la aparición de EA sino de otra forma de demencia autosómica dominante, la demencia frontotemporal.

La proteína precursora del amiloide genera el péptido β-amiloide. Las características principales de la proteína βAPP y de su gen correspondiente se resumen en la tabla 12-9. βAPP es una proteína con un único dominio transmembrana que puede presentar tres procesos distintos de proteólisis, según la actividad relativa de tres proteasas diferentes: secretasa α y secretasa β, que son proteasas de la superficie celular, y secretasa γ, que es una proteasa atípica que actúa sobre los dominios transmembrana de proteínas de membrana (figura 12-26). El destino predominante de aproximadamente el 90% de la proteína βAPP es la fragmentación por parte de la secretasa α (fig. 12-27), un evento que impide la formación del péptido Aβ debido a que la secretasa α actúa sobre el

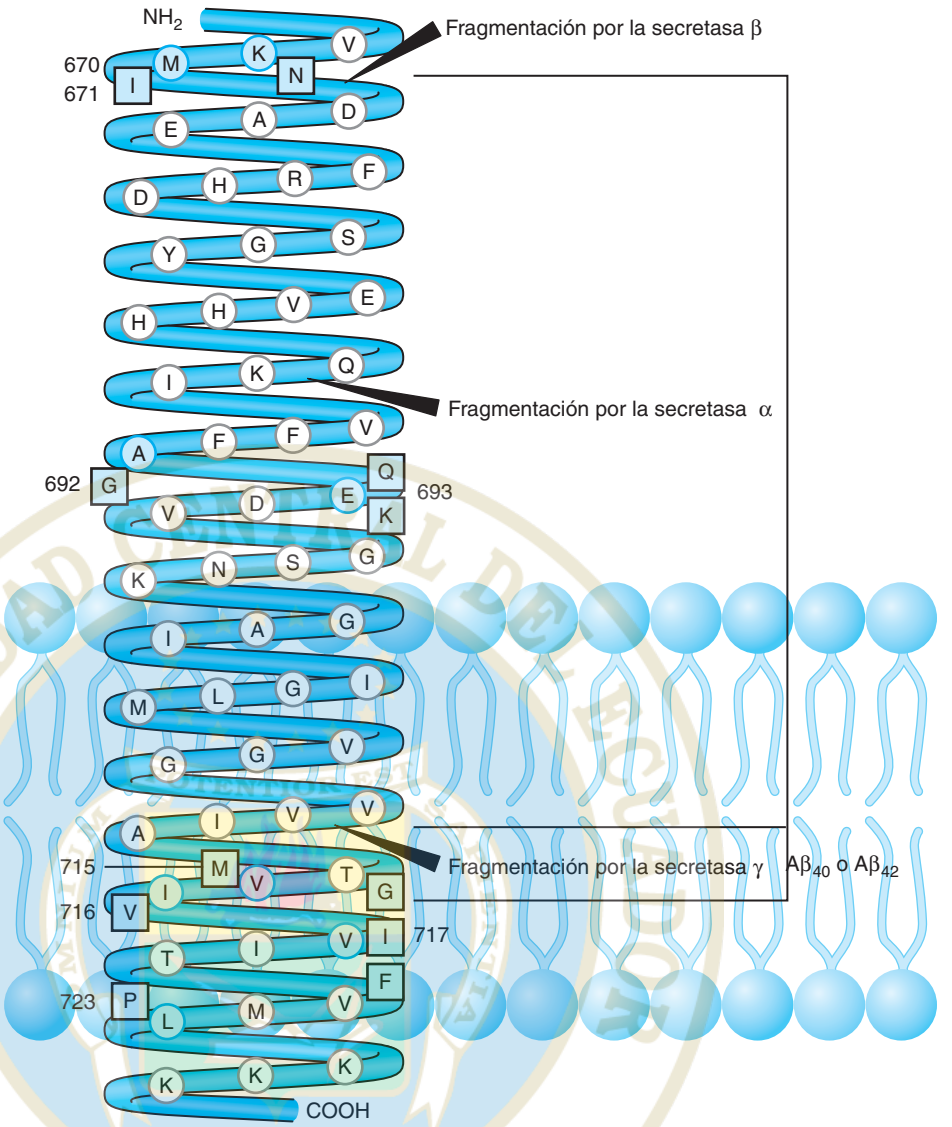


Figura 12-26 ■ Topología de la proteína precursora del amiloide, su fragmentación no amiloidógena por la secretasa α, y su fragmentación alternativa por supuestas secretasas β y γ para la generación del péptido β-amiloide (Aβ). Los aminoácidos que aparecen en el interior de pequeños cuadrados representan las sustituciones que interfieren con el procesamiento de la proteína precursora del β-amiloide. (Reproducida con permiso de Nussbaum RL, Ellis CE: Alzheimer's disease and Parkinson's disease. N Engl J Med 348:1356-1364, 2003.)

dominio del péptido Aβ (v. fig. 12-26). El 10% restante de la proteína βAPP es fragmentado por las secretasas β y γ con formación del péptido no tóxico $A\beta_{40}$ o del péptido neurotóxico $A\beta_{42}$. Se considera que el péptido $A\beta_{42}$ es neurotóxico debido a que posee una capacidad de fibrilogénesis superior a la del péptido $A\beta_{40}$, una característica que hace que la EA sea una enfermedad conformacional similar a la deficiencia de α1AT (v. la exposición previa). Normalmente, la producción del péptido $A\beta_{42}$ es escasa y los factores que determinan si la fragmentación realizada por la secretasa γ va a dar lugar al péptido $A\beta_{40}$ o al péptido $A\beta_{42}$ no han sido bien definidos. Sin embargo, en la EA monogénica debida a sustituciones de cambio de sentido en el gen que codifica la proteína βAPP hay varias mutaciones en este gen que incrementan de forma selectiva la producción del péptido $A\beta_{42}$. Este incremento da lugar a la acumulación del péptido neurotóxico $A\beta_{42}$, un evento que parece estar en el centro de la patogenia de todas las formas de EA, tanto monogénicas como esporádicas. En congruencia con este modelo está el hecho de que los pacientes con síndrome de Down, que poseen tres copias del gen de la proteína βAPP (que, a su vez, se localiza en el cromosoma 21), desarrollan característicamente las alteraciones neuropatológicas de la AD cuando alcanzan aproximadamente 40 años de edad. Por otra parte, las mutaciones en los genes de las proteínas presenilina 1 y presenilina 2 en la AD (v. tabla 12-9 y fig. 12-27) también dan lugar a un incremento en la producción del péptido $A\beta_{42}$. Característicamente, la cantidad del péptido neurotóxico $A\beta_{42}$ está incrementada en el suero de los individuos con mutaciones en los genes de las proteínas βAPP, presenilina 1 y presenilina 2; además, en los sistemas de cultivo celular la expresión de los genes mutantes de las proteínas βAPP, presenilina 1 y presenilina 2 incrementa la producción relativa del péptido $A\beta_{42}$ entre dos y diez veces.

Genes de las proteínas presenilina 1 y 2. Los genes que codifican las proteínas presenilina 1 y presenilina 2 (v. tabla 12-9) fueron identificados mediante estrategias de clona-

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

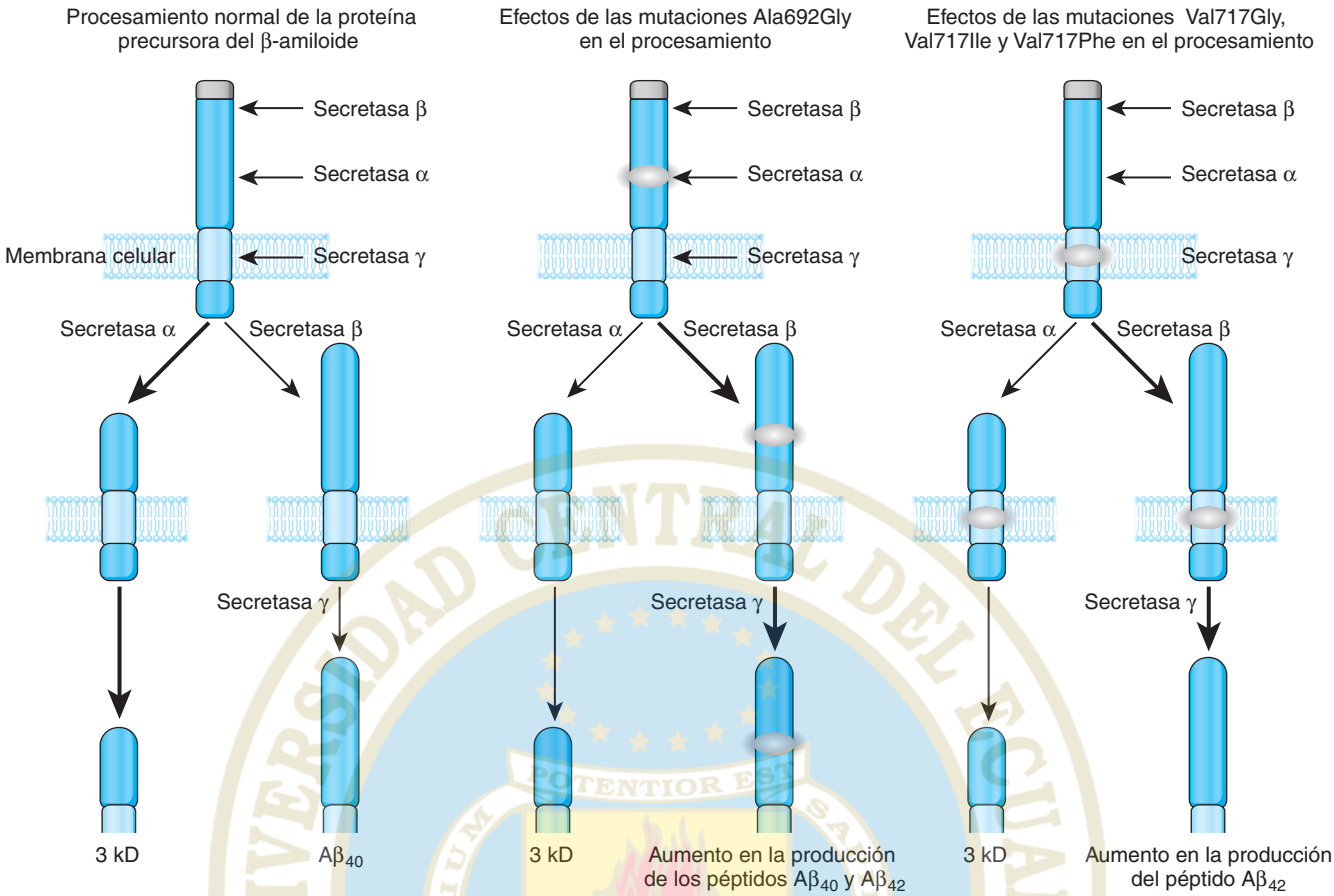


Figura 12-27 ■ Procesamiento normal de la proteína precursora del β-amiloide y efecto sobre el procesamiento inducido por las mutaciones de cambio de sentido en el gen *βAPP* asociado a la enfermedad de Alzheimer familiar. Los óvalos grises muestran las localizaciones de las mutaciones de cambio de sentido. (Reproducida con permiso de Nussbaum RL, Ellis CE: Alzheimer's disease and Parkinson's disease. N Engl J Med 348:1356-1364, 2003.)

ción posicional en familias con EA autosómica dominante. La proteína presenilina 1 es necesaria para la fragmentación de los derivados βAPP por parte de la secretasa γ. En efecto, hay algunos datos que indican que la proteína presenilina 1 es un factor clave de la secretasa γ. Las mutaciones de la presenilina 1 asociadas a la EA incrementan la producción del péptido $A\beta_{42}$, si bien a través de un mecanismo que en la actualidad es desconocido. La secuencia de la proteína presenilina 2 es idéntica en un 60% a la de la proteína presenilina 1, lo que sugiere que ambos polipéptidos desempeñan funciones relacionadas. Una diferencia importante entre las mutaciones de las proteínas presenilina 1 y presenilina 2 es

Tabla 12-10

Sustituciones de aminoácidos subyacentes a los tres polimorfismos comunes de la apolipoproteína E

Alelo	ε2	ε3	ε4
Residuo 112	Cys	Cys	Arg
Residuo 158	Cys	Arg	Arg
Frecuencia en poblaciones de raza blanca	10%	65%	25%
Frecuencia en pacientes con enfermedad de Alzheimer	2%	58%	40%
Efecto sobre la enfermedad de Alzheimer	Protector	Desconocido	30-50% del riesgo genético para la enfermedad de Alzheimer

Estas cifras son estimaciones, con diferencias en las frecuencias de los alelos que varían según la raza en las poblaciones control, y según la edad, el sexo y la raza en los pacientes con EA.

Datos tomados de St. George Hyslop PH et al.: Alzheimer's disease and the fronto-temporal dementias: diseases with cerebral deposition of fibrillar proteins. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds.): The Molecular and Metabolic Bases of Inherited Disease, 8.ª ed. Nueva York, McGraw-Hill, 2000, y de P.H. St. George Hyslop, comunicación personal.

el hecho de que la edad de inicio de la EA en el caso de la segunda mutación es mucho más variable (presenilina 1, 35 a 60 años; presenilina 2, 40 a 85 años); por otra parte, en una familia un octogenario portador de una mutación en la proteína presenilina 2 transmitió la enfermedad a su descendencia. El fundamento de esta variación depende en parte del número de alelos *APOE* ε4 (v. tabla12-9 y la exposición que sigue a continuación) que poseen los individuos con una mutación de la proteína presenilina 2; la presencia de dos alelos ε4 se asocia a una edad de inicio de la enfermedad menor que la presencia de un alelo, mientras que la presencia de un solo alelo induce un inicio de la enfermedad anterior al asociado a otros alelos *APOE*.

El gen *APOE* es un locus de susceptibilidad para la enfermedad de Alzheimer. Un alelo del gen *APOE*, el alelo ε4, representa un factor de riesgo importante para el desarrollo de la EA. La función del gen *APOE* como locus de susceptibilidad importante en la EA ha sido sugerida a través de cuatro líneas de evidencia: los análisis de relación genética en las familias con EA de inicio tardío en las que se ha observado una agregación de la EA; el aumento en la asociación del alelo ε4 con la EA en los pacientes, en comparación con los controles; el descubrimiento de que la proteína APOE forma parte de las placas de amiloide que aparecen en la EA, y el hallazgo de que la apolipoproteína E se une al péptido Aβ. La proteína APOE presenta tres formas comunes codificadas por los alelos *APOE* correspondientes (tabla 12-10). El alelo ε4 está representado de una forma significativamente mayor en los pacientes con EA (aproximadamente, el 40, frente al 15% en la población general) y se asocia a una EA de inicio temprano (en los homocigotos para el alelo ε4, la edad del paciente en el momento de inicio de la EA es aproximadamente 10-15 años inferior a la que se observa en la población general). Por otra parte, la relación existente entre el alelo ε4 y la enfermedad depende de la dosis génica; dos copias del alelo ε4 se asocian a una edad del paciente en el momento de inicio de la enfermedad más temprana (inicio medio antes de los 70 años), en comparación con la presencia de una sola copia (edad de inicio después de los 70 años) (v. fig. 8-7 y tabla 8-7). Por el contrario, el alelo ε2 induce un efecto protector y, por tanto, es más frecuente en los ancianos no afectados por la EA (v. tabla 12-10). Los mecanismos subyacentes a estos efectos son desconocidos, pero los polimorfismos en la apolipoproteína E pueden influir en el procesamiento de la proteína βAPP y en la densidad de las placas de amiloide en los cerebros de pacientes con EA. Por ejemplo, los ratones sin apolipoproteína E muestran una reducción muy notable en el depósito del péptido Aβ generado por un alelo mutante β*APP* asociado a la EA familiar. Se han propuesto otros mecanismos, tal como la alteración de la respuesta frente a la lesión, debido a que el gen *APOE* muestra un incremento en el contexto de los procesos de lesión y reparación cerebrales. También es importante destacar el hecho de que el alelo *APOE* ε4 no se asocia de manera específica al incremento en el riesgo de EA. Por tanto, los portadores de alelos ε4 muestran una evolución neurológica peor tras sufrir un traumatismo craneoencefálico, un accidente cerebrovascular u otras lesiones neuronales. A pesar de que los portadores del alelo ε4 del gen *APOE* muestran claramente un aumento en el riesgo de desarrollo de EA, actualmente la detección de la presencia de este alelo en las personas sanas no tiene ninguna utilidad práctica; esta detección presenta un valor predictivo positivo y negativo bajo y, por tanto, puede crear confusión acerca del riesgo futuro de padecer la EA (v. cap. 17).

Otros genes relacionados con la EA. Los análisis estadísticos sugieren que hay entre cuatro y ocho genes adicionales que pueden modificar significativamente el riesgo de EA. La identidad de estos genes aún no está clara. Además, en estudios de asociación con diseño de casos y controles (cap. 10) se ha propuesto una larga lista de genes candidatos (>100) en la EA, aunque son pocos los que han sido replicados y su función en la determinación genética del riesgo de padecer EA es incierta.

Enfermedades del DNA mitocondrial (mtDNA)

El genoma del mtDNA y la genética de las enfermedades relacionadas con el mtDNA

Las características del genoma mtDNA y los distintos aspectos de la herencia de los trastornos debidos a mutaciones en el mismo se describen en los capítulos 2 y 7, pero también se van a revisar brevemente en éste. El cromosoma circular del mt DNA tiene un tamaño de 16,5 kb, se localiza en el interior de la mitocondria y contiene 37 genes (fig. 12-28). La mayor parte de las células presenta al menos 1.000 moléculas de mtDNA distribuidas entre cientos de mitocondrias individuales, con múltiples copias de mtDNA por cada mitocondria. Además de codificar dos tipos de RNA ribosómico (rRNA) y 22 tipos de RNA de transferencia (tRNA), el mtDNA codifica 13 proteínas que son subunidades de la fosforilación oxidativa. Las mutaciones en el mtDNA pueden ser hereditarias (por vía materna; v. cap. 7) o adquiridas en forma de mutaciones somáticas. No obstante, los otros 74 polipéptidos del complejo de la fosforilación oxidativa están codificados por el genoma nuclear, que lleva a cabo la codificación de la mayor parte de las 1.500 proteínas mitocondriales. Por tanto, las enfermedades relacionadas con la alteración de la fosforilación oxidativa no solamente se originan a partir de mutaciones en el genoma mitocondrial, sino también por mutaciones en los genes nucleares que codifican los componentes de la fosforilación oxidativa. Por otra parte, el genoma nuclear codifica hasta 200 factores necesarios para el mantenimiento y la expresión del mtDNA, o para el ensamblaje de los complejos protegidos de la fosforilación oxidativa. Las mutaciones en muchos de estos genes nucleares también pueden dar lugar a enfermedades con las características fenotípicas de las enfermedades del mtDNA, aunque –desde luego– los patrones de herencia son los que se observan característicamente en las mutaciones del genoma nuclear.

Las enfermedades debidas a mutación en el mtDNA muestran patrones distintivos de herencia debido a tres características de los cromosomas mitocondriales: segregación replicativa, homoplasmia y heteroplasmia, y herencia materna (se expone con mayor detalle en el cap. 7). La **segregación replicativa** se refiere al hecho de que las múltiples copias del mtDNA existentes en cada mitocondria de una célula se replican y distribuyen de manera aleatoria entre las mitocondrias recién sintetizadas, que –por su parte– también se distribuyen de manera aleatoria entre las células hijas. La **homoplasmia** es la situación en la que una célula contiene una población

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

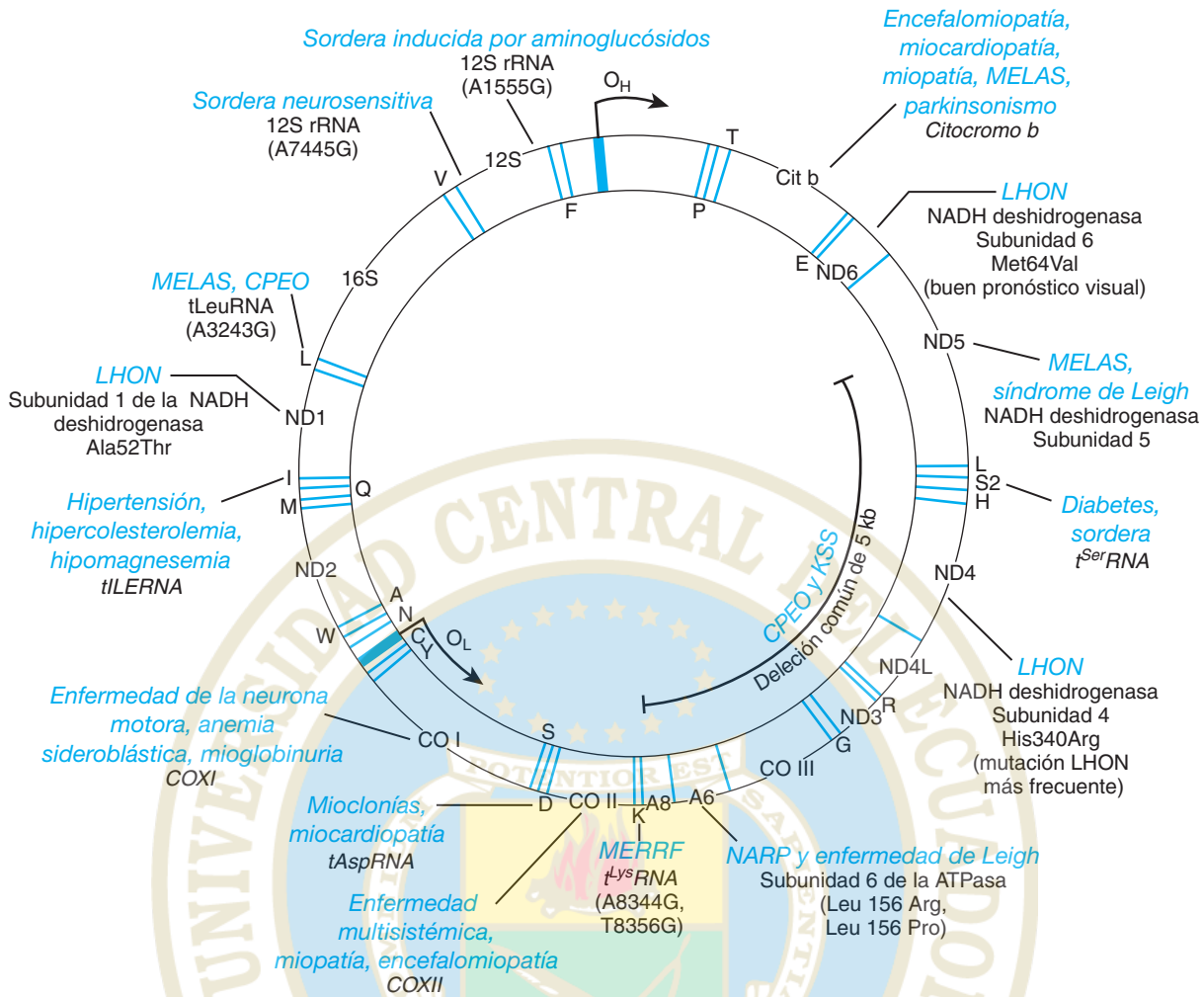


Figura 12-28 ■ Mutaciones y deleciones representativas en el genoma del mtDNA humano que causan enfermedades, en relación con la localización de los genes que codifican los 22 tRNA, los dos rRNA y las 13 proteínas del complejo de la fosforilación oxidativa. Los alelos específicos aparecen indicados cuando son predominantes o cuando son solamente alelos asociados al fenotipo o a características concretas del mismo. OH y OL son los orígenes de la replicación de las dos cadenas del DNA, respectivamente; 12S, RNA ribosómico 12S; 16S, RNA RNA ribosómico 16S. Las localizaciones de cada tRNA están indicadas por un código de letras únicas referido a sus aminoácidos correspondientes. Los 13 polipéptidos de la fosforilación oxidativa codificados por el mtDNA son componentes del complejo I: NADH deshidrogenasa (ND1, ND2, ND3, ND4, ND4L, ND5 y ND6); complejo III: citocromo b (cit b); complejo IV: citocromo c oxidasa I o citocromo c (COI, COII, COIII), y complejo V: ATPasas 6 y 8 (A6, A8). Las abreviaturas de las enfermedades representadas en este figura (p. ej., MELAS, MERRF, LHON) se explican en la tabla 12-11. (Modificada parcialmente de Shoffner JM, Wallace DC: Oxidative phosphorylation disease. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D [eds.]: The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 7.ª ed. Nueva York, McGraw-Hill, 1995. La localización de algunas enfermedades se ha tomado de DiMauro S, Schon EA: Mitochondrial respiratory-chain diseases. N Engl J Med 348:2656-2658, 2003.)

pura de mtDNA normal o de mtDNA mutante, mientras que la **heteroplasmia** describe la presencia de una mezcla de moléculas de mtDNA mutantes y normales en el interior de una célula. Así, el fenotipo asociado a una mutación en el mtDNA va a depender de la proporción relativa de mtDNA normal y mutante en las células de un tejido concreto (v. fig. 7-34). A consecuencia de ello, las enfermedades mitocondriales se caracterizan en términos generales por una penetrancia reducida, una expresión variable y pleiotropismo. La **herencia materna** del mtDNA refleja el hecho de que las mitocondrias de los espermatozoides son eliminadas generalmente del embrión, de manera que el mtDNA se hereda prácticamente en su totalidad de la madre; la herencia paterna del mtDNA se ha documentado adecuadamente en sólo un caso.

Mutaciones en el mtDNA y enfermedad

Las primeras mutaciones patogénicas en el mtDNA fueron identificadas a principios del decenio de 1990. De manera inesperada, y aún de forma no explicada, se descubrió que el genoma del mtDNA presenta una tasa de mutaciones superior a la del DNA nuclear. El rango de enfermedades clínicas debidas a las mutaciones en el mtDNA es diverso (fig. 12-29), aunque predominan las enfermedades neuromusculares. En

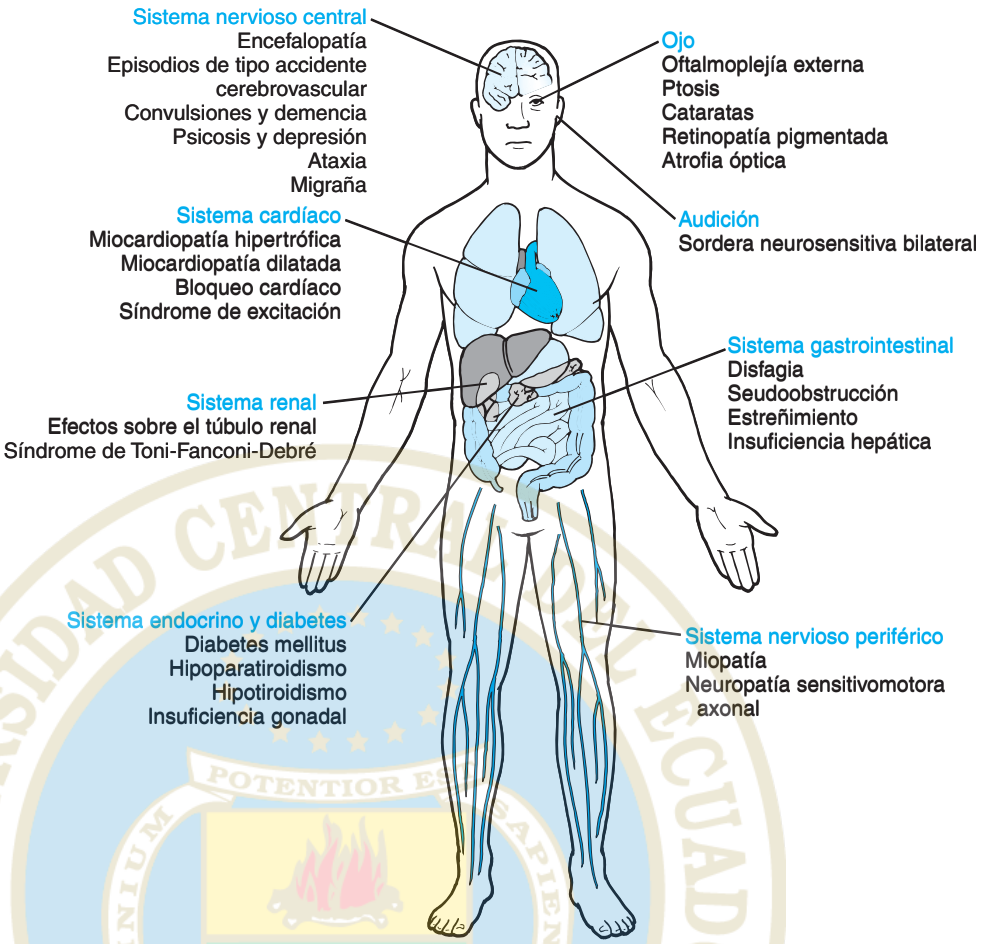


Figura 12-29 ■ Tejidos afectados y fenotipos clínicos asociados a las mutaciones en el mtDNA. (Modificada de Chinnery PF, Turnbull DM: Mitochondrial DNA and disease. Lancet 354:SI17-SI21, 1999.)

el mtDNA se han identificado más de 100 reordenamientos diferentes y aproximadamente 100 mutaciones puntuales distintas. En al menos un grupo de población de raza blanca se ha demostrado que la prevalencia de las mutaciones en el mtDNA es de aproximadamente un paciente por cada 8.000 individuos. Las mutaciones representativas y las enfermedades asociadas a las mismas se recogen en la figura 12-28 y en la tabla 12-11. En el mtDNA se han identificado tres tipos de mutaciones: *a)* mutaciones de cambio de sentido en las regiones codificantes de los genes, que alteran la actividad de una proteína de la fosforilación oxidativa; *b)* mutaciones puntuales en los genes del tRNA o del rRNA que alteran la síntesis de proteínas en las mitocondrias, y *c)* reordenamientos que generan deleciones o duplicaciones de la moléculas de mtDNA. Las deleciones en el mtDNA asociadas a enfermedad tienen generalmente un origen somático, aunque en algunas enfermedades una pequeña proporción es hereditaria.

La heteroplasmia confiere otras tres características a los trastornos genéticos del mtDNA que tienen importancia para su patogenia. En primer lugar, el riesgo de transmisión a la descendencia de las moléculas de mtDNA con deleción (una clase frecuente de mutación del mtDNA) es bajo; el mecanismo subyacente a este riesgo bajo se expone más adelante. Por el contrario, los portadores de sexo femenino de mutaciones puntuales en el mtDNA heteroplásmico, o de duplicaciones en el mtDNA, generalmente transmiten parte del mtDNA mutante a su descendencia. En segundo lugar, el número de moléculas de mtDNA en cada ovocito se reduce antes de su amplificación subsiguiente hasta el enorme número total que se observa en los ovocitos maduros. Esta secuencia de restricción y de amplificación subsiguiente del mtDNA durante la ovogénesis se denomina **cuello de botella genético mitocondrial**. En consecuencia, la variabilidad en el porcentaje de las moléculas de mtDNA mutantes que se observa en la descendencia de una mujer portadora de una mutación en el mtDNA se debe, al menos en parte, a la selección de solamente una parte del mtDNA durante la ovogénesis. En tercer lugar, a pesar de la variabilidad en el grado de heteroplasmia asociado al cuello de botella genético, las mujeres con una proporción elevada de moléculas de mtDNA mutante muestran más posibilidades de tener hijos clínicamente afectados, en comparación con las mujeres que presentan una proporción baja de dichas moléculas, tal como se podría esperar en función de la selección aleatoria de las moléculas de mtDNA a través del cuello de botella. No obstante, incluso las mujeres portadoras de una proporción baja de moléculas patogénicas de mtDNA tienen riesgo de que sus hijos estén afectados debido a que el fenómeno del cuello de botella genético puede dar lugar por azar a la selección y expansión subsiguiente de mtDNA mutantes infrecuentes.

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 12-11

Ejemplos representativos de enfermedades debidas a mutaciones en el DNA mitocondrial y su herencia

Enfermedad	Fenotipos, básicamente neurológicos	Mutación más frecuente en la molécula de mtDNA	Homoplasmia frente a heteroplasmia	Herencia
Neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON)	Ceguera de evolución rápida en la juventud debido a atrofia del nervio óptico; recuperación parcial de la visión, según la mutación Fuerte sesgo sexual: aproximadamente, el 50% de los portadores de sexo masculino presenta pérdida visual, lo que solamente ocurre en alrededor del 10% de los portadores de sexo femenino	Sustitución 1178A>G en la subunidad ND4 del complejo 1 de la cadena de transporte de electrones; esta mutación, junto con otras dos, es la causa de más del 90% de los casos; 14459T>A, en la subunidad ND1 es la mutación más grave, con un sesgo sexual menor	Principalmente homoplásmica	Materna
NARP	Neuropatía, ataxia, retinitis pigmentada; retraso del desarrollo, retraso mental, acidemia láctica	Mutaciones puntuales en el gen de la subunidad 6 de la ATPasa	Heteroplásmica	Materna
Síndrome de Leigh	Neurodegeneración progresiva de inicio temprano con hipotonía, retraso del desarrollo, atrofia óptica y alteraciones respiratorias	Mutaciones puntuales en el gen de la subunidad 6 de la ATPasa	Heteroplásmica	Materna
MELAS	Miopatía, encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios de tipo accidente cerebrovascular; puede cursar únicamente a diabetes mellitus y sordera	Mutaciones puntuales en $tRNA^{leu(UUR)}$, un punto caliente de deleción fundamentalmente 3243A>G	Heteroplásmica	Materna
MERRF **(Caso 28)**	Epilepsia mioclónica con fibras musculares rojas y desgarradas, miopatía, ataxia, sordera neurosensitiva, demencia	Mutaciones puntuales en $tRNA^{lys}$, fundamentalmente 8344A>G	Heteroplásmica	Materna
Sordera	Sordera neurosensitiva progresiva, inducida a menudo por antibióticos aminoglucósidos; sordera neurosensitiva no sindrómica	Mutación 1555A>G en el gen 12S rRNA Mutación 7445A>G en el gen 12S rRNA	Homoplásmica Homoplásmica	Materna Materna
Oftalmoplejía externa progresiva crónica (CPEO)	Atrofia progresiva de los músculos extraoculares, ptosis	La mutación MELAS común en $tRNA^{leu(UUR)}$; deleciones grandes similares al KSS	Heteroplásmica	Materna con mutaciones puntuales; esporádicas con deleciones
Síndrome de Pearson	Insuficiencia pancreática, pancitopenia, acidosis láctica, KSS en el segundo decenio	Deleciones grandes	Heteroplásmica	Generalmente esporádica, debida a mutaciones somáticas
Síndrome de Kearns-Sayre (KSS)	Miopatía progresiva, oftalmoplejía externa progresiva de inicio temprano, miocardiopatía, bloqueo cardíaco, ptosis, pigmentación retiniana, ataxia, diabetes	La deleción grande de aproximadamente 5 kb (v. fig. 12-28)	Heteroplásmica	Generalmente esporádica, debida a mutaciones somáticas

Deleciones del mtDNA y enfermedad. A diferencia de la herencia materna de la mayor parte de las enfermedades relacionadas con el mtDNA, la mayor parte de los casos de **síndrome de Kearns-Sayre** y de **síndrome de Pearson** (tabla 12-11) se debe a mutaciones somáticas esporádicas; sólo alrededor de 5% de los casos es secundario a la transmisión materna de las deleciones. No se ha determinado la razón de la baja frecuencia de la transmisión, pero podría reflejar simplemente el hecho de que las mujeres con una proporción elevada de mtDNA con deleciones en sus células germinales muestran un fenotipo grave (**síndrome de Kearns-Sayre**) y no se suelen reproducir.

La importancia de las deleciones en el mtDNA como causa de enfermedad se ha puesto de manifiesto recientemente mediante el descubrimiento de que las deleciones en el mtDNA *somático* son frecuentes en las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra mesencefálica, tanto en los ancianos normales como (quizá con una frecuencia mayor) en los pacientes con **enfermedad de Parkinson**. Se ha demostrado que las deleciones que han tenido lugar en las neuronas individuales de los ancianos sanos y de los pacientes con enfermedad de Parkinson son específicas, lo que indica que en cada célula se ha producido la expansión clonal de las diferentes deleciones del mtDNA. Estos hallazgos demuestran que las deleciones somáticas del mtDNA constituyen una causa importante de pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra de los ancianos y plantea la posibilidad de que la forma esporádica común de la enfermedad de Parkinson pueda ser debida a una acumulación superior a la normal de moléculas de mtDNA con deleciones en la sustancia negra, con la consiguiente alteración de mayor intensidad en la fosforilación oxidativa. En el momento presente, se desconocen por completo los mecanismos que dan lugar a las deleciones y a las expansiones clonales.

Fenotipos de las enfermedades mitocondriales

Fosforilación oxidativa y enfermedades del mtDNA. Las mutaciones mitocondriales afectan generalmente a los tejidos que dependen de una fosforilación oxidativa intacta para satisfacer las elevadas demandas energéticas del metabolismo. Este enfoque fenotípico refleja el papel central que desempeña el complejo de la fosforilación oxidativa en la producción de energía celular. En consecuencia, muchas enfermedades relacionadas con el mtDNA se caracterizan por una disminución en la producción de ATP que posiblemente también es un mecanismo subyacente de la disfunción y la muerte celulares que tienen lugar en dichas enfermedades. La evidencia de que hay otros mecanismos que disminuyen la producción de energía y que pueden contribuir a la patogenia de las enfermedades relacionadas con el mtDNA es indirecta o escasa, pero la generación de productos reactivos del oxígeno como productos intermedios de la fosforilación oxidativa también puede contribuir a la patología de los trastornos relacionados con el mtDNA. Hay abundantes pruebas que indican la existencia de un **efecto umbral fenotípico** asociado a la heteroplasmia del mtDNA; para que la enfermedad se haga clínicamente aparente es necesaria la superación de un umbral crítico de la proporción de moléculas de mtDNA portadoras de la mutación perjudicial en las células del tejido afectado. El umbral parece estar alrededor del 60% en los trastornos secundarios a deleciones en el mtDNA, y alrededor del 90% en las enfermedades debidas a otros tipos de mutaciones.

El sistema neuromuscular es el más afectado por las mutaciones en el mtDNA; las consecuencias de estas mutaciones son cuadros de encefalopatía, miopatía, ataxia, degeneración retiniana y pérdida de la función de los músculos oculares externos. La miopatía mitocondrial se caracteriza por la aparición de las denominadas fibras musculares rojas desgarradas, un fenotipo histológico que se debe a la proliferación en las fibras musculares de mitocondrias estructural y bioquímicamente alteradas. El espectro de la enfermedad mitocondrial es amplio y, tal como se ilustra en la figura 12-29, puede incluir cuadros de disfunción hepática, insuficiencia de la médula ósea, deficiencia de los islotes pancreáticos y diabetes, sordera y otros trastornos.

Variación fenotípica inexplicada e inesperada en las enfermedades relacionadas con el mtDNA. La heteroplasmia es la norma en casi todas las enfermedades relacionadas con el mtDNA, con excepción de la neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON, *Leber hereditary optic neuropathy*; v. tabla 12-11), que generalmente es homoplásmica. La heteroplasmia, que hace que en cualquier tejido exista una proporción impredecible y variable de mtDNA mutante, explica indudablemente gran parte del pleiotropismo y de la expresividad variable de las mutaciones del mtDNA (v. tabla 12-11). Así, en un árbol genealógico la presencia de un mtDNA mutante específico se puede asociar a diabetes y sordera en uno de sus componentes y a encefalopatía grave con convulsiones en otro. Otro ejemplo es el correspondiente a lo que parece ser la mutación más frecuente del mtDNA, es decir, la sustitución 3243A>G en el gen $tRNA^{leu(UUR)}$ (la nomenclatura se refiere al nucleótido normal en la posición 3243 de la molécula de mtDNA, seguido del nucleótido sustituido). La sustitución 3243A>G se asocia con mayor frecuencia al fenotipo denominado **MELAS**, un acrónimo de encefalomiopatía mitocondrial con acidosis láctica y episodios de tipo accidente cerebrovascular (***mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like***) (v. fig. 12-28 y tabla 12-11). Sin embargo, en algunas familias está mutación da lugar predominantemente a diabetes y sordera, mientras que en otras se asocia a una **oftalmoplejía externa progresiva crónica** (v. tabla 12-11); todavía en otros familias, los individuos afectados pueden presentar una miocardiopatía o una miopatía. Además, una proporción muy pequeña (<1%) de cuadros de diabetes mellitus en la población general, especialmente en Japón, se ha atribuido a la sustitución 3243A>G.

Mutaciones en los genes tRNA y rRNA del genoma mitocondrial. Las mutaciones en los genes tRNA y rRNA del mtDNA que no codifican proteínas tienen una significación general debido a que ilustran el hecho de que no todas las mutaciones causantes de enfermedad en el ser humano se producen en genes que codifican proteínas. Se han identificado más de 90 mutaciones patogénicas en 20 de los 22 genes tRNA del mtDNA, cuya consecuencia más habitual es la inducción de alteraciones en la fosforilación oxidativa del ser humano (v. fig. 12-28 y tabla 12-11). Los fenotipos resultantes son habitualmente los asociados a los defectos del mtDNA. En el conjunto diverso de mutaciones tRNA se incluyen 18 sustituciones en el gen $tRNA^{leu(UUR)}$, algunas de las cuales causan

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

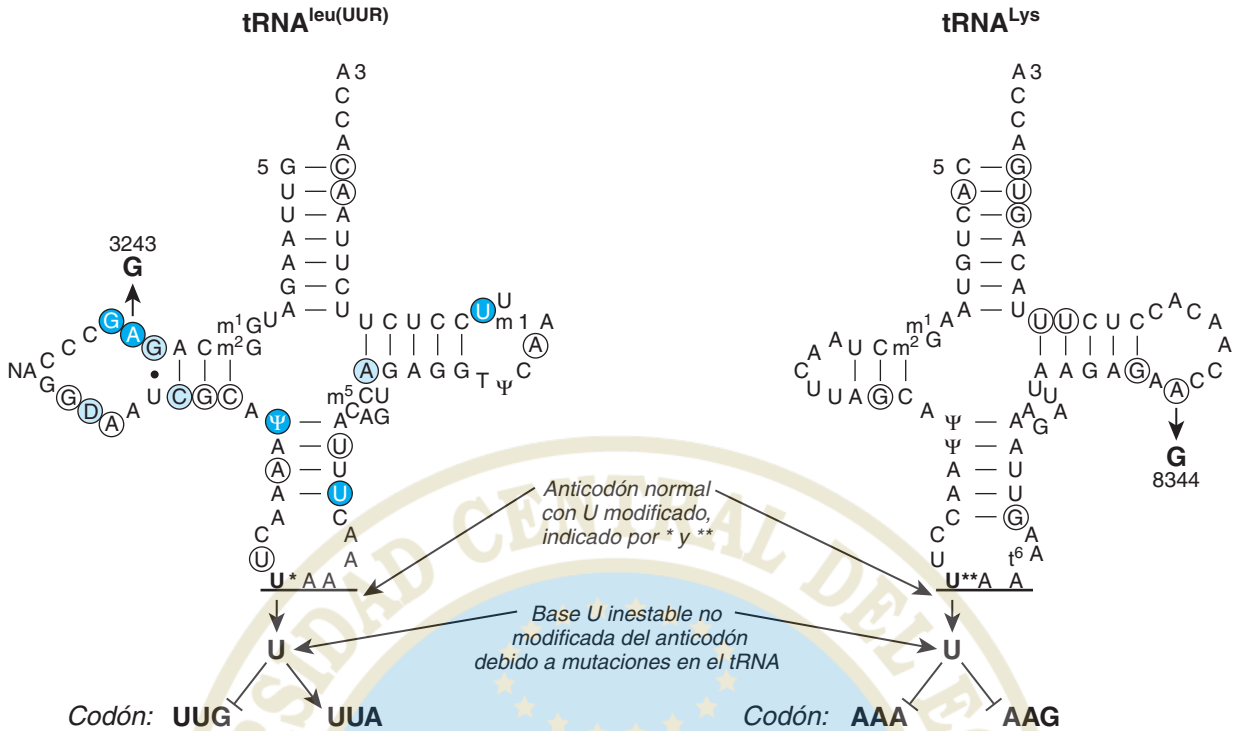


Figura 12-30 ■ Estructuras secundarias de dos tRNA frecuentemente alterados por mutaciones en el genoma del mtDNA, $tRNA^{leu(UUR)}$ y $tRNA^{lys}$. La base inestable del $tRNA^{leu(UUR)}$ está sometida a una modificación, indicada por un asterisco, mientras que la del $tRNA^{lys}$ está modificada dos veces y se indica por dos asteriscos. Se muestran las mutaciones más prevalentes, en la posición 3243 del $tRNA^{leu(UUR)}$ y en la posición 8344 del $tRNA^{lys}$. Las bases rodeadas por un círculo son las que presentan mutaciones patogénicas: algunas mutaciones (en azul oscuro del $tRNA^{leu(UUR)}$ impiden la modificación de la base inestable y causan el fenotipo MELAS. Otras mutaciones *(en azul claro)* que no alteran la modificación de la base inestable sólo dan lugar a miopatía. El efecto de las mutaciones en otras bases con mutación (círculos no sombreados) no ha sido evaluado. Las bases inestables no modificadas en el anticodón del t $RNA^{leu(UUR)}$ impiden la descodificación del codón UUG de la leucina y disminuyen la eficiencia de la descodificación del codón UUA, mientras que la pérdida de las modificaciones inestables en el $tRNA^{lys}$ altera la descodificación de los dos codones de la lisina, AAA y AAG. (Modificada de Shoubridge EA, Sasarman F: Mitochondrial translation and human disease. En: Mathews MB, Sonenberg N, Hershey JWB [eds.]: Translational Control in Biology and Medicine. Cold Spring Harbor, Nueva York, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2007.)

MELAS como la mutación 3243A>G, mientras que otras que no causan MELAS se asocian predominantemente a miopatía. De la misma forma, algunas sustituciones homoplásmicas en el gen 12S rRNA dan lugar a una sordera neurosensitiva prelingual tras la exposición de los pacientes a antibióticos aminoglucósidos (v. fig. 12-28).

La determinación de los diferentes efectos de las mutaciones en el gen $tRNA^{leu(UUR)}$ asociados a la MELAS en comparación con las mutaciones en los genes que únicamente causan miopatía ha ofrecido una de las primeras explicaciones de la relación existente entre un genotipo y un fenotipo en enfermedades relacionadas con el mtDNA. Muchas de las mutaciones en el gen $tRNA^{leu(UUR)}$ que causan MELAS dan lugar mediante mecanismos desconocidos a la prevención de una modificación bioquímica clave de una base U fluctuante en el tRNA, mientras que las sustituciones que inducen únicamente un cuadro de miopatía no alteran la modificación de la base fluctuante (fig. 12-30). Hay una base fluctuante en la tercera posición de muchos codones y su denominación procede del hecho de que tolera un emparejamiento erróneo. La base fluctuante es importante en el reconocimiento del codón y en la unión codón-anticodón; en ausencia de las modificaciones bioquímicas, desaparece la capacidad del anticodón que contiene la base fluctuante no modificada para la descodificación de algunos codones (v. fig. 12-30).

A modo de explicación, solamente se ha reconocido hasta el momento un ejemplo de mutación en un gen RNA en el genoma nuclear. Las mutaciones alélicas en el gen *RMRP*, que codifica la subunidad no traducida del RNA de la ribonucleoproteína endorribonucleasa RNasa MRP, causan tres síndromes diferentes de baja estatura, incluyendo el trastorno autosómico recesivo denominado **hipoplasia cartílago-pelo**.

Interacciones entre los genomas mitocondrial y nuclear. Debido a que tanto el genoma nuclear como el mitocondrial proporcionan polipéptidos a la fosforilación oxidativa, no es sorprendente que los fenotipos asociados a las mutaciones en los genes nucleares sean a menudo indistinguibles de los secundarios a mutaciones en el mtDNA. Además, el mtDNA ha sido considerado como «dependiente del DNA nuclear» debido a que para su replicación y para el mantenimiento de su integridad depende de muchas proteínas codificadas por el genoma nuclear. Hay pruebas genéticas que demuestran la

naturaleza directa de la relación existente entre los genomas nuclear y del mtDNA. La primera indicación de esta interacción la proporcionó la identificación del síndrome de **deleciones en el mtDNA transmitidas de manera autosómica**, cuyo fenotipo es similar al de la oftalmoplejía externa progresiva crónica (v. tabla 12-11). Las mutaciones en al menos dos genes han dado lugar a este fenotipo. La proteína codificada por uno de estos genes, graciosamente denominada Twinkle, parece ser una primasa o una helicasa del DNA. El producto del segundo gen es una polimerasa γ del DNA específicamente mitocondrial cuya pérdida de función se asocia a síndromes de deleción múltiple dominantes y recesivos.

Un segundo trastorno autosómico, el **síndrome del agotamiento del mtDNA**, es el resultado de mutaciones en cualquiera de seis genes nucleares (que parecen explicar únicamente una pequeña proporción de los pacientes afectados) que dan lugar a una reducción en el número de copias del mtDNA (tanto en cada mitocondria como en cada célula) en diversos tejidos. Algunos de los genes afectados codifican proteínas necesarias para el mantenimiento de las reservas mitocondriales de nucleótidos y para el metabolismo apropiado de los nucleótidos en la mitocondria. Por ejemplo, las mutaciones en los genes de la timidina quinasa y la desoxiguanosina quinasa mitocondriales dan lugar a fenotipos miopático y hepatocerebral. Otro trastorno, la **encefalopatía gastrointestinal mitocondrial**, es el resultado de mutaciones en la timidina fosforilasa que, aunque no es una proteína mitocondrial, parece ser especialmente importante para el mantenimiento de las reservas mitocondriales de nucleótidos. Con independencia de la información que ofrecen estos trastornos infrecuentes respecto la biología de la mitocondria, la identificación de los genes afectados facilita el consejo genético y el diagnóstico prenatal en algunas familias, y –en algunos casos– puede sugerir algún posible tratamiento. Por ejemplo, la concentración sanguínea de timidina está muy aumentada en la deficiencia de timidina fosforilasa, lo que sugiere que la dismunución de dichas concentraciones podría tener efectos terapéuticos.

Los genes nucleares pueden modificar el fenotipo de las enfermedades relacionadas con el mtDNA. A pesar de que la heteroplasmia es una fuente importante de la variabilidad fenotípica en las enfermedades relacionadas con el mtDNA, deben existir también factores adicionales que desempeñan una función, incluyendo genes de loci nucleares. Se han obtenido pruebas sólidas de la existencia de estos factores en familias portadoras de mutaciones asociadas a la LHON; en este trastorno, las mutaciones suelen ser homoplásmicas (y, por tanto, la variación fenotípica no se puede explicar por la heteroplasmia). La LHON se expresa fenotípicamente en forma de un cuadro rápido e indoloro de pérdida de la visión central debido a atrofia del nervio óptico en adultos jóvenes (v. tabla 12-11 y fig. 12-28). Según el tipo de mutación, a menudo tiene lugar una cierta recuperación de la visión, pero no se han determinado los mecanismos patogénicos de la lesión del nervio óptico. Los pacientes pueden ser de sexo masculino o femenino, pero se observa un llamativo e inexplicado incremento de la penetrancia de la enfermedad en los primeros; aproximadamente, desarrolla síntomas el 50% de los portadores de una mutación LHON de sexo masculino, lo que solamente ocurre en aproximadamente el 10% de las portadoras. Se ha demostrado que la variación en la penetrancia y el sexo masculino del fenotipo están determinados por un haplotipo localizado en el brazo corto del cromosoma X. Aún no se ha identificado el gen localizado en este locus modificador codificado por el DNA nuclear, pero sabemos que está contenido en un haplotipo del cromosoma X que es frecuente (y posiblemente antiguo) en la población general. Cuando esta variante se transmite a los individuos que han heredado la mutación del mtDNA de la LHON a partir de su madre (que generalmente no está afectada), el fenotipo aparece sustancialmente modificado. Por ejemplo, los individuos de sexo masculino que son portadores de alelos diferentes de los asociados al fenotipo más grave de LHON (v. tabla 12-11) presentan una probabilidad 35 veces mayor de desarrollar problemas visuales si además son portadores del haplotipo de riesgo alto existente en el cromosoma X. Estas observaciones tienen un significado general debido a que demuestran que, en efecto, es posible identificar los loci modificadores de las enfermedades monogénicas; este locus en el cromosoma X es uno de los pocos modificadores documentados hasta el momento en el genoma humano.

Enfermedades secundarias a la expansión de secuencias repetitivas inestables: mecanismos bioquímicos y celulares

El patrón hereditario de las enfermedades debidas a expansiones repetitivas inestables se presenta en el capítulo 7, con énfasis en la genética excepcional de este grupo específico de casi 20 trastornos. Las características especiales son la naturaleza **dinámica** inestable de las mutaciones (que se deben a la expansión) en el interior de la región *transcrita* del gen afectado de secuencias repetidas como el codón para la glutamina (CAG) en la **enfermedad de Huntington** y en la mayor parte de un grupo de trastornos degenerativos denominados **ataxias espinocerebelosas** (respecto a los cuales existen al menos nueve loci), o de los trinucleótidos existentes en regiones no codificantes de los RNA, tal como CGG en el síndrome del cromosoma X frágil, GAA en la ataxia de Friedreich y CTG en la distrofia miotónica 1 (fig. 12-31; v. tabla 7-3).

Aunque las enfermedades por repetición de nucleótidos en el inicio del gen que se exponen más adelante se deben todas ellas a la expansión de tripletes de nucleótidos, se han observado otros trastornos secundarios a la expansión de repeticiones mayores; entre ellas, una de cuatro nucleótidos (CCTG) en la **distrofia miotónica 2** (una fenocopia de la distrofia miotónica 1) y una de cinco nucleótidos (ATTCT) en la atrofia espinocerebelosa 10. A medida que el gen afectado es transmitido de generación en generación, el número de repeticiones se puede expandir hasta un grado en el que se hace patogénico, interfiriendo en última instancia con la expresión y la función normales del gen. Esta expansión intergeneracional de las repeticiones explica el fenómeno de **anticipación**, consistente en la aparición de la enfermedad a una edad cada vez más temprana a medida que se transmite en las generaciones sucesivas de una familia. El mecanismo bioquímico propuesto con mayor frecuencia para explicar la expansión de las secuencias repetitivas inestables es un emparejamiento erróneo con deslizamiento (fig. 12-32). De manera notable, las expansion de secuencias repetitivas parece afectar tanto a las células en fase de proliferación (como las espermatogonias, durante la meiosis) como a las células somáticas que

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

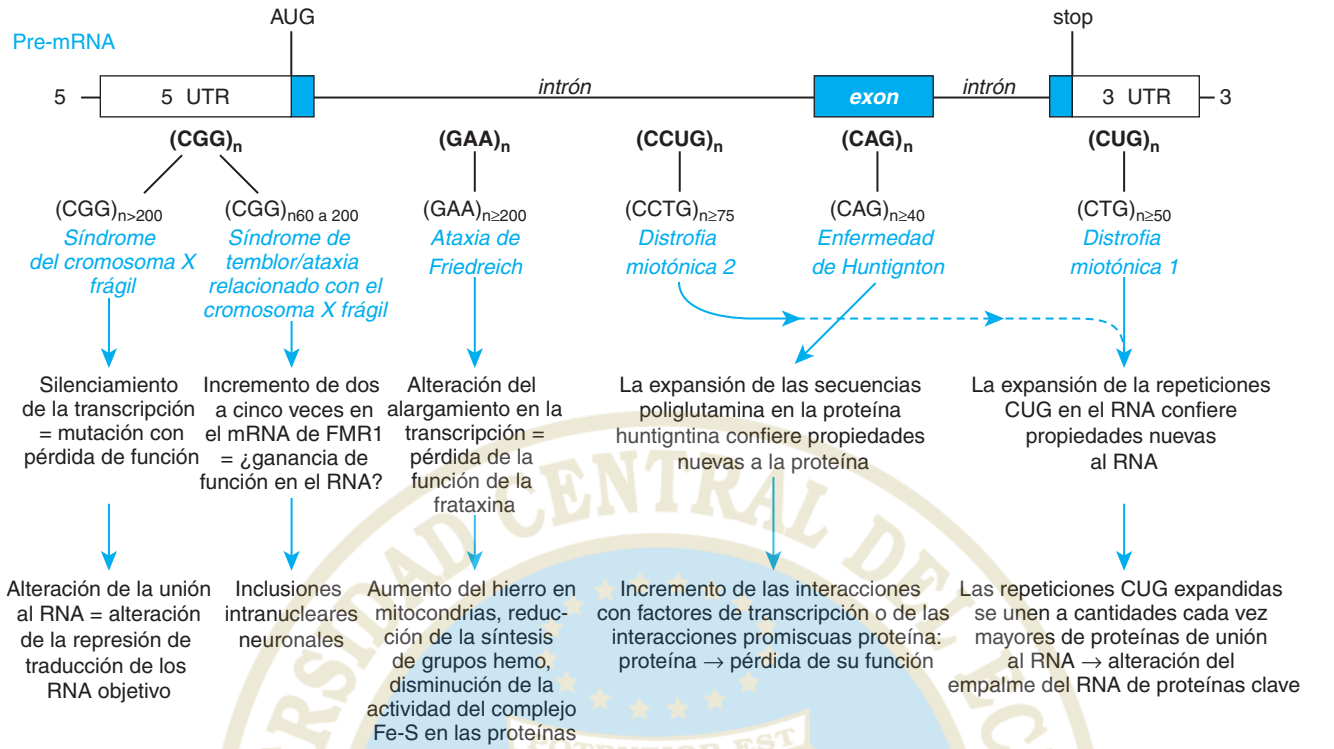


Figura 12-31 ■ Localizaciones de las expresiones repetitivas de trinucleótidos y secuencia de cada trinucleótido en cinco enfermedades representativas debidas a repeticiones de trinucleótidos, en una representación esquemática de un pre-mRNA genérico. También se indica el número mínimo de repeticiones en la secuencia del DNA del gen afectado asociado a la enfermedad. Además, se muestra el efecto de la expansión sobre el RNA o la proteína mutante. (Modificada parcialmente de una figura no publicada de John A. Phillips III, Vanderbilt University.)

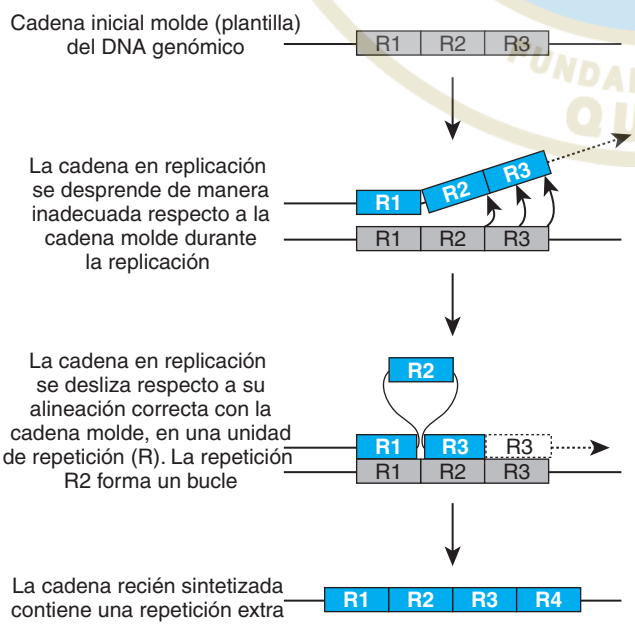


Figura 12-32 ■ El mecanismo de emparejamiento erróneo por deslizamiento que parece representar la causa de las repeticiones inestables, tal como la repetición $(CAG)_n$ que se observa en la enfermedad de Huntington y en las ataxia espinocerebelosas. Se produce una inserción cuando la cadena recién sintetizada se disocia de manera aberrante respecto a la cadena plantilla durante la síntesis de replicación. Cuando la nueva cadena se vuelve a asociar a la cadena plantilla, la nueva cadena puede deslizarse hacia atrás para alinearse con una copia de repetición incorrecta. Una vez que se reanuda la síntesis del DNA, la molécula con alineación errónea contiene una o más copias extra de la repetición (según el número de copias repetidas que se hayan producido en el episodio de alineación incorrecta).

carecen de capacidad proliferativa (como las neuronas). En consecuencia, según cuál sea la enfermedad, la expansión se puede producir durante la replicación del DNA (tal como se muestra en la fig. 12-32) y durante el mantenimiento del genoma (es decir, en la fase de reparación del DNA).

Los fenotipos clínicos de la enfermedad de Huntington, del síndrome del cromosoma X frágil, de la distrofia miotónica y de la ataxia de Friedreich se detallan en el capítulo 7. Por razones que no han sido bien definidas, las enfermedades debidas a la expansión de repeticiones inestables son fundamentalmente neurológicas; los cuadros clínicos son ataxia, defectos cognitivos, demencia, nistagmo, parkinsonismo y espasticidad. No obstante, en ocasiones también parecen afectados otros sistemas, tal como queda ilustrado por algunas de las enfermedades expuestas en este capítulo

Patogenia de las enfermedades debidas a expansiones repetitivas inestables

Las enfermedades debidas a expansiones repetitivas inestables muestran diversidad en sus mecanismos patogénicos y se pueden clasificar en tres clases:

- **Clase 1: Enfermedades debidas a la expansión de repeticiones no codificantes que causan una pérdida de función proteica** al alterar la transcripción del preRNA por parte del gen afectado. Ejemplos: síndrome del cromosoma X frágil y ataxia de Friedreich.
- **Clase 2: Enfermedades debidas a expansiones de repeticiones no codificantes que confieren propiedades nuevas** al RNA. Ejemplos: distrofias miotónicas 1 y 2, síndrome de temblor/ataxia asociados al cromosoma X frágil.
- **Clase 3: Enfermedades debidas a la expansión repetitiva de un codón** (p. ej., , CAG para la glutamina) que confieren propiedades nuevas a la proteína afectada. Ejemplos: enfermedad de Huntington, ataxias espinocerebelosas.

Clase 1: Enfermedades debidas a la expansión de repeticiones no codificantes que causan una pérdida de función proteica.

Síndrome del cromosoma X frágil. En el síndrome del cromosoma X frágil ligado al cromosoma X (Caso 15), la expansión de la repetición CGG en las región no traducida (UTR, *unstranslated region*) 5' del gen *FMR1* hasta más de 200 copias da lugar a una metilación excesiva de las citocinas en el promotor, lo que representa una modificación epigenética del DNA que silencia la transcripción del gen (v. fig. 12-31). En consecuencia, la pérdida de la función normal de la proteína FMRP es la causa del retraso mental y de los déficits de aprendizaje, así como de las características extraneurológicas del fenotipo clínico, incluyendo la macrorquidia y la displasia del tejido conjuntivo. FMRP es una proteína dependiente del RNA que aparece en los polirribosomas para suprimir la traducción de las proteínas a partir de sus objetivos de RNA. Estos objetivos parecen estar implicados en la estructura del citoesqueleto, en la transmisión sináptica y en la maduración neuronal, y la desestructuración de estos procesos posiblemente sea la causa subyacente del retraso mental y de las alteraciones del aprendizaje que presentan los pacientes con síndrome del cromosoma X frágil. Por ejemplo, la proteína FMRP parece regular la traducción de las proteínas necesarias para la formación de sinapsis, de manera que en el cerebro de los pacientes con el síndrome del cromosoma X frágil se observa un incremento en la densidad de espinas dendríticas inmaduras y excesivamente largas. Por otra parte, la proteína FMRP se localiza en las espinas dendríticas, en donde al menos una de sus funciones es la regulación de la plasticidad sináptica (es decir, de la capacidad para modificar la solidez de una conexión sináptica), un proceso clave para el aprendizaje y la memoria.

Ataxia de Friedreich. La ataxia de Friedreich es la ataxia espinocerebelosa hereditaria más frecuente y presenta una prevalencia de 2-4/100.000 personas entre los europeos, las personas procedentes de Oriente Medio y los hindúes; es un trastorno autosómico recesivo que también se caracteriza por miocardiopatía y diabetes tipo 2. Se debe a la expansión hasta más de 200 (con un límite superior de 1.700) copias de una repetición GAA en el primer intrón del gen *FRDA* (v. figura 12-31). Cuanto mayor es el número de repeticiones, más grave es la enfermedad. De la misma manera que en el síndrome del cromosoma X frágil, la expansión altera la función genética, en este caso mediante la inhibición del alargamiento transcripcional. La patogenia molecular de la ataxia de Friedreich refleja la pérdida de las funciones normales de la proteína afectada, la frataxina. Aunque estas funciones no han sido definidas con precisión, se ha propuesto que consisten en la actuación en forma de una proteína de unión al hierro, un factor esencial para la formación del grupo hemo y para la síntesis y la integridad de los grupos Fe-S (una combinación de hierro y azufre que se observa en algunos proteínas, especialmente en las oxidorreductasas como los complejos I a IV de la cadena de transporte de electrones relacionados con enfermedades del genoma mitocondrial, ya comentadas). Por tanto, la pérdida de la actividad de la frataxina se asocia a un incremento en las concentraciones de hierro mitocondrial, a alteraciones en la síntesis del grupo hemo (aunque no en los eritrocitos, lo que es un detalle bastante interesante) y a una reducción en la actividad de las proteínas que contienen grupos Fe-S, como los complejos I a III de la cadena respiratoria de transporte de electrones mitocondrial.

Clase 2: Enfermedades debidas a expansiones de repeticiones no codificantes que confieren propiedades nuevas al RNA.

Distrofia miotónica. La distrofia miotónica 1 (DM1) es una enfermedad autosómica dominante que presenta el fenotipo de mayor pleiotropismo de todos los trastornos secundarios a una expansión repetitiva inestable. Además de la miotonía, se caracteriza por debilidad y atrofia musculares, alteraciones de la conducción cardíaca, atrofia testicular, resistencia frente a la insulina y cataratas; adicionalmente, hay una forma congénita con retraso mental. La enfermedad se debe a una expansión CTG en la UTR 3' del gen *DMPK*, que codifica una proteína quinasa (v. fig. 12-31). La distrofia miotónica 2 (DM2) también es un trastorno autosómico dominante que comparte la mayor parte de las características clínicas de la DM1, excepto por el hecho de que no presenta una forma congénita. La DM2 se debe a la expansión de un tetranucleótido CCTG en el primer intrón del gen que codifica la proteína *zinc finger* 9 (v. fig. 12-31). La sorprendente similitud de los fenotipos de la DM1 y la DM2 sugiere que poseen una patogenia común. Dado que las expansiones inestables tienen lugar en las regiones no codificantes de dos genes distintos que codifican proteínas no relacionadas entre sí, se considera que la expansión del trinucleótido CUG es por sí misma el elemento subyacente en la patogenia mediada por el RNA.

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

¿Cuál es el mecanismo a través del cual las largas secuencias de trinucleótidos CUG existentes en la región no codificante de los genes da lugar a los fenotipos DM1 y DM2? La patogenia parece ser el resultado de la unión de repeticiones CUG a proteínas dependientes del RNA. En consecuencia, el pleiotropismo que caracteriza a la enfermedad puede reflejar la amplia gama de proteínas dependientes del RNA a las que se unen las repeticiones CUG. Muchas de las proteínas dependientes del RNA enmascaradas por un número excesivo de repeticiones CUG son reguladoras del mecanismo de corte y empalme *(splicing)* del RNA y, por tanto, se ha demostrado que hay más de una docena de pre-mRNA diferentes con alteraciones de *splicing* en la DM1, incluyendo la troponina T cardíaca (que podría explicar las alteraciones cardíacas) y el receptor de la insulina (que podría explicar la resistencia frente a la insulina). A pesar de que nuestros conocimientos sobre los procesos anómalos subyacentes a la DM1 y la DM2 son todavía incompletos, estos datos moleculares ofrecen la esperanza del posible desarrollo de un tratamiento racional.

Síndrome de temblor/ataxia asociado al cromosoma X frágil. De manera notable, la patogenia de la enfermedad en los individuos portadores de 60-200 repeticiones CGG en el gen *FMR1*, que causa el cuadro clínicamente distintivo de **síndrome de temblor/ataxia asociado al cromosoma X (FXTAS,** *fragile X tremor/ataxia syndrome)*, es completamente diferente de la correspondiente al síndrome del cromosoma X frágil en sí mismo. A pesar de que la disminución de la eficiencia traslacional altera la expresión de la proteína FMRP en el FXTAS, esta reducción no puede ser responsable de la enfermedad debido a que los individuos de sexo masculino con mutaciones plenas y una ausencia virtualmente completa de la función del gen *FMR1* nunca desarrollan este síndrome. En contraste, los datos existentes sugieren que el FXTAS se debe al incremento de dos a cinco veces en los niveles del mRNA de *FMR1* presentes en estos pacientes, en lo que representa una mutación con ganancia de función. Este RNA patogénico da lugar a la aparición de inclusiones intranucleares que constituyen la característica celular de la enfermedad.

Clase 3: Enfermedades debidas a la expansión repetitiva de un codón.

Enfermedad de Huntington. La enfermedad de Huntington (HD, *Huntington disease*) es un trastorno neurodegenerativo autosómico dominante que cursa con corea, atetosis, alteraciones cognitivas y problemas psiquiátricos (Caso 22) . El proceso patológico se debe a la expansión (hasta más de 40 repeticiones) del codón CAG en el gen *HD*, lo que da lugar a la aparición de largas secuencias de poliglutamina en la proteína mutante, la huntingtina. Aparentemente, las proteínas mutantes con las secuencias expandidas de poliglutamina son mutantes con propiedades nuevas (v. cap. 11), de manera que el tracto expandido confiere características nuevas a la proteína que causa lesión en grupos específicos de neuronas y da lugar a neurodegeneración a través de un mecanismo patogénico único. El aspecto celular más llamativo de esta enfermedad es la presencia de agregados insolubles de la proteína mutante y de otros polipéptidos, agrupados todos ellos en inclusiones nucleares. Se considera que los agregados son el resultado de las respuestas celulares normales frente al plegamiento anómalo de la huntingtina debido a la expansión de la poliglutamina. Sin embargo, a pesar de que estas inclusiones son muy llamativas, parece que su formación tiene realmente un carácter protector más que patogénico.

Aunque no se ha definido un modelo unificador de la muerte neuronal mediada por la expansión de la poliglutamina en la huntingtina, la forma soluble no agregada de la huntingtina mutante se ha convertido recientemente en el elemento clave de la patogenia. Los efectos patogénicos de la secuencia de poliglutamina solamente tienen lugar cuando estas secuencias se sitúan en el interior de su proteína «huésped» natural (en este caso, la huntingtina). Por ejemplo, no aparece neurodegeneración a consecuencia de un fragmento de huntingtina constituido únicamente por la secuencia de poliglutamina y las secuencias adyacentes. Hay varias líneas de evidencia que indican que la secuencia de poliglutamina mutante estimula las interacciones con diversos reguladores de la transcripción, por ejemplo, la proteína de unión a la secuencia TATA (v. cap. 3). Las alteraciones consiguientes en la transcripción de muchas proteínas pueden ser clave para el proceso patológico. Parece probable que existan procesos similares subyacentes a la patogenia de las ataxias espinocerebelosas, cada una de las cuales también se debe a una expansión CAG.

A pesar de los importantes avances que han tenido lugar en el conocimiento de los acontecimientos moleculares subyacentes a la patología de las enfermedades secundarias a expansiones de secuencias repetitivas inestables, realmente sólo estamos empezando a conocer la complejidad patogénica de estos importantes trastornos. Es evidente que el estudio de los modelos animales de estas enfermedades está ofreciendo información clave acerca de las mismas, una información que indudablemente permitirá en el futuro próximo diseñar tratamientos para la prevención o la reversión de la patogenia de estas enfermedades de evolución lenta.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Cooper DN, Krawczak M: Human Gene Mutation. Oxford, Inglaterra, Bios Scientific Publishers, 1993.

Lupski JR, Stankiewicz P (eds): Genomic Disorders: The Genomic Basis of Disease. Totowa, NJ, Humana Press, 2006.

McKusick VA: Online Mendelian Inheritance in Man: Catalogs of Autosomal Dominant, Autosomal Recessive, and X-linked Phenotypes. Available at <*http://www3.ncbi.nlm.nih.gov*>.

Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE: Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics, 4ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 2001.

Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds): The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8ª ed. Nueva York, McGraw-Hill, 2001.

Strachan T, Read AP: Human Molecular Genetics, 3ª ed. Nueva York, Garland Science, 2004.

BIBLIOGRAFÍA ESPECÍFICA

Blau N, Erlandsen H: The metabolic and molecular bases of tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. Mol Genet Metab 82:101-111, 2004.

Byers PH: Disorders of collagen biosynthesis and structure. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds): The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8ª ed. Nueva York, McGraw-Hill, 2001, págs.: 5241-86.

Carrell RW, Lomas DA: Conformational disease. Lancet 350:134-138, 1997.

Chan DC: Mitochondria: dynamic organelles in disease, aging, and development. Cell 125:1241-1252, 2006.
Chillon M, Casals T, Mercier B, et al: Mutations in the cystic fibrosis gene in patients with congenital absence of the vas deferens. N Engl J Med 332:1475-1480, 1995.
Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH, Hobbs H: Sequence variants in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. N Engl J Med 354:1264-1272, 2006.
Crowther DC, Belorgey D, Miranda E, et al: Practical genetics: α_1-antitrypsin deficiency and the serinopathies. Eur J Hum Genet 12:167-172, 2004.
Cox DW: α_1-Antitrypsin deficiency. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds). The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8ª ed. McGraw-Hill, Nueva York, 2001, págs.: 5559-86.
DiMauro S, Schon EA: Mitochondrial respiratory-chain diseases. N Engl J Med 349:1293-1294, 2003.
Drumm ML, Konstat MW, Schluchter MD, et al: Genetic modifiers of lung disease in cystic fibrosis. N Engl J Med 353:1443-1453, 2005.
Gatchel JR, Zoghbi HY: Diseases of unstable repeat expansion: mechanisms and common principles. Nat Rev Gen 6:743-755, 2005.
Goldstein JL, Brown MS: Molecular medicine: the cholesterol quartet. Science 292:1310-1312, 2001.
Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS: Familial hypercholesterolemia. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds): The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8ª ed. Nueva York, McGraw-Hill, 2001, págs.: 2863-914.
Lapidos KA, Kakkar R, McNally EM: The dystrophin glycoprotein complex. Circulation 94:1023-1031, 2004.
Lautenschlager NT, Cupples LA, Rao VS, et al: Risk of dementia among relatives of Alzheimer disease patients in the MIRAGE study: what is in store for the oldest old? Neurology 46:641, 1996.
Manfredi G: mtDNA clock runs out for dopaminergic neurons. Nat Genet 38:507-508, 2006.
Montau AC, Roschinger W, Habich M, et al: Tetrahydrobiopterin as an alternative treatment for mild phenylketonuria. N Engl J Med 347:2122-2132, 2002.
Nussbaum RL, Ellis CE: Alzheimer's disease and Parkinson's disease. N Engl J Med 348:1356-1364, 2003.
Pearson CE, Edamura KN, Cleary JD: Repeat instability: mechanisms of dynamic mutations. Nat Rev Genet 6:729-755, 2005.
Rogaeva E, Kawarai T, St. George-Hyslop P: Genetic complexity of Alzheimer's disease: successes and challenges. J Alzheimers Dis 9(Suppl):381-387, 2006
Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ: Cystic fibrosis. N Engl J Med 352:1992-2001, 2005.
Schwartz M, Vissing J: Paternal inheritance of mitochondrial DNA. N Engl J Med 347:576-580, 2002.
Scriver CR, Kaufman S: The hyperphenylalaninemias: phenylalanine hydroxylase deficiency. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds): The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8ª ed. Nueva York, McGraw-Hill, 2001, págs.: 1667-724.
Scriver CR, Waters PJ: Monogenic traits are not simple: lessons from phenylketonuria. Trends Genet 15:267-272, 1999.
Sheridan MB, Fong P, Groman JD, et al: Mutations in the beta-subunit of the epithelial Na^+ channel in patients with a cystic fibrosis–like syndrome. Hum Mol Genet 14:3493-3498, 2005.
St. George-Hyslop PH, Farrer LA, Goedert M: Alzheimer's disease and the fronto-temporal dementias: diseases with cerebral deposition of fibrillar proteins. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds): The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8ª ed. Nueva York, McGraw-Hill, 2001, págs.: 5875-902.
Stoller JK, Aboussouan LS: α_1-Antitrypsin deficiency. Lancet 365:2225-2236, 2005.
Tall AR: Protease variant, LDL, and coronary heart disease. N Engl J Med 354:1310-1312, 2006.
Taylor RW, Turnbull DM: Mitochondrial DNA mutations in human disease. Nat Rev Genet 6:389-402, 2005.
Wallace DC, Lott MT, Brown MD, Kerstann K: Mitochondria and neuro-ophthalmologic diseases. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds): The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8ª ed. Nueva York, McGraw-Hill, 2001, págs.: 2425-512.
Welsh MJ, Ramsey BW, Accurso F, Cutting GR: Cystic fibrosis. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds): The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8ª ed. Nueva York, McGraw-Hill, 2001, págs.: 5121-88.
Worton R: Muscular dystrophies: diseases of the dystrophin-glycoprotein complex. Science 270:755-756, 2000.
Worton RG, Molnan MJ, Brais B, Karpati G: The muscular dystrophies. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds): The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8ª ed. Nueva York, McGraw-Hill, 2001, págs. 5493-524.
Zielinski J: Genotype and phenotype in cystic fibrosis. Respiration 67:117-133, 2000.
Zielinski J, Corey M, Rozmahel R, et al: Detection of a cystic fibrosis modifier locus for meconium ileus on human chromosome 19q13. Nat Genet 22:128-129, 1999.

DIRECCIONES DE INTERNET

Bases de datos de mutaciones

The Human Gene Mutation Database.
http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php
Collagen mutation database.
http://www.le.ac.uk/genetics/collagen/
Cystic fibrosis and CFTR gene mutation database.
http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/
Human mitochondrial genome database.
http://www.gen.emory.edu/mitomap.html
OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man.
http://www.ncbi.nim.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM
Phenylalanine hydroxylase mutation database.
http://www.pahdb.mcgill.ca

PROBLEMAS

1. Un alelo mutante del locus del receptor LDL (que produce hipercolesterolemia familiar) codifica una proteína alrededor de 50.000 daltons más larga que el receptor normal de 120.000 daltons. Indique al menos tres mecanismos que pueden producir esta anomalía. ¿Aproximadamente, cuántos nucleótidos extra es necesario traducir para añadir esos 50.000 daltons a la proteína?

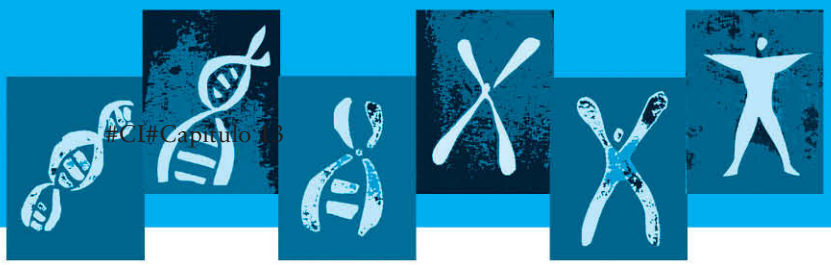
2. Al presentar los cambios de nucleótidos encontrados hasta el momento en la región codificante del gen de la fibrosis quística, se señaló que algunos de los cambios (los de cambio de sentido) son sólo supuestas mutaciones que causan enfermedad. ¿Qué deberíamos saber para determinar si el cambio de un nucleótido es patogénico y no un polimorfismo benigno?

(Continúa)

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

PROBLEMAS–continuación

3. Johnny, de 2 años de edad, no crece apropiadamente. Los estudios muestran que, aunque presenta rasgos clínicos de fibrosis quística, su concentración de cloro en el sudor es normal, lo que ocurre en menos del 2% de los pacientes con esta enfermedad. Su pediatra y sus padres quieren saber si un análisis del DNA determinaría si padece fibrosis quística.
   a) ¿Es útil un análisis del DNA en este caso? Exponga brevemente los pasos necesarios para establecer un diagnóstico de fibrosis quística mediante el análisis del DNA.
   b) Si presenta fibrosis quística, ¿cuál es la probabilidad de que sea homocigoto para la mutación ΔF508? (asumiendo que en el momento de la consulta puede detectarse el 85% de las mutaciones de la fibrosis quística y que los padres proceden del norte de Europa, donde el alelo ΔF508 tiene una frecuencia de 0,70).
   c) Si no tiene la mutación ΔF508, ¿cambia el diagnóstico? Explíquelo.
4. James es la única persona de su familia que sufre DMD. Tiene un hermano no afectado, Joe. El análisis de DNA muestra que James presenta una deleción en el gen *DMD* y que Joe ha recibido el mismo cromosoma X materno pero sin la deleción. ¿Qué consejo genético se puede ofrecer a los padres en relación con el riesgo de recurrencia de la DMD en una gestación futura?
5. El gen *DMD* tiene una elevada tasa de mutación, pero no muestra variaciones étnicas en su frecuencia. Utilizando sus conocimientos sobre el gen y la genética de la DMD, indique por qué este trastorno presenta la misma frecuencia en todas las poblaciones.
6. Explique por qué en los pacientes con osteogénesis imperfecta las mutaciones de cambio de sentido en las posiciones de glicina de la triple hélice del colágeno tipo I se producen sólo en un cierto de tipo de aminoácidos (Ala, Ser, Cys, Arg, Val y Asp).
7. La glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD, *glucose-6-phosphate dehydrogenase)* está codificada por un gen ligado al cromosoma X. Las mutaciones de la G6PD con pérdida de función pueden dar lugar a hemólisis tras la exposición a algunos medicamentos, alimentos como las habas y otros compuestos (v. cap. 18). La electroforesis de hemolisados de eritrocitos muestra que algunas mujeres presentan dos bandas G6PD y los hombres sólo una. Explique esta observación y la posible importancia patológica y genética del hallazgo de encontrar dos bandas en una mujer afroamericana.
8. Un niño de 2 años de edad, hijo de progenitores que son primos hermanos, presenta un retraso del desarrollo de causa inespecífica. El análisis de varios parámetros bioquímicos señala que presenta deficiencia de cuatro enzimas lisosómicas. Explique cómo una sola mutación autosómica recesiva puede causar la pérdida de función de la actividad de cuatro enzimas. Si el niño sufre una enfermedad genética, ¿por qué lo más probable es que sea autosómica recesiva?
9. El efecto de un alelo dominante negativo ilustra un mecanismo general por el que las mutaciones en una proteína causan enfermedades heredadas de forma dominante. ¿Qué otro mecanismo suele asociarse con dominancia en genes que codifican subunidades de proteínas multiméricas?
10. Los efectos clínicos de mutaciones en proteínas de mantenimiento se limitan frecuentemente a uno o dos tejidos, y a menudo se trata de tejidos en los que la proteína es abundante y desempeña una función especializada. Señale y comente ejemplos que ilustren esta generalización y explique por qué se ajustan a ella.
11. La relación entre el lugar en el que se expresa una proteína y el lugar en el que se produce la patología en una enfermedad genética puede ser impredecible. Además, el tejido que tiene la proteína mutante puede incluso no estar afectado por la patología. Señale ejemplos de este último fenómeno y coméntelos.
12. Los dos alelos de seudodeficiencia de hex A son Arg-247Trp y Arg249Trp. ¿Cuál es la causa probable de que estas sustituciones de cambio de sentido de estos alelos estén tan cerca una de la otra en la proteína?
13. ¿Por qué las mutaciones con ganancia de función en las proteínas son casi siempre mutaciones de cambio de sentido, tal como ocurre con las mutaciones autosómico dominantes *PCSK9* que causan hipercolesterolemia?
14. ¿Cuáles son las posibles explicaciones de la presencia de tres alelos predominantes para la enfermedad de Tay-Sachs en los judíos asquenazíes?, ¿son la presencia de tres alelos y la frecuencia relativamente elevada de la enfermedad de Tay-Sachs en esta población necesariamente congruentes con la hipótesis de la ventaja de los heterocigotos o con la hipótesis del efecto fundador?
15. Proponga un tratamiento molecular que pudiera contrarrestar el efecto de las expansiones CUG en los RNA de las distrofias miotónicas 1 y 2, y que permitiera reducir la unión a las repeticiones CUG de las proteína de unión al RNA. Señale algunos de los posibles efectos adversos de su propuesta de tratamiento.



#CI#Capítulo 13

Capítulo 13

Tratamiento de la enfermedad genética

El conocimiento de la enfermedad genética a nivel molecular, tal como se ha revisado en los capítulos 11 y 12, es el fundamento de su tratamiento racional. En los decenios venideros, el conocimiento de la secuencia del genoma humano y del catálogo de los genes humanos, junto con los avances que se realicen en biología molecular, ingeniería de proteínas y bioingeniería, va a influir de manera muy notable en el tratamiento de las enfermedades genéticas y de otros tipos. En este capítulo se revisan los tratamientos establecidos que existen frente a las enfermedades genéticas y también se van a exponer las nuevas estrategias que todavía están en fase de investigación y que podrían ser utilizadas en el futuro. En concreto, se va a insistir en los tratamientos que reflejan una aproximación genética a la medicina.

El objetivo del tratamiento de las enfermedades genéticas es la eliminación o el alivio de los efectos de las mismas, no solamente sobre el paciente sino también sobre su familia. Además, la familia debe estar informada respecto al riesgo de que la enfermedad pueda afectar a otros miembros de la misma. Esta responsabilidad, el consejo genético, es un componente muy importante del tratamiento de los trastornos hereditarios y se aborda por separado en el capítulo 19.

En lo que se refiere a los trastornos monogénicos debidos a mutaciones con pérdida de función, el tratamiento persigue la sustitución de la proteína defectuosa, la mejora de su función o la minimización de las consecuencias de su deficiencia. La sustitución de la proteína defectuosa se puede conseguir con su administración directa, con el trasplante de células u órganos, o con la terapia génica. En principio, la terapia génica va a ser el método más adecuado de tratamiento en algunas o muchas enfermedades monogénicas, una vez que se consigan los niveles adecuados de seguridad y efectividad con esta técnica. Sin embargo, incluso en los casos en los que es posible la transferencia de la copia de un gen normal a un paciente para conseguir su curación permanente, la familia va a necesitar el consejo genético continuado, la realización de pruebas para detección de portadores y el diagnóstico prenatal, en muchos casos a lo largo de varias generaciones.

La época de la **medicina molecular** promete la introducción de tratamientos específicos y espectaculares frente a las enfermedades genéticas, tal como ha quedado demostrado por los importantes avances que se han realizado a lo largo de los 5 últimos años y que se describen en este capítulo. Estos avances consisten en las primeras curaciones de un trastorno hereditario (la inmunodeficiencia combinada grave) mediante terapia génica; la posibilidad de manipulación de la expresión génica mediante análogos de nucleótidos aparentemente seguros (un avance muy significativo en el tratamiento de muchas hemoglobinopatías, que son las enfermedades monogénicas más frecuentes en todo el mundo), y la capacidad para prevenir las manifestaciones clínicas de trastornos que previamente eran mortales, tal como las enfermedades por acumulación lisosómica y los tratamientos de sustitución enzimática.

SITUACIÓN ACTUAL DEL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD GENÉTICA

Enfermedades genéticamente complejas

En lo que se refiere a la mayor parte de las enfermedades multifactoriales (v. cap. 8), que se manifiestan característicamente en la adolescencia o en la edad adulta, son prácticamente desconocidos los componentes ambiental y genético de su etiología. Cuando se define una contribución de carácter ambiental, es posible una intervención efectiva debido a que la exposición a los factores ambientales se puede modificar. Así, las intervenciones de tipo ambiental como la administración de medicamentos y las modificaciones en el estilo de vida o en la dieta puede tener una influencia mucho mayor en el tratamiento de las enfermedades genéticamente complejas que en el de las enfermedades monogénicas. Por ejemplo, el consumo de cigarrillos es un factor ambiental que deberían evitar de

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 13-1

Efecto del tratamiento intensivo de sustitución con insulina sobre la incidencia de tres complicaciones frecuentes de la diabetes mellitus tipo 1

	TASA POR CADA 100 PACIENTES/AÑO		
	Tratamiento convencional	Tratamiento intensivo	Reducción del riesgo
Retinopatía	4,7	1,2	76%
Albuminuria	3,4	2,2	34%
Neuropatía	9,8	3,1	69%

Tomada de Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 329:977-986, 1993. Modificada de Scriver CR, Treacy EP: Is there treatment for "genetic" disease? Mol Genet Metab 68:93-102, 1999.

manera estricta todos los pacientes con degeneración macular asociada a la edad o con enfisema. El humo de los cigarrillos da lugar a la oxidación del residuo metionina que desempeña una función clave en el sitio activo de la α_1-antitripsina (α_1-AT), reduciendo en 2.000 veces su capacidad para inhibir la elastasa y creando literalmente una fenocopia de la deficiencia de α_1-AT hereditaria (v. cap. 12).

A pesar de que la mayor parte de las enfermedades genéticamente complejas son susceptibles de alguna forma de tratamiento médico o quirúrgico, estos tratamientos pueden no tener un enfoque especialmente «genético». Un ejemplo manifiesto de una enfermedad compleja en la que el tratamiento médico convencional está dando lugar a muy buenos resultados es la diabetes mellitus tipo 1, en la que la administración intensiva de insulina como tratamiento de sustitución mejora en gran medida la evolución (tabla 13-1). También puede ser muy eficaz el tratamiento quirúrgico de las enfermedades multifactoriales. Por ejemplo, hay tres alteraciones estructurales (las cardiopatías congénitas, el labio y paladar hendidos, y la estenosis pilórica) que afectan a casi el 1,5% de todos los recién nacidos vivos y que se observan en alrededor del 30% de todos los recién nacidos que sufren una enfermedad genética. En aproximadamente la mitad de estos pacientes, las enfermedades citadas se pueden curar mediante una única intervención quirúrgica, lo que representa una forma de modificación fenotípica; por tanto, es posible la curación en al menos el 10-15% de los lactantes que presentan una enfermedad genética determinada. No obstante hay que reconocer que, en muchos casos, el tratamiento de las enfermedades hereditarias no es tan beneficioso, aunque a menudo mejora la calidad de vida de los pacientes.

Enfermedades monogénicas

A pesar de que se están realizando avances muy importantes, el tratamiento general de las enfermedades monogénicas es en la actualidad deficiente. En un estudio realizado sobre 372 trastornos mendelianos se demostró que el tratamiento actual es completamente eficaz en el 12%, parcialmente eficaz en el 54% e ineficaz en el 34% de estos trastornos (fig. 13-1). Una tendencia alentadora es el hecho de que el tratamiento de estas enfermedades va a dar resultados mejores si se conocen los defectos bioquímicos básicos. Por ejemplo, en un estudio efectuado al respecto el tratamiento incrementó la esperanza de vida en tan sólo el 15% de las enfermedades monogénicas estudiadas, pero en un subgrupo de 65 errores congénitos con causa conocida la esperanza de vida de los pacientes aumentó de manera importante en el 32% de los casos; se observaron incrementos similares respecto a otros fenotipos, incluyendo el crecimiento físico, la inteligencia y la adaptación social. Por tanto, la investigación para el conocimiento de los fundamentos genéticos y bioquímicos de las enfermedades hereditarias influye de manera muy importante sobre la evolución clínica.

El conocimiento insuficiente que existe en la actualidad acerca del tratamiento de las enfermedades genéticas se debe a muchos factores, incluyendo los siguientes:

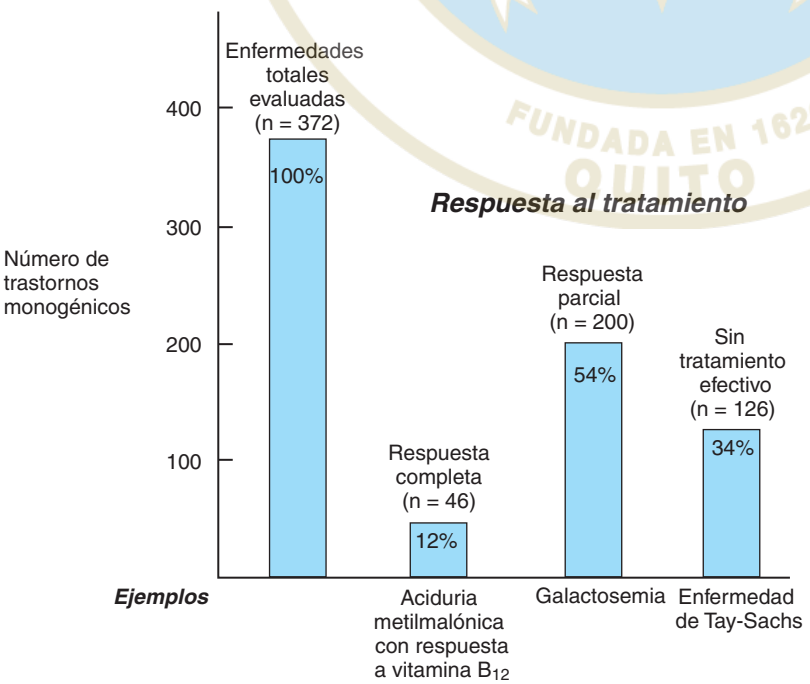


Figura 13-1 ■ Efecto del tratamiento sobre 372 enfermedades genéticas en las que se conocen el gen o la función bioquímica afectados, y en las que había información suficiente para su análisis en 1999. La proporción de enfermedades susceptibles de tratamiento se ha incrementado en una pequeña medida desde este estudio de 1999, debido al éxito del tratamiento de sustitución enzimática y de algunas otras estrategias terapéuticas. La aciduria metilmalónica con respuesta a vitamina B_{12} y la enfermedad de Tay-Sachs se exponen en el capítulo 12, mientras que la galactosemia se describe en el capítulo presente. (Modificada de Scriver CR, Treacy EP: Is there treatment for "genetic" disease? Mol Genet Metab 68:93-102, 1999.)

Tabla 13-2

Ejemplos de tratamiento prenatal de los trastornos hereditarios y congénitos

TRATAMIENTO MÉDICO PRENATAL		TRATAMIENTO QUIRÚRGICO PRENATAL	
Enfermedad	Tratamiento	Enfermedad	Tratamiento
Deficiencia de biotinidasa	Administración materna de biotina	Obstrucción urinaria por válvulas uretrales → hidronefrosis	Catéter percutáneo o vesicostomía
Aciduria metilmalónica con respuesta a vitamina B_{12}	Administración materna de vitamina B_{12}	Hernia diafragmática → hipoplasia pulmonar	Oclusión traqueal fetal por una sonda de globo*
Hiperplasia suprarrenal congénita	Dexametasona, un análogo del cortisol*	Síndrome de transfusión entre gemelos → robo vascular → hidropesía fetal	Ablación láser fetoscópica de los vasos placentarios comunicantes

*Tratamiento experimental, aún en fase de evaluación.

1. **Genes no identificados o desconocimiento de la patogenia.** El locus mutante es desconocido en más del 50% de las enfermedades genéticas. Sin embargo, incluso en casos en los que se ha descubierto el gen, el conocimiento del mecanismo fisiopatológico es a menudo inadecuado. Por ejemplo, en la fenilcetonuria (PKU, *phenylketonuria*), los mecanismos a través de los cuales el incremento de la fenilalanina altera el desarrollo y la función cerebrales son casi desconocidos a pesar de años de estudio (v. cap. 12).
2. **Afectación fetal previa al diagnóstico.** Algunas mutaciones actúan en las fases tempranas del desarrollo o causan alteraciones patológicas irreversibles antes de que se establezca su diagnóstico. Estos problemas se pueden anticipar en ocasiones en los casos de familias con antecedentes de enfermedad genética y también cuando las pruebas de cribado identifican las parejas en riesgo. En estos casos, hay ocasiones en las que es posible el tratamiento prenatal de problemas médicos y quirúrgicos; en la tabla 13-2 aparecen varios ejemplos de tratamientos prenatales.
3. **Los fenotipos graves son menos susceptibles de respuesta al tratamiento.** Los casos iniciales de una enfermedad que debe ser diagnosticada son generalmente los que cursan con una afectación más grave y los que muestran una susceptibilidad menor al tratamiento. Una razón de ello es el hecho de que en los pacientes con afectación más grave la mutación da lugar con frecuencia a la ausencia de la proteína codificada o a la aparición de una proteína mutante gravemente alterada y sin actividad residual. Cuando el efecto de la mutación es menos grave, la proteína mutante puede retener una cierta función residual. En este caso, puede ser posible incrementar la función residual en un grado suficiente como para conseguir un efecto terapéutico, tal como se describe más adelante.

CONSIDERACIONES ESPECIALES EN EL TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES GENÉTICAS

La evaluación del tratamiento a largo plazo es clave

Quizá con mayor intensidad que en otras áreas de la medicina, en la enfermedad genética el tratamiento considerado inicialmente como adecuado puede ser declarado finalmente inapropiado. Este problema se puede contemplar al menos desde tres vertientes. En primer lugar, el tratamiento puede parecer inicialmente adecuado pero en el seguimiento prolongado de los pacientes se demuestra que se asocia a problemas poco aparentes. Así, aunque los niños con PKU que han sido tratados adecuadamente han evitado el retraso mental y muestran un cociente intelectual (CI) normal o casi normal (v. más adelante), a menudo muestran alteraciones sutiles del aprendizaje y problemas comportamentales que reducen sus logros escolares en los años posteriores.

En segundo lugar, el tratamiento adecuado de las alteraciones patológicas que tienen lugar en un órgano se puede continuar con la aparición de problemas inesperados en tejidos que previamente no mostraban afectación clínica debido a que los pacientes no sobrevivían el tiempo suficiente para que ello ocurriera. La detección de las manifestaciones tardías puede requerir muchos años de observación tras el tratamiento inicial. La **galactosemia**, un error congénito del metabolismo de los carbohidratos bien conocido, ilustra este aspecto. La galactosemia se debe a la imposibilidad de metabolizar la galactosa, un monosacárido constituido por lactosa (el azúcar de la leche). Las personas que sufren esta enfermedad autosómica recesiva carecen completamente de la enzima galactosa-1-fosfato uridiltransferasa (GALT, *galactose-1-phosphate uridyltransferase*), que normalmente cataliza la conversión de galactosa 1-fosfato en uridina difosfogalactosa (UDPG, *uridine diphosphogalactose*):

$$\text{Galactosa-1-fosfato} \xrightarrow{\text{GALT}} \text{UDPG}$$

Los lactantes con galactosemia suelen ser normales en el momento del nacimiento pero comienzan a presentar problemas gastrointestinales, cirrosis hepática y cataratas a las pocas semanas si son alimentados con leche. En los casos en los que no se diagnostica, la galactosemia causa un retraso mental grave y a menudo es mortal. Sin embargo, la eliminación completa de la leche de la dieta puede ejercer un efecto protector frente a la mayor parte de las consecuencias de la deficiencia de GALT, aunque –de la misma manera que ocurre con la PKU– en la actualidad sabemos que los problemas de aprendizaje son frecuentes incluso en los pacientes con galactosemia bien tratados. Además, a pesar de un tratamiento concienzudo, la mayor parte de las mujeres con galactosemia sufre una insuficiencia ovárica que parece ser el resultado de la toxicidad continuada de la galactosa.

Otro ejemplo lo constituye el retinoblastoma hereditario **(Caso 34)**, debido a mutaciones en el gen retinoblastoma

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

(*RB1*) en las células germinales (v. cap. 16). Los pacientes que presentan este tumor y que son tratados adecuadamente durante sus primeros años de vida muestran un aumento en el desarrollo de un tumor maligno distinto, el osteosarcoma, a partir de su primer decenio de vida. Por tanto, de manera irónica, el tratamiento que prolonga apropiadamente la vida de los pacientes ofrece una nueva oportunidad para la expresión clínica del defecto básico.

Finalmente, los tratamientos considerados carentes de efectos adversos a corto plazo pueden acompañarse de problemas graves a largo plazo. Por ejemplo, la infusión de factores de la coagulación en la hemofilia **(Caso 18)** da lugar en ocasiones a la formación de anticuerpos frente a la proteína administrada, mientras que las transfusiones de sangre en la talasemia **(Caso 39)** inducen invariablemente una sobrecarga de hierro que, más adelante, debe ser tratada mediante la administración de los agentes quelantes del hierro deferiprona y deferoxamina, tal como se expone más adelante.

Heterogeneidad genética y tratamiento

El tratamiento óptimo de los trastornos monogénicos requiere un grado excepcional de precisión diagnóstica; a menudo, no solamente es necesario determinar el locus específico implicado, sino también la clase concreta del alelo en el locus. Así, no es suficiente establecer simplemente que un paciente sufre una hiperfenilalaninemia clínicamente significativa, sino que en primer lugar hay que determinar si la hiperfenilalaninemia se debe a mutaciones en el gen de la fenilalanina hidroxilasa (PAH, *phenylalanine hydroxylase*) en sí mismo, o bien a mutaciones en alguno de los genes que codifican las enzimas necesarias para la síntesis de tetrahidrobiopterina (BH_4) (el cofactor de la PAH), dado que –tal como se ha expuesto en el capítulo 12– el tratamiento es completamente distinto. Si la causa es una mutación en el gen *PAH*, a continuación hay que determinar si el alelo concreto da lugar a la formación de una enzima mutante cuya actividad puede aumentar por la administración de dosis elevadas del cofactor BH_4 (que, entonces, sería el único tratamiento necesario), o bien si la administración de BH_4 no induce ningún efecto (en cuyo caso sería imprescindible una dieta con eliminación de la fenilalanina).

La heterogeneidad alélica tiene implicaciones adicionales respecto al tratamiento. Algunos alelos producen una proteína en cantidades inferiores a las normales, aunque muestra una cierta función residual. Tal como ya se ha señalado, las estrategias dirigidas hacia el incremento en la expresión o la estabilidad de las proteínas con función parcial pueden ser eficaces para la corrección del defecto bioquímico. Por el contrario, no se consigue nada con incrementar la cantidad de una proteína mutante que carece de función residual.

ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

La enfermedad genética puede ser tratada a muchos niveles, en varias etapas posteriores a la correspondiente al gen mutante (fig. 13-2). En el resto de este capítulo se va a describir el fundamento de los tratamientos propuestos para cada uno de estos niveles. Los tratamientos actuales no se excluyen entre sí necesariamente, aunque la terapia génica adecuada haría que el resto de los tratamientos fuera superfluo. En lo que se refiere a las enfermedades en las que se conoce el defecto bioquímico genético, en la figura 13-3 se muestra la frecuencia con la que se están utilizando actualmente las distintas estrategias.

En el tratamiento de la enfermedad genética es importante destacar la importancia de la educación de los pacientes, no solamente para que conozcan su enfermedad, sus implicaciones genéticas y su tratamiento, sino también para que sean capaces de llevar a cabo tratamientos que pueden ser incómodos y prolongados.

Tratamiento dirigido hacia el fenotipo clínico

El tratamiento a nivel del fenotipo clínico (v. fig. 13-2) incluye todas las intervenciones médicas o quirúrgicas que no son específicas en lo que se refiere al abordaje terapéutico del problema genético. A menudo, es el único tratamiento existente y, en algunos casos, puede ser todo lo necesario.

Tratamiento de las alteraciones metabólicas

La estrategia más adecuada frente a la enfermedad concreta en el tratamiento de la enfermedad genética es la que se aplica al nivel de la alteración metabólica. Las estrategias principales utilizadas para la manipulación del metabolismo en el tratamiento de los errores congénitos se exponen en la tabla 13-3. La necesidad de que los pacientes con enfermedades farmacogenéticas, como la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, eviten ciertos fármacos y productos químicos se describe en el capítulo 18.

Restricciones en la dieta

Las restricciones en la dieta constituyen uno de los métodos más antiguos y eficaces para el tratamiento de las enfermedades genéticas. En la actualidad, se tratan de esta manera las enfermedades que afectan a más de varias docenas de loci. La ventaja de esta estrategia es que puede ser muy efectiva; su inconveniente principal es que generalmente exige que el paciente consuma a lo largo de toda su vida una dieta restringida y a menudo artificial. Este problema de la dieta es oneroso para las familias y también para los pacientes, especialmente durante la adolescencia. Muchas de las enfermedades que se tratan de esta manera cursan con alteraciones en el catabolismo de los aminoácidos, por lo que generalmente obligan a una restricción importante de las proteínas normales de la dieta. Sin embargo, los nutrientes esenciales como los aminoácidos no se pueden retirar por completo; su consumo debe ser suficiente para las necesidades catabólicas. Los pacientes con defectos enzimático leves pueden tolerar a menudo parte del alimento problemático; en consecuencia, su dieta es menos restrictiva y su grado de cumplimiento de la misma mejor. Si el precursor alimentario del sustrato causal no es un nutriente esencial, puede ser eliminado por completo de la dieta. Un ejemplo de ello es la galactosa, que puede ser sintetizada por el organismo a partir de la glucosa en cantidades suficientes para los pequeños requerimientos relacionados con los procesos bioquímicos normales, tal como la síntesis de los mucopolisacáridos.

La dieta con restricción de fenilalanina elimina en gran medida las alteraciones neurológicas que acompañan a la PKU clásica (v. cap. 12). Los niños con fenilcetonuria son normales

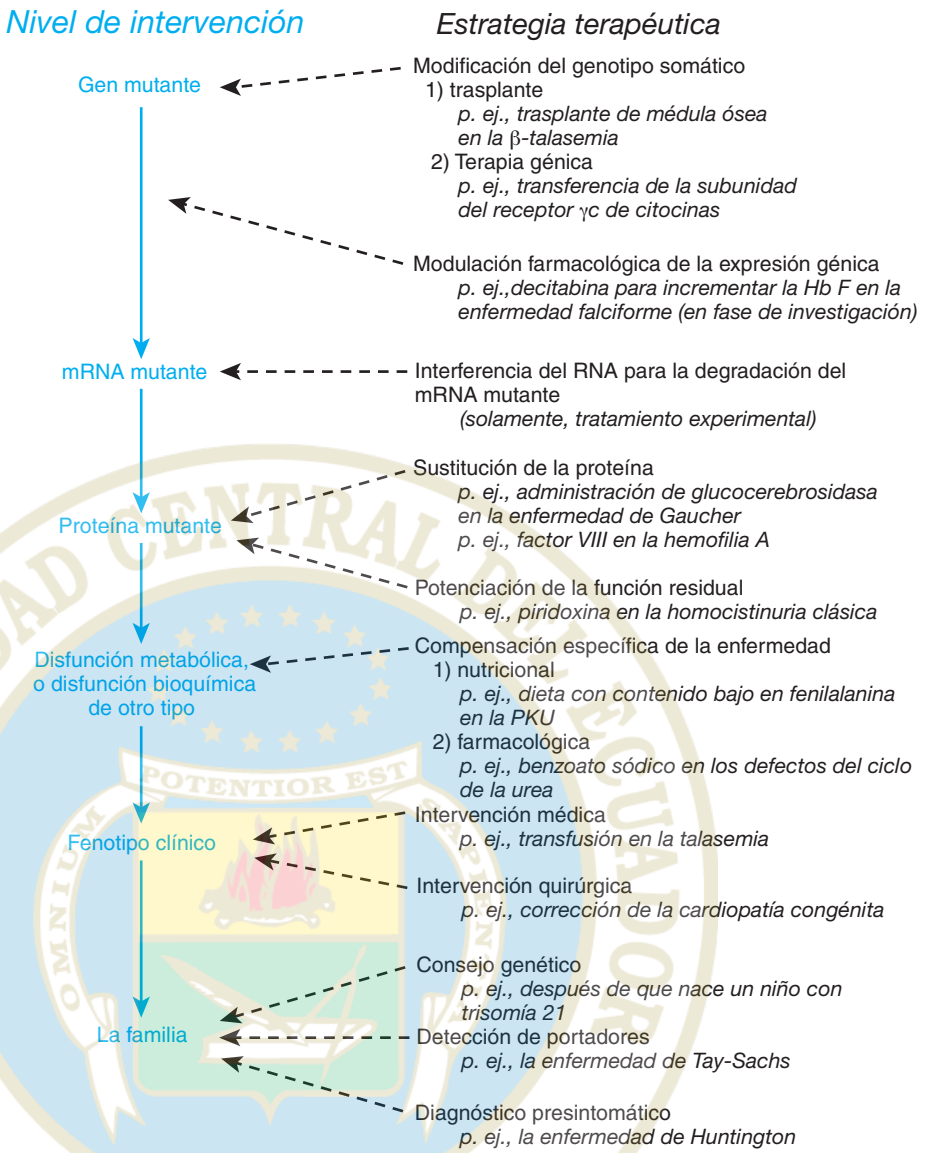


Figura 13-2 ■ Los diferentes niveles de tratamiento que son relevantes para las enfermedades genéticas, con las estrategias correspondientes utilizadas en cada nivel. Para cada nivel, en el texto se recoge una enfermedad como ejemplo. Todos los tratamientos señalados se utilizan clínicamente en muchos centros, a menos que se indique otra cosa. (Modificada de Valle D: Genetic disease: an overview of current therapy. Hosp Pract 22:167-182, 1987.)

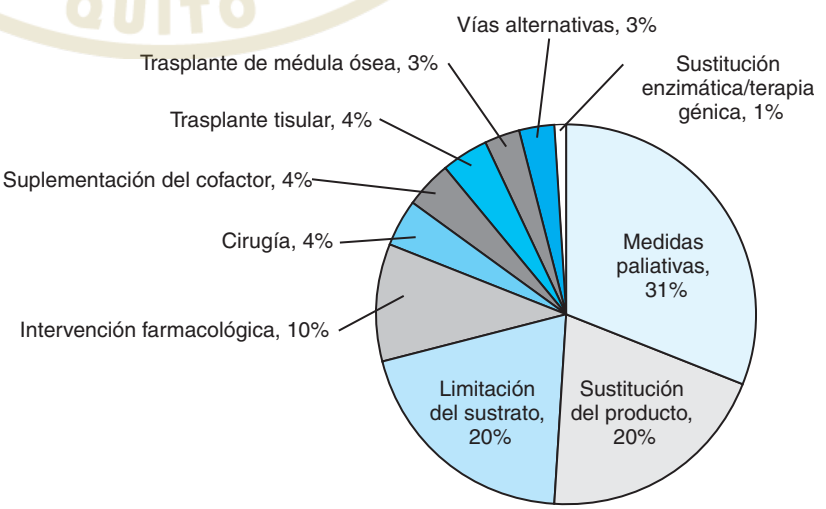


Figura 13-3 ■ Frecuencia con la que las diferentes estrategias terapéuticas se utilizan en el momento presente en el tratamiento de 372 trastornos metabólicos (el mismo grupo de trastornos recogidos en la fig. 13-1). Por ejemplo, si un trastorno es tratado mediante dos estrategias, se evalúa el impacto de cada una de ellas sobre el tratamiento total y se comparan entre sí. (Tomada de Scriver CR, Treacy EP: Is there treatment for "genetic" disease? Mol Genet Metab 68:93-102, 1999.)

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 13-3

Tratamiento de la enfermedad genética mediante manipulación metabólica

Tipo de intervención metabólica	Sustancia o técnica	Enfermedad
Evitación	Fármacos antipalúdicos	Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa
	Isoniazida	Acetiladores lentos
Restricción alimentaria	Fenilalanina	Fenilcetonuria
	Galactosa	Galactosemia
Sustitución	Tiroxina	Hipotiroidismo congénito
	Biotina	Deficiencia de biotinidasa
Desviación	Benzoato sódico	Trastornos del ciclo de la urea
	Resinas para la fijación de los ácidos biliares, por vía oral	Heterocigotos para la hipercolesterolemia familiar
	Fármacos que bloquean la absorción intestinal de colesterol	
Inhibición	Estatinas	Heterocigotos para la hipercolesterolemia familiar
Depleción	Aféresis de LDL (eliminación directa de las LDL plasmáticas)	Heterocigotos para la hipercolesterolemia familiar

Modificada de Rosenberg LE: Treating genetic diseases: lessons from three children. Pediatr Res 27:S10-S16, 1990.

en el momento del nacimiento debido a que las enzimas maternas les protegen durante la etapa prenatal. Los resultados del tratamiento son mejores cuando el diagnóstico se establece al poco tiempo del parto y el tratamiento se inicia rápidamente. Si el niño recibe una dieta normal durante sus primeros meses de vida, desarrolla un retraso mental irreversible; su grado de déficit intelectual es directamente proporcional al retraso en el inicio de una dieta con contenido bajo en fenilalanina. Actualmente, se recomienda que los pacientes con PKU tomen una dieta con contenido bajo en fenilalanina durante toda su vida debido a que en muchos pacientes (aunque quizá no en todos) aparecen alteraciones neurológicas y comportamentales si se interrumpe este tipo de dieta. Sin embargo, incluso los pacientes que han recibido tratamiento durante toda su vida y que presentan una inteligencia normal determinada mediante evaluaciones del CI muestran a menudo déficits neuropsicológicos (p. ej., en sus capacidades cognitiva, visual-espacial y del lenguaje). En cualquier caso, el tratamiento ofrece resultados muy superiores a los que se consiguen sin el mismo.

Sustitución

La provisión de los metabolitos, cofactores y hormonas esenciales cuya deficiencia se debe a una enfermedad genética es un concepto simple y a menudo su aplicación es sencilla. Algunos de los defectos monogénicos tratados con mayor éxito pertenecen a esta categoría. Un ejemplo importante lo constituye el **hipotiroidismo congénito**, en el que el 10-15% de los casos tiene un origen monogénico. Este trastorno se debe a diversos defectos en la formación de la glándula tiroides o de su producto principal, la tiroxina. Dado que el hipotiroidismo congénito es frecuente (aproximadamente, 1/4.000 recién nacidos), y que su tratamiento puede impedir el retraso mental que le acompaña, en muchos países se llevan a cabo pruebas de cribado neonatal con el objetivo de iniciar la administración de tiroxina lo antes posible después del parto para impedir la aparición de defectos intelectuales graves que –de otra manera– serían inevitables (v. cap. 17).

Desviación

El tratamiento de desviación consiste en la potenciación del uso de vías metabólicas alternativas para reducir la concentración de un metabolito peligroso. Una aplicación de la estrategia de desviación que ofrece buenos resultados es la correspondiente al tratamiento de los **trastornos del ciclo de la urea** (fig. 13-4). La función del ciclo de la urea es la de convertir el amoniaco, que es neurotóxico, en urea (un producto terminal inocuo que es eliminado). Si se altera el ciclo debido a un defecto enzimático, como la **deficiencia de ornitina transcarbamilasa** (Caso 31), la hiperamoniaquemia consiguiente sólo se va a poder controlar parcialmente mediante la restricción del consumo de proteínas. Las concentraciones de amoniaco se pueden reducir hasta niveles normales mediante la potenciación de vías metabólicas, que normalmente son secundarias, y que lo metabolizan para dar lugar a compuestos inocuos. Así, la administración de grandes cantidades de benzoato sódico hace que el amoniaco se una a la glicina formando hipurato, que es eliminado con la orina (v. fig. 13-4). De esta manera, se incrementa la síntesis de glicina y por cada mol de glicina que se forma se consume 1 mol de amoniaco.

Se ha utilizado una estrategia similar con buenos resultados para reducir las concentraciones de colesterol en los heterocigotos para la **hipercolesterolemia familiar** (Caso 14) (v. cap. 12). Mediante la desviación de una fracción importante del colesterol hacia la síntesis de ácidos biliares, es posible la estimulación del gen normal del receptor de las lipoproteínas de densidad baja (LDL, *low-density lipoprotein*) para la producción de una cantidad mayor de receptores hepáticos de LDL-colesterol (fig. 13-5). Este tratamiento permite conseguir reducciones significativas en las concentraciones plasmáticas de colesterol debido a que ahora el 70% de la

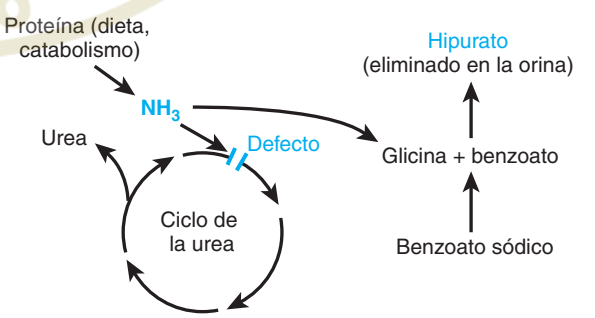


Figura 13-4 ■ Estrategia de la desviación de los metabolitos. En este ejemplo, el amoniaco no puede ser eliminado por el ciclo de la urea debido a la existencia de un defecto genético en una enzima del ciclo de la urea. La administración de benzoato sódico da lugar a la desviación del amoniaco hacia la síntesis de glicina y el compuesto nitrogenado es eliminado posteriormente en forma de hipurato.

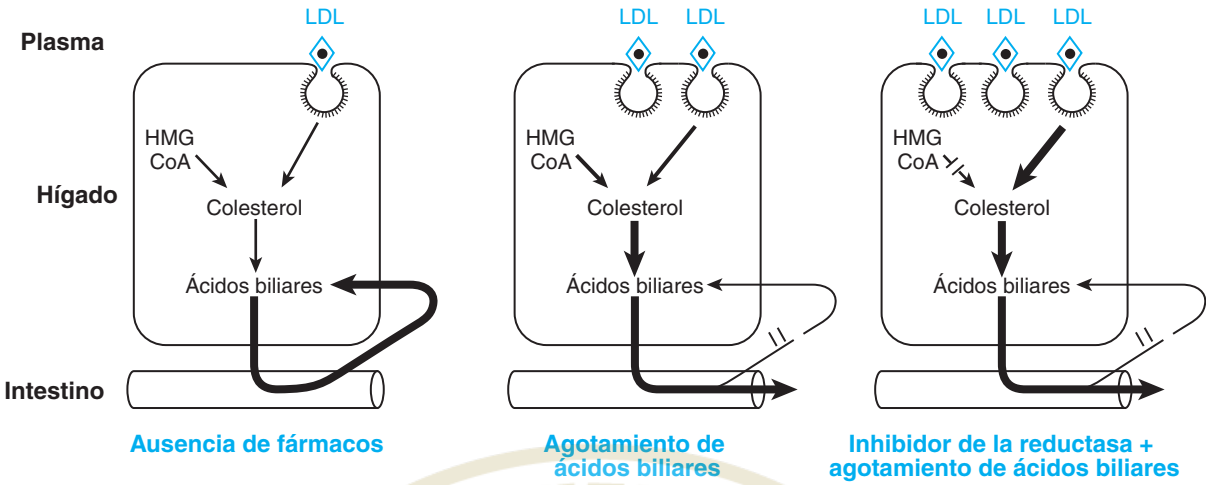


Figura 13-5 ■ Fundamento del uso combinado de una resina de fijación de ácidos biliares y de un inhibidor de la 3-hidroxilo-3-metilglutaril coenzima A (HMG CoA, *3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A*) reductasa en el tratamiento de los heterocigotos para la hipercolesterolemia familiar. (Tomada de Brown MS, Goldstein JL: A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. Science 232:4, 1986. Copyright de la Fundación Nobel.)

captación del colesterol mediada por el receptor tiene lugar en el hígado. El incremento en la síntesis de ácidos biliares se consigue mediante la administración oral de resinas no absorbibles como colestiramina, que se une a los ácidos biliares en el intestino e incrementa su excreción fecal. Este ejemplo ilustra claramente un principio importante: las enfermedades autosómicas dominantes pueden ser tratadas en ocasiones mediante el incremento de la expresión del alelo normal.

Inhibición

El método de la inhibición farmacológica de las enzimas se utiliza en ocasiones para modificar las alteraciones metabólicas que acompañan a los errores congénitos. La hipercolesterolemia familiar también ilustra este principio. Cuando se reducen las concentraciones de colesterol mediante su desviación hacia otros compuestos o mediante su eliminación por métodos físicos, el hígado intenta compensar la disminución en el aporte de colesterol incrementando la síntesis del mismo. En consecuencia, el tratamiento de los heterocigotos para la hipercolesterolemia familiar es más efectivo cuando se inhibe simultáneamente la síntesis hepática de colesterol mediante la administración de una estatina, una clase de fármacos que inhiben fuertemente la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa (la enzima limitante de reacción en la síntesis de colesterol). Característicamente, la administración de dosis elevadas de una estatina permite reducir en un 40-60% las concentraciones plasmáticas de LDL-colesterol en los heterocigotos para la hipercolesterolemia familiar; cuando se utiliza una estatina junto con colestiramina (v. figura 13-5), el efecto es sinérgico y se pueden conseguir reducciones aún mayores en las concentraciones de colesterol.

Depleción

Las enfermedades genéticas caracterizadas por la acumulación de un compuesto peligroso se tratan en ocasiones mediante la eliminación directa del compuesto existente en el organismo. Este principio queda ejemplificado por el uso de la flebotomía para la eliminación de la acumulación de hierro que tiene lugar en la **hemocromatosis** (Caso 17).

TRATAMIENTO MOLECULAR DE LA ENFERMEDAD

A lo largo del último decenio, el avance de los conocimientos de la fisiopatología molecular de las enfermedades monogénicas se ha acompañado de un incremento alentador en el número de tratamientos moleculares que han influido de manera importante en los pacientes que sufren muchas de estas enfermedades. En la figura 13-6 se recoge una panorámica general del tratamiento molecular de las enfermedades monogénicas. Todos estos tratamientos, muchos de los cuales eran inimaginables hace 10 años, se exponen en el capítulo presente. Los tratamientos moleculares son una perspectiva del importante paradigma constituido por la **medicina molecular**. El término de medicina molecular es general y se utiliza para describir el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de una enfermedad en función del conocimiento de los mecanismos moleculares subyacentes a su etiología y su patogenia.

Tratamiento a nivel de la proteína

En muchos casos, si el organismo elabora una proteína mutante, es posible incrementar su función. Por ejemplo, la actividad de algunos polipéptidos mutantes se puede potenciar mejorando su capacidad de «plegamiento», es decir, de adopción de unas estructuras secundaria y terciaria normales. En otros casos, es posible incrementar la estabilidad de una proteína mutante que muestra una cierta función residual. Alternativamente, es posible potenciar la capacidad residual de cada molécula proteica anómala. En lo que se refiere a las **enzimopatías**, el incremento de la función que se consigue con esta estrategia suele ser muy pequeño, del orden de unos cuantos puntos porcentuales, pero a menudo es todo lo necesario para restablecer la homeostasis bioquímica. Por supuesto, las mutaciones que impiden de manera completa la síntesis de una proteína funcional no son susceptibles de este enfoque terapéutico.

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

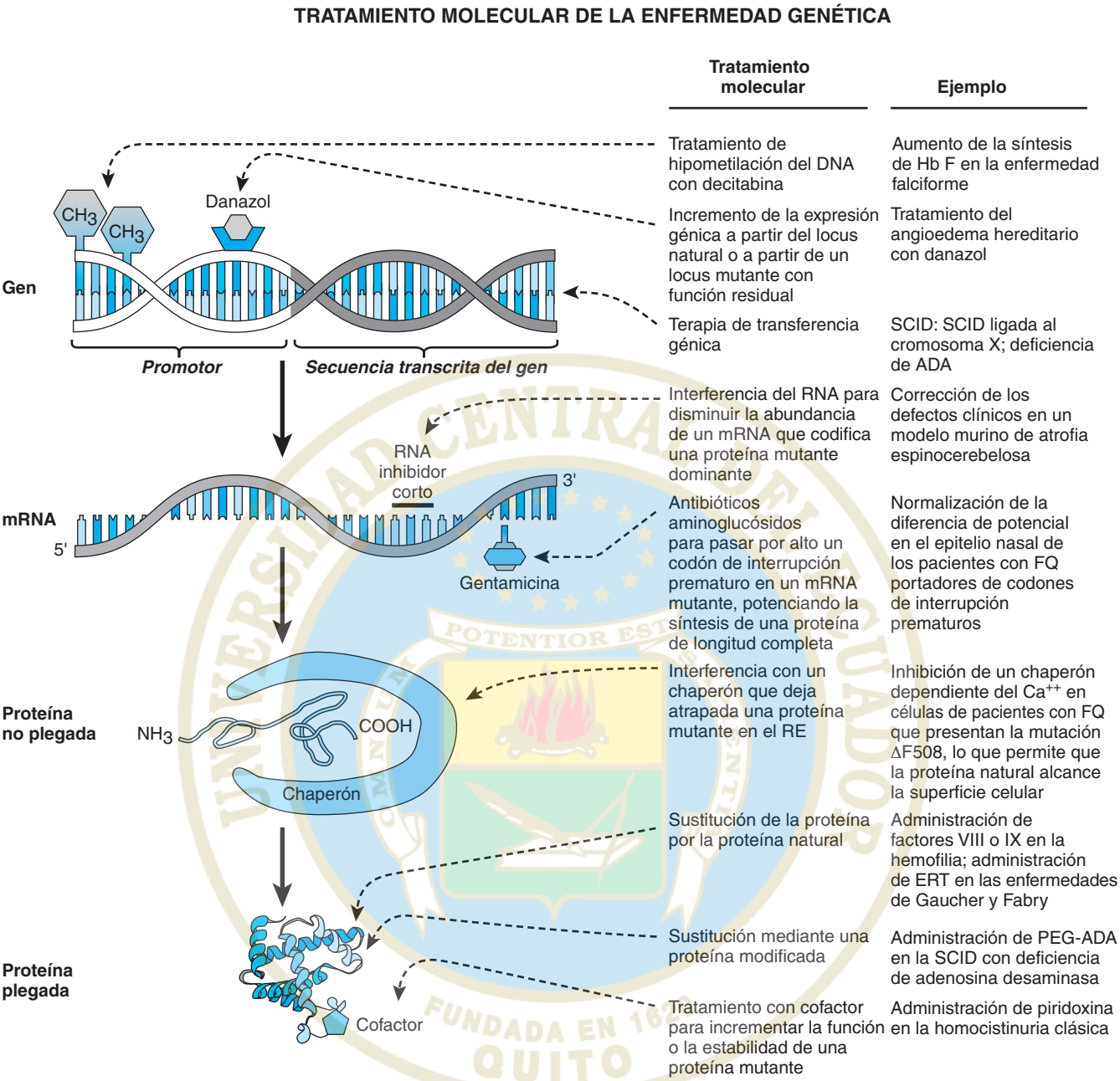


Figura 13-6 ■ Tratamiento molecular de la enfermedad hereditaria. Cada tratamiento molecular se expone en el texto. ADA, adenosina desaminasa; FQ, fibrosis quística; RE, retículo endoplásmico; ERT, tratamiento de sustitución enzimática; PEG, polietileno glicol; SCID, inmunodeficiencia combinada grave.

Potenciación de la función de la proteína mutante mediante terapia con fármacos de bajo peso molecular o de molécula pequeña

Los **fármacos de bajo peso molecular** o de **molécula pequeña** (del inglés *small molecule*) son una clase de compuestos cuyo peso molecular oscila entre varios cientos y varios miles. Generalmente son sintetizados por especialistas en química orgánica o bien aislados de la naturaleza. Las vitaminas, las hormonas no peptídicas y muchos medicamentos se clasifican en el grupo de **fármacos** de moléculas pequeñas. La enorme cantidad de información farmacológica que se ha compilado a lo largo del último siglo en relación con la absorción, el metabolismo, la excreción y los efectos fisiológicos de los medicamentos ha tenido lugar principalmente a través de estudios sobre el comportamiento y la actividad biológica de los fármacos de molécula pequeña.

Errores congénitos el metabolismo con respuesta a las vitaminas. Las alteraciones bioquímicas de un cierto número de enfermedades metabólicas pueden responder, en ocasiones de manera espectacular, a la administración de grandes cantidades del cofactor vitamínico de la enzima afectada por la mutación (tabla 13-4). De hecho, los errores congénitos del metabolis-

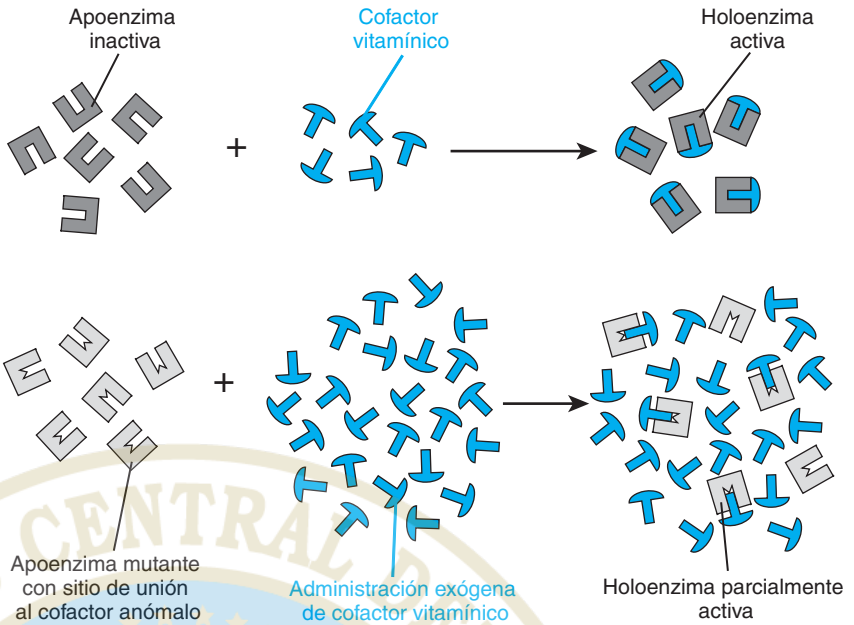


Figura 13-7 ■ Mecanismo de la respuesta de una apoenzima mutante frente a la administración de dosis elevadas de su cofactor. A menudo, los defectos enzimáticos que responden a la administración de vitaminas se deben a mutaciones que reducen la afinidad normal *(parte superior)* de la proteína enzimática (apoenzima) respecto al cofactor necesario para activarla. En presencia de las elevadas concentraciones del cofactor que se deben a la administración de una cantidad hasta 500 veces superior a los requerimientos diarios normales, la enzima mutante adquiere una pequeña actividad que es suficiente para el restablecimiento de la normalidad bioquímica. (Modificada de Valle D: Genetic disease: an overview of current therapy. Hosp Pract 22:167-182, 1987.)

mo con respuesta a las vitaminas están entre las enfermedades genéticas con tratamiento más efectivo. Las vitaminas utilizadas carecen característicamente de efectos adversos y por lo general se pueden administrar con seguridad en cantidades 100 a 500 veces superiores a las necesarias para la nutrición normal. Por ejemplo, en la **homocistinuria** debida a deficiencia de cistationina sintetasa (fig. 13-7), aproximadamente el 50% de los pacientes responde a la administración de dosis elevadas de piridoxina (vitamina B_6, el precursor del piridoxal fosfato); en la mayoría de estos pacientes la homocisteína desaparece del plasma. El incremento en la actividad enzimática hepática es de grado ligero; por ejemplo, en un paciente puede pasar del 1,5 a tan sólo el 4,5% de la actividad control. El aumento de las concentraciones de piridoxal fosfato puede compensar una

Tabla 13-4

Tratamiento de la enfermedad genética a nivel de la proteína mutante

Estrategia	Ejemplo	Características
Potenciación de la función de la proteína mutante		
Administración del cofactor para incrementar la actividad enzimática	Homocistinuria con respuesta a piridoxina	El tratamiento de elección en el 50% de los pacientes con respuesta
Tratamiento con moléculas pequeñas para conseguir el plegamiento normal de los polipéptido mutantes	Curcumina en la mutación ΔF508 de la fibrosis quística	En fase de investigación: buenos resultados en un modelo murino
Antibióticos aminoglucósidos para pasar por alto a nivel traslacional los codones de interrupción mutantes	Gentamicina en los pacientes con fibrosis quística y mutaciones en el codón de interrupción de *CFTR*	En fase de investigación: buenos resultados para la corrección del defecto del transporte iónico epitelial nasal en los pacientes con fibrosis quística portadores de mutaciones en el codón de interrupción
Potenciación de la proteína		
Sustitución de una proteína extracelular	Factor VIII en la hemofilia A, α_1-antitripsina en la deficiencia de α1AT	Bien establecido, eficaz Establecido: infusión intravenosa para incrementar las concentraciones séricas y pulmonares; útil bioquímica y clínicamente en muchos pacientes; el tratamiento con aerosol puede sustituir a la infusión intravenosa
Sustitución extracelular de una proteína intracelular	Adenosina desaminasa modificada con polietileno glicol (PEG-ADA) en la deficiencia de ADA	Bien establecido, seguro y eficaz, aunque caro
Sustitución de una proteína intracelular: direccionamiento celular	Glucocerebrosidasa modificada en la enfermedad de Gaucher	Establecido; eficaz bioquímica y clínicamente; caro

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

disminución de la afinidad de la enzima mutante por su cofactor (v. fig. 13-7) o bien puede estabilizar la enzima mutante. En cualquier caso, la administración de piridoxina mejora sustancialmente la evolución clínica de la enfermedad en los pacientes que presentan respuesta al tratamiento. Generalmente, los pacientes sin respuesta es porque carecen de actividad residual de la cistationina sintetasa que pueda ser potenciada.

Moléculas pequeñas para incrementar el plegamiento de los polipéptidos mutantes. Hay muchas mutaciones que alteran la capacidad del polipéptido mutante para plegarse de forma normal. Si el defecto en el plegamiento se puede corregir, a menudo la proteína mutante puede recuperar su actividad normal. Durante el último decenio se ha comprobado que la administración de moléculas pequeñas puede ser útil para superar los defectos de plegamiento de las proteínas. Por ejemplo, los mutantes que afectan al plegamiento de las proteínas de membrana tienen como consecuencia que las proteínas anómalas no puedan salir de forma normal del retículo endoplásmico y queden «atascadas» en este orgánulo, lo que causa su degradación. Quizá, el ejemplo mejor conocido de este problema sea la mutación ΔF508 de la proteína de la **fibrosis quística** (Caso 10) (v. cap. 12). El polipéptido mutante ΔF508 es reconocido por una proteína chaperona dependiente del calcio en el retículo endoplásmico, de manera que queda retenido en este orgánulo y es degradado en el mismo (v. fig. 13-6). En ratones portadores de la mutación ΔF508 se ha conseguido una corrección extraordinaria de este defecto mediante la administración de curcumina, una mezcla no tóxica de compuestos derivados del turmérico, una especie existente en el curry. La curcumina inhibe una bomba del calcio existente en el retículo endoplásmico, alterando así la unión de la proteína ΔF508 mutante a la chaperona dependiente del calcio. Los ratones tratados muestran una normalización del transporte de cloruro en el intestino y en el epitelio nasal, lo que incrementa espectacularmente sus tasas de supervivencia. Se están diseñando ensayos clínicos para la evaluación de este tratamiento aparentemente inocuo; sin embargo, con independencia de sus resultados, este ejemplo subraya las posibilidades de las moléculas pequeñas como tratamiento de las enfermedades monogénicas a nivel de la proteína mutante.

El tratamiento con fármacos de bajo peso molecular o de molécula pequeña permite pasar por alto los codones de interrupción mutantes. Las mutaciones sin sentido representan una clase común (aproximadamente, el 11%) de defectos en el genoma humano. Por ejemplo, alrededor del 60% de los pacientes de origen judío asquenazí con fibrosis quística es portador de al menos un alelo *CFTR* con un codón de interrupción prematuro (p. ej., Arg553Stop). Los antibióticos aminoglucósidos, tal como gentamicina que se prescribe con mucha frecuencia, hacen que el aparato translacional «pase por alto» un codón de interrupción prematuro y, en vez de ello, incorporan un aminoácido que presenta un codón comparable al codón de interrupción. De esta manera, por ejemplo, Arg553Stop es convertido en 553Tyr, una sustitución que genera un péptido CFTR con propiedades casi normales. La administración de gentamicina puede normalizar la diferencia de potencial en el epitelio nasal de los pacientes con fibrosis quística portadores de codones de interrupción prematuros, incrementando la cantidad de la proteína CFTR que alcanza las células del epitelio nasal. Todavía no se ha determinado si estos efectos pueden inducir una mejoría clínica sostenida sin causar al mismo tiempo consecuencias negativas importantes. No obstante, dado que las mutaciones sin sentido son tan frecuentes, los pacientes portadores de estos alelos podrían evolucionar mejor si este principio se aplicara de manera más general. En consecuencia, los laboratorios y las compañías farmacéuticas de todo el mundo están estudiando un gran número de moléculas pequeñas para identificar compuestos novedosos no tóxicos que permitan pasar por alto los codones de interrupción.

Potenciación de la proteína

Los tipos principales de métodos de potenciación de la proteína utilizados hasta el momento se resumen en la tabla 13-4. La potenciación de la proteína forma parte del repertorio terapéutico sistemático de tan sólo unas pocas enfermedades, todas las cuales afectan a proteínas cuyo lugar principal de acción es el plasma o el líquido extracelular. La prevención o la evitación de los episodios hemorrágicos en los pacientes con **hemofilia** (Caso 18) mediante la infusión de fracciones del plasma enriquecidas con factor VIII es el ejemplo principal. Los años de experiencia con esta enfermedad también ilustran los problemas que pueden aparecer a medida que se intenta la sustitución de otros polipéptidos, especialmente los intracelulares. Estos problemas son las dificultades y el coste económico de la obtención de cantidades suficientes de la proteína para tratar a todos los pacientes con la frecuencia óptima; la necesidad de administración de la proteína con una frecuencia congruente con su semivida (únicamente 8-10 h en el caso del factor VIII); la formación de anticuerpos neutralizantes en algunos pacientes (el 5% de los pacientes con hemofilia clásica) y la contaminación de la proteína con agentes extraños, especialmente virus (virus de las hepatitis, virus de la inmunodeficiencia humana).

Potenciación de una proteína extracelular: la deficiencia de α_1-antitripsina. Sólo en Norteamérica hay aproximadamente 40.000 pacientes con deficiencia de α_1-AT, por lo que esta deficiencia representa una causa importante de fallecimiento prematuro en la población adulta. Además de evitar el consumo de cigarrillos (expuesto previamente), el objetivo del tratamiento es la rectificación del desequilibrio entre la elastasa y la α_1-AT mediante el aporte de α_1-AT al epitelio pulmonar y al líquido intersticial alveolar. La α_1-AT humana se puede administrar mediante infusión intravenosa en dosis suficientemente elevadas como para mantener las concentraciones de α_1-AT del líquido intersticial en niveles inhibidores adecuados para una semana o incluso más tiempo. El efecto clínicamente significativo sólo se observa en los pacientes con una alteración moderada de la función pulmonar (entre el 30 y el 65% de la normal) antes del comienzo del tratamiento; en los pacientes con una afectación más grave se consigue únicamente un retraso no significativo del deterioro de la función pulmonar. Una estrategia alternativa que todavía está siendo evaluada es la aplicación directa de la α_1-AT en los pulmones mediante inhalación en aerosol. Esta vía de administración es más atractiva debido a que sólo requiere el 10% de la dosis intravenosa de α_1-AT. A pesar de los resultados preliminares prometedores, estos tratamientos todavía no han sido evaluados en ensayos clínicos efectuados con asignación aleatoria, control placebo y enmascaramiento para demostrar su efectividad en el alivio o la prevención de la enfermedad pulmonar.

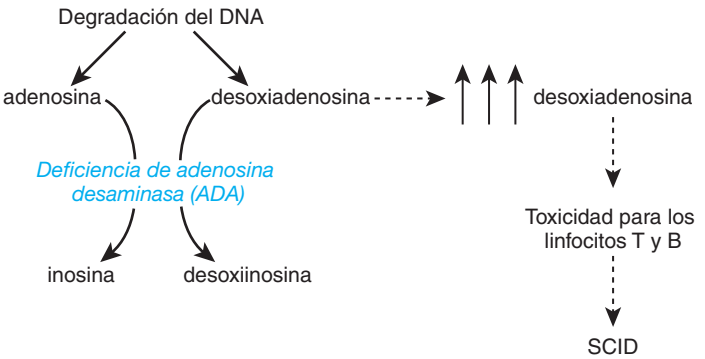


Figura 13-8 ■ La adenosina desaminasa (ADA) convierte la adenosina en inosina y la desoxiadenosina en desoxiinosina. En la deficiencia de ADA, la acumulación de desoxiadenosina en los linfocitos tiene un carácter tóxico para estas células, causando su destrucción a través de la alteración de la replicación del DNA y de la división celular, y dando lugar así a una inmunodeficiencia combinada grave (SCID).

Tratamiento de sustitución enzimático: potenciación extracelular de una enzima intracelular

Deficiencia de adenosina desaminasa. La adenosina desaminasa (ADA, *adenosine deaminase*) es una enzima clave en el metabolismo de las purinas que cataliza la desaminación de la adenosina en inosina y de la deoxiadenosina en deoxiinosina (fig. 13-8). La patología de la deficiencia de ADA, una enfermedad autosómica recesiva, se debe por completo a la acumulación de purinas tóxicas, especialmente deoxiadenosina, en los linfocitos. Se produce un deterioro intenso de la inmunidad mediada por células (linfocitos T) y humoral (linfocitos B), lo que hace que la deficiencia de ADA sea una causa de **inmunodeficiencia combinada grave**. Los pacientes no tratados fallecen debido a infección durante los 2 primeros años de vida. Tal como se expone más adelante, se ha diseñado una terapia génica frente a la deficiencia de ADA que ha dado buenos resultados. Sin embargo, el tratamiento de elección en la actualidad es el trasplante de médula ósea a partir de un donante plenamente compatible HLA. En ausencia de un donante adecuado de médula ósea, se ha demostrado que la administración de la enzima ADA de origen bovino también es efectiva.

Adenosina desaminasa modificada. La infusión de la ADA bovina modificada mediante su enlace covalente a un polímero inerte, polietileno glicol (PEG, *polyethylene glycol*), ha dado lugar a resultados mejores que el uso de la enzima ADA no modificada y ello debido a varias razones. En primer lugar, la PEG-ADA induce una respuesta de anticuerpos neutralizantes (de grado suficiente como para que puedan ser extraídos del plasma) tan sólo en una pequeña minoría de pacientes. En segundo lugar, la enzima modificada permanece en el líquido extracelular, en donde puede degradar las purinas tóxicas. En tercer lugar, la semivida plasmática de la PEG-ADA es de 3-6 días, es decir, mucho mayor que la semivida de la ADA no modificada determinada en estudios sobre animales de experimentación. El tratamiento de sustitución con PEG-ADA normaliza casi por completo las alteraciones metabólicas del metabolismo de la purina. A pesar de que la PEG-ADA no corrige de manera completa la función inmunitaria (la mayor parte de los pacientes sigue presentando linfopenia T), se restablece la inmunoprotección y se consigue una mejoría clínica espectacular. Todavía no se ha establecido la eficacia de este tratamiento aplicado a lo largo de toda la vida, pero este método constituye una estrategia terapéutica importante.

Los principios generales ejemplificados por el uso de la PEG-ADA son los siguientes: *a)* las proteínas pueden ser modificadas químicamente para la mejora de su efectividad como compuestos farmacológicos, y *b)* una enzima que se localiza normalmente en el interior de la célula puede ser efectiva a nivel extracelular si su sustrato se mantiene en equilibrio con el líquido extracelular y si su producto puede ser captado por las células que lo requieren. Tal como se ilustra en el apartado siguiente, la estrategia de modificación se puede ampliar a las proteínas que sólo actúan en el medio intracelular, mediante el direccionamiento de la proteína hacia un tipo celular específico.

Tratamiento de sustitución enzimático: potenciación dirigida de una enzima intracelular

El tratamiento de sustitución enzimática (ERT, *enzyme replacement therapy*) es actualmente el abordaje terapéutico establecido en dos enfermedades por acumulación lisosómica, la enfermedad de Gaucher y la enfermedad de Fabry, además de que ha sido evaluado en ensayos clínicos realizados sobre pacientes con otras seis enfermedades por acumulación lisosómica. En el momento presente, el ERT presenta dos limitaciones. En primer lugar, según los resultados obtenidos en estudios sobre animales de experimentación, parece que las cantidades de la enzima administrada mediante infusión que pueden atravesar la barrera hematoencefálica son insuficientes para el tratamiento efectivo de las formas de estas enfermedades que afectan al cerebro, tal como ocurre en la pequeña proporción de pacientes con enfermedad de Gaucher y degeneración neurológica. En segundo lugar, tal como sucede con la PEG-ADA, el ERT es un tratamiento caro. A continuación se van a considerar los buenos resultados obtenidos en la enfermedad de Gaucher, pero los efectos del ERT en la enfermedad de Fabry (un trastorno ligado al cromosoma X que, si no se trata, causa el fallecimiento prematuro de los hombres afectados hacia su cuarto o quinto decenios de la vida) son igualmente impresionantes.

Enfermedad de Gaucher. La viabilidad del direccionamiento de un polipéptido hacia una célula específica y hacia un compartimiento intracelular concreto ha quedado demostrada en la enfermedad de Gaucher, que es el trastorno por acumulación lisosómica de mayor prevalencia y que afecta hasta 1/450 judíos asquenazíes y hasta 1/40.000-100.000 personas pertenecientes a otros grupos de población. Esta enfermedad autosómica recesiva se debe a la deficiencia de la enzima glucocerebrosidasa. Su sustrato, el glucocerebrósido, es un lípido complejo que normalmente presenta degradación en el lisosoma. La enfermedad se debe a la acumulación de glucocerebrósido, especialmente en los lisosomas de los macrófagos del sistema reticuloendotelial, con aparición de una hepato-

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

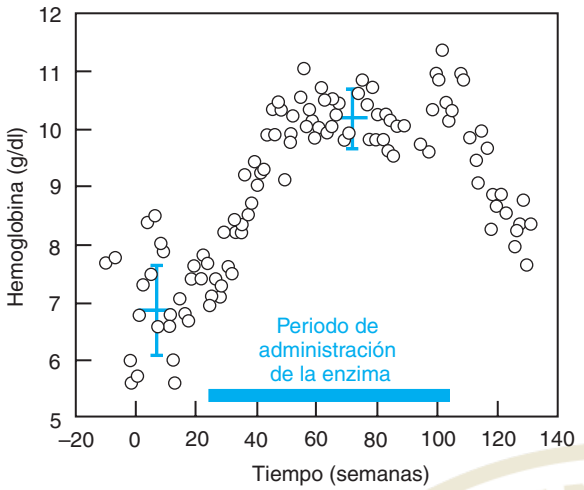


Figura 13-9 ■ Efecto de la administración semanal de infusiones intravenosas de glucocerebrosidasa modificada sobre la concentración de hemoglobina de un niño con enfermedad de Gaucher y sin afectación neurológica. La revisión de la respuesta de más de 1.000 pacientes indica que esta respuesta es representativa. El tratamiento se inició a los 4 años de edad y se mantuvo durante 18 meses. El tratamiento dio lugar a un incremento del recuento plaquetario y a una mejora radiológica de las alteraciones óseas. Los parámetros hematológicos recuperaron los niveles anteriores al tratamiento tras la interrupción de las infusiones. (Modificada de Barton NW, Furbish FS, Murray GJ et al: Therapeutic response to intravenous infusions of glucocerebrosidase in a patient with Gaucher disease. Proc Natl Acad Sci USA 87:1913-1916, 1990.)

megalia y una esplenomegalia de gran tamaño. Además, la médula ósea es sustituida lentamente por macrófagos cargados de lípidos («células de Gaucher») que, en última instancia, reducen la producción de eritrocitos y plaquetas dando lugar a anemia y trombocitopenia. Las lesiones óseas causan dolor episódico, osteonecrosis y una morbilidad importante. El ERT con glucocerebrosidasa en la enfermedad de Gaucher ilustra las dificultades que conlleva el direccionamiento de una proteína tanto respecto a un tipo concreto de célula como a una localización intracelular específica, en este caso el macrófago y el lisosoma, respectivamente. La enfermedad de Gaucher es un modelo excelente de direccionamiento de proteínas debido a varias razones. En primer lugar, dado que en la mayor parte de los pacientes no está afectado el sistema nervioso central, sólo es necesaria la aplicación de la enzima en el sistema reticuloendotelial periférico. En segundo lugar, el único tratamiento alternativo en el momento presente es el trasplante de médula ósea, un procedimiento de riesgo relativamente elevado. En tercer lugar, hay posibilidades de obtención de grandes cantidades de la enzima humana a partir de placenta humana o de células en cultivo portadoras del gen. Finalmente, la biología del macrófago se conoce lo suficiente como para que se haya propuesto una estrategia de direccionamiento de la enzima hacia el mismo.

En la actualidad, hay en todo el mundo más de 2.500 pacientes con enfermedad de Gaucher que están siendo tratados con glucocerebrosidasa mediante ERT, con efectos terapéuticos clínicos espectaculares. En la figura 13-9 se muestra el incremento en la concentración de hemoglobina de un paciente, una respuesta representativa de la observada en más de 1.000 individuos afectados. En conjunto, este tratamiento también reduce la hepatomegalia y la esplenomegalia, incrementa el recuento plaquetario, acelera el crecimiento y mejora las alteraciones esqueléticas características. Estos buenos resultados dependen de una modificación de los carbohidratos que normalmente constituyen esta glucoproteína: los azúcares terminales son eliminados para la exposición de los residuos α-manosil. Los azúcares manosa expuestos direccionan la enzima hacia el macrófago a través de un receptor manosa localizado en la membrana plasmática. Una vez unida al receptor, la enzima es internalizada e introducida en el lisosoma. Esta estrategia demuestra la viabilidad del direccionamiento de una enzima intracelular hasta su localización fisiológicamente relevante con objeto de que induzca efectos clínicos significativos.

Modulación de la expresión génica

Hace un decenio, la idea de que se podría tratar una enfermedad genética mediante el uso de medicamentos que modulan la expresión génica habría parecido descabellada. Sin embargo, los avances en el conocimiento de los fundamentos normales y patológicos de la expresión génica han hecho viable esta estrategia. Así, es probable que este método se generalice aún más a medida que se incrementen nuestros conocimientos de la expresión génica y de la forma de manipulación de la misma.

Potenciación de la expresión génica a partir del locus natural o mutante

Los efectos terapéuticos se pueden obtener mediante el incremento en la cantidad de RNA mensajero transcrito a partir del locus natural asociado a una enfermedad dominante, o a partir de un locus mutante en los casos en los que la proteína mutante retiene parte de su función (tabla 13-5). Hay un tratamiento efectivo de este tipo que se utiliza frente a una enfermedad infrecuente pero potencialmente mortal, el **angioedema hereditario**, un trastorno autosómico dominante debido a mutaciones en el gen que codifica el inhibidor de la esterasa del complemento 1 (C1). Los individuos afectados sufren episodios impredecibles de edema submucoso y subcutáneo de gravedad muy variable. Los episodios que afectan al tracto respiratorio superior pueden ser mortales. Dada la naturaleza rápida e impredecible de los episodios de angioedema, a menudo se administra una profilaxis a largo plazo con andrógenos atenuados, especialmente danazol. El danazol incrementa significativamente la cantidad del mRNA del inhibidor C1, presumiblemente a a partir de los locis normal y mutante. En la mayor parte de los pacientes se consigue una reducción espectacular en la frecuencia de episodios graves, a pesar de que la administración de andrógenos a largo plazo también conlleva sus propios efectos adversos.

Potenciación de la expresión génica a partir de un locus *no afectado por la enfermedad*

Una estrategia terapéutica relacionada es la potenciación de la expresión de un gen normal que compensa el efecto de la mutación en otro locus. Esta estrategia parece extremadamente prometedora para el tratamiento de la enfermedad falciforme (Caso 37) y de la β-talasemia (Caso 39); en estos

Tabla 13-5

Tratamiento mediante modificación del genoma o de su expresión

Tipo de modificación	Ejemplo	Características
Modulación farmacológica de la expresión génica	Tratamiento con decitabina para estimular la síntesis de γ-globina (y, por tanto, la producción de Hb F) en la enfermedad falciforme	En fase de investigación
Interferencia del RNA (RNAi) para reducir la cantidad de una proteína tóxica o dominante negativa	Terapia génica de RNAi para suprimir la neurodegeneración inducida por poliglutamina en un modelo murino de ataxia espinocerebelosa	Experimental
Modificación parcial del genotipo somático		
Mediante trasplante	Trasplante de médula ósea en la β-talasemia	Curativo cuando hay un donante HLA idéntico; buenos resultados en términos generales
	Trasplante de médula ósea en las enfermedades por almacenamiento lisosómico, por ejemplo, el síndrome de Hurler	Resultados excelentes en algunas enfermedades, incluso si está afectado el cerebro, tal como en el síndrome de Hurler
	Trasplante de células progenitoras de la sangre del cordón umbilical en la enfermedad de Krabbe y el síndrome de Hurler presintomáticos	Resultados excelentes en ambas enfermedades
	Trasplante hepático en la deficiencia de α_1-antitripsina	Supervivencia de hasta el 80% los 5 años en las hepatopatía genéticas
Mediante transferencia génica a los tejidos somáticos	Inmunodeficiencia combinada grave ligada al cromosoma X	Curación aparente en nueve pacientes en un ensayo clínico; sin embargo, tres desarrollaron un trastorno de tipo leucemia; curación aparente en cuatro pacientes en un segundo ensayo clínico, sin evidencia de enfermedad neoplásica
	Inmunodeficiencia combinada grave por por deficiencia en adenosina desaminasa	Curación aparente de dos pacientes sin observación de complicaciones

trastornos se están utilizando medicamentos que inducen la **hipometilación del DNA** con objeto de incrementar la cantidad de hemoglobina fetal (Hb F) que constituye normalmente menos del 1% de la hemoglobina del adulto. La enfermedad falciforme causa problemas debido a la anemia y a la deformación falciforme de los eritrocitos (v. cap. 11 y Caso 37). El incremento en el nivel de la Hb F ($\alpha_2\gamma_2$) ayuda a estos pacientes debido a que esta forma de hemoglobina es un transportador de oxígeno perfectamente adecuado durante la vida posnatal y debido también a que la Hb F inhibe la polimerización de la desoxihemoglobina S.

La disminución en la expresión del gen de la γ-globina que tiene lugar normalmente durante la vida posnatal se debe, al menos parcialmente, a la metilación de los residuos CpG (v. cap. 5) en la región del promotor 5' del gen. La metilación del promotor se puede inhibir mediante la incorporación al DNA de análogos citidina (como decitabina [5-aza-2'-deoxicitidina]), en vez de la incorporación de citidina. La inhibición de la metilación se asocia a un incremento sustancial en la expresión del gen de la γ-globina y, por tanto, en la proporción de Hb F en la sangre. Los pacientes con enfermedad falciforme tratados con decitabina muestran uniformemente un incremento de la Hb F (fig. 13-10) hasta niveles que posiblemente influyen de manera significativa en la morbilidad y la mortalidad. Se están realizando ensayos clínicos de gran envergadura para evaluar la eficacia y la seguridad a largo plazo de decitabina, no solamente en los pacientes con enfermedad falciforme sino también en los que sufren β-talasemia, dado que el incremento de las concentraciones de Hb F también es útil en esta hemoglobinopatía.

Reducción de la expresión de un producto genético mutante dominante: interferencia del RNA

Las alteraciones patológicas de algunas enfermedades hereditarias dominantes se deben a la producción de un producto genético que es tóxico para la célula, tal como ocurre con las proteínas de las enfermedades que cursan con una expansión repetitiva inestable (como la enfermedad de Huntington, (Caso 22)), o bien a la disminución en la contribución del alelo natural de la proteína normal como ocurre con el efecto negativo dominante de algunas cadenas de colágeno anómalas en algunas formas de la osteogénesis imperfecta (v. cap. 12). En cualquiera de estas situaciones, el objetivo del tratamiento es la disminución en la cantidad de la proteína mutante elaborada, sin desestructuración de la producción de la proteína por parte del alelo normal. Un ejemplo de la manera de conseguir este objetivo lo constituye la tecnología denominada **interferencia del RNA (RNAi,** *RNA interference*). La RNAi se puede utilizar para degradar un RNA específico, tal como el que codifica la proteína huntingtina mutante en la enfermedad de Huntington. Brevemente, los RNA cortos que corresponden a secuencias específicas del RNA diana (v. fig. 13-6) se introducen en las células mediante, por ejemplo, técnicas de trans-

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

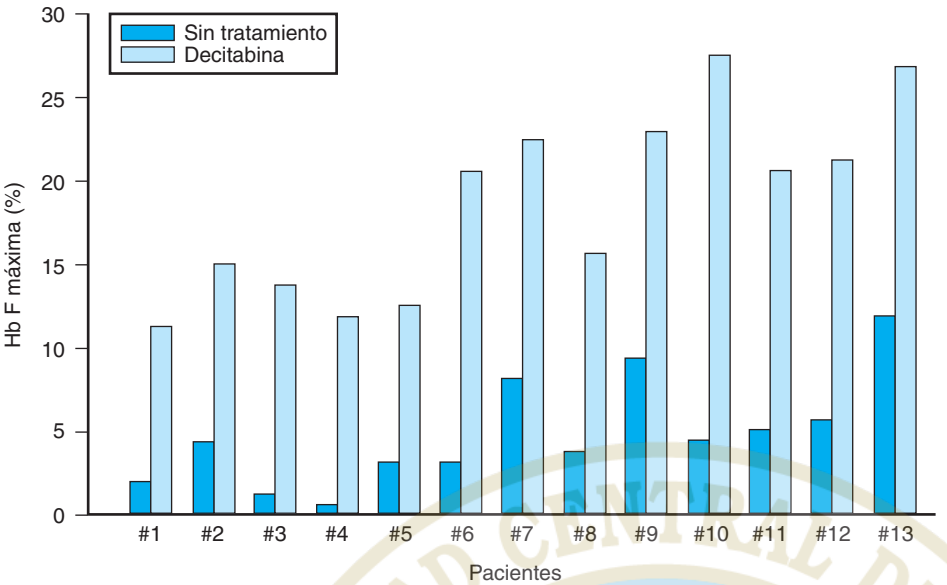


Figura 13-10 ■ Efecto del análogo de la citocina decitabina, un compuesto que induce la hipometilación del DNA, sobre el porcentaje de hemoglobina F (Hb F) en 13 pacientes con enfermedad falciforme, en comparación con su nivel de Hb F sin tratamiento. Se puede observar la gran variación existente entre los pacientes respecto a los niveles de Hb F cuando no se administra tratamiento. Todos los pacientes presentaron un incremento significativo de la Hb F durante el tratamiento con decitabina. (Modificada de Saunthararajah Y, Lavelle D, DeSimone J: DNA hypomethylating reagents and sickle cell disease. Br J Haematol 126:629-636, 2004.)

ferencia génica vírica (se exponen más adelante). Las cadenas del RNA de interferencia se unen al RNA diana e inician su degradación. A pesar de que la evolución del tratamiento mediante RNAi está todavía en sus fases preliminares, se han obtenido resultados impresionantes en la corrección de las alteraciones patológicas de algunas enfermedades monogénicas en modelos de experimentación animal. Estos resultados preliminares demuestran claramente el potencial de esta tecnología para el tratamiento de la enfermedad humana.

Modificación del genoma somático mediante trasplante

Las células trasplantadas retienen el genotipo del donante y, en consecuencia, el trasplante puede ser considerado una forma de terapia de transferencia génica debido a que da lugar a una modificación del genoma somático. Hay dos indicaciones generales para el uso del trasplante en el tratamiento de las enfermedades genéticas. En primer lugar, es posible el trasplante de células u órganos para introducir copias naturales de un gen en un paciente que presenta mutaciones en dicho gen. Esta indicación tiene la consecuencia en cierto modo irónica de que en ocasiones es necesaria la eliminación de un órgano básicamente normal debido a que su disfunción bioquímica causa alteraciones en otros tejidos. Por ejemplo, éste es el caso de los individuos homocigotos para la hipercolesterolemia familiar, en los que el trasplante hepático es un procedimiento efectivo pero de riesgo alto. No obstante, a medida que se incremente la experiencia con el trasplante parcial y una vez que se consigan buenos resultados con la terapia de transferencia génica, el trasplante de órganos completos para esta indicación será cada vez menos frecuente. La segunda y más frecuente indicación es la sustitución celular para compensar un órgano alterado por una enfermedad genética (p. ej., el hígado cirrótico en la deficiencia de α_1AT). En la tabla 13-5 se recogen algunos ejemplos de la utilidad del trasplante en el tratamiento de las enfermedades genéticas.

Trasplante de células progenitoras

Las células progenitoras son células con capacidad de autorrenovación definidas por dos propiedades: *a)* su capacidad para proliferar y dar lugar a los tipos celulares diferenciados de un tejido *in vivo*, y *b)* su capacidad de autorrenovación con formación de otras células progenitoras. Las células progenitoras embrionarias (con capacidad para generar un organismo completo) se exponen en el capítulo 14. El uso de células progenitoras embrionarias para el tratamiento de la enfermedad es actualmente una cuestión muy controvertida desde los puntos de vista científico, ético y político. Sin embargo, si se consiguiera la diferenciación de las células progenitoras embrionarias hacia tipos celulares que se pudieran utilizar para sustituir células que han desaparecido o que han quedado dañadas por una enfermedad, es posible que se modificaran los puntos de vista de la sociedad acerca de este tipo de tratamientos.

Trasplante nuclear

El trasplante nuclear (también denominado transferencia nuclear o clonación nuclear) es una tecnología nueva con un gran potencial en medicina regenerativa, pero también ha dado lugar a una acalorada controversia debido a los graves problemas éticos asociados a su uso. El trasplante nuclear se refiere a la transferencia de un núcleo diploide desde una célula somática donante del adulto (como un fibroblasto cutáneo) hasta el citoplasma de un ovocito (es decir, un ovocito cuyo propio núcleo ha sido eliminado) con objeto de generar un embrión clonado.

La **clonación terapéutica** consiste en el uso de células progenitoras embrionarias generadas mediante técnicas de trasplante nuclear para la creación en cultivo de tipos celulares diferenciados correspondientes al organismo. Dado que las células obtenidas mediante esta técnica son genéticamente idénticas al núcleo donante, se podrían utilizar para el trasplante celular en el donante sin temor a que se produjera un rechazo por causas inmunitarias, un concepto recogido bajo los términos de terapia de trasplante nuclear o de clonación terapéutica. En principio, las células obtenidas mediante clonación terapéutica se podrían utilizar para tratar una enorme cantidad de enfermedades humanas, tanto monogénicas como genéticamente complejas. En un estudio sobre animales de experimentación se ha demostrado que este tratamiento puede corregir las enfermedades.

Sin embargo, en el momento presente hay grandes dificultades para la aplicación de esta tecnología. En primer lugar, existen limitaciones biológicas importantes para la aplicación de esta técnica, incluyendo el hecho de que la expresión génica en las células clonadas es a menudo fuertemente aberrante. En segundo lugar, muchas personas rechazan por motivos éticos el uso de embriones humanos para la clonación terapéutica, con independencia de los efectos terapéuticos que se pudieran conseguir.

Por el contrario, la **clonación reproductiva** se refiere al proceso de reimplantación de un embrión obtenido mediante trasplante nuclear en el útero de una madre sustituta, con el objetivo de facilitar su evolución hacia un clon humano del donante a partir del cual se obtuvo el núcleo somático. La clonación reproductiva está prohibida en todos los países debido a las complejas cuestiones éticas relacionadas con la creación de clones humanos.

Células progenitoras procedentes de donantes humanos

En la actualidad, sólo hay dos tipos de células progenitoras que se utilizan en el contexto clínico: las **células progenitoras hematopoyéticas**, que pueden reconstituir el sistema sanguíneo tras el trasplante de médula ósea, y las **células progenitoras corneales**, que se utilizan para la regeneración del epitelio de la córnea. Las posibilidades de uso de otros tipos de células progenitoras en el futuro son enormes debido a que la investigación sobre células progenitoras es una de las áreas más activas y prometedoras de la investigación biomédica. Se ha identificado la presencia de células progenitoras en muchos tejidos adultos diferentes, por ejemplo, la piel y el cerebro, tanto en seres humanos como en animales, y la esperanza es la de que estas células permitan la regeneración de tejidos destruidos o lesionados correspondientes a los tipos celulares de las que proceden. A pesar de que es fácil exagerar el potencial de este tratamiento, realmente está justificado el optimismo acerca del futuro a largo plazo del tratamiento con células progenitoras.

Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en enfermedades distintas de las debidas a acumulación lisosómica. Además de su aplicación intensiva en el tratamiento del cáncer, el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas con uso de células progenitoras de la médula ósea es también el tratamiento de elección en un grupo seleccionado de trastornos de deficiencia inmunitaria monogénica, como cualquiera de los tipos de inmunodeficiencia combinada grave. No obstante, su función en el tratamiento de las enfermedades genéticas en general es más incierta y está siendo evaluada con detalle. Por ejemplo, se han obtenido resultados excelentes con el trasplante de médula ósea en el tratamiento de los pacientes con β-talasemia menores de 16 años. De todas maneras, en cada enfermedad en la que pudiera ser útil el trasplante de médula ósea son necesarias la evaluación de sus resultados a lo largo de muchos años y la consideración de los resultados que se pueden obtener con otros tratamientos.

Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en las enfermedades por acumulación lisosómica

Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas procedentes de la médula ósea. Los trasplantes de células progenitoras de la médula ósea son eficaces para la corrección del almacenamiento lisosómico que tiene lugar en muchos tejidos, incluyendo –en algunas enfermedades– el cerebro; esta corrección se consigue a través de los dos mecanismos representados en la figura 13-11. En primer lugar, las células trasplantadas son una fuente de enzimas lisosómicas que pueden ser transferidas a otras células a través del líquido extracelular, tal como se demostró inicialmente en experimentos de cultivo simultáneo de células procedentes de pacientes con los síndromes de Hurler y Hunter (v. cap. 12). Dado que las células procedentes de la médula ósea constituyen aproximadamente el 10% de la masa celular total del cuerpo, el impacto cuantitativo de las enzimas transferidas con las mismas puede ser significativo. En segundo lugar, el sistema mononuclear fagocitario procede en la mayor parte o la totalidad de los tejidos de las células progenitoras de la médula ósea, de manera que –tras el trasplante de médula ósea– el sistema mononuclear fagocitario tiene en todo el cuerpo su origen en el donante. Un aspecto notable en este sentido lo constituyen las células microgliales perivasculares cerebrales, cuyo origen en la médula ósea podría explicar parcialmente la corrección de las alteraciones del sistema nervioso mediante trasplante de la médula ósea en algunas enfermedades por acumulación lisosómica (p. ej., la enfermedad de Krabbe).

El trasplante de médula ósea corrige o reduce las alteraciones viscerales en muchas enfermedades por acumulación lisosómica, por ejemplo, la enfermedad de Gaucher. También permite la normalización o reducción del tamaño del bazo, el hígado y el corazón en el síndrome de Hurler, así como la mejoría de la obstrucción de la vía respiratoria superior, de la movilidad articular y de la opacificación corneal en estos pacientes. Sin embargo, el aspecto más gratificante es el impacto del trasplante sobre el componente neurológico de la enfermedad. Los pacientes con buenos índices de desarrollo antes del trasplante, y en los que el trasplante se realiza antes de los 24 meses de edad, siguen presentando un desarrollo cognitivo tras el propio trasplante, a diferencia de lo que ocurre con el deterioro inexorable de la función intelectual en los casos no tratados. Un aspecto interesante es el de que en la médula ósea del donante se manifiesta un efecto de dosis génica; los niños que reciben células procedentes de donantes homocigotos normales parecen tener más posibilidades de presentar una inteligencia plenamente normal que los niños que reciben células de donantes heterocigotos.

Un efecto todavía más espectacular de la patología neurológica de las enfermedades por acumulación lisosómica es el que se ha observado tras el trasplante de médula ósea en los pacientes con la forma de inicio tardío de la **leucodistrofia de células globoides** (o **enfermedad de Krabbe**), un trastorno degenerativo de la sustancia blanca. Los pacientes con la forma de inicio tardío de esta enfermedad, que se debe a la deficiencia en la enzima galactocerebrosidasa, comienzan a presentar problemas clínicos a los 0,5-3 años de edad. Si no se aplica ningún tratamiento, el trastorno se caracteriza por una degeneración progresiva de la mielina de los sistemas nervioso central y periférico, con espasticidad, demencia y neuropatía periférica. Los receptores de trasplante no solamente han experimentado una detención en el progreso de la enfermedad sino también una mejora real o una normalización de los problemas de temblor, ataxia, incoordinación motora y otras alteraciones. Es impresionante la constatación de que las alteraciones estructurales de la sustancia blanca del cerebro de los pacientes tratados son a menudo reversibles (fig. 13-12).

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

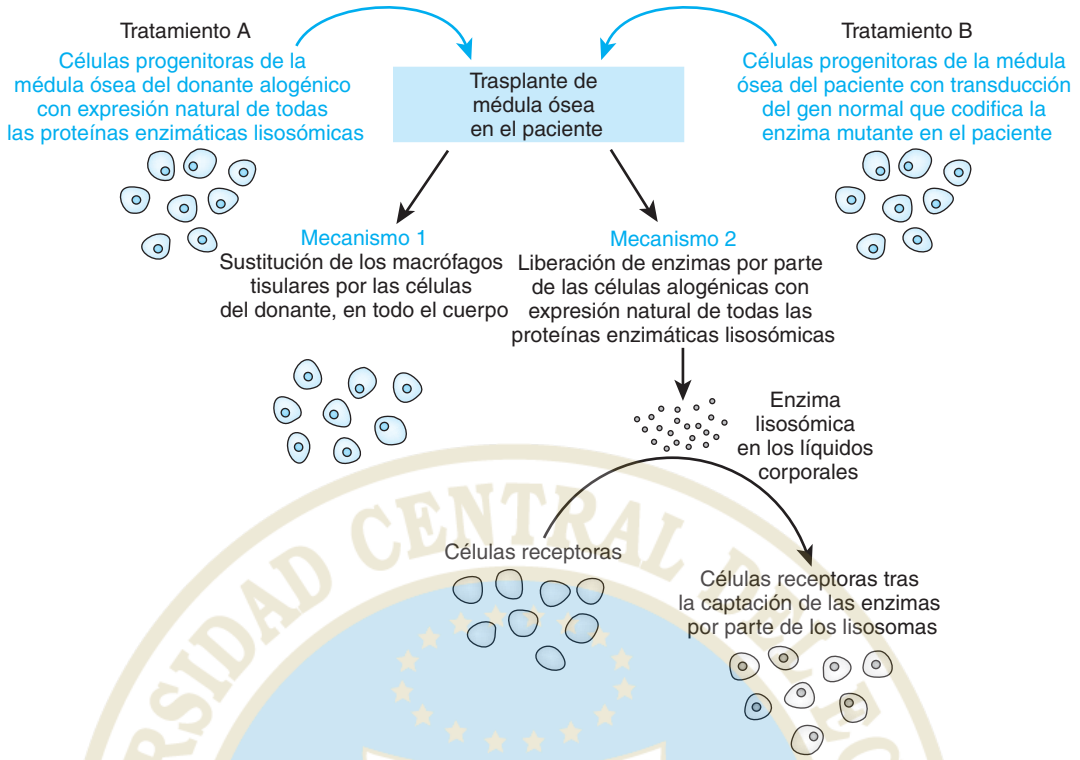


Figura 13-11 ■ Los dos mecanismos principales a través de los cuales el trasplante de médula ósea o la transferencia génica en la médula ósea pueden reducir la acumulación del sustrato en las enfermedades por acumulación lisosómica. En el caso de estos tratamientos (el trasplante de médula ósea procedente de un donante alogénico [**A**] y la corrección genética de las células progenitoras de la médula ósea propias del paciente mediante transferencia génica [**B**]), la progenie de células progenitoras de la médula ósea, que ahora expresa la enzima lisosómica es relevante, muestra expansión hasta la repoblación del sistema monocitos-macrófagos del paciente (Mecanismo 1). Además, las enzimas lisosómicas son liberadas por parte de las células de la médula ósea del donante o por parte de las células de la médula ósea genéticamente modificadas del paciente, y captadas a partir del líquido extracelular por las células con la deficiencia enzimática (Mecanismo 2).

Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas procedentes de sangre del cordón umbilical. El descubrimiento de que la sangre del cordón umbilical es una fuente abundante de células progenitoras hematopoyéticas está empezando a influir de manera sustancial en el tratamiento de las enfermedades genéticas. El uso de la sangre del cordón umbilical tiene tres grandes ventajas respecto a la médula ósea como fuente de células progenitoras hematopoyéticas susceptibles de trasplante. En primer lugar, los receptores muestran una tolerancia mayor hacia la sangre del cordón umbilical histoincompatible que hacia otras células donantes alogénicas. Así, el prendimiento del injerto tiene lugar incluso cuando existen hasta tres antígenos HLA (marcadores de la superficie celular codificados por el complejo principal de histocompatibilidad [v. cap. 9]) que presentan incompatibilidad entre el donante y el receptor. En segundo lugar, la gran disponibilidad de sangre del cordón umbilical, junto a la mayor tolerancia hacia las células donantes histoincompatibles, amplía en gran medida el número de donantes potenciales para cualquier receptor. Esta característica tiene una significación especial en lo que se refiere a los pacientes pertenecientes a grupos étnicos minoritarios, respecto a los cuales el número de donantes potenciales es relativamente pequeño. En tercer lugar, el riesgo de enfermedad «injerto contra huésped» disminuye sustancialmente con el uso de células procedentes de la sangre del cordón umbilical.

En el tratamiento del síndrome de Hurler el trasplante de la sangre del cordón umbilical procedente de donantes genéticamente no relacionados parece ser tan efectivo como el trasplante de la médula ósea procedente de un donante genéticamente compatible (fig. 13-13). En la forma neonatal de la enfermedad de Krabbe, el trasplante de células de la sangre del cordón umbilical desempeña una función especial debido a que en estos pacientes solamente se puede recuperar el desarrollo cognitivo si el trasplante se realiza en las fases muy iniciales de su vida (quizá, antes de los 45 días de edad), una etapa durante la que todavía son asintomáticos. Dado que la ventana de oportunidad terapéutica es tan estrecha en la forma neonatal de la enfermedad de Krabble, la gran disponibilidad y eficacia de las células progenitoras de la sangre del cordón umbilical (a diferencia de las dificultades y el tiempo que requiere encontrar un donante compatible para la realización de un trasplante de médula ósea) representan una ventaja terapéutica importante.

Trasplante hepático

En lo que se refiere a algunas enfermedades hepáticas metabólicas, el trasplante hepático es la única posibilidad terapéutica real. Por ejemplo, la hepatopatía crónica asociada a la fibrosis quística o a la deficiencia de α_1AT solamente se puede tratar

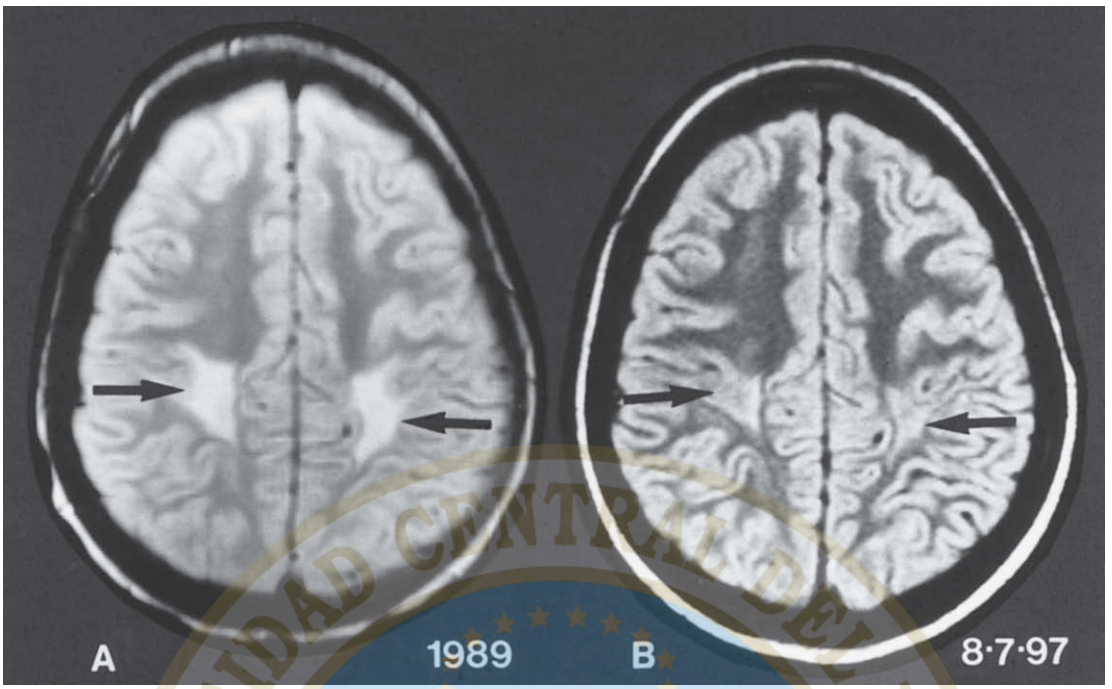


Figura 13-12 ■ Efecto del trasplante de médula ósea sobre las alteraciones de la sustancia blanca en un paciente con la forma de inicio tardío de la leucodistrofia de células globoides. Ocho años después del trasplante, se observa una reducción importante en el incremento de la señal de la sustancia blanca que se apreciaba antes del tratamiento. (Tomada de Krivit W, Shapiro EG, Peters C et al: Hematopoietic stem-cell transplantation in globoid-cell leukodystrophy. N Engl J Med 338:1119-1126, 1998.)

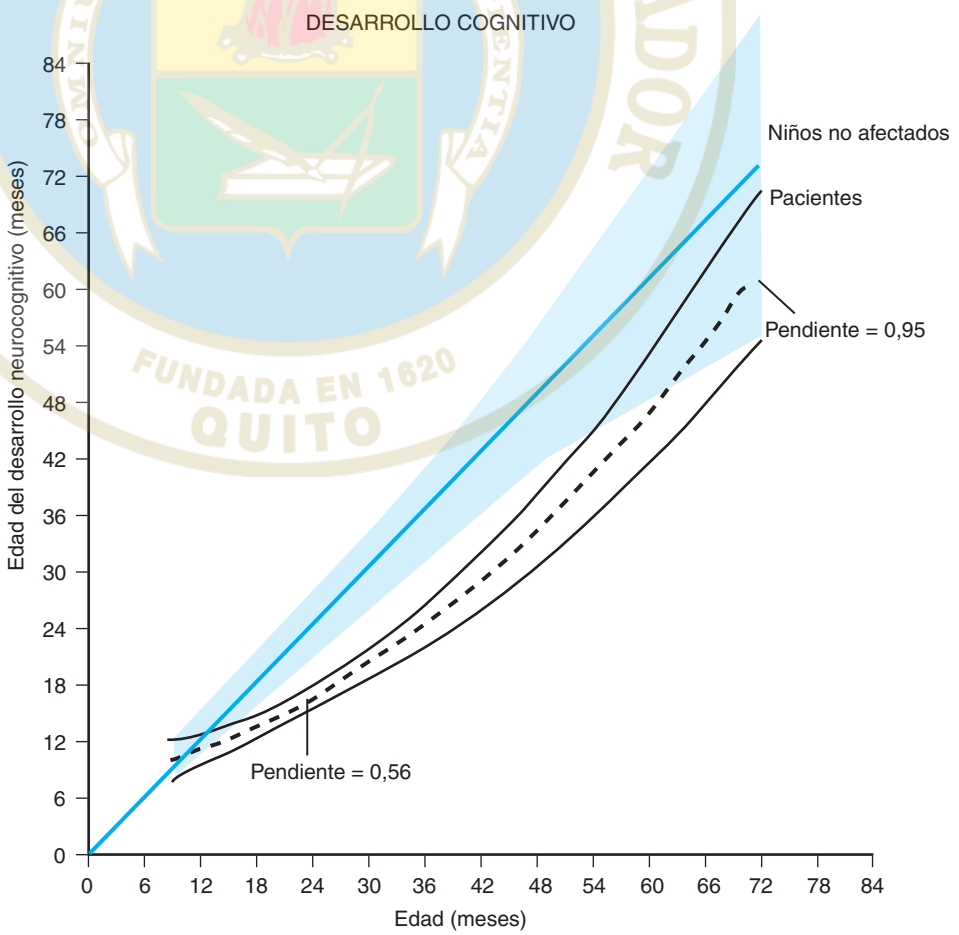


Figura 13-13 ■ Preservación del desarrollo neurocognitivo en los niños con síndrome de Hurler tratados mediante trasplante de sangre del cordón umbilical. La figura muestra la curva de crecimiento cognitivo medio en los pacientes con trasplante, en comparación con los niños no afectados. Las líneas negras finas representan el intervalo de confianza del 95% en los pacientes con trasplante. (Tomada de Staba SL, Escolar ML, Poe M et al: Cord-blood transplantation from 30 unrelated donors in patients with Hurler's syndrome. N Engl J Med 350: 241960-1969, 2004.)

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

mediante trasplante hepático y, en conjunto, estas dos enfermedades representan una gran proporción de todos los trasplantes hepáticos que se realizan en pacientes pediátricos. El trasplante hepático se utiliza en la actualidad en más de dos docenas de enfermedades genéticas. En el momento presente, la tasa de supervivencia a los 5 años de todos los niños que reciben un trasplante hepático oscila entre el 70 y el 85%. Casi todos estos pacientes muestran una mejora importante de su calidad de vida, además de la corrección de la alteración metabólica que obligó al trasplante y, en el caso de los pacientes en los que se ha producido una lesión hepática (como en los que presentan deficiencia de α_1AT), la provisión de tejido hepático sano con restablecimiento del crecimiento y del desarrollo puberal normales.

Los problemas y el futuro del trasplante

Hay dos problemas principales que limitan la utilización generalizada del trasplante en el tratamiento de las enfermedades genéticas. En primer lugar, la mortalidad tras el trasplante es significativa y también hay una morbilidad importante secundaria a las infecciones superpuestas debidas a los requerimientos de inmunosupresión y a la aparición de enfermedad injerto contra huésped. El objetivo último de la investigación sobre el trasplante (el trasplante sin necesidad de inmunosupresión) está cada vez más cerca. Un ejemplo demostrativo de los avances efectuados en esta área es la mayor tolerabilidad del receptor hacia los trasplantes de sangre del cordón umbilical, en comparación con el trasplante de médula ósea. El segundo problema que acompaña al trasplante es el de las limitaciones en las donaciones de órganos, siendo en este sentido la sangre del cordón umbilical una excepción singular. Por ejemplo, en Estados Unidos pueden ser necesarios anualmente entre 4.000 y 5.000 trasplantes hepáticos para todas las indicaciones, incluyendo las enfermedades genéticas. Además, aún no se ha demostrado que los órganos trasplantados puedan funcionar normalmente y de manera general a lo largo de toda la vida.

Una solución a estas dificultades es la combinación del tratamiento con células progenitoras y de la terapia génica. En este caso, se podrían cultivar *in vitro* las propias células progenitoras del paciente, para la transferencia del gen de interés mediante terapia génica y con introducción final de dichas células en el organismo del paciente para repoblar el tejido afectado con las células genéticamente restablecidas. La identificación de la presencia de células progenitoras en diversos tejidos humanos adultos, junto a los avances que se han efectuado recientemente en la terapia de transferencia génica, ofrecen una gran esperanza respecto a esta estrategia.

Terapia génica

La tecnología del DNA recombinante (v. cap. 4) planteó la interesante posibilidad de tratar las enfermedades genéticas en su nivel más básico, es decir, el gen. Conceptualmente, la terapia génica es sencilla: se introduce un gen en una célula para conseguir un efecto terapéutico. En lo relativo a las enfermedades hereditarias, la aplicación más habitual de la terapia génica, con mucha diferencia, es la introducción de copias funcionales del gen relevante en las células diana apropiadas de un paciente que sufre una mutación con pérdida de función (teniendo en cuenta que la mayor parte de las enfermedades genéticas se debe a este tipo de mutaciones). De esta manera, con respecto a muchos trastornos sería posible la corrección de las características *reversibles* de una enfermedad genética.

En la realidad, se ha demostrado inesperadamente que este concepto simple y ya con una antigüedad de varios decenios tiene una aplicación difícil, aunque los primeros éxitos de la terapia génica en el ser humano se consiguieron mediante la corrección a largo plazo (>5 años) de dos formas de **inmunodeficiencia combinada grave** en niños (se expone más adelante) y en modelos de animales grandes con algunas otras enfermedades. En este apartado se revisan las posibilidades terapéuticas, los métodos y las limitaciones probables de la transferencia génica en el tratamiento de la enfermedad genética humana. Los requerimientos mínimos a cumplir para que se pueda considerar la transferencia génica en el tratamiento de una enfermedad genética se recogen en el recuadro de la página siguiente.

Consideraciones generales de la terapia génica

El objetivo de la terapia génica es la mejora de la salud de un paciente mediante la corrección del fenotipo mutante. Para ello, es necesario el aporte del gen normal a las células somáticas apropiadas. Con independencia de las dificultades de carácter ético y técnico existentes, no es necesario ni adecuado modificar la línea de células germinales del paciente que recibe tratamiento frente a una enfermedad genética. Uno de los problemas que se plantean es el de que cualquier intento de integración de una copia normal de un gen en la línea de células germinales (o en un óvulo fecundado) podría conllevar un riesgo sustancial de introducción de una nueva mutación.

La introducción de un gen en el interior de células somáticas puede tener tres objetivos (fig. 13-14). En primer lugar, la terapia génica puede corregir una mutación con pérdida de función. En esta situación, la introducción de las copias funcionales normales de un gen sería suficiente para la corrección de un fenotipo reversible, tal como el incremento en la concentración de fenilalanina en la PKU (en este caso, el gen o los genes mutantes del paciente se mantienen en su localización). En estas circunstancias, carecería de importancia –en términos generales– la localización del genoma de una célula en la que se realizan las inserciones del gen transferido. En algunos tipos celulares de supervivencia prolongada, la expresión estable y a largo plazo puede no requerir que el gen introducido se integre en el genoma de huésped. Por ejemplo, si el DNA transferido se estabiliza en forma de un episoma (una molécula estable de DNA nuclear no cromosómico, tal como la constituida por un vector vírico asociado a tejido glandular *(adeno-associated viruses)*, que se expone más adelante) y, si la célula diana tiene una supervivencia prolongada (p. ej., las neuronas, los miocitos o los hepatocitos), entonces se puede conseguir una expresión a largo plazo sin necesidad de integración. Para que pueda actuar en las células en las que es introducido el gen transferido, el producto de éste debe tener acceso a los cofactores necesarios o a otras moléculas que son esenciales para su función. Por ejemplo, el cofactor de la fenilalanina hidroxilasa, BH_4 (v. cap. 12) se tendría que administrar por vía oral si la enzima se introdujera en la médula ósea o las células musculares, que normalmente no sintetizan BH_4.

En segundo lugar, la terapia génica se puede llevar a cabo para la sustitución o la inactivación de un alelo mutante dominante cuyo producto normal causa la enfermedad generalmente

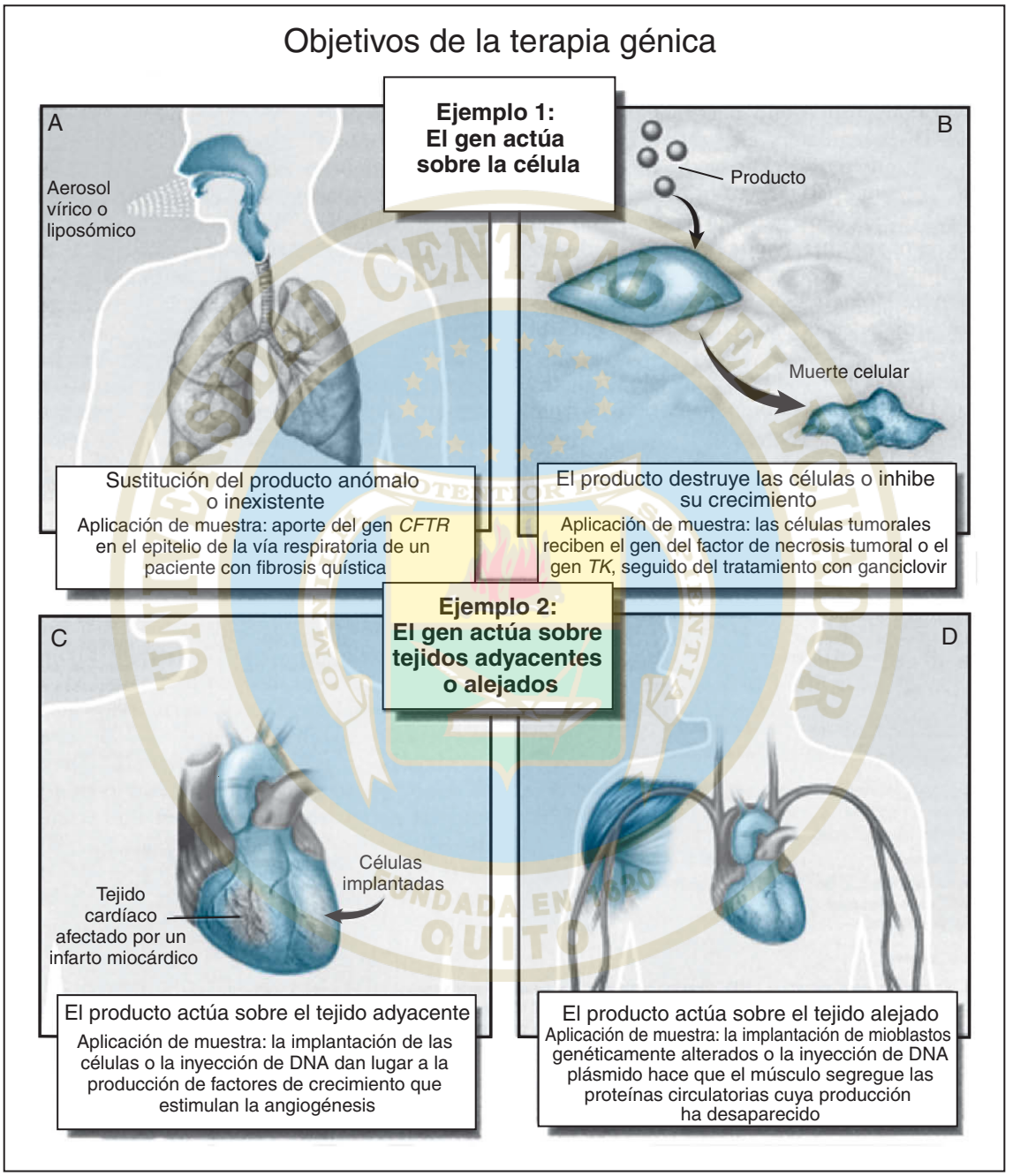


Figura 13-14 ■ Cuatro tipos de terapia génica. Es importante tener en cuenta que las aplicaciones que se presentan como ejemplo en esta figura son teóricas y que, hasta el momento, las únicas formas de terapia génica humana que han permitido la corrección de una enfermedad hereditaria han sido las correspondientes a dos formas de inmunodeficiencia combinada grave (la inmunodeficiencia combinada grave ligada al cromosoma X y la deficiencia de adenosina desaminasa), que ejemplifican (**A**) la sustitución de un producto anómalo o inexistente *(v. el texto)*. *CFTR* indica el gen del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística. *TK* indica timidina cinasa del virus herpes simple, que confiere sensibilidad frente a ganciclovir a las células. (Tomada de Blau HM, Springer ML: Gene therapy—a novel form of drug delivery. N Engl J Med 333:1204-1207, 1995.)

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Requisitos esenciales para la terapia génica en un trastorno hereditario

- **Identidad del defecto molecular**

Es necesario el conocimiento de la identidad del gen afectado, o –al menos– del fundamento bioquímico de la enfermedad.

- **Copia funcional del gen**

Deben existir un clon del DNA complementario (cDNA) del gen, o bien el propio gen. Si el gen o el cDNA son demasiado grandes para su introducción y producción en vectores, puede ser suficiente una versión funcional del gen de la cual se han eliminado los componentes no esenciales para reducir su tamaño.

- **Conocimiento del mecanismo fisiopatológico**

El conocimiento del mecanismo fisiopatológico de la enfermedad debe ser suficiente para determinar que la transferencia del gen va a aliviar o corregir el proceso patológico y va a prevenir, retrasar o revertir las alteraciones fenotípicas de carácter clave. Las mutaciones con pérdida de función requieren la sustitución con un gen funcional; en el caso de las enfermedades debidas a alelos negativos dominantes, es necesaria la inactivación del gen mutante o de sus productos.

- **Cociente riesgo-beneficio favorable**

Es necesario que la enfermedad en cuestión represente una carga social importante y que el cociente riesgo-beneficio sea favorable en comparación con el correspondiente al tratamiento alternativo.

- **Componentes reguladores apropiados para el gen transferido**

La regulación estrecha del nivel de la expresión génica es relativamente poco importante en algunas enfermedades, mientras que tiene un carácter crítico en otras. Por ejemplo, en la talasemia, la expresión excesiva del gen transferido daría lugar a un nuevo equilibrio de las cadenas de la globina en los hematíes, mientras que los niveles bajos de expresión serían ineficaces. En algunas enzimopatías la existencia de un pequeño porcentaje de la expresión normal puede ser terapéutica y los niveles excesivamente elevados de expresión pueden no causar efectos adversos.

- **Diana celular apropiada**

Idealmente, la célula diana debe tener una semivida prolongada o un buen potencial de replicación *in vivo*. También debe estar accesible para la introducción directa del gen o, alternativamente, tendría que ser posible la aplicación de copias suficientes del gen a la misma (p. ej., a través del torrente sanguíneo) con objeto de conseguir un efecto terapéutico. A menudo, la viabilidad de la terapia génica es mayor si la célula diana puede ser cultivada *in vitro* para facilitar la transferencia génica a su interior; en este caso, puede ser posible introducir un número suficiente de células receptoras en el cuerpo del paciente, y conseguir su integración funcional en el órgano relevante.

- **Evidencia sólida de eficacia y seguridad**

En estudios sobre cultivos celulares y sobre animales de experimentación se debe haber demostrado que el vector y la construcción terapéutica del gen son efectivos y seguros. Lo ideal es demostrar que la terapia génica es efectiva, benigna y de efecto terapéutico prolongado en un modelo de animal grande con la enfermedad genética en cuestión. Sin embargo, en el momento presente sólo hay modelos de animales grandes respecto a unas pocas enfermedades monogénicas. Son mucho más asequibles los modelos murinos modificados mediante técnicas de ingeniería genética o con mutaciones espontáneas.

- **Aprobación de que cumple con la normativa**

Es esencial que un Comité Institucional de Investigación Clínica *(Institutional Review Board)* revise y apruebe el protocolo. En la mayor parte de los países, los ensayos clínicos con terapia génica humana también son supervisados por un organismo oficial.

dominante. Por ejemplo, en la enfermedad de Huntington podría estar indicada la sustitución del gen que induce la enfermedad y que contiene la repetición CAG expandida o al menos la mayor parte de la expansión CAG en sí misma. De manera alternativa, se podría intentar la degradación del RNA mutante más que la eliminación del gen que codifica éste. Por ejemplo, la degradación selectiva de un mRNA mutante que codifica un colágeno proα_1(I) negativo dominante que causa osteogénesis imperfecta (v. cap. 12) podría dar lugar, en principio, a una reducción de las alteraciones óseas que se observan en esta enfermedad. Tal como ya se ha mencionado previamente, los genes terapéuticos que codifican RNA de interferencia pequeños también se pueden utilizar para la degradación del mRNA correspondiente únicamente al alelo mutante, una estrategia que ha dado lugar a resultados prometedores en estudios de laboratorio.

En tercer lugar, la terapia génica se podría utilizar finalmente de manera generalizada para conseguir un efecto farmacológico. Por ejemplo, esta estrategia podría tener utilidad en los pacientes con cáncer (v. fig. 13-14B a D).

Estrategias de transferencia génica

Un gen manipulado apropiadamente puede ser transferido a células diana a través de dos estrategias generales (fig. 13-15). La primera conlleva la introducción *ex vivo* (es decir, fuera del cuerpo) del gen en las células del paciente que han sido cultivadas en el exterior y que después son reintroducidas tras la transferencia génica. En la segunda estrategia, el gen se inyecta directamente *in vivo* en el tejido o en el líquido extracelular de interés (a partir del cual es captado selectivamente por las células diana). El direccionamiento de este tipo se suele conseguir mediante la modificación de la cubierta de un vector vírico, de manera que sólo las células predeterminadas se unen a las partículas víricas.

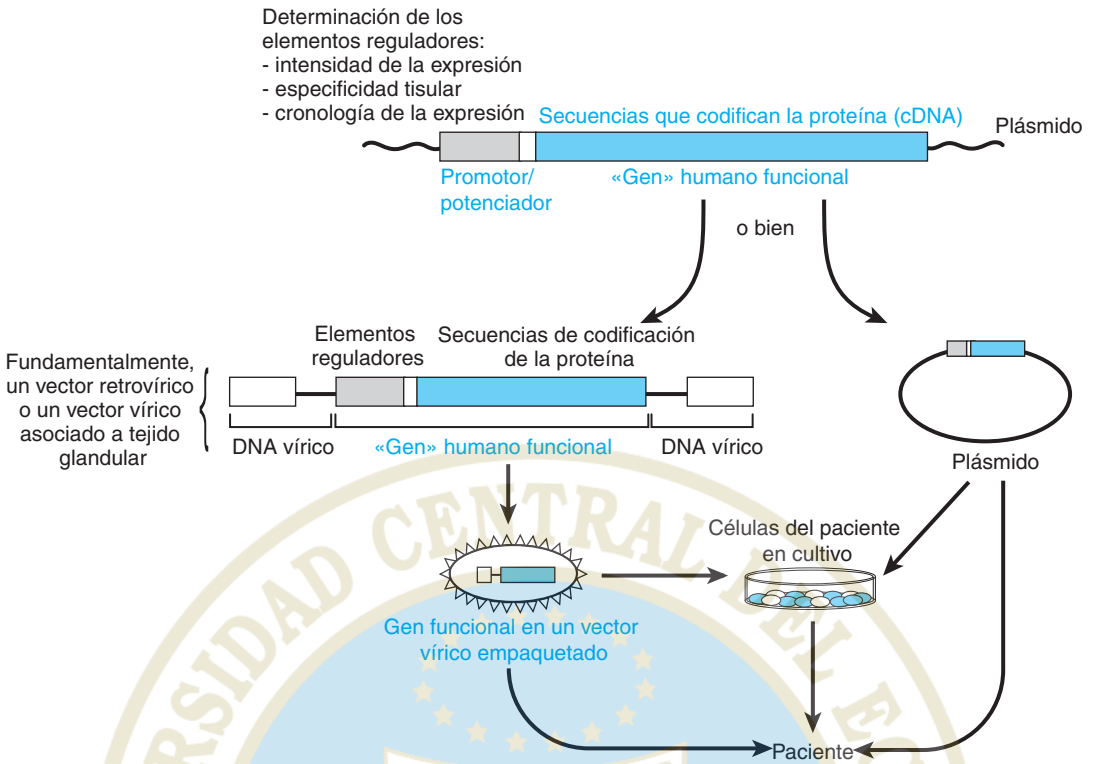


Figura 13-15 ■ Las dos estrategias principales utilizadas para la transferencia de un gen a un paciente. En lo que se refiere a los pacientes que sufren una enfermedad genética, la estrategia más habitual es la construcción de un vector vírico que contiene el cDNA humano de interés y su introducción directa en el paciente o en células en cultivo del paciente que, después, se reintroducen en el propio paciente. Los componentes víricos en los extremos de la molécula son necesarios para la integración del vector en el genoma de huésped. En algunos casos, el gen de interés se coloca en un plásmido que, más tarde, se utiliza para la transferencia génica.

Célula diana

Las células diana (*target cells* en inglés) ideales son las células progenitoras (que tienen capacidad de autorreplicación) o bien células precursoras con un potencial de replicación sustancial. La introducción del gen en las células progenitoras puede dar lugar a la expresión del gen transferido en una población importante de células hijas. En el momento presente, la médula ósea es el único tejido cuyas células progenitoras y precursoras ha sido utilizadas con éxito como receptores de genes transferidos. Las células progenitoras de la médula ósea genéticamente modificadas han sido utilizadas para la curación de dos formas de inmunodeficiencia combinada grave (se expone más adelante) y, en principio, también se podrían utilizar para el tratamiento de otras enfermedades que afectan a las células de la sangre, tal como la talasemia y la enfermedad falciforme. Además, la médula ósea genéticamente modificada también se podría utilizar frente a enfermedades que no afectan al sistema sanguíneo en sí mismo, como la PKU. En este caso, la circulación sanguínea podría aportar la fenilalanina a la enzima que ahora es expresada en la médula ósea. La terapia de transferencia génica en células progenitoras también va a ser eficaz posiblemente en el tratamiento de las enfermedades por acumulación lisosómica en las que ya ha sido efectivo el trasplante de médula ósea, tal como se ha señalado previamente.

Son necesarias otras estrategias de los casos en los que la célula diana no se puede dividir de manera abundante en cultivo y después se reimplanta al paciente, o bien cuando en el animal maduro no existen células progenitoras o precursoras identificables. Por ejemplo, los hepatocitos se pueden mantener brevemente en cultivo primario, pueden ser sometidos a la transferencia de un gen y después pueden ser reimplantados en el animal. Las células endoteliales pueden ser objetivos especialmente útiles para la transferencia génica debido a que revisten las paredes de los vasos sanguíneos; el producto proteico de un gen expresado por las células endoteliales puede ser liberado hacia la circulación para inducir un efecto sistémico. Hay una consideración logística importante que se refiere a todas estas estrategias: el número de células en las que es necesario introducir el gen puede ser muy elevado. Así, para el tratamiento de la PKU, el número aproximado de hepatocitos en los que se debe transferir el gen de la fenilalanina hidroxilasa es de aproximadamente el 5% de la masa hepatocitaria, lo que corresponde aproximadamente a 10^{10} células (asumiendo que el nivel de expresión del gen transferido es similar al nivel de expresión del gen natural).

Transferencia de DNA en las células: vectores víricos

El vector ideal para la terapia génica debe ser seguro, fácilmente producible y transferible al tejido diana apropiado, además de que debe dar lugar a la expresión del gen concreto durante toda la vida del individuo. En el momento presente no se ha identificado ningún vector (vírico o no vírico) que cumpla todos estos criterios. Así, no es probable que haya un solo vector que sea adecuado en todos los aspectos y para todos los tipos

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

de terapia génica (v. fig. 13-14), de manera que lo más probable es que se requiera el uso de un repertorio de vectores. A continuación se van a revisar brevemente tres de las clases de vectores víricos más utilizados, los derivados de **retrovirus**, de **adenovirus** y de **virus asociados a tejido glandular** *(adeno-associated viruses)*. Una ventaja importante de los vectores víricos es el hecho de que pueden ser introducidos en la práctica totalidad de las células de la población diana.

Una de las clases de vectores más utilizadas es la derivada de los retrovirus, que son virus RNA simples que poseen solamente tres genes estructurales que pueden ser eliminados y sustituidos por el gen a transferir (v. fig. 13-15). La generación actual de vectores retrovíricos ha sido manipulada mediante técnicas de ingeniería genética para conseguir que sean incapaces de replicación. Otras ventajas de estos vectores son el hecho de que carecen de toxicidad para la célula, que en el genoma del huésped solamente se integra un número bajo de copias del RNA vírico (con el gen transferido), que el DNA integrado es estable y –finalmente– que los vectores retrovíricos pueden acomodar hasta 8 kb de DNA sobreañadido, lo que ofrece un espacio suficiente para los muchos genes que podrían ser transferidos. Una limitación importante de muchos vectores retrovíricos es el hecho de que la célula diana debe presentar división para la integración del virus en el DNA del huésped, lo que limita el uso de estos vectores en las células que carecen de capacidad de división, tal como las neuronas. No obstante, los **lentivirus** (una clase de retrovirus en la que se incluye el VIH) son capaces de integrarse en el DNA de muchas células de división lenta o carentes de capacidad de división, incluyendo las neuronas. Así, estos vectores pueden ser adecuados para el tratamiento de los trastornos neurológicos.

Los virus asociados a tejido glandular tienen la ventaja de que no causan efectos adversos en el ser humano y de que están ampliamente difundidos en los diferentes grupos de población humana. Por otra parte, infectan a células con y sin capacidad de división, y pueden existir de manera episómica o integrados de forma estable en un cromosoma del huésped. Una desventaja es que los vectores de virus asociados a tejido glandular actuales pueden acomodar inserciones de hasta solamente 5 kb.

Los vectores adenovíricos poseen las ventajas de que se pueden obtener en cantidades elevadas; infectan a una amplia gama de tipos celulares con y sin capacidad de división, y pueden acomodar inserciones de 30-35 kb. Sin embargo, aparte de otras limitaciones, recientemente se han asociado al menos a un fallecimiento en un ensayo clínico con terapia génica debido a la inducción de una respuesta inmunitaria intensa. En consecuencia, actualmente se está revaluando su uso en la terapia génica.

Transferencia de DNA en las células: vectores no víricos

En principio, los vectores no víricos son atractivos debido a que carecen de los riesgos biológicos (p. ej., contaminación vírica) que acompañan a los vectores víricos y debido también a que –al menos teóricamente– su preparación es más sencilla. Los vectores no víricos actualmente en fase de desarrollo pertenecen a cuatro tipos generales:

1. **DNA desnudo**, por ejemplo, un DNA complementario (cDNA, *complementary DNA*) con elementos reguladores en un plásmido; o bien un RNA, como el RNA de interferencia pequeño (siRNA, *small interfering RNA*).
2. **DNA empaquetado en liposomas**, una bicapa lipídica continua que incluye en su interior un volumen acuoso.
3. **Conjugados proteína-DNA**, en los que el DNA forma un complejo con una proteína (como un péptido que se une a un receptor de la superficie celular) que facilita la entrada del complejo en las células o en un compartimento subcelular.
4. **Cromosomas artificiales**, en los que los componentes funcionales mínimos de un cromosoma natural (v. cap. 3) se combinan con un cDNA o con un gen de interés que poseen los elementos reguladores apropiados.

Aunque el potencial de los vectores no víricos es importante, su éxito global ha sido limitado. Las dificultades principales son el hecho de que el DNA introducido por estos vectores tiende a ser captado por los lisosomas y degradado, mientras que el DNA que escapa a este destino no es captado de manera eficiente por el núcleo. Además, cada sistema no vírico presenta sus propios problemas específicos. Por ejemplo, el aporte de DNA desnudo es muy ineficiente, aunque podría tener una gran utilidad si se pudiera inyectar directamente en el tejido de interés y solamente en los casos en los que se requiere un efecto transitorio, por ejemplo, en el tratamiento de los tumores malignos. En conjunto, la tecnología y la biología de los vectores no víricos están todavía en sus fases preliminares de desarrollo y no es posible en este momento conocer toda su potencialidad para el tratamiento de las enfermedades.

Riesgos de la terapia génica

La terapia génica aplicada en el tratamiento de las enfermedades humanas se ha acompañado de riesgos demostrados y teóricos que pertenecen a tres tipos generales.

Respuesta adversa frente al vector o frente a la combinación vector-enfermedad. Una de las preocupaciones principales es la posibilidad de que el paciente presente una reacción adversa frente al vector o frente al gen transferido. Estos problemas se deberían anticipar en gran medida mediante los estudios apropiados sobre animales de experimentación y mediante los ensayos clínicos de carácter preliminar. No obstante, se ha producido el fallecimiento de al menos un paciente, aparentemente por una respuesta inmunitaria adversa frente al vector adenovírico que se le había inyectado. Una consideración adicional en este infortunado caso es el hecho de que, aparentemente, la respuesta inmunitaria dio lugar a una respuesta catabólica en el paciente. Dado que su enfermedad genética era un defecto del ciclo de la urea, su capacidad para tolerar el catabolismo era escasa. La lección básica que se ha aprendido a partir de este importante ejemplo es la de la necesidad de considerar las características fisiopatológicas del trastorno específico a la hora de seleccionar el vector apropiado; un paciente con capacidad para tolerar el catabolismo podría haber sobrevivido a la respuesta inmunitaria inducida frente al adenovirus.

Mutagénesis de inserción como causa de tumores malignos. El segundo problema es la mutagénesis de inserción, es decir, el hecho de que el gen transferido se integra en el RNA del paciente y activa un protooncogén o altera un gen de supresión tumoral, con posibilidad de inducir un tumor maligno (v. cap. 16). La expresión anómala de un oncogén tiene menos posibilidades con la generación actual de vectores víricos, que han sido alterados

para minimizar la capacidad de sus promotores para activar la expresión de los genes adyacentes del huésped. La inactivación de inserción de un gen de supresión tumoral posiblemente es infrecuente y, como tal, constituye un riesgo aceptable en enfermedades frente a las que no existe ninguna otra alternativa terapéutica. Un mecanismo inesperado de oncogénesis como efecto de la terapia génica quedó al descubierto por la observación de un trastorno linfoproliferativo en algunos pacientes tratados mediante terapia génica frente a la inmunodeficiencia combinada grave relacionada con el cromosoma X, que se expone más adelante. Aparentemente, en estos individuos el transgén en sí mismo puede haber contribuido a la estimulación de la enfermedad maligna. En consecuencia, el impacto biológico del gen transferido, cuando se expresa desde las localizaciones cromosómicas y en el exterior de su contexto biológico normal, debe ser anticipado con el mayor detalle posible.

Inactivación insercional de un gen esencial. Un tercer riesgo, la posibilidad de que la inactivación insercional pueda alterar un gen esencial para la viabilidad, carece –en general– de efectos significativos debido a que estas mutaciones letales son infrecuentes y sólo destruyen células aisladas. A pesar de que los vectores parecen favorecer en cierta medida la inserción en genes transcritos, y de que los retrovirus muestran predisposición a la inserción en el extremo 5' de los genes, la posibilidad de que un mismo gen quede alterado en más de unas pocas células es extremadamente baja; por ejemplo, la mayor parte de los tipos celulares individuales expresa alrededor de 10.000 genes. La única excepción a esta afirmación la constituye la línea celular germinal; una inserción en un gen correspondiente a la línea celular germinal da lugar a una mutación causante de una enfermedad dominante que se podría manifestar en la descendencia del paciente tratado. Sin embargo, es probable que esta posibilidad sea infrecuente y que, por tanto, el riesgo sea aceptable, debido a que sería difícil justificar en función de ello la interrupción de ensayos clínicos cuidadosamente diseñados y revisados acerca de la terapia génica con participación de pacientes que carecen de otros recursos. Por otra parte, el problema de la modificación de la línea celular germinal a consecuencia del tratamiento de la enfermedad no se limita a la terapia génica. Por ejemplo, la mayor parte de los medicamentos de quimioterapia utilizados en el tratamiento de los tumores malignos tiene un carácter mutagénico, pero se acepta el riesgo debido a sus efectos beneficiosos terapéuticos.

Consideraciones éticas

Al igual que ocurre con cualquier nuevo tratamiento, las propuestas de ensayos clínicos con transferencia de genes a pacientes deben ser evaluadas con todo rigor por parte de los organismos reguladores y de los comités de ética hospitalarios. Sin embargo, la práctica totalidad de los organismos oficiales y de los estamentos religiosos que han evaluado las propuestas de terapia génica humana para el tratamiento de las enfermedades genéticas ha aceptado que esta oportunidad terapéutica debe ser aprovechada. A diferencia de lo que ocurre con la transferencia de genes en las células de la línea germinal, la terapia génica somática plantea pocos problemas éticos distintos de los que se deben considerar cuando se introduce cualquier otro tratamiento nuevo (p. ej., un nuevo fármaco antineoplásico).

Enfermedades que son susceptibles de tratamiento mediante terapia génica o que posiblemente lo sean en el futuro

Además de las dos formas de inmunodeficiencia combinada grave (SCID, *severe combined immunodeficiency*) que han sido tratadas con éxito mediante terapia génica, hay un elevado número de trastornos monogénicos que son posibles candidatos al tratamiento mediante esta estrategia. Entre estas otras enfermedades están las degeneraciones retinianas; las enfermedades hematopoyéticas, tal como la hemofilia y la talasemia, y los trastornos que afectan a las proteínas hepáticas como la PKU, las alteraciones del ciclo de la urea, la hipercolesterolemia familiar y la deficiencia de α_1AT. A continuación, se exponen los aspectos más relevantes de la aplicación de la terapia génica en dos enfermedades importantes.

SCID ligada al cromosoma X. Las inmunodeficiencias combinadas graves constituyen un grupo de enfermedades debidas a mutaciones en los genes necesarios para la maduración linfocitaria. En ausencia de tratamiento, los individuos afectados presentan falta de desarrollo y fallecen en sus etapas tempranas de la vida debido a infección, dado que carecen de linfocitos B y T funcionales. Una de las formas de la enfermedad es la SCID ligada al cromosoma X, que se debe a mutaciones en el gen del cromosoma X que codifica la subunidad del receptor citocina γc de varios receptores de las interleucinas. La deficiencia del receptor da lugar a un bloqueo temprano del crecimiento, la supervivencia y la diferenciación de los linfocitos T y de los linfocitos citolíticos naturales. Este trastorno fue seleccionado para la realización de un ensayo clínico con terapia génica por dos razones principales. En primer lugar, el trasplante de médula ósea cura la enfermedad, lo que indica que el restablecimiento de la expresión linfocitaria del receptor citocina γc puede revertir las alteraciones fisiopatológicas. En segundo lugar, se consideraba que las células portadoras del gen transferido podían presentar una supervivencia mayor que las células en las que no se había efectuado la transferencia. (Se dice habitualmente que las células en las que se ha introducido un vector vírico están «transducidas».)

Los resultados obtenidos en los estudios sobre la SCID ligada al cromosoma X fueron espectaculares y dieron lugar en 2000 a la primera curación mediante terapia génica en un paciente con una enfermedad genética. La confirmación subsiguiente se obtuvo en ocho pacientes correspondientes a este mismo ensayo clínico inicial. Las células progenitoras de la médula ósea procedentes de los pacientes fueron infectadas en cultivo *(ex vivo)* con un vector retrovírico que expresaba el cDNA de la subunidad γc. Las células transducidas presentaron un incremento de su supervivencia a consecuencia de la transferencia génica. Los linfocitos T y los linfocitos citolíticos naturales transducidos ocuparon la sangre de los pacientes tratados y aparentemente los linfocitos T presentaron un comportamiento normal. Aunque la frecuencia de linfocitos B transducidos fue baja, se obtuvieron concentraciones adecuadas de inmunoglobulinas séricas y de anticuerpos. Lo más importante fue la evidente mejoría clínica con desaparición de una diarrea prolongada y de las lesiones cutáneas, y con restablecimiento del crecimiento y el desarrollo normales.

No obstante, esta notable mejoría tuvo como contrapartida el desarrollo de una enfermedad de tipo leucemia en al menos tres de estos pacientes, que mostraron una linfocitosis

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 13-6

Tres enfermedades con perspectivas o problemas especiales en lo relativo a la terapia génica

Enfermedad	Gen afectado	Consideraciones específicas
Hemofilia B	Factor IX	Un ensayo clínico reciente con resultados prometedores en el que se utilizó un vector de virus asociado a tejido glandular (AAV, *adeno-associated virus*) aplicado en el hígado y en el que se alcanzaron concentraciones terapéuticas del factor IX, aunque la expresión se interrumpió al cabo de varias semanas debido a una respuesta de los linfocitos T frente a la cápside vírica.
Amaurosis (ceguera) congénita de Leber, un cuadro de degeneración de los fotorreceptores de inicio temprano	Las mutaciones en más de 10 genes causan este fenotipo, pero el el objetivo actual es el gen *RPE65*	La proteína RPE65 es necesaria para el direccionamiento de los retinoides (metabolitos de la vitamina A) hacia los fotorreceptores. La terapia génica mediada por virus asociados a tejido glandular ha restablecido la visión durante al menos 6 años en perros con mutaciones *RPE65*, tras la aplicación de una dosis única del vector en la retina. No se observaron efectos adversos. En este momento, se están realizando ensayos clínicos.
Distrofia muscular de Duchenne una cias 12-19)	Distrofia	Los progresos en este caso están dificultados por el gran tamaño del cDNA y por los problemas de tipo logístico que conlleva la aplicación del gen en fracción terapéuticamente significativa del inmenso número de miocitos existentes en el cuerpo. Un minigén que carece de muchas de las secuen-altamente repetitivas del dominio de la varilla de la distrofia fina (v. fig. es funcional y podría superar el primer problema.

extrema. En dos de ellos se consideró que la enfermedad maligna fue debida, al menos parcialmente, a la inserción del vector retrovírico en el locus *LMO2* del cromosoma 11. Esta integración se asoció a la expresión aberrante del tránscrito *LMO2* en la población de linfocitos T monoclonales. De manera notable, el gen *LMO2* ha sido implicado previamente en la leucemia de linfocitos T, lo que sugiere que la inserción retrovírica fue la causa de la proliferación linfocitaria en estos pacientes. En un segundo ensayo clínico sobre terapia génica en pacientes con SCID ligada al cromosoma X, ninguno de los 10 participantes tratados manifestó complicaciones leucémicas. No sabemos en la actualidad si los resultados obtenidos en este segundo ensayo clínico fueron realmente diferentes de los obtenidos en el primero, o si la diferencia fue un reflejo del escaso número de pacientes tratados. Es posible que las diferencias en los protocolos aplicados en el segundo estudio, incluyendo el diseño del vector y los métodos utilizados para la transducción de las células, puedan explicar la ausencia de cuadros de proliferación linfocitaria en el segundo grupo de pacientes.

En estos ensayos clínicos iniciales se demostró el elevado potencial de la terapia génica para la corrección de la enfermedad hereditaria, a pesar de que en la actualidad se están revaluando las estrategias y las técnicas de la terapia génica en su aplicación a pacientes con SCID ligada al cromosoma X. En este momento, el trasplante de células progenitoras de la médula ósea sigue siendo la estrategia de elección en los niños con SCID ligada al cromosoma X y la fortuna suficiente como para tener un donante HLA idéntico. En lo relativo a los pacientes que carecen de este tipo de donante, la mayor parte de los expertos recomienda el trasplante de células progenitoras de la médula ósea procedentes de un donante haploidéntico, más que la terapia génica, reservando este último tipo de tratamiento para los pacientes en los que fracasa el trasplante haploidéntico.

SCID debida a deficiencia de adenosina desaminasa. Este trastorno fue seleccionado para la realización de un ensayo clínico sobre terapia génica debido al buen resultado de la administración de PEG-ADA (ya comentado previamente) en el tratamiento del mismo y, al igual que con la SCID ligada al cromosoma X, debido a que las células transducidas posiblemente iban a presentar una supervivencia mayor que las no transducidas. En el ensayo clínico de pequeña envergadura y de tan buenos resultados que ha permitido ilustrar el potente impacto que puede inducir la terapia génica sobre este trastorno, las células progenitoras de la médula ósea fueron transducidas *ex vivo* mediante un vector retrovírico que expresaba el cDNA de la ADA. Las células transducidas fueron trasplantadas a pacientes en los que se había realizado una ablación parcial de la médula ósea para mejorar el prendimiento del injerto de la médula genéticamente modificada. El resultado en dos niños fue un prendimiento sostenido y excelente por parte de las células transducidas respecto a la ADA, que presentaron una supervivencia claramente mayor que las células no tratadas. Las células progenitoras hematopoyéticas que consiguieron colonizar la médula ósea se diferenciaron hacia múltiples líneas linfocitarias, con un incremento de los recuentos linfocitarios, una mejora de la función inmunitaria y una reducción en las cantidades de desoxinucleótidos tóxicos en los linfocitos (v. fig. 13-8). El seguimiento prolongado sugiere que este tratamiento es efectivo y seguro. En concreto, no se han observado signos de transformación leucémica de los linfocitos tratados, aunque sería necesario el tratamiento de un número mayor de pacientes para comprobar que estos resultados no reflejan simplemente el efecto del pequeño tamaño de la muestra en este primer ensayo clínico.

Futuro de la terapia génica. Los resultados obtenidos en los primeros ensayos clínicos y en los estudios sobre animales de experimentación sugieren que hay otras dos enfermedades que pueden responder a la terapia génica, es decir, la hemofilia B debida a deficiencia del factor IX y la forma de inicio temprano de la amaurosis congénita de Leber con degeneración de los fotorreceptores (tabla 13-6); además, se están invirtiendo grandes esfuerzos en otras muchas enfermedades. Una enfermedad que ejemplifica algunos de los problemas que aún deben ser resueltos es la distrofia muscular de Duchenne (v. tabla 13-6).

En 2007 se estaban realizando en todo el mundo más de 1.200 ensayos clínicos sobre terapia génica para la evaluación

de la seguridad y la eficacia de esta técnica tan prometedora. Sin embargo, todavía se mantienen vigentes las conclusiones principales a las que llegó en 1995 un comité del National Institutes of Health creado para la definición de las características y las perspectivas de la terapia génica: los progresos en este campo han sido lentos, la investigación no siempre ha sido apropiada y la supuesta eficacia señalada inicialmente podría haber sido exagerada. En cualquier caso, la conclusión de este comité fue la de que la terapia génica tendría éxito finalmente en muchas enfermedades, a pesar de las numerosas dificultades a solucionar. Los interesantes resultados obtenidos durante los últimos años en relación con la terapia génica de las dos formas de SCID humana corroboran este optimismo, a pesar de los graves problemas relativos al potencial oncogénico del tratamiento. Esperamos que a lo largo de los próximos decenios la terapia génica permita transformar el tratamiento de muchas enfermedades monogénicas y genéticamente complejas, frecuentes e infrecuentes.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Copelan EA: Hematopoietic stem-cell transplantation. N Engl J Med 354:1813-1826, 2006.

Hayes A, Costa T, Scriver CR, Childs B: The effect of mendelian disease on human health. II: Response to treatment. Am J Med Genet 21:243-255, 1985.

Hochelinger K, Jaenisch R: Nuclear transplantation, embryonic stem cells, and the potential for cell therapy. N Engl J Med 349:275-286, 2003.

Körbling M, Estrov Z: Adult stem cells for tissue repair—a new therapeutic concept? N Engl J Med 349:570-582, 2003.

O'Connor TP, Crystal RG: Genetic medicines: treatment strategies for hereditary disorders. Nat Rev Genet 7:261-276, 2006.

Thomas CR, Ehrhardt A, Kay MA: Progress and problems with the use of viral vectors for gene therapy. Nat Rev Genet 4:346-358, 2003.

Treacy EP, Childs B, Scriver CR: Response to treatment in hereditary metabolic disease: 1993 survey and 10-year comparison. Am J Hum Genet 56:359-367, 1995.

Treacy EP, Valle D, Scriver CR: Treatment of genetic disease. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds): The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8.ª ed. Nueva York, McGraw-Hill, 2001.

Weissman IL: Translating stem and progenitor cell biology to the clinic: barriers and opportunities. Science 287:1442-1446, 2000.

BIBLIOGRAFÍA ESPECÍFICA

Acland GM, Aguirre GD, Ray J, et al: Gene therapy restores vision in a canine model of childhood blindness. Nat Genet 28:92-95, 2001.

Acland GM, Aguirre GD, Bennett J, et al: Long-term restoration of rod and cone vision by single dose rAAV-mediated gene transfer to the retina in a canine model of childhood blindness. Mol Ther 12:1072-1082, 2005.

Aiuti A, Slavin S, Aker M, et al: Correction of ADA-SCID by stem cell gene therapy combined with nonmyeloablative conditioning. Science 296:2410-2413, 2002.

Cavazzana-Calvo M, Lagresle C, Hacein-Bey-Abina S, Fischer A: Gene therapy for severe combined immunodeficiency. Annu Rev Med 56:585-602, 2005.

Chan B, Wara D, Hershfield MS, et al: Long-term efficacy of enzyme replacement therapy for adenosine deaminase (ADA)–deficient severe combined immunodeficiency (SCID). Clin Immunol 117:133-143, 2005.

Desnick RJ: Enzyme replacement and enhancement therapies for lysosomal diseases. J Inherit Metab Dis 27:385-410, 2004.

Gaspar HB, Parsley KL, Howe S, et al: Gene therapy of X-linked severe combined immunodeficiency by use of a pseudotyped gammaretroviral vector. Lancet 364:2181-2187, 2004.

Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS: Familial hypercholesterolemia. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds): The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8.ª ed. Nueva York, McGraw-Hill, 2001.

High K: The risks of germline gene transfer. Hastings Center Rep 33:3, 2003.

Hollon T: Researchers and regulators reflect on first gene therapy death. Nat Med 6:6, 2000.

Kelly DA: Current results of evolving indications for liver transplantation in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 27:214-221, 1998.

Krivit W, Shapiro EG, Peters C, et al: Hematopoietic stem cell transplantation in globoid-cell leukodystrophy. N Engl J Med 338:1119-1126, 1998.

Lukacs GL, Durie PR: Pharmacologic approaches to correcting the basic defect in cystic fibrosis. N Engl J Med 349:1401-1404, 2003.

Manno CS, Arruda VR, Pierce GF, et al: Successful transduction of liver in hemophilia by AAV–factor IX and limitations imposed by the host immune response. Nat Med 12:342-347, 2006.

Muenzer J, Fisher A: Advances in the treatment of mucopolysaccharidosis type 1. N Engl J Med 350:1932-1934, 2004.

Pellegrini G: Changing the cell source in cell therapy. N Engl J Med 351:1170-1172, 2004.

Sandhaus RA: α_1-Antitrypsin deficiency: new and emerging treatments for α_1-antitrypsin deficiency. Thorax 59:904-909, 2004.

Saunthararajah Y, Lavelle D, DeSimone J: DNA hypomethylating reagents and sickle cell disease. Br J Haematol 126: 629-636, 2004.

Schrier SL, Angelucci E: New strategies in the treatment of the thalassemias. Annu Rev Med 56:157-171, 2005.

Scriver CR, Kaufman S: The hyperphenylalaninemias: phenylalanine hydroxylase deficiency. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds): The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8.ª ed. Nueva York, McGraw-Hill, 2001.

Staba SL, Escolar ML, Poe M, et al: Cord-blood transplantation from unrelated donors in patients with Hurler's syndrome. N Engl J Med 350:1960-1969, 2004.

Starzl TE, Demetris AJ: Liver transplantation: a 31-year perspective. Part I. Curr Probl Surg 27:49-116, 1990.

Stevenson M: Therapeutic potential of RNA interference. N Engl J Med 351:1772-1777, 2004.

Stuart MJ, Nagel RL: Sickle cell disease. Lancet 364:1343-1360, 2004.

Weinberg KI: Early use of drastic therapy. N Engl J Med 352:214-2126, 2005.

Weinreb NJ, Charrow J, Andersson HC, et al: Effectiveness of enzyme replacement therapy in 1028 patients with type 1 Gaucher disease after 2 to 5 years of treatment: a report from the Gaucher Registry. Am J Med 113:112-119, 2002.

Wilcox WR, Banikazemi M, Guffon N, et al: Long-term safety and efficacy of enzyme replacement therapy for Fabry disease. Am J Hum Genet 75:65-74, 2004.

Xia H, Mao Q, Eliason SL, et al: RNAi suppresses polyglutamine-induced neurodegeneration in a model of spinocerebellar ataxia. Nat Med 10:816-820, 2004.

Zeitlin P: Can curcumin cure cystic fibrosis? N Engl J Med 351:606-608, 2004.

DIRECCIONES DE INTERNET

Clinical Trials in Human Gene Transfer. *http://www.gemcris.od.nih.gov/Contents/GC_home.asp*

Gene Therapy Clinical Trials Worldwide. *http://www.wiley.co.uk/genetherapy/clinical*

Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). *www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM*

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

PROBLEMAS

1. La enfermedad granulomatosa crónica (CGD, *chronic granulomatous disease*) ligada al cromosoma X es un trastorno poco frecuente que se caracteriza por un defecto de las defensas que produce infecciones piógenas graves, recurrentes y a menudo fatales, y que comienzan en la primera infancia. El locus CGD ligado al cromosoma X codifica la cadena pesada del citocromo *b*, un componente de la oxidasa que genera superóxido en el fagocito. Se sabe que el interferón-γ (IFN-γ) aumenta la actividad de la oxidasa en los fagocitos, por lo que se ha administrado a niños con CGD ligada al cromosoma X para comprobar si produce este efecto. Antes del tratamiento, los fagocitos de algunos pacientes con afectación menos grave presentan descargas de actividad de oxidasa pequeñas aunque detectables (a diferencia de los pacientes con afección grave), lo que sugiere que existe producción de citocromo *b* a partir del locus afectado. En estos pacientes menos afectados, el INF-γ aumenta la cantidad de citocromo *b*, la producción de superóxido y la eliminación de *Staphylococcus aureus* en los granulocitos. El efecto del INF-γ se asocia a un incremento de la cadena del citocromo *b*. Es probable que el polipéptido del citocromo *b* de estos pacientes sea parcialmente funcionante y que el incremento de la expresión de la función residual mejore el defecto fisiológico. Describa las diferencias genéticas que podrían explicar el hecho de que los fagocitos de algunos pacientes con CGD ligada al cromosoma X respondan al INF-γ *in vitro* y otros no lo hagan.

2. Identifique algunas de las restricciones que deben ser tenidas en cuenta en los tipos de proteínas utilizadas en la terapia de sustitución extracelular, como en el ejemplo de la PEG-ADA. ¿Qué hace que este método sea inadecuado para la deficiencia de fenilalanina hidroxilasa?, ¿y para el síndrome de Hurler?, ¿y para el síndrome de Lesch-Nyhan? Si la enfermedad de Tay-Sachs sólo produjese afectación hepática, ¿sería efectiva esta estrategia? Si no lo fuese, ¿por qué?

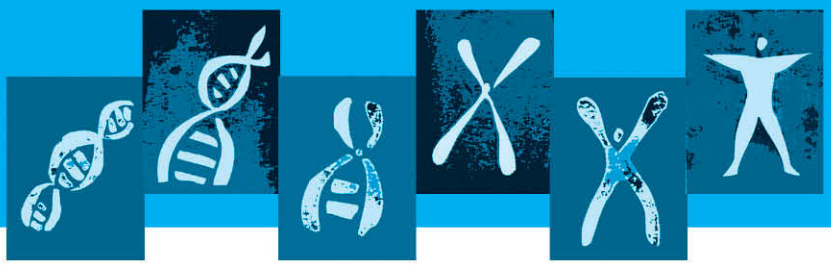
3. Una niña de 3 años, Rhonda, sufre hipercolesterolemia familiar debido a una deleción del extremo 5' del gen. La deleción elimina el promotor y los dos primeros exones de cada alelo (los padres de Rhonda son primos hermanos). Usted explica a los padres que su hija necesitará tratamiento de plasmaféresis cada 1-2 semanas durante años. Sin embargo, en el hospital se identifica a otra familia con un hijo de 5 años que tiene la misma enfermedad. El niño ha sido tratado con fármacos, con buenos resultados. Los padres de Rhonda quieren saber por qué no se les ha ofrecido el tratamiento farmacológico a ellos. Explíquelo.

4. ¿Qué clases de mutaciones se espera encontrar en pacientes con homocistinuria que no responden a la administración de dosis elevadas (1.000 mg/día) de piridoxina (vitamina B_6)? ¿Cómo podría explicar el hecho de que Tom responde perfectamente, mientras su primo hermano, Allan, sólo experimenta una pequeña reducción de homocistina plasmática cuando se le administra la misma cantidad de vitamina B_6?

5. Usted acaba de clonar el gen de la fenilalanina hidroxilasa y desea introducirlo en pacientes con fenilcetonuria. Su método será cultivar células del paciente, introducirles una versión funcionante del gen y volver a introducirlas en las células en el paciente.
   a) ¿Qué componentes del DNA necesita para fabricar una proteína fenilalanina hidroxilasa funcionante en un experimento de transferencia génica?
   b) ¿Qué tejidos elegirá para que se exprese la enzima y por qué?
   c) Usted introduce su versión del gen en los fibroblatos cultivados de una biopsia de piel del paciente. Un análisis de inmunotransferencia Northern (RNA) muestra que el RNA mensajero está presente en cantidades normales y tiene un tamaño correcto. Sin embargo, no se detecta fenilalanina hidroxilasa en las células. ¿Qué tipos de anomalías en el gen transferido explicarían este hallazgo?
   d) Usted corrige todos los problemas identificados en (c). Al introducir la nueva versión del gen en las células cultivadas, observa que existe una gran cantidad de fenilalanina hidroxilasa, y cuando extrae las células y analiza la enzima (en presencia de todos los componentes necesarios), detecta una actividad normal. Sin embargo, cuando añade fenilalanina marcada con ^3H a las células en cultivo, no se forma tirosina marcada (algunas células hepáticas cultivadas producen grandes cantidades de tirosina marcada con ^3H en esta misma situación). ¿Cuál es la explicación más probable? ¿Cómo afecta este resultado al método de terapia génica utilizado en estos pacientes?
   e) Usted desarrolla un método para introducir la versión funcionante del gen directamente en una gran proporción de los hepatocitos de pacientes con deficiencia de fenilalanina hidroxilasa. Inesperadamente, descubre que existen valores mucho más bajos de actividad enzimática en pacientes en los que antes del tratamiento se detectaban cantidades significativas de homodímero de fenilalanina hidroxilasa inactiva en hepatocitos que en pacientes en los que no se detectaba este polipéptido. ¿Cómo explica este resultado? ¿Cómo resolvería el problema?

6. Los dos alelos de un gen mutante de su paciente producen una proteína en cantidad reducida pero con mantenimiento de una función residual. ¿Qué estrategias terapéuticas se podrían considerar en esta situación?

7. Un paciente sufre una enfermedad dominante debida a una mutación que introduce un codón de interrupción prematuro. Los estudios de inmunotransferencia de las células afectadas confirman que no está presente ninguna de las proteínas mutantes. El paciente recibe tratamiento con gentamicina para conseguir pasar por alto el codón prematuro, potenciando así la síntesis de una proteína de longitud completa, según se confirma en el análisis repetido de inmunotransferencia tras el tratamiento. Sin embargo, no es posible detectar nada de función de la proteína. ¿Cuál es la explicación más probable de este decepcionante resultado?



Capítulo 14

Genética del desarrollo y malformaciones congénitas

El conocimiento de la genética del desarrollo, incluyendo los mecanismos responsables del desarrollo intrauterino normal del ser humano, es esencial para el clínico que desea aplicar un enfoque racional en la evaluación diagnóstica de los pacientes que presentan malformaciones congénitas. Tras la realización de una evaluación diagnóstica precisa, el clínico puede ofrecer información acerca del pronóstico, recomendar diversas opciones terapéuticas y realizar una estimación precisa del riesgo de recurrencia del problema en lo que se refiere a los padres y a otros familiares de un niño afectado. En este capítulo se ofrece una panorámica general de la rama de la medicina implicada en las malformaciones congénitas y se revisan los mecanismos básicos del desarrollo embrionario, con ejemplos detallados de algunos de estos mecanismos. A continuación, se describen ejemplos de malformaciones congénitas que se deben a alteraciones en los procesos citados. Finalmente, se demuestra que el conocimiento de la biología del desarrollo es esencial para el establecimiento del diagnóstico prenatal (v. cap. 15) y para el diseño de tratamientos relacionados con las células progenitoras, tal como se aplican en medicina regenerativa (v. cap. 13).

BIOLOGÍA DEL DESARROLLO EN MEDICINA

Impacto de las malformaciones congénitas en la salud pública

El impacto a que dan lugar las malformaciones congénitas es considerable. En 2002, el último año respecto al que existen estadísticas, más del 20% de los fallecimientos que tuvieron lugar en los lactantes fue atribuible a malformaciones congénitas, es decir, a alteraciones (a menudo denominadas **anomalías**) que ya existen en el momento del nacimiento y que afectan al desarrollo de los órganos o de otras estructuras. Un 20% adicional de fallecimientos en los lactantes se puede atribuir a las complicaciones de la prematuridad, que se pueden contemplar como un fracaso del mantenimiento del entorno materno-fetal de desarrollo. Por tanto, casi la mitad de los fallecimientos de los lactantes se debe a alteraciones en los procesos normales del desarrollo. Además de la mortalidad, las malformaciones congénitas constituyen una causa importante de morbilidad a largo plazo, de retraso mental y de otras formas de disfunción que limitan la productividad de los individuos afectos.

Ciertamente, las malformaciones congénitas tienen una gran importancia en salud pública. El consejo genético y el diagnóstico prenatal, con la opción de mantener o interrumpir un embarazo, son aspectos muy importantes para ayudar a las personas a afrontar el riesgo de que su descendencia presente malformaciones congénitas graves, incrementando así sus posibilidades de tener hijos sanos (v. cap. 15). Sin embargo, los médicos y el resto de los profesionales sanitarios deben de tener un cuidado extremo para no limitar el objetivo de salud pública de eliminación de la enfermedad únicamente a la prevención del nacimiento de niños con malformaciones congénitas a través de la interrupción voluntaria del embarazo. Es posible la prevención primaria de las malformaciones congénitas. Por ejemplo, las recomendaciones relativas a la administración de suplementos de ácido fólico durante el embarazo, que reducen de manera importante la incidencia de defectos del tubo neural, junto a las campañas de salud pública centradas en la prevención de los efectos teratogénicos del consumo de alcohol durante el embarazo, son estrategias de salud pública adecuadas para la prevención de las malformaciones congénitas y que no dependen del diagnóstico prenatal ni del aborto programado.

Dismorfología clínica

La **dismorfología** es el estudio de las malformaciones congénitas que alteran la configuración o la forma de una o más partes del cuerpo de un recién nacido. Los objetivos de investigación que persiguen los especialistas en dismorfología son el conocimiento de la contribución a las malformaciones congénitas tanto de las alteraciones genéticas como de los

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

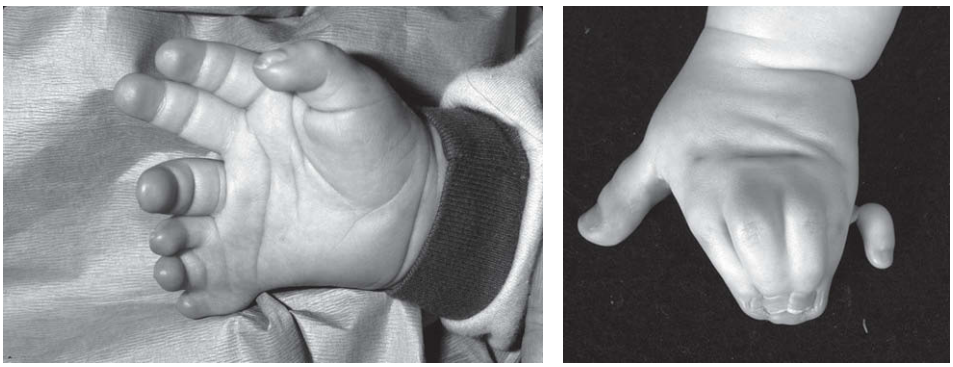


Figura 14-1 ■ Malformaciones de polidactilia y sindactilia. **A:** Polidactilia de inserción. Este paciente presentaba heptadactilia con inserción de un dedo en el metacarpiano central de la mano y con un dedo postaxial supernumerario. Esta malformación se asocia característicamente a fusión de los metacarpianos correspondientes a los dedos medio y anular. La polidactilia de inserción es frecuente en los pacientes con síndrome de Pallister-Hall. **B:** Polidactilia postaxial con sindactilia cutánea intensa de los dedos índice a meñique. Este tipo de malformación se observa en los pacientes con síndrome de cefalopolisindactilia de Greig. (Imágenes cortesía de la Dra. Leslie Biesecker, Bethesda, Maryland.)

factores ambientales no genéticos. El objetivo clínico de estos especialistas es el diagnóstico de los niños que sufren una malformación congénita, la indicación de pruebas diagnósticas adicionales, ofrecer información pronóstica respecto a las posibilidades de evolución que se pueden esperar, desarrollar un plan para el abordaje de las complicaciones esperadas, proporcionar a la familia la información necesaria para que comprenda la causa de la malformación y realizar estimaciones del riesgo de recurrencia en lo relativo a los padres y a otros familiares. Para alcanzar estos objetivos diversos y exigentes, el clínico debe obtener y organizar los datos correspondientes al paciente, la historia familiar y la bibliografía clínica y básica publicada. Los especialistas en dismorfología trabajan en contacto estrecho con los especialistas en cirugía pediátrica, neurología, rehabilitación y otras áreas clínicas relacionadas, con objeto de ofrecer una asistencia continuada a los niños que sufren malformaciones congénitas graves.

Malformaciones, deformaciones y disrupciones

Los especialistas en dismorfología clasifican las malformaciones congénitas en tres categorías principales: **malformaciones**, **deformaciones** y **disrupciones**. En este capítulo se van a ilustrar las diferencias existentes entre estas tres categorías, con ejemplos de tres malformaciones congénitas específicas que afectan a las extremidades.

Las malformaciones se deben a alteraciones intrínsecas en uno o más programas genéticos que actúan sobre el desarrollo. Un ejemplo de malformación es la aparición de un número extra de dedos en las manos en el trastorno denominado **cefalopolisindactilia de Greig** (se expone más adelante en este capítulo). La cefalopolisindactilia de Greig (fig. 14-1) se debe a mutaciones con pérdida de función en un gen de un factor de transcripción, GLI3, que forma parte de una trama compleja de factores de transcripción y de moléculas de señal cuya interacción hace que el extremo distal del esbozo correspondiente al miembro superior humano desarrolle finalmente una mano con cinco dedos. Dado que las malformaciones se deben a defectos intrínsecos en los genes que especifican una serie de etapas o programas del desarrollo, y teniendo en cuenta que a menudo estos programas se aplican en más de una ocasión en las distintas partes del embrión o el feto en las diferentes etapas del desarrollo, es frecuente (aunque no invariable) que la existencia de una malformación en una parte del cuerpo se asocie a la aparición de malformaciones en otras zonas.

A diferencia de las malformaciones, las deformaciones se deben a factores extrínsecos que actúan físicamente sobre el feto durante el desarrollo. Son especialmente frecuentes durante el segundo trimestre del desarrollo, cuando el feto permanece constreñido en el interior del amnios y el útero. Por ejemplo, las contracciones articulares de las extremidades incluidas bajo el concepto de **artrogriposis**, en combinación con la deformidad del cráneo en desarrollo, se observan en ocasiones a consecuencia del constreñimiento del feto en los casos de gestaciones de gemelos o trillizos, y también en los cuadros de pérdidas importantes de líquido amniótico (figura 14-2). La mayor parte de las deformaciones que se observan en el momento del nacimiento se resuelven espontáneamente o se pueden tratar mediante dispositivos de fijación externa para la reversión de los efectos de la causa básica.

Las disrupciones, que constituyen la tercera categoría de las malformaciones congénitas, se deben a la destrucción de un tejido normal que no puede ser sustituido. Las disrupciones tienen un tratamiento más difícil que las deformaciones debido a que conllevan una pérdida real de tejido normal. Pueden ser resultado de una insuficiencia vascular, de un traumatismo o de un elemento teratógeno. Un ejemplo es la **disrupcion amniótica**, consistente en la amputación parcial de un miembro del feto debido al efecto de las bandas de tejido amniótico. La disrupcion amniótica se reconoce clínicamente a menudo por la presencia de amputaciones parciales e irregulares de los dedos asociadas a anillos de constricción (fig. 14-3).

Los conceptos fisiopatológicos de las malformaciones, las deformaciones y las disrupciones constituyen una guía de gran utilidad clínica para el reconocimiento, el diagnóstico y el tratamiento de las malformaciones congénitas, aunque

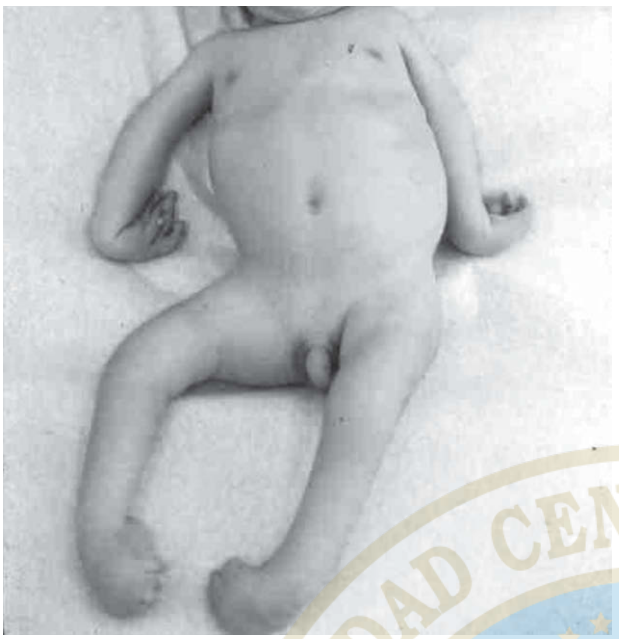


Figura 14-2 ■ La deformidad denominada artrogriposis congénita asociada a un trastorno denominado *amioplasia*. Se observan múltiples contracturas articulares simétricas debido a la alteración del desarrollo muscular secundaria a constreñimiento fetal grave en un embarazo complicado por oligohidramnios. En estos casos, la inteligencia suele ser normal y la rehabilitación ortopédica da buenos resultados. (Imagen cortesía de Judith Hall, University of British Columbia, Vancouver, BC, Canadá.)

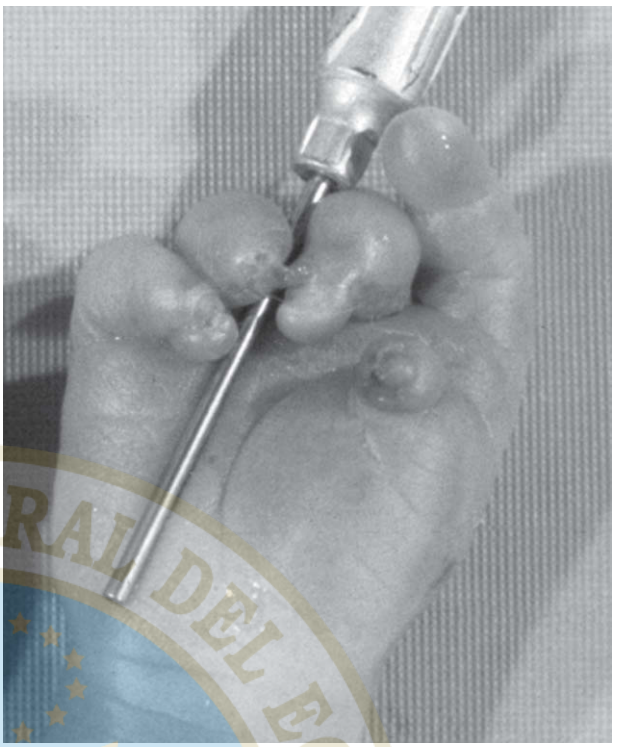


Figura 14-3 ■ Disrupción del desarrollo del miembro asociada a bandas amnióticas. Este feto de 26 semanas muestra una disrupción casi completa del pulgar, del que solamente queda un pequeño resto. Los dedos medio y meñique muestran anillos de contracción en las falanges media y distal, respectivamente. El dedo anular presenta amputación distal con un pequeño fragmento de amnios adherido en su punta. (Imagen cortesía del Dr. Mason Barr, Jr., University of Michigan, Ann Arbor, Michigan.)

en ocasiones se produce un solapamiento de los cuadros de estos tres tipos. Por ejemplo, las malformaciones vasculares pueden causar la disrupción de estructuras distales y las malformaciones urogenitales que dan lugar a oligohidramnios pueden causar malformaciones fetales. Así, una proporción importante de malformaciones congénitas puede representar combinaciones de malformaciones, deformaciones y disrupciones.

Causas genéticas y ambientales de las malformaciones

Las malformaciones tienen muchas causas (fig. 14-4). El desequilibrio cromosómico constituye aproximadamente el 25% de los casos y en este grupo los cuadros más frecuentes son los de trisomía autosómica de los cromosomas 21, 18 y 13 (v. cap. 6). Un 20% adicional se debe a mutaciones en un único gen. Algunas malformaciones se transmiten de manera dominante, como la **acondroplasia** y el **síndrome de Waardenburg**. No obstante, muchos heterocigotos con malformaciones congénitas sufren cuadros de mutaciones nuevas de tal gravedad que son incompatibles con la vida, por lo que a menudo aparecen como casos aislados en las familias (v. cap. 7). Otros síndromes malformativos se transmiten hereditariamente con un patrón recesivo autosómico o ligado al cromosoma X, tal como el **síndrome de Smith-Lemli-Opitz** y el **síndrome de Lowe**, respectivamente. Alrededor del 50% de las malformaciones congénitas importantes carecen de una causa identificable pero recidivan en las familias de los niños afectados con una frecuencia superior a la que tiene lugar en la población general y se consideran procesos multifactoriales (v. cap. 8). En esta categoría se incluyen malformaciones congénitas bien conocidas como el labio leporino (con o sin paladar hendido) y las cardiopatías congénitas. Se considera que el 5% restante de las malformaciones se debe a la exposición a ciertos agentes ambientales (medicamentos,

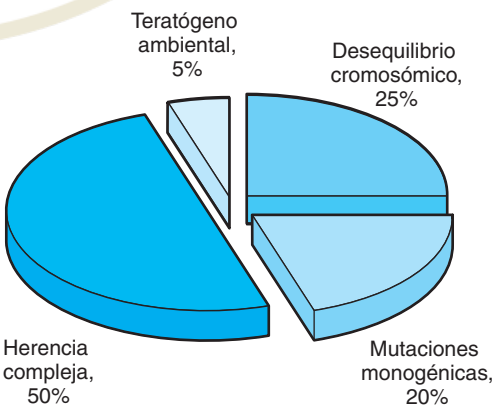


Figura 14-4 ■ Contribución relativa de los defectos monogénicos, las alteraciones cromosómicas y los teratógenos a las malformaciones congénitas.

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

infecciones, productos químicos o radiación) denominados **teratógenos** (un término que deriva de manera poco elegante del vocablo griego que hace referencia a un monstruo, más el sufijo *-geno* que significa causa) debido a su capacidad para causar malformaciones congénitas (se exponen más adelante en este capítulo).

Pleiotropismo: síndromes y secuencias

En su estudio de las malformaciones congénitas, los especialistas en dismorfología clínica deben enfrentarse en todo momento al fenómeno del **pleiotropismo** (v. cap. 7). Una malformación congénita cursa con pleiotropismo cuando un único agente causal da lugar a alteraciones en más de un órgano o sistema de diversas partes del embrión, o en múltiples estructuras que se originan en momentos distintos a lo largo de la vida intrauterina. El agente responsable de la malformación podría ser un gen mutante o un teratógeno. Las malformaciones congénitas pleiotrópicas se producen de dos maneras, según el mecanismo a través del cual el elemento causal da lugar a su efecto. Cuando el elemento causal induce la aparición de múltiples malformaciones en paralelo, el conjunto de alteraciones se denomina **síndrome**. Sin embargo, si un gen mutante o un teratógeno afectan únicamente a un órgano o sistema en un momento concreto de tiempo y es la alteración de dicho órgano o sistema la que da lugar al resto de los defectos pleiotrópicos en forma de efectos secundarios, la malformación se denomina **secuencia**.

El síndrome autosómico dominante de la displasia branquio-oto-renal es un ejemplo de síndrome pleiotrópico. Sabemos desde hace tiempo que los pacientes con malformaciones del arco branquial que alteran el desarrollo de los oídos y de las estructuras del cuello muestran un riesgo mayor de malformaciones renales. Por ejemplo, el síndrome de la displasia branquio-oto-renal consiste en alteraciones en el desarrollo coclear y del oído externo, quistes y fístulas en el cuello, displasia renal y malformaciones del túbulo colector renal. El mecanismo de esta asociación es la utilización por parte de los mamíferos de un conjunto conservado de genes y proteínas para la formación tanto del oído como del riñón. Este síndrome se debe a las mutaciones en uno de estos genes, *EYA1*, que codifica una proteína fosfatasa que actúa en el desarrollo del oído y del riñón. De la misma manera, el **síndrome de Rubinstein-Taybi**, debido a una pérdida de función en un coactivador transcripcional, se debe a anomalías en la transcripción de muchos genes que dependen de la presencia de éste coactivador en un complejo de transcripción para la expresión normal (fig. 14-5).

Por el contrario, un ejemplo de secuencia es la asociación de paladar hendido con forma de «U» y de mandíbula pequeña, denominada **secuencia de Robin** (fig. 14-6). Esta secuencia tiene lugar debido a una limitación del crecimiento mandibular antes de la novena semana de gestación, lo que hace que la lengua quede en una posición más posterior de la normal e interfiera con el cierre normal de las dos mitades del paladar, dando lugar así a un paladar hendido. La secuencia de Robin puede ser una malformación congénita aislada de causa desconocida y también puede ser debida a la compresión extrínseca sobre la mandíbula en desarrollo debido a un embarazo gemelar. Este fenotipo también puede formar parte del denominado **síndrome de Stickler**, en el que las mutaciones en el gen que codifica una subunidad del colágeno tipo II dan lugar a una mandíbula excesivamente pequeña junto con otros defectos en la estatura, las articulaciones y los ojos. La secuencia de Robin en el síndrome de Stickler es una secuencia debido a que el gen mutante del colágeno no es en sí mismo el responsable de la falta de cierre del paladar; el paladar hendido es secundario al defecto primario en el crecimiento de la mandíbula. Cualquiera que sea la causa, el paladar hendido secundario a la secuencia de Robin se debe diferenciar del paladar hendido primario verdadero, que tiene otras causas con pronósticos distintos e implicaciones diferentes para el niño y la familia. El conocimiento de la dismorfología y de los fundamentos genéticos del desarrollo es necesario para establecer el diagnóstico apropiado de cada trastorno y para determinar los diferentes pronósticos asociados a las distintas causas primarias.

Hay otros muchos ejemplos que ilustran el principio de que la práctica clínica de la dismorfología descansa en los fundamentos de la ciencia básica de la biología del desarrollo. Por esta razón, los especialistas en dismorfología deben conocer algunos de los principios básicos de la biología del desarrollo y tienen que estar familiarizados con los mecanismos a través de los cuales las alteraciones en la función de los genes influyen negativamente en el desarrollo y, en última instancia, en sus pacientes.

INTRODUCCIÓN A LA BIOLOGÍA DEL DESARROLLO

La biología del desarrollo tiene como objetivo básico la respuesta a una única pregunta de carácter fundamental: ¿cómo se puede transformar una célula aislada en un animal maduro? En la raza humana, esta transformación tiene lugar cada vez que un óvulo fecundado se desarrolla hasta la formación de un ser humano con 10^{13} a 10^{14} células, varios cientos de tipos celulares perfectamente reconocibles y docenas de tejidos. Este proceso debe tener lugar con un patrón y en un marco cronológico fiable y predecible.

La biología del desarrollo tiene sus raíces en la embriología, una ciencia fundamentada en la observación y la manipulación quirúrgica de los organismos en fase de desarrollo. Los primeros estudios embriológicos se llevaron a cabo durante los siglos XIX y XX sobre embriones de anfibios y aves que se podían obtener fácilmente; en estos estudios se demostró que los embriones se desarrollaban a partir de células únicas y se definió una gran parte de los procesos fundamentales del desarrollo. Mucho tiempo después, la aplicación de la biología molecular y la genética a la embriología transformó este campo permitiendo a los científicos el estudio y la manipulación del desarrollo mediante una amplia gama de potentes técnicas bioquímicas y moleculares.

Desarrollo y evolución

Un aspecto de importancia crítica en la biología del desarrollo es su relación con el estudio de la evolución. En las fases iniciales del desarrollo, los embriones de muchas especies tienen un aspecto similar. A medida que progresa el desarrollo, las características compartidas entre las especies se transforman sucesivamente en elementos más especializados que, a



Figura 14-5 ■ Las mutaciones con pérdida de función en un coactivador transcripcional causan el síndrome de Rubinstein-Taybi. Existe heterogeneidad de locus en el sentido de que una mutación en cualquiera de dos genes coactivadores estrechamente relacionados entre sí (*CBP* o *EP300*) puede dar lugar a este síndrome pleiotrópico y de gran variabilidad que cursa con retraso mental, pulgares anchos y dedos gordos grandes, aspecto facial característico y cardiopatías congénitas. (Reproducida con permiso de Jones KL: Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation. Filadelfia, WB Saunders, 1998.)

su vez, son compartidos por un número cada vez menor de especies más estrechamente relacionadas entre sí. La comparación de las características embriológicas entre organismos relacionados desde el punto de vista evolutivo demuestra que los atributos del desarrollo (como los dedos de las manos) específicos de ciertos grupos de animales (p. ej., los primates) están fundamentados en atributos menos específicos que son comunes a un grupo mayor de animales (p. ej., los mamíferos), que –a su vez– están relacionados con estructuras que se observan en un grupo todavía mayor de animales (como los vertebrados). Las estructuras existentes en organismos diferentes se denominan **homólogas** si proceden de una estructura perteneciente a un ancestro común (fig. 14-7, pág. 423). En el caso del antebrazo, las diferentes líneas de ancestros de las cuatro especies que se muestran en la figura 14-7 (todas las cuales llevan a un predecesor común) comparten un atributo: la existencia de un antebrazo funcional. Los mecanismos moleculares del desarrollo que dan lugar a la aparición de estas estructuras del antebrazo son compartidos por las cuatro especies contemporáneas.

Sin embargo, no toda la similitud se debe a homología. Los estudios de carácter evolutivo también han demostrado la existencia de estructuras **análogas**, es decir, las que parecen similares pero que aparecen de manera independiente unas de otras, a través de líneas diferentes que no llevan a un ancestro común poseedor de dicha estructura. Las vías moleculares que generan estructuras análogas tienen pocas posibilidades de conservación en el contexto de la evolución. En el ejemplo

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

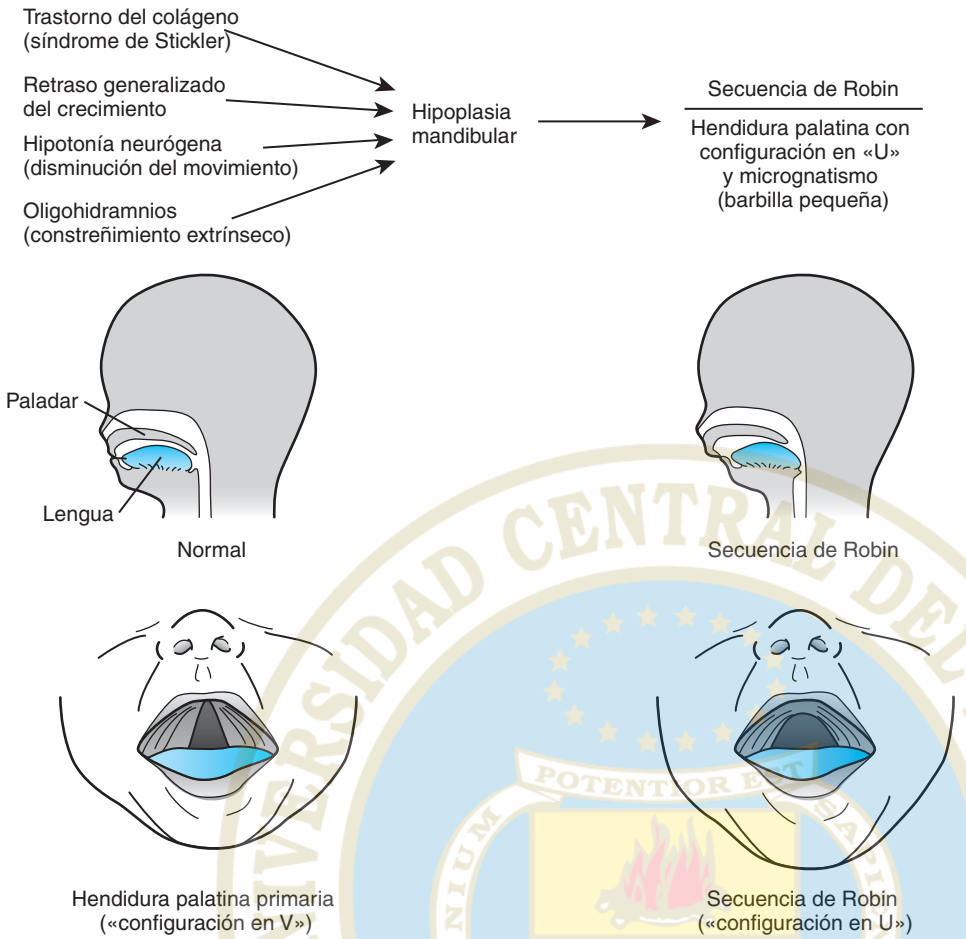


Figura 14-6 ■ Secuencia de Robin. Diversas alteraciones primarias pueden dar lugar a una restricción del crecimiento mandibular, lo que desplaza en dirección posterior la lengua que –a su vez– impide el cierre del paladar con aparición de la constelación de barbilla pequeña y hendidura palatina con forma de «U» que afecta al paladar blando y que se extiende hasta el paladar duro. Por el contrario, el cuadro de hendidura palatina primaria se debe a la falta de cierre de las crestas maxilares, y es una malformación que se inicia en la región anterior del maxilar superior con progresión en dirección posterior hasta afectar en primer lugar al paladar duro y después al paladar blando; además, generalmente tiene una configuración en «V». Si la causa primaria de la barbilla pequeña en los niños con la secuencia de Robin es una deformación externa, como puede ser la secundaria a una deficiencia de líquido amniótico durante el embarazo (oligohidramnios), a menudo la mandíbula recupera su crecimiento en la fase posnatal. (Adaptada con modificaciones de Wolpert L: Principles of Development. Nueva York, Oxford University Press, 2002.)

que se muestra en la figura 14-7, las estructuras de las alas del murciélago y de los pájaros se originaron de manera independiente en la evolución para facilitar la tarea del movimiento en el aire. Las líneas evolutivas de estos dos animales no comparten un ancestro común que presentara una estructura primitiva similar a un ala y a partir del cual los murciélagos y los pájaros hubieran heredado las alas. Por el contrario, se puede observar fácilmente que los pájaros desarrollaron extensiones de dirección posterior a partir del miembro para formar un ala, mientras que los murciélagos desarrollaron las alas a través de la extensión de los dedos de sus antebrazos con conexión entre los mismos mediante tejidos sindactílicos. Esta situación se ha denominado **evolución convergente**. La conservación evolutiva de los procesos del desarrollo tiene una importancia crítica para los estudios del desarrollo humano debido a que la inmensa mayoría de los mismos no se puede realizar sobre personas debido a razones éticas obvias (v. cap. 20). Así, para comprender una observación relativa al desarrollo, el científico utiliza modelos animales en los que puede investigar los procesos normales y patológicos del propio desarrollo. La posibilidad de extrapolación de los resultados al ser humano depende por completo de la conservación evolutiva de los mecanismos del desarrollo y de las estructuras homólogas.

INFLUENCIA DE LOS GENES Y EL AMBIENTE EN EL DESARROLLO

Genética del desarrollo

El desarrollo se debe a la acción de los genes que presentan interacción con las características celulares y ambientales. Los productos genéticos implicados son los reguladores de la transcripción, los factores difusibles que interactúan con las células y las dirigen hacia vías específicas del desarrollo, los receptores de estos factores, las proteínas estructurales, las moléculas de señalización intracelular y otros muchos. Así, no es sorprendente que la mayor parte de los numerosos trastornos del desarrollo que se observan en el ser humano sea debida a mutaciones que afectan al genoma, a los cromosomas o a los genes. Sin embargo, a pesar de que el genoma es claramente la fuente principal de información que controla y especifica el desarrollo humano, el papel que desempeñan los genes en el desarrollo se describe a menudo de manera errónea como un «programa maestro». De hecho, el genoma no tiene nada que ver con la memoria que realiza un arquitecto y en la que detalla de manera precisa cómo se van a utilizar todos los materiales, cómo se deben ensamblar entre sí y cuáles deben ser sus dimensiones finales; no es una descripción lite-

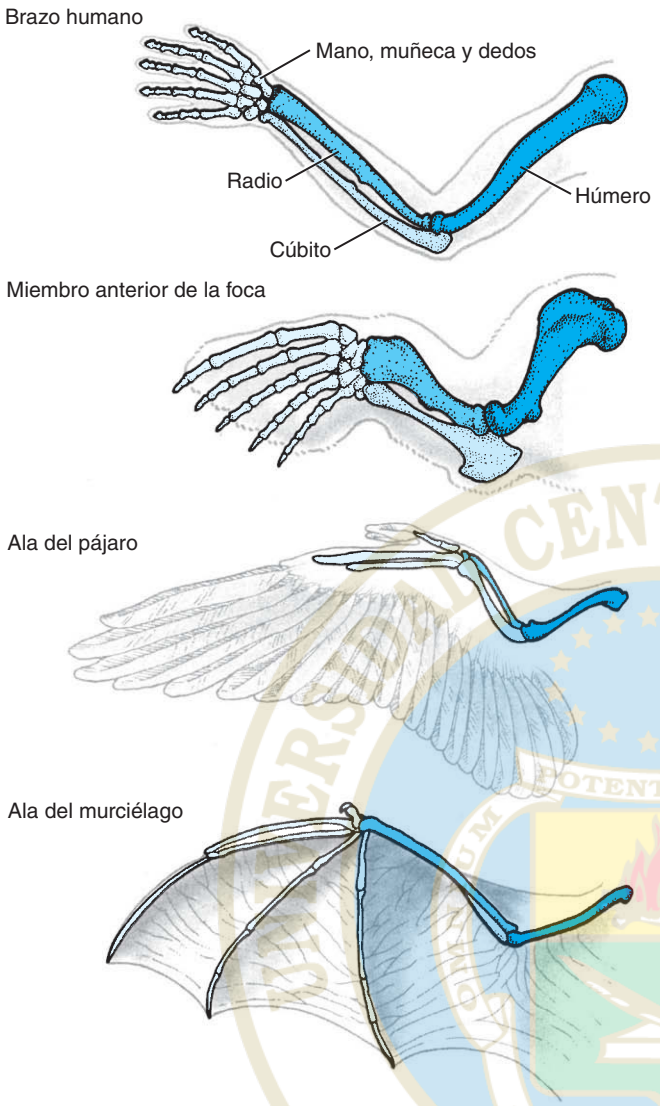


Figura 14-7 ■ Esquema del miembro superior de cuatro especies: el ser humano, la foca, el pájaro y el murciélago. A pesar de la falta de similitud superficial entre el brazo y la mano del ser humano, la aleta de la foca, el ala del pájaro y el ala del murciélago, el parecido en su estructura ósea subyacente y en su funcionalidad revela la homología de los miembros anteriores de las cuatro especies. Por el contrario, las dos alas superficialmente similares del pájaro y el murciélago son estructuras análogas, no homologas. Aunque el pájaro y el murciélago poseen alas que utilizan para volar, estas estructuras tienen un origen muy diferente y no han evolucionado a partir de una estructura de tipo ala existente en un ancestro común. (Reproducida con permiso de Gilbert SF: Developmental Biology, 7.ª ed. Sunderland, Massachusetts, Sinauer Associates, 2003, pág. 15.)

ral de la forma final que van a adoptar todas las estructuras embriológicas y fetales. En contraste, el genoma especifica la aparición de un conjunto de proteínas que interactúan entre sí y de RNA no codificantes (v. cap. 3) que ponen en marcha los procesos de crecimiento, migración, diferenciación y apoptosis que dan lugar en última instancia, con un elevado grado de probabilidad, a las estructuras maduras correctas. Así, por ejemplo, no hay instrucciones genéticas que indiquen que la falange de un dedo debe adoptar una configuración en reloj de arena o que el ojo tenga que ser esférico. Estas formas son una consecuencia implícita de los procesos del desarrollo, que generan células, tejidos y órganos correctamente estructurados.

Probabilidad

A pesar de que los genes son los reguladores primarios del desarrollo, hay otros procesos que pueden desempeñar una función en el mismo. El hecho de que el desarrollo está regulado (pero no determinado) por el genoma queda de manifiesto por la gran importancia que tiene la probabilidad en lo relativo al desarrollo normal. Por ejemplo, en el ratón, una mutación en el gen de la formina (*formin,* en inglés) causa **aplasia renal** solamente en alrededor del 20% de los portadores de dicha mutación, incluso los casos en los que la mutación afecta a cepas endogámicas de animales. Dado que las cepas endogámicas de ratones son genéticamente idénticas en el resto de los loci de sus genomas, la penetrancia del 20% de la misma mutación en el gen de la formina no se puede explicar por la existencia de variantes génicas modificadoras diferentes en los ratones afectados con agenesia renal y en los ratones normales. En vez de ello, la explicación más probable de este fenómeno es que la mutación en el gen de la formina modifique el equilibrio de algunos procesos del desarrollo incrementando la probabilidad de que se supere un umbral correspondiente a la aparición de la aplasia renal. Así, la mutación en el gen de la formina no siempre da lugar a aplasia renal, aunque sí lo hace en ocasiones; además, ni el resto del genoma ni los factores extragénicos son los responsables del desarrollo del defecto en tan sólo una pequeña proporción de los animales. Los procesos de tipo probabilístico representan una rica fuente de variación interindividual que no siempre da como resultado un desarrollo normal. Por ello, en el desarrollo «nada queda al azar».

Factores ambientales

Tal como ya se ha señalado, el ambiente local en el que se encuentran una célula o un tejido desempeña una función clave en la provisión de un contexto normal para el desarrollo. Por tanto, no es sorprendente el hecho de que los fármacos y otros agentes procedentes del ambiente puedan ser teratógenos, a menudo debido a que interfieren con moléculas intrínsecas que intermedian las acciones de los genes. La identificación de los mecanismos a través de los que actúan los teratógenos posee implicaciones obvias no solamente para la medicina clínica y la salud pública, sino también para las ciencias básicas; el conocimiento de los mecanismos con los que los teratógenos causan malformaciones congénitas puede ofrecer información acerca de los procesos subyacentes del desarrollo que han sido alterados y que han dado lugar a un defecto.

Dado que los mecanismos moleculares y celulares que actúan durante el desarrollo son a menudo únicos y ya no tienen efecto una vez que se alcanza la edad adulta, los teratógenos que dan lugar a malformaciones congénitas graves pueden causar efectos adversos escasos o nulos en los pacientes adultos, debido a que los mecanismos en cuestión ya no actúan sobre el adulto o bien lo hacen de una manera diferente. Un ejemplo importante es el **síndrome retinoide**

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

fetal que se observa en fetos de mujeres que tomaron el fármaco isotretinoína durante el embarazo. La isotretinoína es un retinoide oral que se utiliza de manera sistémica en el tratamiento del acné grave. Causa malformaciones congénitas graves cuando lo consume una mujer embarazada, debido a que imita la acción del ácido retinoico endógeno, una sustancia que en el embrión y el feto en desarrollo muestra difusión en los tejidos y presenta interacción con las células, haciendo que sigan vías de desarrollo específicas.

Los distintos teratógenos causan a menudo patrones muy específicos de malformaciones congénitas, y el riesgo de las mismas depende estrictamente de la edad gestacional en el momento de la exposición, de la vulnerabilidad de los diferentes tejidos frente al teratógeno y del nivel de exposición durante el embarazo. Uno de los ejemplos mejor conocidos es el del **síndrome de la talidomida**. La talidomida es un sedante que se utilizó con mucha frecuencia durante el decenio de 1950 y que dio lugar a una elevada incidencia de malformaciones en los miembros de los fetos que habían presentado exposición entre las 4 y las 8 semanas de gestación, debido a su defecto sobre la vasculatura de los miembros en desarrollo. Otro ejemplo es el **síndrome alcóholico fetal**. El alcohol da lugar a un patrón específico de malformaciones congénitas que afectan principalmente al sistema nervioso central debido a que es relativamente más tóxico para el cerebro y las estructuras craneofaciales en desarrollo, en comparación con otros tejidos.

Algunos teratógenos, como los rayos X, también son mutágenos. Una diferencia fundamental entre los teratógeno y los mutágenos es el hecho de que estos últimos causan problemas a través de la producción de alteraciones transmisibles en el material genético, mientras que los teratógenos actúan de manera directa y transitoria sobre el tejido embrionario en desarrollo. Por tanto, la exposición fetal a un mutágeno puede dar lugar a un aumento en el riesgo de malformaciones congénitas o de otras enfermedades (como el cáncer) a lo largo de toda la vida del individuo expuesto y también en su descendencia, mientras que la exposición a un teratógeno incrementa el riesgo de malformaciones congénitas en el embarazo en el que tiene lugar la exposición, pero no en otros posteriores.

CONCEPTOS BÁSICOS EN BIOLOGÍA DEL DESARROLLO

Panorámica general del desarrollo embriológico

La biología del desarrollo posee sus propios conceptos básicos y su propia terminología que puede resultar confusa o extraña para el estudiante de genética. Por ello, a continuación se ofrece un breve resumen de diversos conceptos y términos clave utilizados en este capítulo (v. Recuadro).

Procesos celulares durante el desarrollo

A lo largo del desarrollo, las células se dividen (**proliferan**), adquieren funciones o estructuras nuevas (**se diferencian**), se desplazan en el interior del embrión (**migran**) y sufren

••■ Conceptos y terminología básicos utilizados en biología del desarrollo humano

Blastocisto: La fase siguiente de la **embriogénesis** tras la mórula, en la que las células de la superficie externa de la mórula segregan líquido y forman una cavidad interna rellena de líquido en cuyo interior hay un grupo separado de células, la **masa celular interna**. Las células externas del blastocisto forman el **corion**, parte de la placenta y el saco amniótico en el que se desarrolla el **feto**; la **masa celular interna** se convierte en el **feto** propiamente dicho (v. fig. 14-10).

Capas germinales: Tres capas bien diferenciadas de células que se originan a partir de la masa celular interna, el **ectodermo**, el **mesodermo** y el endodermo; las tres dan lugar a tejidos distintos en el embrión.

Célula precursora: Una célula que atraviesa una fase del desarrollo en su camino hasta convertirse en una célula plenamente diferenciada.

Célula progenitora multipotente: Una **célula progenitora** capaz de autorrenovación y de desarrollo hacia numerosos tipos celulares distintos en un tejido, pero sin capacidad para producir un organismo completo. A menudo se denomina también célula progenitora adulta o célula progenitora tisular.

Célula progenitora: Una célula capaz de generar otra célula progenitora (autorrenovación) y de diferenciarse hacia células especializadas en un tejido o hacia la formación de un organismo completo.

Célula totipotente: Una **célula progenitora** temprana capaz de autorrenovación y de convertirse en cualquier célula de cualquier tejido. Las células **progenitoras embrionarias** son totipotentes.

Células progenitoras embrionarias: Células derivadas de la **masa celular interna** que, en condiciones apropiadas, se pueden diferenciar en cualquiera de los tipos celulares y tejidos de un embrión, y que también pueden formar un feto normal y completo.

Cigoto: El óvulo fecundado; el primer paso en la **embriogénesis**.

Corion: Membrana que se desarrolla a partir de las células externas del blastocisto y que forma finalmente la placenta y la capa externa del saco amniótico en el que se desarrolla el **feto**.

Desarrollo en mosaico: Una etapa del desarrollo en la que las células ya han quedado comprometidas hasta el punto de que la eliminación de una parte de un embrión impide el desarrollo normal del mismo.

Desarrollo regulativo: Una etapa del desarrollo en la que las células todavía no han presentado determinación, de manera que las células que permanecen tras la eliminación de una parte de un embrión todavía pueden dar lugar a un organismo completo.

Destino: El destino último de una célula que ha recorrido todo el proceso del desarrollo.

Determinación: La fase del desarrollo en la que las células aparecen comprometidas irreversiblemente para la formación de un tejido concreto.

(Continúa)

••• Conceptos y terminología básicos utilizados en biología del desarrollo humano–continuación

Diferenciación: Adquisición por parte de una célula de características nuevas que son específicas de un tipo celular o tejido concretos.

Ectodermo: La **capa germinal** embrionaria primaria que da lugar al sistema nervioso y a la piel.

Embriogénesis: El desarrollo del **embrión**.

Embrión híbrido o quimera: Un embrión constituido por dos o más líneas celulares que presentan un genotipo distinto. Contrasta con mosaico.

Embrión: La etapa del organismo humano en desarrollo que va desde la fecundación hasta las 9 semanas de gestación, cuando tiene lugar la separación entre los tejidos placentarios y embrionarios. Durante esta fase se producen la **morfogénesis** (para la creación de las estructuras básicas y la elaboración del plan corporal) y la **organogénesis**.

Endodermo: La **capa germinal** embrionaria primaria que da lugar a muchos órganos y al revestimiento del intestino.

Epiblasto: La porción de la masa celular interna que origina el embrión propiamente dicho.

Especificación: Una fase del proceso de diferenciación en la que las células adquieren ciertos atributos especializados característicos de un tejido concreto, aunque todavía pueden ser influidas por elementos externos para desarrollar un tipo diferente de célula o tejido.

Feto: La etapa del organismo humano en desarrollo que va desde la semana 9 de gestación hasta el parto. En la misma tienen lugar el crecimiento y la maduración adicionales de los órganos.

Gastrulación: La etapa del desarrollo inmediatamente posterior a la implantación, en la que las células de la **masa celular interna** se reordenan en tres **capas germinales**. El **desarrollo** regulativo se interrumpe durante la gastrulación.

Gemelos dicoriónicos: Gemelos **monocigóticos** procedentes de la división del embrión en dos partes, antes de la formación del blastocisto, de manera que se desarrollan dos blastocistos independientes.

Gemelos monoamnióticos: Gemelos **monocigóticos** que se deben a la división de parte de la masa celular interna (epiblasto), sin división de la parte de esta masa celular interna que forma la membrana amniótica (hipoblasto).

Gemelos monocigóticos: Gemelos que se originan a partir de un solo óvulo fecundado y que presentan división durante la embriogénesis en el intervalo que transcurre entre la primera división celular del cigoto y la gastrulación.

Gemelos monocoriales: **Gemelos monocigóticos** que se deben a la división de la masa celular interna sin división de las células localizadas en el exterior del blastocisto.

Hipoblasto: La porción de la masa celular interna que contribuye a la formación de las membranas fetales (amnios).

Masa celular interna: Un grupo de células localizado en la parte interna de la mórula que finalmente se convierte en el feto.

Mesodermo: La capa germinal embrionaria primaria que da lugar al tejido conjuntivo, los músculos, los huesos, la vasculatura y los sistemas linfático y hematopoyético.

Morfogénesis: Creación de diversas estructuras durante la embriogénesis.

Morfógeno: Una sustancia producida por las células en una región concreta de un **embrión** y que muestra difusión desde su origen hasta los tejidos del embrión, con el objetivo de establecer un gradiente de concentración. Las células presentan **especificación** y, después, **diferenciación** hasta alcanzar sus destinos distintos, según la concentración del morfógeno a la que se ven sometidas.

Mórula: Un conjunto compacto de 16 células que aparece después de cuatro divisiones celulares del cigoto.

Mosaico: Un individuo que procede de un único óvulo fecundado pero en el que la aparición de una mutación tras la fecundación da lugar a la generación de células con dos o más genotipos. Contrasta con el concepto de individuo híbrido o quimera.

Organogénesis: La creación de órganos individuales durante la **embriogénesis**.

muerte celular programada (denominada menudo **apoptosis**). Estos cuatro procesos celulares básicos actúan en diversas combinaciones y a través de distintos mecanismos para producir el **crecimiento** y la **morfogénesis** (un término que significa literalmente «creación de una forma»), con creación de un embrión de tamaño y configuración normales que presenta órganos con el tamaño, la forma y la localización apropiados, y que está constituido por tejidos y células con la arquitectura, la estructura y la función correctas.

A pesar de que el crecimiento puede parecer una cuestión demasiado obvia como para ser comentada, en sí mismo está estrechamente regulado en el desarrollo del mamífero y la pérdida de la regulación del mismo da lugar a un problema de carácter catastrófico. La simple duplicación (un ciclo extra de división celular) del número de células (hiperplasia) o la duplicación del tamaño de las células (hipertrofia) de un organismo posiblemente son procesos mortales. La disrregulación del crecimiento de los segmentos corporales puede causar deformidades y disfunciones graves, tal como ocurre en la hemihiperplasia y en otros trastornos que cursan con un crecimiento segmentario excesivo (fig. 14-8). Por otra parte, la exquisita regulación diferencial del crecimiento puede modificar la configuración de un tejido o un órgano.

La morfogénesis se lleva a cabo en el organismo en desarrollo a través de diversos mecanismos, como el crecimiento diferencial, la diferenciación, la apoptosis regulada y la migración celular. En algunos contextos, el término de morfogénesis se utiliza para describir todos los aspectos del desarrollo, aunque es formalmente incorrecto debido a que la morfogénesis se debe acoplar al proceso de crecimiento expuesto en este capítulo para la generación de un tejido o un órgano con configuración y función normales.

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

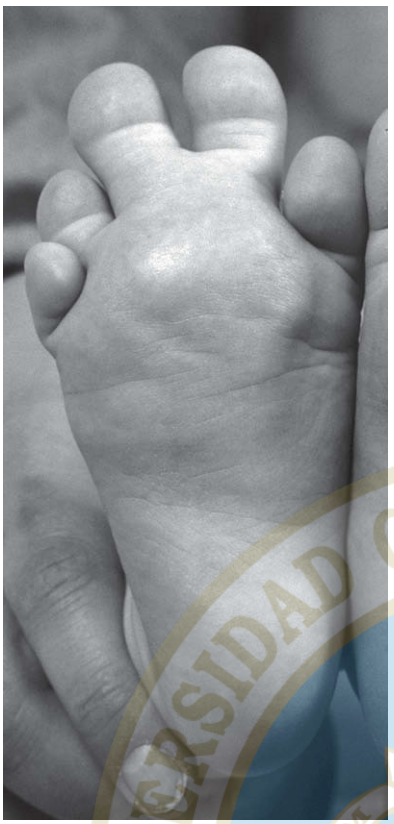


Figura 14-8 ■ Consecuencias clínicas de alteraciones en el crecimiento. La imagen corresponde al pie de un paciente con **crecimiento segmentario congénito** de una pequeña porción del cuerpo, en este caso originando solamente varios dedos gordos del pie. Este patrón de crecimiento excesivo se debe específicamente a desregulación del desarrollo, dado que las zonas afectadas del cuerpo en este trastorno crecen de manera proporcionada en relación con el resto de las estructuras durante el período posnatal. La diferencia en el número de estos tejidos con crecimiento excesivo posiblemente sea tan sólo del doble, lo que demuestra la precisión con la que está controlado el crecimiento en el desarrollo normal. (Imágenes cortesía de la Dra. Leslie Biesecker, Bethesda, Maryland.)

Embriogénesis humana

La descripción del desarrollo humano que se lleva a cabo en el este capítulo comienza en el momento en el que finaliza la correspondiente al capítulo 2, es decir, con la fecundación. Tras la fecundación, el embrión muestra una serie de divisiones celulares que no se acompañan de un crecimiento global; este proceso se denomina segmentación. El óvulo fecundado presenta cuatro divisiones hasta formar la mórula de 16 células el día 3 (fig. 14-9). El día 4, el embrión se transforma en un **blastocisto**, en el que las células que dan origen a la placenta forman una pared por dentro de la cual las células que van a constituir el embrión propiamente dicho se agrupan en uno de sus lados, en lo que se denomina la **masa celular interna**. Éste es el momento en el que el embrión adquiere su primera manifestación obvia de polaridad, es decir, un eje de asimetría que separa la masa celular interna (la mayor parte de la cual va a dar lugar al organismo maduro) de los tejidos embrionarios que van a formar el corion, un tejido extraembrionario (la placenta y las estructuras anexas) (fig. 14-10). Después, la masa celular interna se vuelve a dividir en dos partes, el **epiblasto**, que va a constituir el embrión propiamente dicho, y el **hipoblasto**, que va a formar la membrana amniótica o amnios.

El embrión se implanta en la pared endometrial del útero a los 7-12 días de la fecundación. Tras la implantación tiene lugar la gastrulación, en la que las células se reordenan formando una estructura constituida por tres compartimientos celulares (denominados en conjunto **capas germinales**), es decir, el ectodermo, el mesodermo y el endodermo. Estas tres capas germinales originan estructuras diferentes. El endodermo da lugar a la parte central de los órganos finales, constituida por las células que revisten la cavidad intestinal principal, las vías del sistema respiratorio y otras estructuras similares. El mesodermo origina los riñones, el corazón y la vasculatura, así como las estructuras de soporte del organismo. El hueso y el músculo tienen un origen casi exclusivamente mesodérmico y desempeñan las dos funciones principales de constituir una estructura (soporte físico) y de proporcionar el soporte físico y nutritivo necesario al sistema hematopoyético. El ectodermo origina los sistemas nerviosos central y periférico, así como la piel.

Las fases principales siguientes del desarrollo corresponden al comienzo del sistema nervioso, al establecimiento del plan corporal básico y –más tarde– a la **organogénesis**, que tiene lugar entre las semanas 4 y y 8. Ahora, ya se han determinado la posición y las estructuras básicas de todos los órganos y empiezan a aparecer los componentes celulares necesarios para su desarrollo.

La **fase fetal** del desarrollo se suele considerar el periodo entre las semanas 9 y 40, y está implicada principalmente en la maduración y la diferenciación adicional de los componentes de los órganos. En lo que se refiere a algunos órganos y sistemas, su desarrollo no se interrumpe con el parto. Por ejemplo, el cerebro muestra un desarrollo posnatal sustancial y los miembros presentan el crecimiento de las epífisis y, en última instancia, el cierre de las mismas después de la pubertad.

La célula germinal: transmisión de la información genética

Además del crecimiento y la diferenciación de los tejidos somáticos, el organismo también debe especificar las células que se van a convertir en los gametos del adulto maduro. El compartimiento de las células germinales tiene este objetivo. Tal como se ha descrito en el capítulo 2, las células del compartimiento germinal presentan las modificaciones necesarias para poder llevar a cabo la gametogénesis y la meiosis con el objetivo de que la especie pueda transmitir su información genética, y de que sea posible la recombinación y la distribución aleatoria de los cromosomas. Además, el *imprinting* epigenético especifico de sexo que requieren ciertos genes también se debe reajustar en las células germinales (v. caps. 5 y 7).

La célula progenitora: mantenimiento de la capacidad regenerativa de los tejidos

Además de especificar el programa de diferenciación necesario para el desarrollo, los organismos también deben reservar **células progenitoras** con especificidad tisular que



Figura 14-9 ■ El desarrollo humano comienza con la segmentación del óvulo fecundado. **A:** Óvulo fecundado en el día 0, con dos pronúcleos y con los cuerpos polares. **B:** Un embrión de dos células el día 1 tras la fecundación. **C:** Un embrión de cuatro células el día 2. **D:** Embrión de ocho células el día 3. **E:** Etapa de 16 células al final del día 3, seguida del fenómeno de compactación, tras lo cual el embrión se denomina mórula (**F**, día 4). **G** muestra la formación del blastocisto el día 5, con la masa celular interna indicada por la flecha. Finalmente, el embrión *(flecha)* sale de la zona pelúcida (**H**). (Reproducida, con permiso, de Ogilvie CM, Braude PR, Scriven PN: Preimplantation diagnosis-an overview. J Histochem Cytochem 53:255-260, 2005.)

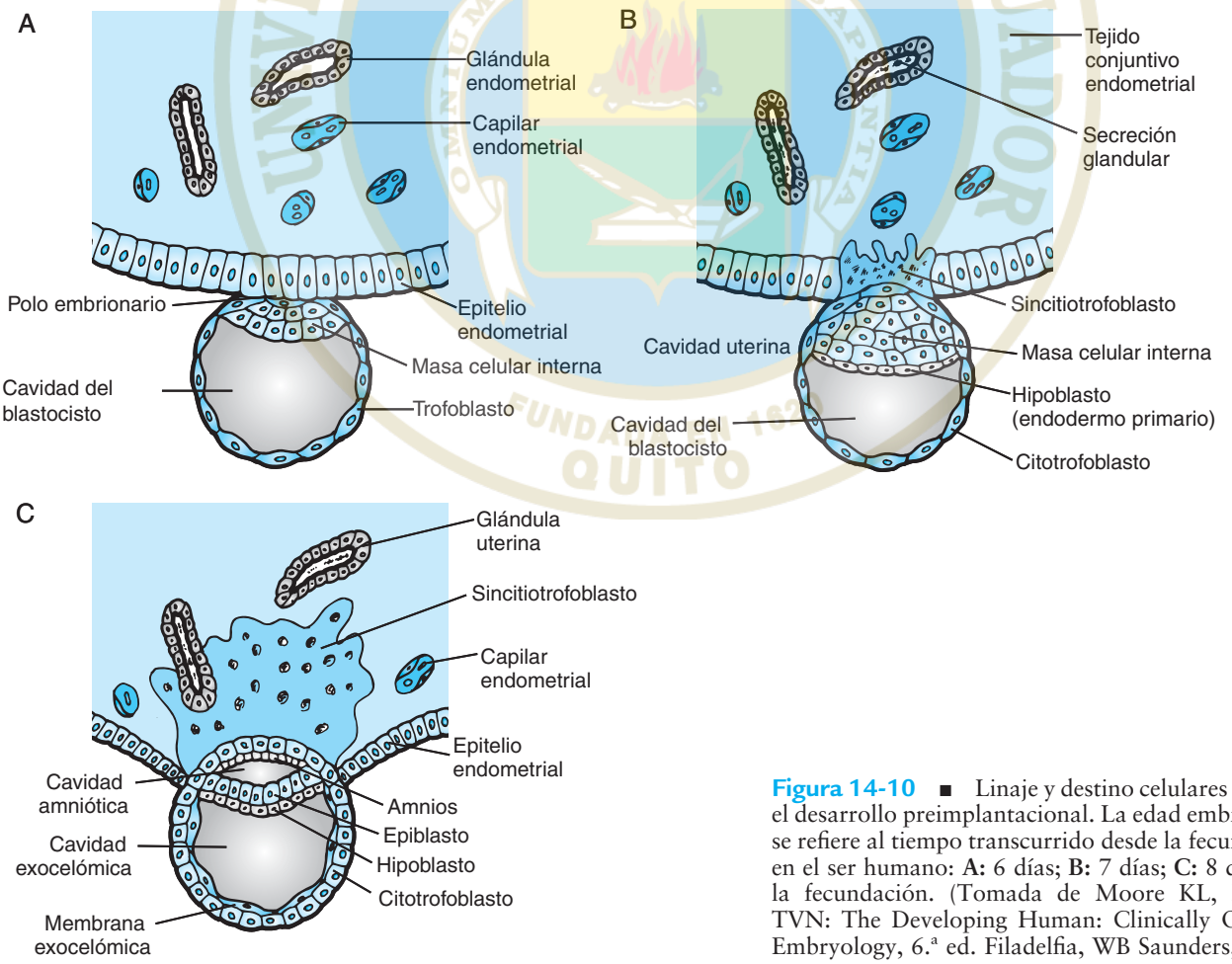


Figura 14-10 ■ Linaje y destino celulares durante el desarrollo preimplantacional. La edad embrionaria se refiere al tiempo transcurrido desde la fecundación en el ser humano: **A:** 6 días; **B:** 7 días; **C:** 8 días tras la fecundación. (Tomada de Moore KL, Persaud TVN: The Developing Human: Clinically Oriented Embryology, 6.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 1998.)

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

permitan la regeneración de las células diferenciadas durante la vida adulta. El ejemplo mejor caracterizado de estas células es el correspondiente al sistema hematopoyético. Entre las 10^{11} a 10^{12} células hematopoyéticas nucleadas existentes en el organismo adulto hay aproximadamente 10^{4} a 10^{5} células con capacidad para generar de manera continua a lo largo de la vida cualquiera de las células sanguíneas más especializadas. Las células progenitoras hematopoyéticas pueden ser trasplantadas a otros seres humanos, en los que dan lugar a una reconstitución completa del sistema hematopoyético (v. cap. 13). Hay un sistema de productos genéticos que interactúan entre sí y que mantienen una cantidad apropiada de células hematopoyéticas. Estos factores reguladores permiten un equilibrio entre el mantenimiento de las células progenitoras a través de la autorreplicación y la generación de células precursoras comprometidas que pueden desarrollarse hacia las distintas células maduras del sistema hematopoyético (fig. 14-11).

Destino, especificación y determinación

Cuando una célula indiferenciada atraviesa el proceso de diferenciación, pasa por una serie de etapas bien definidas en las que manifiesta diversas funciones o atributos hasta que alcanza su **destino** o constitución y función finales (p. ej., cuando una célula precursora se convierte en un eritrocito, un queratinocito o un miocito cardíaco). En el organismo en fase de desarrollo, estos atributos no solamente varían en función de los tipos celulares reconocibles sino que también cambian con el paso del tiempo. En las primeras etapas de la diferenciación, una célula presenta **especificación** cuando adquiere características específicas aunque todavía puede ser influida por elementos ambientales (moléculas de señal, información posicional) para cambiar su destino último. Estos elementos ambientales derivan principalmente de las células adyacentes a través de contactos intracelulares directos o mediante señales que se reciben en la superficie celular en forma de sustancias solubles, incluyendo la información posicional correspondiente a la situación de la célula en un gradiente de diversos **morfógenos**. Finalmente, una célula adquiere atributos de manera irreversible o se compromete irreversiblemente para adquirir dichos atributos (lo que se denomina **determinación**). Con excepción de los compartimientos de células germinales y de células progenitoras, todas las células presentan especificación y determinación respecto a su destino último en el proceso de desarrollo.

La especificación y la determinación conllevan la adquisición escalonada y progresiva de un fenotipo celular estable de expresión genética específico para el destino concreto de cada célula; por ejemplo, las células nerviosas sintetizan proteínas sinápticas, pero no elaboran hemoglobina, mientras que los eritrocitos no producen proteínas sinápticas pero generan hemoglobina. Con excepción de las células precursoras de los linfocitos que sufren reordenamientos del DNA en los genes del receptor de los linfocitos T o de las inmunoglobulinas (v. cap. 3), el perfil concreto de expresión genética responsable del fenotipo celular diferenciado no se debe a cambios permanentes en la secuencia de DNA. En contraste, la regulación de la expresión genética depende de modificaciones **epigenéticas**, tal como los complejos estables de transcripción, la modificación de las histonas en la cromatina y la metilación del DNA (v. cap. 3). El control epigenético de la expresión genética es responsable de la desaparición de la plasticidad del desarrollo, tal como se expone a continuación.

Desarrollo regulativo y en mosaico

Las fases iniciales del desarrollo, las células son funcionalmente equivalentes y están sometidas a procesos dinámicos de especificación, un fenómeno que se denomina **desarrollo regulativo**. En el desarrollo regulativo, la eliminación o ablación de una parte de un embrión puede ser compensada por las células restantes de características similares. Por el contrario, en fases posteriores del desarrollo cada una de las células de algunas partes del embrión tiene un destino específico y en estas partes el embrión parece ser homogéneo. En esta situación, denominada desarrollo **en mosaico**, la pérdida de una parte del embrión daría lugar a la falta de desarrollo de las estructuras finales en las que se tendrían que haber convertido las citadas células. Por tanto, la plasticidad en el desarrollo del embrión disminuye generalmente con el tiempo.

Desarrollo regulativo y gemelaridad

El hecho de que el desarrollo temprano tiene fundamentalmente un carácter regulativo ha quedado demostrado por los experimentos de embriología básica y se ha confirmado través de observaciones efectuadas en medicina clínica. Los gemelos idénticos (**monocigóticos**) son la evidencia experimental natural de que el desarrollo temprano es regulativo. La forma más común de gemelos monocigóticos tiene lugar durante la segunda mitad de la primera semana del desarrollo, con una división por mitad de la masa celular interna; cada una de las dos mitades da lugar a un feto normal (fig. 14-12). Si en esta etapa el embrión estuviera regulado al menos parcialmente por el desarrollo en mosaico, los gemelos sólo se desarrollarían de manera parcial y estarían constituidos por partes complementarias. Es evidente que esto no es así debido a que los gemelos suelen presentar un desarrollo del todo normal, alcanzando finalmente un tamaño también normal a través del crecimiento prenatal y posnatal.

Las diferentes formas de gemelaridad moncigota muestran un desarrollo regulativo en varias etapas diferentes. Los **gemelos dicoriónicos** son el producto de la separación en la fase de cuatro células. Los **gemelos monocoriónicos** se deben a la separación en la masa celular interna. Los **gemelos monoamnióticos** son el resultado de la división en una etapa posterior, en este caso, la correspondiente al embrión de dos capas que, después, forma dos embriones distintos pero un solo compartimiento extraembrionario que se convierte en el único amnios. Todas estas situaciones de gemelaridad demuestran que las poblaciones celulares pueden reprogramar su desarrollo para formar embriones completos a partir de células que, si no se hubiera producido la división, solamente habrían dado lugar a parte de un embrión.

La aplicación adecuada de la técnica del **diagnóstico preimplantacional** también ilustra el hecho de que el desarrollo humano temprano es regulativo. En este procedimiento, los gametos masculinos y femeninos son obtenidos de los futuros posibles progenitores y fecundados *in vitro* (fig. 14-13). Cuando estos embriones fecundados alcanzan la fase de 8 células

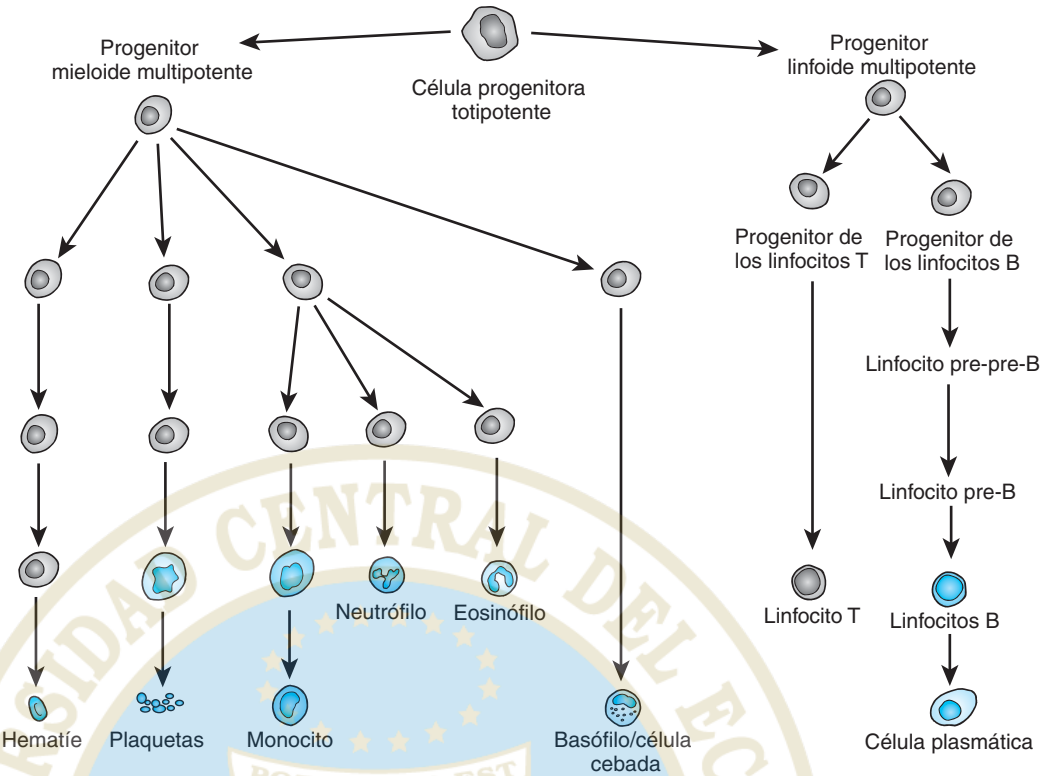
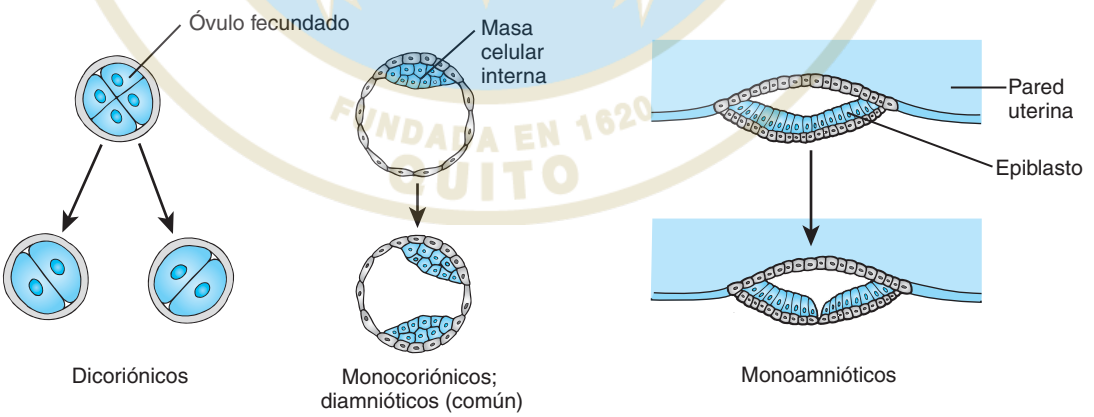


Figura 14-11 ■ El desarrollo de las células de la sangre es un proceso continuo que genera un complemento completo de células a partir de una célula progenitora hematopoyética totipotente, elemento celular comprometido que se diferencia a partir de una célula progenitora mesodérmica más primitiva. (Tomada de Stamatoyannopoulos G, Nienhuis AW, Majerus PW, Varmus H: The Molecular Basis of Blood Diseases, 2.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 1987.)

(el día 3), se utiliza una pipeta de biopsia para biopsiar una o varias de las células del blastocisto en desarrollo. La célula aislada, con su núcleo claramente visible, es evaluada después mediante hibridación fluorescente *in situ* (FISH, *fluorescent in situ hybridization*) para descartar aneuploidía. Alternativamente, es posible aislar el DNA genómico para su estudio mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) o para el análisis de las secuencias de genes específicos con objeto de determinar si el embrión ha heredado los alelos causantes de la enfermedad a partir de sus padres (v. cap. 4). Los embriones constituidos por las siete células restantes que no están afectadas por la enfermedad pueden ser seleccionados después e implantados en la madre. La capacidad del embrión para recuperarse de la pérdida de una de sus ocho células es atribuible al desarrollo regulativo. Si las células eliminadas por la biopsia hubieran tenido el destino de formar una parte o un segmento concretos del cuerpo (es decir, si hubieran estado controladas por el desarrollo en mosaico), se podría predecir que dichas partes corporales estarían ausentes o serían defectuosas en el individuo maduro. Sin embargo, el



Cronología (días desde la fecundación)	0-3	4-7	>7 días
Frecuencia	35%	65%	Infrecuente

Figura 14-12 ■ La disposición de las membranas placentarias en los gemelos monocigóticos depende de la cronología del evento de gemelaridad. Los gemelos dicoriales se deben a una separación completa de todo el embrión, lo que da lugar a la duplicación de todos los tejidos extraembrionarios. Los gemelos monocoriales diamnióticos se deben a la división de la masa celular interna en la fase de blastocisto. Los gemelos monoamnióticos se deben a la división del epiblasto, pero no del hipoblasto.

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

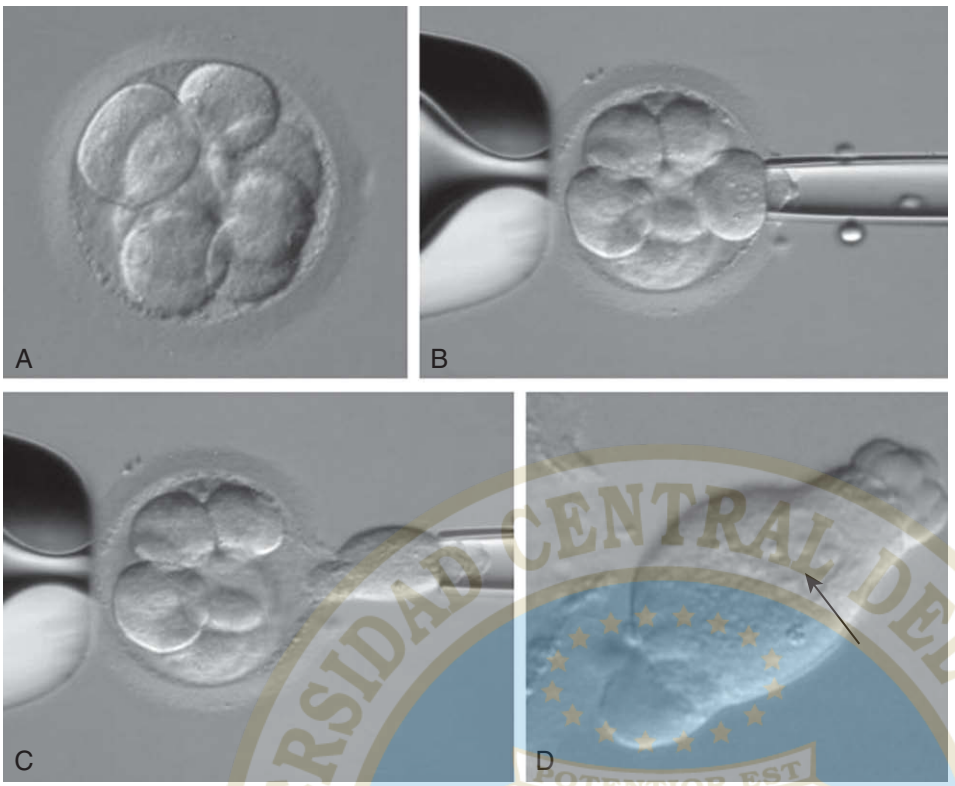


Figura 14-13 ■ Biopsia de un blastómero en un embrión humano en fase de división. **A:** Embrión de ocho células el día 3 desde la fecundación. **B:** Embrión en la pipeta de sujeción *(izquierda)* con la pipeta de la biopsia *(derecha)* abriendo la zona pelúcida. **C:** Extracción del blastómero mediante succión. **D:** Blastómero extraído mediante biopsia con un único núcleo claramente visible *(indicado por la flecha)*. (Reproducida, con permiso, de Ogilvie CM, Braude PR, Scriven PN: Preimplantation diagnosis - an overview. J Histochem Cytochem 53:255-260, 2005.)

embrión posee mecanismos compensadores para sustituir las células eliminadas, que después presentan un desarrollo normal en función de lo especificado por las células vecinas.

Desarrollo en mosaico

El desarrollo del embrión evoluciona generalmente desde un enfoque más regulativo a un enfoque más en mosaico. Los gemelos idénticos normales fueron mencionados previamente como un ejemplo de desarrollo regulativo. Sin embargo, en fases más avanzadas, los eventos de segmentación del embrión muestran un desarrollo en mosaico debido a que estos eventos dan lugar a la formación de **gemelos siameses**, que son dos fetos que comparten algunas estructuras u órganos de su cuerpo debido a que la segmentación tuvo lugar después del paso del desarrollo regulativo al desarrollo en mosaico, es decir, demasiado tarde como para que fuera posible el desarrollo de dos embriones completos. Un aspecto interesante es el hecho de que en algunas especies no humanas adultas la ablación de un tejido específico puede no limitar el desarrollo. Por ejemplo, la salamandra madura puede regenerar toda su cola cuando se secciona, debido a que –aparentemente– este animal retiene una población de células que pueden reiniciar el programa del desarrollo para la cola tras su sección. Uno de los objetivos de la biología del desarrollo es el conocimiento de este proceso en otras especies, con el objetivo de su posible aplicación en la medicina regenerativa humana.

Especificación axial y formación de patrones

Una función clave del organismo en desarrollo es la de especificar las relaciones espaciales de las estructuras en el interior del embrión. En el desarrollo temprano, el organismo debe determinar la orientación relativa de diversos segmentos y órganos corporales. Por ejemplo, el eje cabeza-cola, denominado eje **craneal-caudal** o eje **anterior-posterior**, se establece en las fases muy iniciales de la embriogénesis (en etapas posteriores del desarrollo se denomina eje rostro-caudal), y posiblemente está determinado por la posición de entrada del espermatozoide que fecunda el óvulo. El eje **dorsal-ventral** es la segunda dimensión y, también en este caso, hay una serie de proteínas y mecanismos de señal que son los responsables de la determinación de las estructuras dorsales y ventrales. El morfógeno *sonic hedgehog* (comentado más adelante) participa en el establecimiento del eje de la polaridad dorsal-ventral a lo largo de la médula espinal. Finalmente, es necesario el establecimiento de un eje **izquierda-derecha**, esencial para el desarrollo apropiado del corazón y para la colocación de los órganos; por ejemplo, una alteración en el gen *ZIC3* ligado al cromosoma X e implicado en la determinación del eje izquierda-derecha, se asocia a malformaciones cardíacas y a **transposición visceral completa (situs inversus)**, un cuadro en el que parte de los órganos torácicos y abdominales se localizan en el lado del tórax y el abdomen contrario al normal.

Los tres ejes que se deben especificar en el embrión completo también deben ser especificados en las fases iniciales del desarrollo de los miembros. Respecto a cada miembro, el organismo debe especificar el eje proximal-distal (hombro a puntas de los dedos), el eje anterior-posterior (pulgar a meñique) y el eje dorsal-ventral (dorso a palma de la mano). En una escala celular, las células individuales también se desarrollan en un eje de polaridad; por ejemplo, el eje basal-apical de las células del túbulo renal proximal o de los axones y las dendritas de una neurona. Así, los ejes de especificación en el

••• Tecnología de las células progenitoras embrionarias *(stem cells)*

Se considera que las células de la masa celular interna son capaces de formar cualquier tejido del cuerpo. Esta posibilidad se ha demostrado en el ratón y aparentemente también es cierta en el ser humano. El potencial de desarrollo completo de las células de la masa celular interna es el fundamento del campo experimental de la tecnología de las células progenitoras embrionarias en el ratón, una tecnología clave para la generación de modelos animales de enfermedades genéticas humanas (fig. 14-14). En esta técnica, las células de la masa celular interna del ratón crecen en cultivo en forma de células progenitoras embrionarias y después son sometidas a una manipulación genética mediante la que se introduce una mutación concreta en un gen específico. Más tarde, estas células son inyectadas en la masa celular interna de otro embrión temprano de ratón. Las células mutadas son incorporadas en la masa celular interna del embrión receptor y contribuyen a formar muchos tejidos de este embrión, constituyendo un embrión híbrido o quimera (un único embrión constituido por células procedentes de dos orígenes distintos). Si las células mutadas contribuyen al establecimiento de la línea de células germinales de un animal híbrido, la descendencia de dicho animal puede heredar las mutaciones provocadas. La capacidad del embrión receptor para tolerar la incorporación de estas células totipotentes no especificadas que después sufren especificación y pueden contribuir a la formación de cualquier tejido en el ratón vivo, es un proceso contrario al del desarrollo regulativo, que consiste en la capacidad de un embrión para tolerar la eliminación de algunas de sus células.

Las **células progenitoras humanas** (HSC, ***human stem cells***) procedentes de embriones no utilizados son sujeto de una investigación intensiva y también de una importante controversia ética. Aunque el uso de HSC para la clonación de un ser humano completo se considera claramente antiético y está prohibido en todo el mundo, la investigación actual se dirige hacia la generación de tipos celulares concretos a partir de HSC, con el objetivo de reparar tejidos y órganos lesionados; éste es el objeto de la medicina regenerativa.

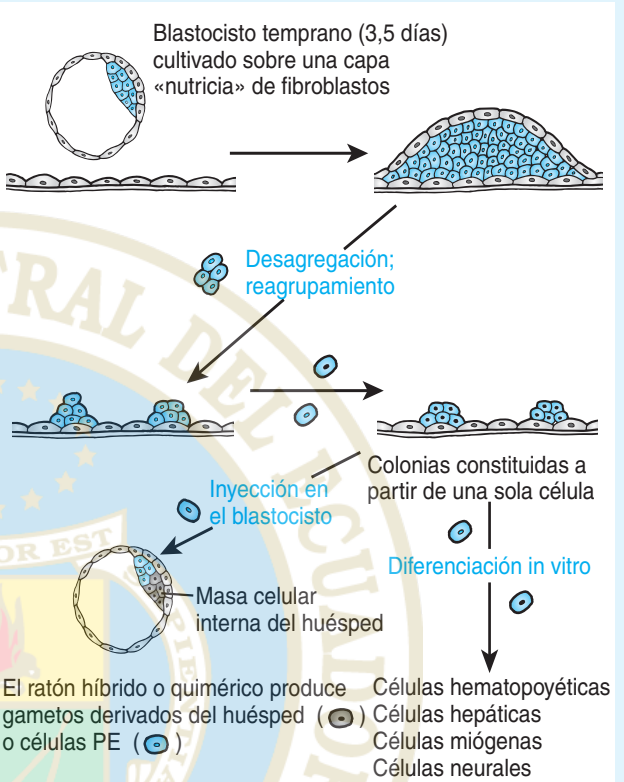


Figura 14-14 ■ Las células progenitoras embrionarias (PE) proceden directamente de la masa celular interna o ectodermo primitivo, son a menudo euploides y pueden contribuir a la línea de células germinales. Las células progenitoras embrionarias en cultivo y diferenciadas *in vitro* pueden dar lugar a tipos celulares diversos.

embrión completo, en los miembros y en las células desempeñan un papel fundamental en el desarrollo.

Una vez que se han determinado los ejes, el embrión aplica un programa de patrones sobre dichos ejes. Conceptualmente, si la formación de los ejes se puede considerar como el trazado de una línea a través de una masa no desarrollada de células con especificación de cuál es el extremo correspondiente a la cabeza y cuál el correspondiente a la cola, entonces la formación de patrones representa la división del embrión en segmentos y la asignación de una identidad a cada segmento, tal como la cabeza, el tórax, el abdomen, etc. Los genes *HOX* (v. más adelante) desempeñan funciones importantes en la determinación de las diferentes estructuras que se desarrollan a lo largo del eje anterior-posterior. El resultado final de estos programas de especificación de patrones es la asignación a las células o los grupos de células de una identidad relacionada principalmente con su posición en el organismo. Esta identidad es utilizada posteriormente por las células como una instrucción para especificar la manera con la que debe continuar el desarrollo.

Formación de patrones y sistema de genes HOX

El sistema de genes *HOX* (**homeosecuencia**, *homeobox*), descrito inicialmente en la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster*, constituye un paradigma en biología del desarrollo. Los genes *HOX* reciben esta denominación debido a que las proteínas que codifican son factores de transcripción que contienen una región conservada de unión al DNA denominada homeodominio *(homeodomain)*. (El segmento del gen que codifica el homeodominio se denomina homeosecuencia [*homeobox*], de donde toma su nombre de esta familia de genes, *HOX*.) Muchas especies de animales poseen genes *HOX* y las homeosecuencias codificadas por estos

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

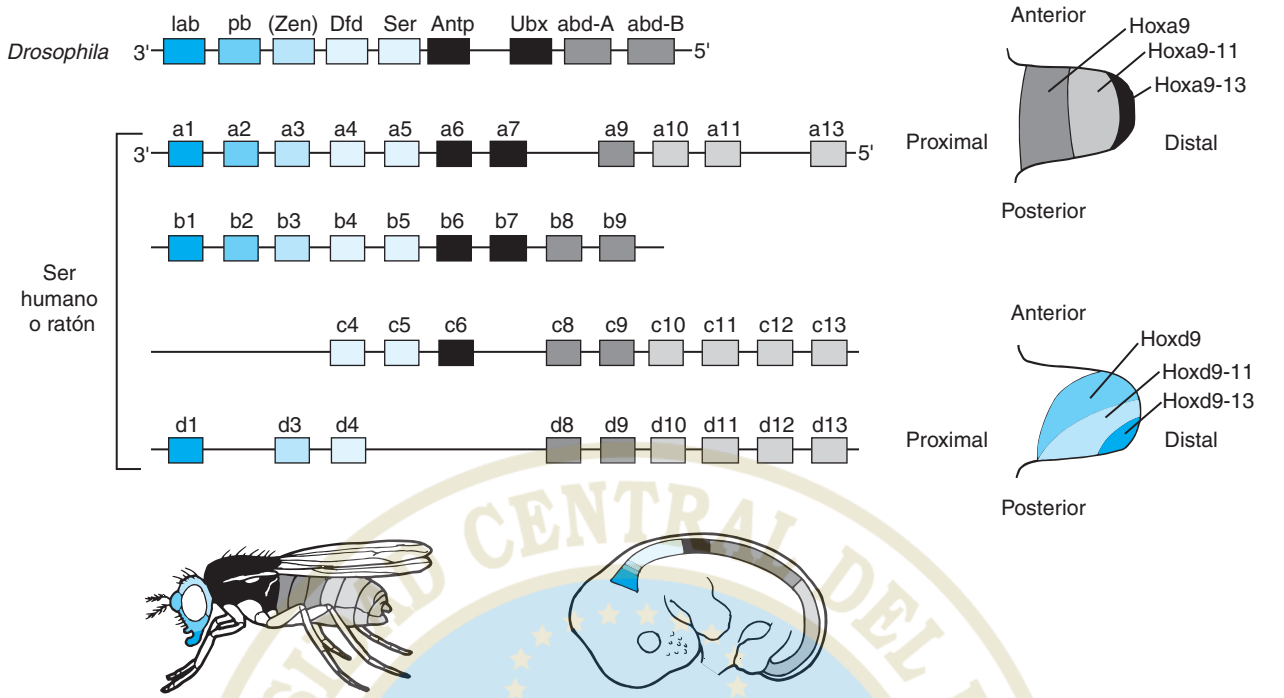


Figura 14-15 ■ Acción y disposición de los genes *HOX*. Un grupo ancestral de genes *HOX* existente en un ancestro común de los vertebrados y los invertebrados se ha cuadruplicado en los mamíferos, y se han perdido los miembros individuales del grupo ancestral. La combinación de genes *HOX* expresada en regiones adyacentes del eje anteroposterior de los embriones en desarrollo selecciona un destino de desarrollo único (tal como el código de color en los distintos segmentos de la mosca y del embrión humano, que aparecen en la parte inferior de la figura). En los miembros en desarrollo *(parte superior derecha)*, las diferentes combinaciones de genes *HOXA* y *HOXD* se expresan en zonas adyacentes que participan en la selección del destino de desarrollo sobre los ejes proximal-distal y anterior-posterior. (Tomada de Wolpert L, Beddington R, Brockes J et al: Principles of Development. Nueva York, Oxford University Press, 1998. Copyright 1998, Oxford University Press.)

genes son similares; no obstante, cada especie contiene un número diferente de genes *HOX*, de manera que, por ejemplo, la mosca de la fruta posee ocho y el ser humano casi 40. Los 40 genes *HOX* humanos se organizan en cuatro grupos (A, B, C y D) localizados en cuatro cromosomas distintos. El orden de los genes individuales en cada grupo se conserva en cada especie. Los grupos de genes *HOX* humanos se generaron a través de una serie de eventos de duplicación génica (fig. 14-15). Inicialmente, los eventos más antiguos duplicaron el gen *HOX* ancestral en tándem a lo largo de un único cromosoma. Las duplicaciones subsiguientes de este grupo único de genes *HOX* y la reubicación del nuevo conjunto de genes en otras localizaciones al genoma dio lugar a la aparición de grupos de genes *HOX* no ligados entre sí en el ser humano (y en otros mamíferos), denominados *HOXA*, *HOXB*, *HOXC* y *HOXD*.

Las combinaciones específicas de la expresión de los genes *HOX* en grupos celulares pequeños, localizados en regiones concretas del embrión, permiten determinar el destino del desarrollo de estas regiones. De la misma manera que las combinaciones específicas de genes *HOX* procedentes del grupo único de genes *HOX* de la mosca se expresan a lo largo del eje anterior-posterior del cuerpo y regulan patrones diferentes de expresión genética y, por tanto, de estructuras corporales distintas (v. fig. 14-15), también los mamíferos utilizan un cierto número de genes *HOX* procedentes de distintos grupos para llevar a cabo tareas similares. En las fases iniciales, en el embrión completo los factores de transcripción *HOX* especifican el eje anterior-posterior; así, por ejemplo, los grupos *HOXA* y *HOXB* actúan sobre el eje rostro-caudal para determinar la identidad de las vértebras y las somitas individuales. En fases posteriores del desarrollo, los grupos *HOXA* y *HOXD* determinan la identidad regional a lo largo de los ejes del miembro en desarrollo.

Un aspecto interesante de la expresión de los genes *HOX* es el hecho de que el orden de los mismos en un grupo se mantiene en paralelo con la posición del embrión en la que estos genes se expresan, y también respecto a la fase del desarrollo en la que son expresados (v. fig. 14-15). En otras palabras, la posición de un gen *HOX* en un grupo es colineal con el momento de expresión y con la localización de la expresión sobre el eje anterior-posterior del embrión. Por ejemplo, en el grupo *HOXB*, los genes expresados en primer lugar y en la posición anterior del embrión se localizan en uno de los extremos del grupo; el orden de actuación del resto de los genes del grupo es paralelo al orden en el que se expresan, tanto en lo relativo a su localizaciones en el eje anterior-posterior del embrión como en lo que se refiere al momento de su expresión. A pesar de que esta organización de los genes es muy poco habitual y no representa una característica general de la organización de los genes en el genoma (v. cap. 3), se observa un fenómeno similar en otra familia de genes humanos regulados por el desarrollo, los grupos de genes de la globina (v. cap. 11).

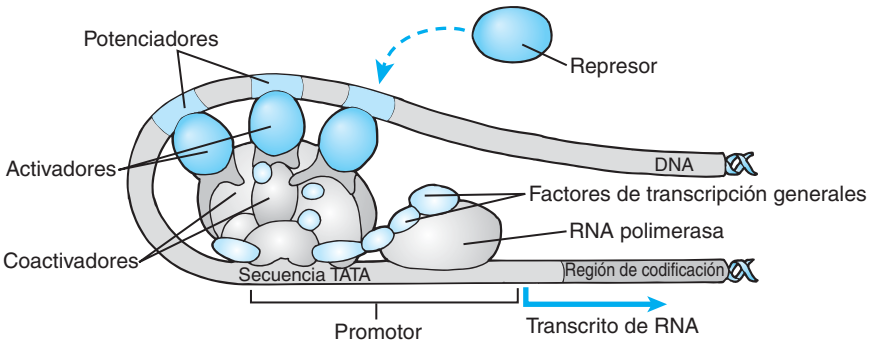


Figura 14-16 ■ Los factores de transcripción generales (en azul) y la RNA polimerasa se unen a secuencias de función *cis* muy cercanas al sitio de inicio de la transcripción del mRNA; estas secuencias de función *cis* son, en conjunto, el promotor. Los elementos potenciador o silenciador más distales se unen a factores de transcripción especializados y con especificidad tisular. Las proteínas coactivadoras facilitan la interacción bioquímica entre los factores de transcripción especializados y generales. (Tomada de Tjian R: Molecular machines that control genes. Sci Am 272:54-61, 1995.)

Mecanismos fundamentales que actúan en el desarrollo

- Regulación génica por factores de transcripción
- Señales intracelulares mediante el contacto directo y mediante los morfógenos
- Inducción de la configuración y la polaridad celulares
- Movimiento celular
- Muerte celular programada

La familia de genes *HOX* ilustra varios principios importantes de la biología del desarrollo y la evolución. En primer lugar, un grupo de genes actúa en conjunto para llevar a cabo tareas generales similares en diferentes momentos y lugares del embrión. En segundo lugar, se generan estructuras homólogas por efecto de conjuntos de factores de transcripción homólogos procedentes de antecesores evolutivos comunes. Por ejemplo, las moscas y los mamíferos poseen un plan corporal básico similar (la cabeza es anterior al tronco, los miembros se originan en el tronco, los órganos cardiorrespiratorios son anteriores a los digestivos), y este plan corporal está especificado por un conjunto de genes que han sido transmitidos a través de ancestros evolutivos comunes. En tercer lugar, aunque no es lo habitual en lo relativo los genes implicados en el desarrollo, los genes *HOX* muestran una organización genómica muy destacada en el interior de su grupo, una organización que se correlaciona con su función durante el desarrollo.

MECANISMOS CELULARES Y MOLECULARES DEL DESARROLLO

En este apartado se van a revisar los mecanismos celulares moleculares que regulan el desarrollo (v. Recuadro). Cada mecanismo va a ser ilustrado en referencia a un defecto o enfermedad debidos al fallo del mismo.

Regulación génica por factores de transcripción

Los factores de transcripción dirigen el desarrollo a través del control de la expresión de otros genes, algunos de los cuales también son factores de transcripción. Los grupos de factores de transcripción que actúan en conjunto se denominan módulos reguladores de la transcripción, y la definición de la función de estos módulos es una tarea importante para el especialista en genética del desarrollo. Algunos factores de transcripción activan genes diana y otros los reprimen. Además, hay otros factores de transcripción que desempeñan simultáneamente funciones de activación y represión (los denominados factores de transcripción bifuncionales). Los módulos reguladores controlan el desarrollo mediante combinaciones diferentes de factores de transcripción que se expresan en localizaciones y momentos diferentes para la regulación espaciotemporal del desarrollo. Mediante del direccionamiento de la expresión génica diferencial en el espacio y en el tiempo, los diversos módulos reguladores de la transcripción constituyen un elemento clave en el desarrollo del embrión.

Un complejo regulador de la transcripción está constituido por un elevado número de factores de transcripción generales que se unen a los factores de transcripción específicos que son responsables de la definición de la selectividad de un complejo de transcripción (fig. 14-16). La mayor parte de los factores de transcripción se localiza en los miles de complejos de transcripción existentes en el genoma y, aunque todos ellos son esenciales, sus funciones en el desarrollo son inespecíficas. Los factores de transcripción específicos también participan en la formación de complejos de factores de transcripción, pero únicamente en células específicas o en momentos concretos del desarrollo, proporcionando así la regulación de la expresión génica que permite que los procesos del desarrollo estén bajo un control exquisito.

La importancia de los factores de transcripción en el desarrollo normal queda ilustrada por una mutación poco frecuente del gen *HOXD13* que causa **simpolidactilia**, un trastorno incompletamente dominante en el que los individuos heterocigotos presentan membranas interfalángicas y dedos extra en sus manos y pies. Los pocos homocigotos existentes muestran alteraciones similares pero más graves, y también sufren malformaciones óseas en manos, muñecas, pies y to-

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

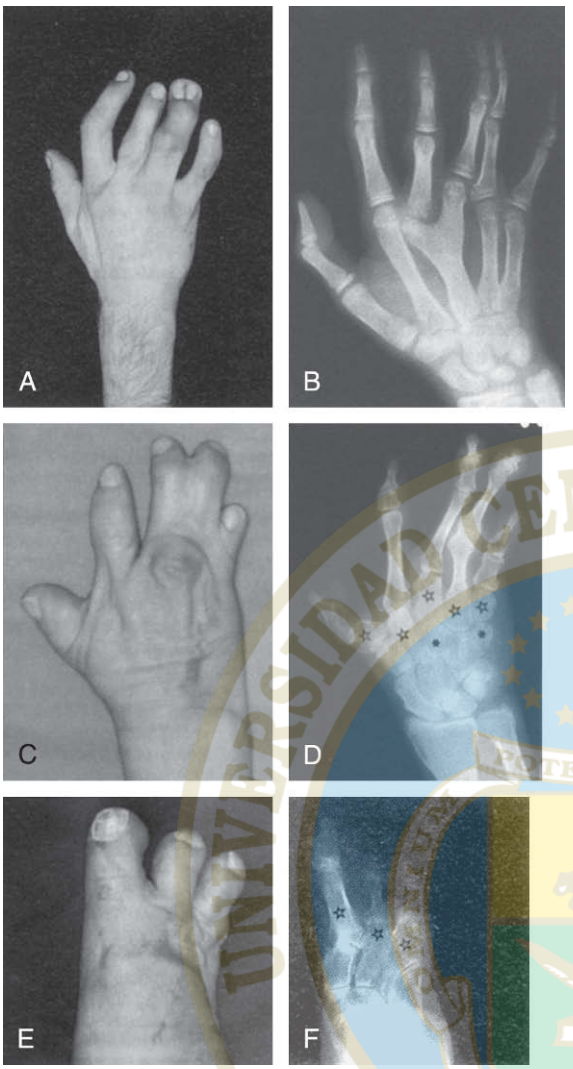


Figura 14-17 ■ Una mutación con ganancia de función poco habitual en *HOXD13* genera una proteína anómala con un efecto negativo dominante. Las fotografías y las radiografías muestran el fenotipo de simpolidactilia. **A** y **B:** Mano y radiografías de un individuo heterocigoto para una mutación *HOXD13*. Se pueden observar el metacarpiano III ramificado y el dedo extra resultante IIIa. La sindactilia entre los dedos ha sido corregida parcialmente mediante la separación quirúrgica de III y IIIa-IV. **C** y **D:** Mano y radiografías de un individuo homocigoto para una mutación *HOXD13*. Se pueden observar la sindactilia de los dedos III, IV y V y su nudillo único; la transformación de los metacarpianos I, II, III y V en huesos cortos similares a los del carpo *(estrellas)*; dos huesos adicionales en el carpo *(asteriscos)*, y segundas falanges cortas. El radio, el cúbito y los huesos proximales del carpo tienen un aspecto normal. **E** y **F:** Pie y radiografías del mismo individuo homocigoto. Se pueden observar el tamaño relativamente normal del metatarsiano I, el tamaño pequeño del metatarsiano II y la sustitución de los metatarsianos III, IV y V por un único hueso similar a los del tarso (*estrellas*). Reproducida, con permiso, de Muragaki Y, Mundlos S, Upton J, Olsen B: Altered growth and branching patterns in synpolydactyly caused by mutations in *HOXD13*. Science 272:548-551, 1996. Copyright 1996, American Association for the Advancement of Science.)

billos (fig. 14-17). La mutación *HOXD13* responsable de la simpolidactilia se debe a la expansión de un tracto polialanina en el dominio amino terminal de la proteína; la proteína normal contiene 15 alaninas, mientras que la proteína mutante contiene entre 22 y 24 alaninas. El estado de heterocigoto para la mutación *HOXD13* con pérdida de función sólo da lugar a un efecto leve sobre el desarrollo de los miembros, que se caracterizan por la presencia de un dedo extra rudimentario entre el primer y segundo metatarsianos, y entre el cuarto y quinto metatarsianos, en los pies. Por tanto, la expansión polialanina que da lugar a la simpolidactilia actúa posiblemente a través de un mecanismo de ganancia de función (v. cap. 11). Con independencia de su mecanismo preciso, la existencia de este trastorno demuestra que una función general de los genes *HOX* es la determinación de la identidad regional a lo largo de los ejes corporales específicos durante el desarrollo.

Morfógenos y señales intercelulares

Una de las características de los procesos del desarrollo es el hecho de que las células se deben comunicar entre sí para establecer las disposiciones espaciales adecuadas de los tejidos y de los subtipos celulares. La comunicación entre las células se produce mediante mecanismos de señal celular. Estos sistemas de comunicación están constituidos frecuentemente por un receptor de la superficie celular y por la molécula (denominada **ligando**) que se une al mismo. Tras la unión al ligando, los receptores transmiten sus señales a través de mecanismos de señales intracelulares. Una de las parejas ligando-receptor más habituales es la constituida por los factores de crecimiento de los fibroblastos y sus receptores. En el ser humano se han reconocido 23 miembros de la familia de genes que codifican factores de crecimiento de fibroblastos, y muchos de ellos son importantes en el desarrollo. Los factores de crecimiento de los fibroblastos actúan como ligandos para receptores de la tirosina quinasa. Las alteraciones en los receptores del factor de crecimiento de los fibroblastos causan enfermedades como la **acondroplasia** (Caso 1) (v. cap. 7) y ciertos síndromes que cursan con alteraciones del desarrollo craneofacial, denominados en conjunto **craneosinostosis** debido a que dan lugar a la fusión prematura de las suturas craneales.

Uno de los mejores ejemplos de un morfógeno del desarrollo es *hedgehog*, descubierto originalmente en *Drosophila* y denominado de esta manera debido a su capacidad para alterar la orientación de los pelos de la epidermis. La difusión de la proteína *hedgehog* crea un gradiente en el que las diferentes concentraciones de dicha proteína hacen que las células adyacentes asuman distintos destinos. En el ser humano hay varios genes estrechamente relacionados con *hedgehog* de *Drosophila* que también codifican morfógenos del desarrollo; un ejemplo es el gen desafortunadamente denominado *sonic hedgehog* (*SHH*). A pesar de que los programas específicos controlados por *hedgehog* en *Drosophila* son muy diferentes de los controlados por sus homólogos en el mamífero, los aspectos básicos y los mecanismos moleculares son similares. Por ejemplo, la secreción de la proteína SHH por la notocorda y por la placa basal del tubo neural en desarrollo genera un gradiente que induce y organiza los tipos diferentes de células y tejidos en el cerebro y la médula espinal en desarrollo (fig. 14-18A). SHH también la produce un grupo pequeño de células existente en el esbozo de los miembros que

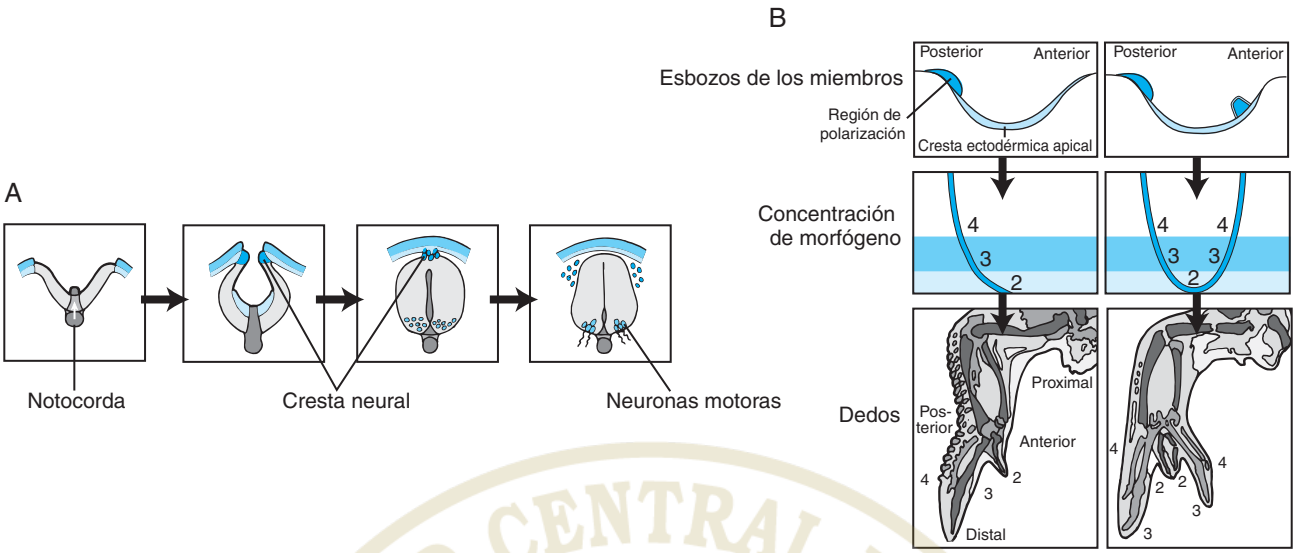


Figura 14-18 ■ **A:** Sección transversal del tubo neural en desarrollo. La proteína *sonic hedgehog* liberada por la notocorda muestra difusión en dirección ascendente hasta la porción ventral del tubo neural en desarrollo (gris oscuro); las concentraciones elevadas inmediatamente por encima de la notocorda inducen la placa basal, mientras las concentraciones bajas en las zonas más laterales inducen las neuronas motoras. El ectodermo que queda por encima (por detrás) del tubo neural libera proteínas morfogenéticas óseas que facilitan la inducción del desarrollo de la cresta neural en el borde posterior de la zona de cierre del tubo neural *(azul oscuro)*. (Tomada de Lumsden A, Graham A: Neural patterning: a forward role for hedgehog. Curr Biol 5:1347-1350, 1995. Copyright 1995, Elsevier Science.) **B:** Acción morfogenética de la proteína *sonic hedgehog* durante la formación del esbozo del miembro. La proteína SHH es liberada por la zona de actividad de polarización (región de polarización marcada en **B**) en el esbozo del miembro posterior, con objeto de establecer un gradiente (se muestra con sus niveles mayores en 4 y con disminución hasta 2). Las mutaciones y los experimentos de trasplante que crean una región de polarización ectópica en el esbozo del miembro anterior dan lugar a una duplicación de los elementos del miembro posterior. (Tomada de Wolpert L, Beddington R, Brockes J et al: Principles of Development. Nueva York, Oxford University Press, 1998. Copyright 1998, Oxford University Press.)

crea lo que se denomina **zona de actividad de polarización**, un elemento responsable del patrón asimétrico de los dedos en los miembros individuales (fig. 14-18B).

Las mutaciones que inactivan el gen *SHH* en el ser humano causan malformaciones congénitas que se pueden transmitir de manera autosómica dominante, lo que demuestra que una reducción del 50% en la expresión génica es suficiente para producir un fenotipo anómalo, presumiblemente a través de la alteración de la magnitud del gradiente proteico *hedgehog*. Los individuos afectados suelen presentar **holoprosencefalia** o bien un cuadro de falta de desarrollo de las estructuras de la parte media de la cara y del prosencéfalo con hendiduras labial y palatina, hipotelorismo (ojos muy juntos) y ausencia de estructuras del prosencéfalo. Sin embargo, en ocasiones, las alteraciones clínicas son leves y poco llamativas; por ejemplo, la existencia de un único incisivo central o la ausencia parcial del cuerpo calloso (fig. 14-19). Dado que en los miembros de la misma familia se ha observado una expresividad variable, el problema no puede ser debido a mutaciones diferentes sino que, en vez de ello, refleja el efecto de genes modificadores en otros *loci*, el efecto del azar o ambos efectos.

Configuración y organización celulares

Las células se deben organizar con respecto a su posición y polaridad en su microambiente. Por ejemplo, las células epi-

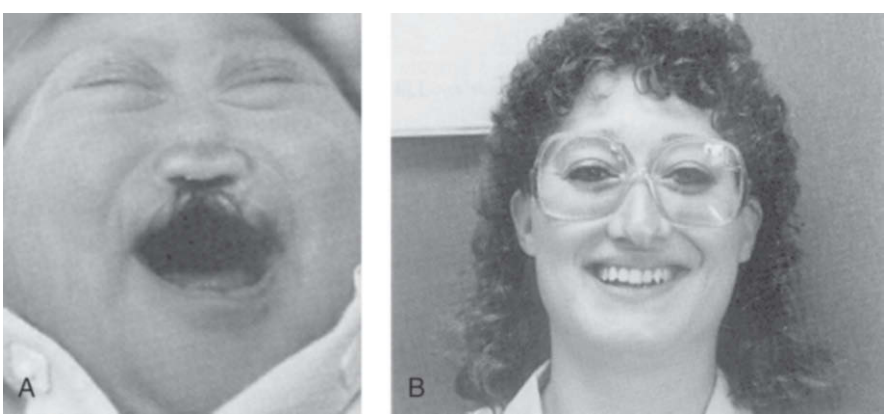


Figura 14-19 ■ Expresividad variable de una mutación *SHH*. La madre y su hija muestran la misma mutación sin sentido en *SHH*, pero la hija presenta una afectación grave con microcefalia, alteración del desarrollo cerebral, hipotelorismo y paladar hendido, mientras que la única manifestación en la madre es la presencia de un sólo incisivo central superior. (Tomada de Roessler E, Belloni E, Gaudenz K et al.: Mutations in the human Sonic hedgehog gene cause holoprosencephaly. Nat Genet 14:357-360, 1996. Copyright 1996, Macmillan Ltd.)

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

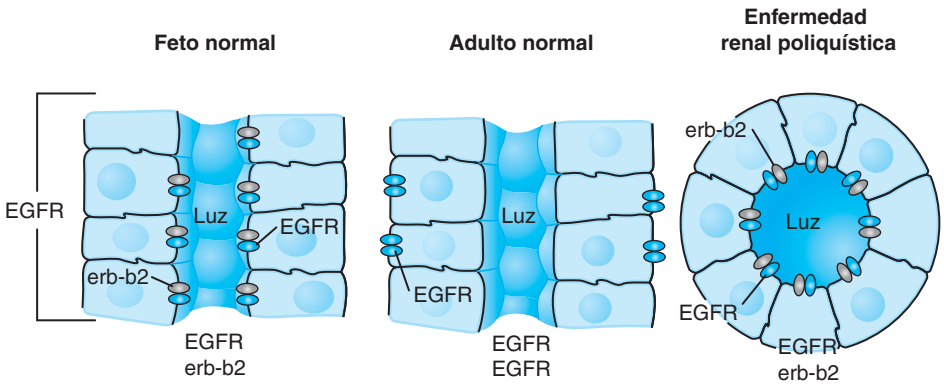


Figura 14-20 ■ Polarización del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, *epidermal growth factor receptor*) en el epitelio de un feto normal, de un adulto normal y de un paciente con enfermedad renal poliquística. Las células fetales y las células epiteliales de los pacientes con enfermedad renal poliquística expresan en las membranas apicales un heterodímero de EGFR y también erb-b2. En los adultos normales, el epitelio tubular expresa complejos homodiméricos de EGFR en la membrana basolateral. (Modificada de Wilson PD: Polycystic kidney disease. N Engl J Med 350:151-164, 2004. Copyright 2004, Massachusetts Medical Society.)

teliales del riñón deben presentar un desarrollo diferencial de las partes apical y basal de sus orgánulos con objeto de que sea posible la reabsorción de los solutos. La adquisición de la polaridad por parte de cada célula se puede contemplar como la versión celular de la determinación de los ejes comentada previamente en relación con el desarrollo global del embrión. En circunstancias normales, cada célula del túbulo renal elabora en su superficie una estructura filamentosa denominada cilio primario. El cilio primario tiene la misión de percibir el flujo de líquido en el túbulo renal en desarrollo y de emitir la señal necesaria para que la célula deje de proliferar y presente polarización. La **enfermedad poliquística renal** del adulto (Caso 32) se debe a la pérdida de función de uno o dos componentes proteicos del cilio primario, la policistina 1 o la policistina 2, de manera que las células ya no son capaces de percibir el flujo del líquido. A consecuencia de ello, continúan proliferando y no presentan el programa de desarrollo apropiado respecto de polarización, que hace que dejen de dividirse y que muestren la expresión polarizada de ciertas proteínas en las superficies basal o apical de las células epiteliales tubulares (fig. 14-20). La división continuada de las células da lugar a la formación de quistes, que son espacios rellenos de líquido y revestidos por células tubulares renales. Muchas de las malformaciones que se han expuesto hasta el momento se deben al hecho de que las células progenitoras no responden apropiadamente a las señales químicas existentes en su ambiente, tal como los factores de crecimiento o los morfógenos. La enfermedad renal poliquística del adulto es un ejemplo manifiesto de una malformación tisular que se debe a la falta de respuesta de las células progenitoras tubulares renales frente a las señales físicas existentes en su ambiente.

Migración celular

El movimiento celular programado es clave en el desarrollo y adquiere una importancia máxima en lo que se refiere al sistema nervioso central, que se desarrolla a partir del tubo neural (una estructura cilíndrica celular que aparece durante las semanas 4 a 5 de la embriogénesis). Inicialmente, el tubo neural solamente posee un grosor de unas pocas capas celulares. Las células progenitoras neurales, que forman la capa celular ventricular situada en la vecindad inmediata del ventrículo, se dividen dando lugar a nuevas células progenitoras neurales y también a precursores neuronales comprometidos que migran periféricamente hacia la superficie pial, sobre una matriz radial de glía. El sistema nervioso central se forma mediante oleadas de migración de estos precursores neuronales. Las neuronas que pueblan las capas internas de la corteza son las que migran en las fases iniciales del desarrollo y cada oleada sucesiva de neuronas pasa a través de las que ya se han depositado en las capas internas, con el objetivo de formar la siguiente capa más externa (fig. 14-21).

La **lisencefalia** («cerebro liso») es una alteración grave del desarrollo cerebral que cursa con retraso mental profundo. Este defecto del desarrollo forma parte del **síndrome de Miller-Dieker** (Caso 27), debido a un síndrome de deleción génica contigua a 17p que afecta a una copia del gen *LIS1*. En los casos en los que tiene lugar la pérdida de función del gen *LIS1*, no se producen las oleadas sucesivas de migración de las neuronas corticales. El resultado es una corteza cerebral engrosada y excesivamente celular con capas mal definidas y con circunvoluciones pobremente desarrolladas, lo que hace que la superficie del cerebro parezca lisa.

Además de las migraciones neuronales ya señaladas, otro ejemplo notable de la migración celular es el correspondiente a la cresta neural, un conjunto de células que se origina de la parte dorsolateral del tubo neural en desarrollo (v. fig. 14-18A). Las células de la cresta neural deben migrar desde su localización original en la superficie dorsal y lateral del tubo neural hasta zonas muy alejadas, tal como la parte ventral de la cara, el oído, el corazón, el intestino y otros muchos tejidos, incluyendo la piel, en donde se diferencian hacia la formación de melanocitos pigmentados.

La población del intestino por elementos progenitores de la cresta neural origina la inervación vegetativa (sistema nervioso autónomo) del mismo; los fallos en esta migración son la causa del colon agangliónico que se observa en la **enfermedad de Hirschsprung** (Caso 20). La genética de la enfermedad de Hirschsprung es compleja (v. cap. 8), pero se ha implicado en la misma a diversas moléculas de señal claves. Una de las mejor caracterizadas es el protooncogén *RET*. Se han identificado mutaciones en *RET* en aproximadamente el 50% de los pacientes con enfermedad de Hirschsprung. Otro ejemplo de de-

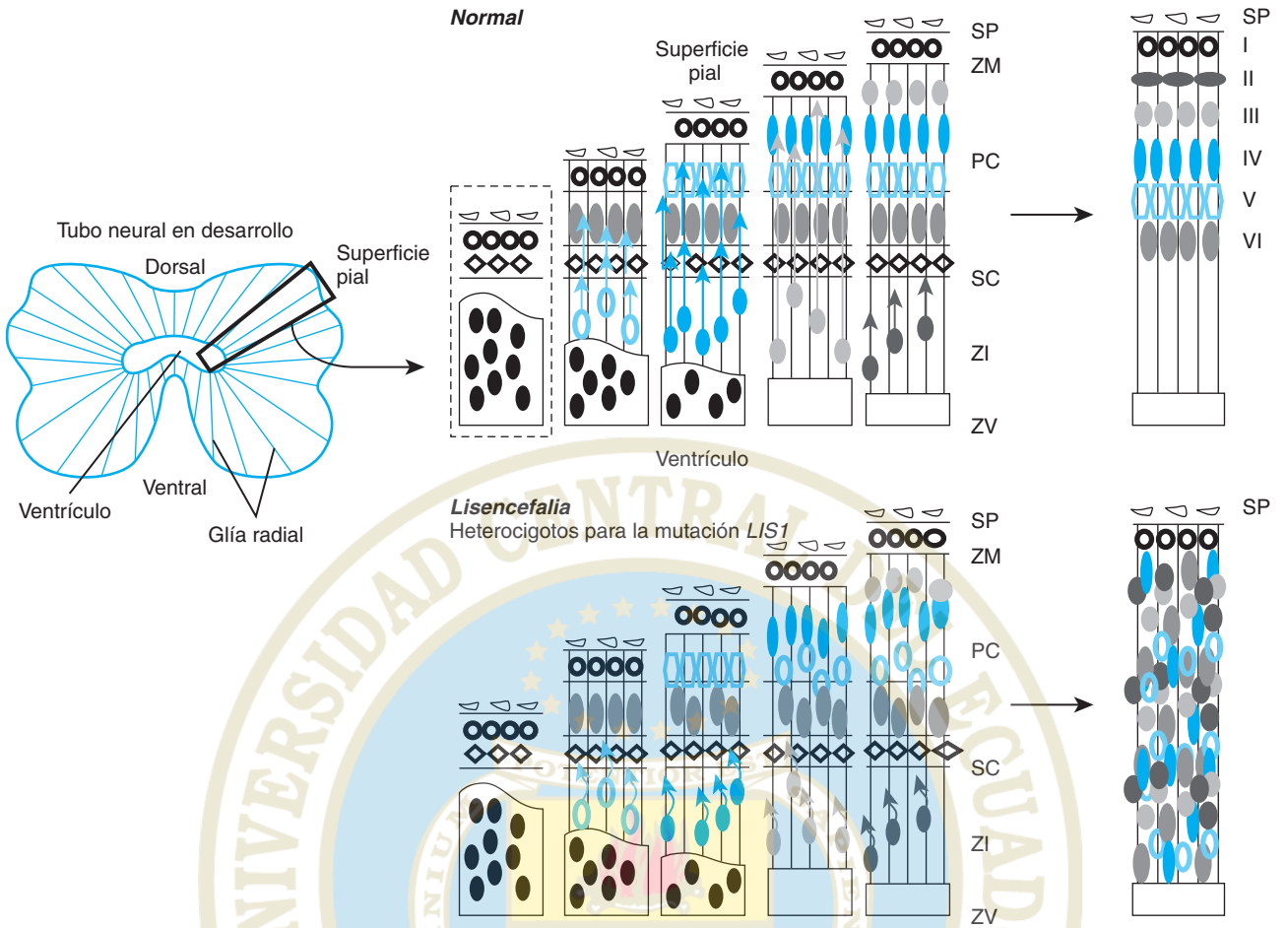


Figura 14-21 ■ Función de la migración neuronal en el desarrollo cortical normal y alteración de la migración en individuos heterocigotos para la mutación *LIS1* causante de lisencefalia. *Parte superior:* Se obtiene un segmento radial de un tubo neural normal en desarrollo, con observación de las células progenitoras en la zona ventricular (ZV). Estas células se dividen, se diferencian en células posmitóticas y presentan una migración radial sobre un esqueleto de soporte constituido por glía. Las diferentes formas y colores representan las células que migran y que forman las distintas capas corticales: ZI, zona intermedia; SC, subcortical; PC, placa cortical; ZM, zona marginal; SP, superficie pial. Las seis capas distinguibles en la corteza cerebral normal (molecular, granular externa, piramidal externa, granular interna, piramidal interna y multiforme) que ocupan la región de la placa cortical aparecen marcadas con los números I a VI. *Parte inferior:* Migración aberrante y alteración del desarrollo cortical normal en la lisencefalia. (Esquema modificado de Gupta A, Tsai L-H, Wynshaw-Boris A: Life is a journey: a genetic look at neocortical development. Nat Rev Genet 3:342-355, 2002.)

fectos en el desarrollo de la cresta neural es el grupo de malformaciones congénitas denominado **síndrome de Waardenburg**, que incluye defectos en la pigmentación de la piel y el pelo, en la coloración del iris y en la inervación del colon (fig. 14-22). Este síndrome puede ser debido a mutaciones en al menos cuatro factores de transcripción diferentes, todas los cuales causan alteraciones en el desarrollo de la cresta neural.

Muerte celular programada

La muerte celular programada es una función clave en el desarrollo y es necesaria para el desarrollo morfológico de muchas estructuras. Tiene lugar cuando los tejidos deben ser remodelados durante la morfogénesis, tal como ocurre con la separación de los dedos individuales, la perforación de las membranas renal y anal, o el establecimiento de comunicación entre el útero y la vagina. Una forma importante de muerte celular programada es la **apoptosis**. Los estudios efectuados sobre ratones con mutaciones con pérdida de función en el gen *Foxp1* indican que la apoptosis es necesaria para la remodelación de los tejidos que forman las diversas porciones del tabique ventricular y del infundíbulo de salida cardíaco (**cojinetes endocárdicos;** *endocardial cushions*), con el objetivo de facilitar el posicionamiento normal de las zonas de origen de la aorta y los vasos pulmonares. Mediante la eliminación de ciertas células, la posición relativa de los cojinetes endocárdicos se desplaza hasta su localización correcta. También se considera que las alteraciones de la apoptosis son la causa de algunas otras formas de cardiopatía congénita humana (v. cap. 8), tal como los defectos conotruncales cardíacos del síndrome de DiGeorge debidos a la deleción del gen *TBX1* localizado en 22q11. La apoptosis también tiene lugar durante el desarrollo del sistema inmunitario para la eliminación de las líneas celulares linfocitarias que reaccionan contra los antígenos propios, lo que impide las enfermedades autoinmunitaria.

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

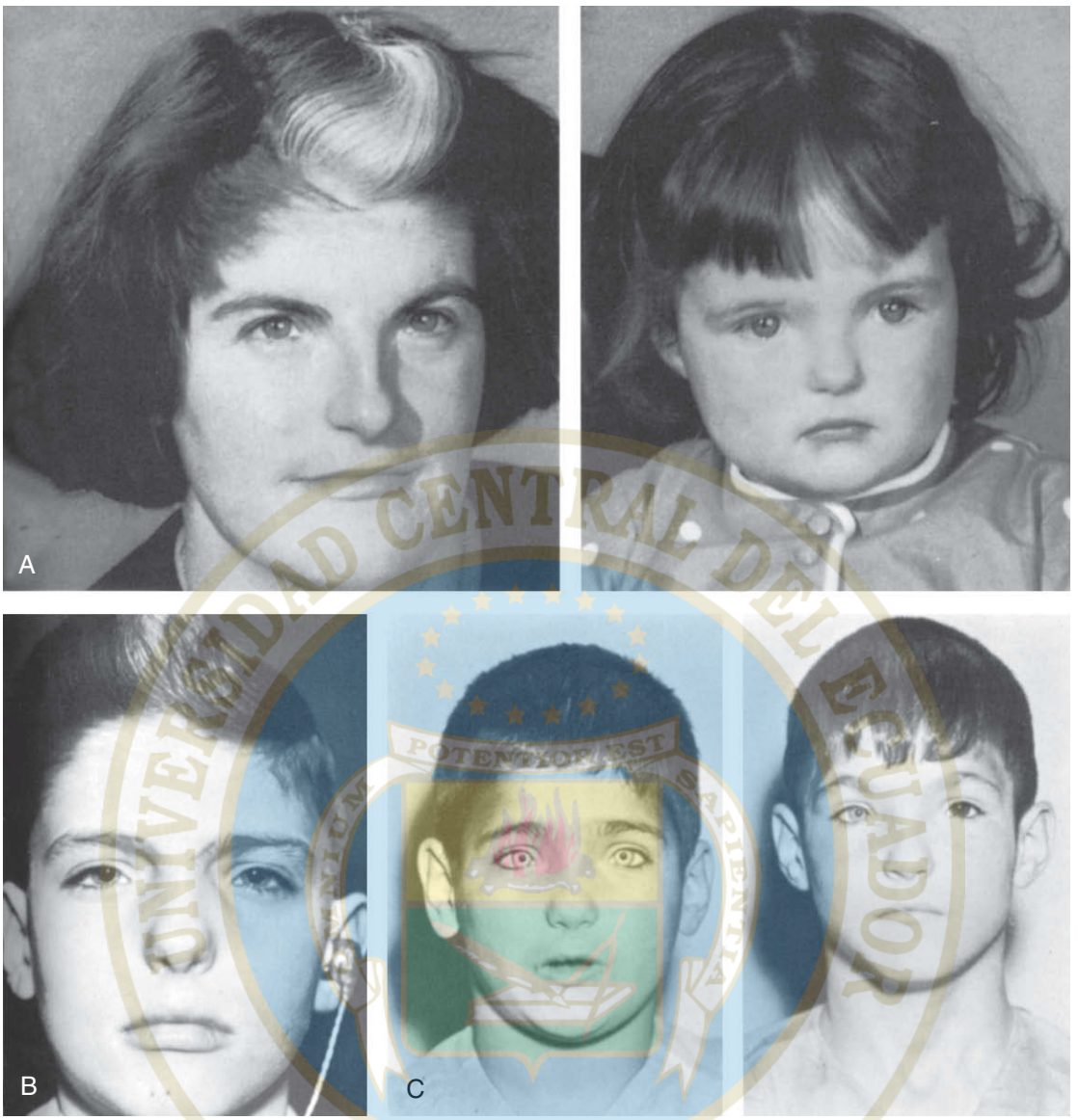


Figura 14-22 ■ Pacientes con el síndrome de Waardenburg tipo I. **A:** Madre e hija con mechones de cabello blanco. (Tomada de Partington MW: Arch Dis Child 34:1542, 1959.) **B:** Un niño de 10 años de edad con sordera congénita y con un mechón de cabello blanco. (Tomada de DiGeorge AM et al: J Pediatr 57:649, 1960.) **C:** Dos hermanos, uno de los cuales es sordo. No presentan mechones de cabello blanco, pero el niño de la derecha muestra heterocromatismo de los iris. Las mutaciones en *PAX3*, que codifica el factor de transcripción implicado en el desarrollo de la cresta neural, causan el síndrome de Waardenburg tipo I. (Tomada de Jones KL: Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation. Filadelfia, WB Saunders, 1998.)

INTERACCIÓN DE LOS MECANISMOS DEL DESARROLLO EN LA EMBRIOGÉNESIS

La embriogénesis requiere la coordinación de múltiples procesos del desarrollo, entre los que son importantes los procesos de proliferación, diferenciación, migración y apoptosis. Por ejemplo, son necesarios muchos procesos para convertir una masa de mesodermo en un corazón o una capa del neuroectodermo en una médula espinal. Para comprender la forma de interacción de estos procesos y la manera con la que actúan de forma organizada, los especialistas en biología del desarrollo estudian característicamente la embriogénesis en organismos modelo, tal como los gusanos, las moscas o los ratones. Después, los principios generales establecidos en estos sistemas más sencillos y de manipulación más fácil se pueden aplicar para la comprensión de los procesos del desarrollo en el ser humano.

El miembro como modelo de organogénesis

El miembro de los vertebrados es un producto simple y bien estudiado de los procesos del desarrollo. No hay ninguna especificación genómica para que el brazo humano tenga una longitud aproximada de 1 m, con un hueso proximal, dos huesos en el antebrazo y 27 huesos en la mano. En contraste, el brazo es el resultado de una serie de procesos regulados que

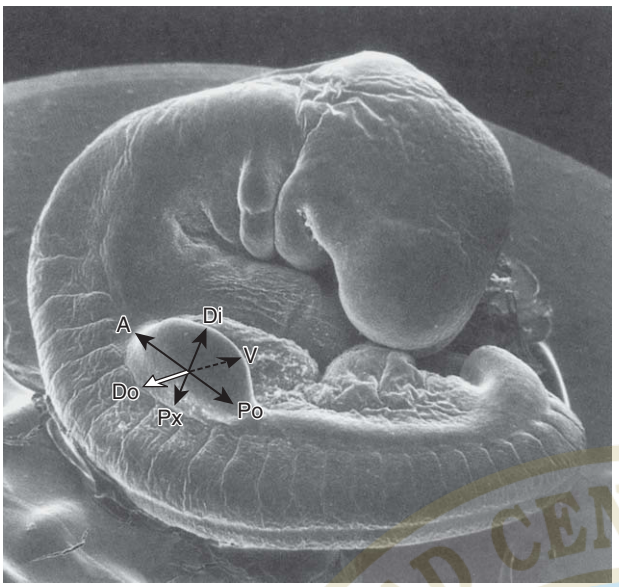


Figura 14-23 ■ Esta imagen de microscopia electrónica de barrido de un embrión humano de 4 semanas ilustra el esbozo inicial correspondiente al miembro anterior. Trazados sobre el esbozo se muestran los tres ejes de especificación del miembro: Do-V, dorsal-ventral (la dirección dorsal sale hacia el exterior del plano de la fotografía; la dirección ventral entra en el plano de la fotografía); Px-Di, próxima-distal, y A-Po, anterior-posterior. (Tomada de Carlson BM: Human Embryology and Developmental Biology, 3.ª ed. Filadelfia, Mosby, 2004.)

especifican el desarrollo en tres ejes: proximal-distal, dorsal-ventral y anterior-posterior (fig. 14-23).

Los miembros se inician en forma de protrusiones de células proliferantes, los **esbozos de los miembros**, localizadas en el borde lateral del mesodermo del embrión humano en la cuarta semana de desarrollo. La localización de cada esbozo de los miembros en el eje anterior-posterior del embrión (eje cabeza-cola) se asocia a la expresión de un factor de transcripción específico para cada localización (Tbx4 para los miembros posteriores y Tbx5 para los miembros anteriores), cuya expresión es inducida por diversas combinaciones de ligandos del grupo de los factores de crecimiento de los fibroblastos. Por tanto, el proceso básicamente proliferativo del crecimiento hacia el exterior del esbozo del miembro es activado por factores de crecimiento y por factores de transcripción.

El esbozo del miembro crece principalmente en dirección externa, dando lugar a una expansión lateral del eje proximal-distal del propio miembro (v. fig. 14-18B). Aunque la expansión proximal-distal del miembro es el proceso más obvio, los otros dos ejes se establecen poco tiempo después de que empieza a crecer el esbozo del miembro. El eje anterior-posterior se establece al poco tiempo del inicio del crecimiento del esbozo del miembro, de manera que el pulgar se considera una estructura anterior debido a que se localiza en el borde del miembro enfrentado a la parte superior del cuerpo. El meñique es una estructura posterior debido a que se localiza en el lado del esbozo del miembro orientado hacia la parte inferior del cuerpo. Durante la formación del miembro, en la parte posterior del esbozo del miembro en desarrollo se expresa el morfógeno Sonic hedgehog (SHH) y su nivel de expresión constituye un gradiente que es el responsable principal del establecimiento del eje anterior-posterior en el miembro en desarrollo (v. fig. 14-18B). Los defectos en el diseño del eje anterior-posterior en el miembro causan una segmentación excesiva de los dedos que se manifiesta mediante polidactilia, o bien una separación incompleta de los dedos en desarrollo que se manifiesta mediante sindactilia. También se establece el eje dorsal-ventral, lo que da lugar a la palma y la planta en el lado ventral de la mano y del pie, respectivamente.

Ahora podemos empezar a comprender los mecanismos subyacentes a los síndromes malformativos congénitos, mediante la aplicación de los conocimientos de la biología molecular del desarrollo a los trastornos humanos. Por ejemplo, las mutaciones en el gen del factor de transcripción *GLI3* causan dos síndromes malformativos del desarrollo generales, el **síndrome de cefalopolisindactilia de Greig (GCPS, *cephalopolysyndactyly Greig syndrome*)** y el **síndrome de Pallister-Hall**. Ambos síndromes cursan con combinaciones específicas de malformaciones de los miembros, el sistema nervioso central, las estructuras craneofaciales, las vías respiratorias y el sistema genitourinario, debidas

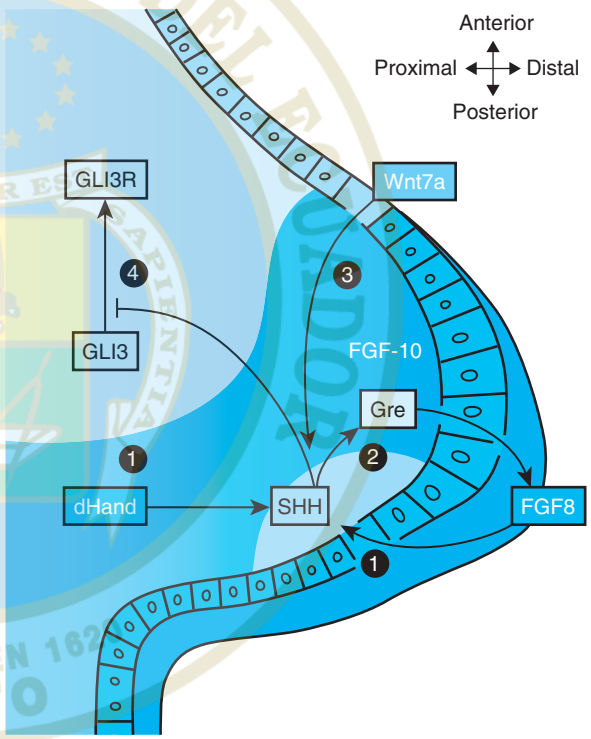


Figura 14-24 ■ Representación esquemática de los ejes anterior-posterior y proximal-distal del esbozo del miembro y sus componentes moleculares. En este esquema, la parte anterior está arriba y la parte distal a la derecha. La expresión de SHH tiene lugar en la zona de actividad de polarización del esbozo del miembro posterior, y SHH es activada por el gen *dHand*. SHH inhibe la conversión del factor de transcripción GLI3 en GLI3R, en las regiones posteriores del esbozo del miembro. Sin embargo, la actividad de SHH no llega hasta las regiones anteriores del esbozo. La ausencia de SHH permite la conversión de GLI3 en GLI3R (un represor transcripcional) en el esbozo del miembro anterior. A través de este mecanismo, se establece el eje anterior-posterior del esbozo del miembro con un gradiente de GLI3 en comparación con GLI3R. (Modificada de Gilbert SF: Developmental Biology, 7.ª ed. Sunderland, Massachusetts, Sinauer Associates, 2003, pág. 538.)

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

a la alteración del equilibrio en la producción de dos formas variantes de GLI3, denominadas GLI3 y GLI3R, tal como se muestra en la figura 14-24. GLI3 forma parte del mecanismo de señal SHH. Las señales SHH tienen lugar parcialmente a través de un receptor de superficie codificado por un gen denominado *PTCH1*. Las mutaciones en *PTCH1* causan el **síndrome del carcinoma basocelular nevoide**, o síndrome de Gorlin, que cursa con malformaciones craneofaciales y con polidactilia ocasional, similares a las observadas en el GCPS; sin embargo, además de ello, el síndrome de Gorlin también cursa con quistes dentarios y susceptibilidad al carcinoma basocelular. A través de la consideración del síndrome de Gorlin y del GCPS, se puede apreciar que ambos trastornos comparten manifestaciones fenotípicas debidas precisamente a que los genes que presentan mutación en ambos trastornos dan lugar a efectos superpuestos en el mismo mecanismo genético del desarrollo. Una tercera proteína que participa en la vía de señal SHH (la proteína de unión a CREB, también denominada CBP [*CREB binding protein*]) es un coactivador transcripcional del factor de transcripción GLI3. Las mutaciones de CBP causan el **síndrome de Rubenstein-Taybi**, que también comparte manifestaciones fenotípicas con el GCPS y con el síndrome de Gorlin.

Se podrían citar otros numerosos síndromes, pero los elementos clave a subrayar son el hecho de que los genes son los reguladores principales de los procesos del desarrollo, que sus productos proteicos actúan sobre los mecanismos genéticos del desarrollo y que estos mecanismos son utilizados por procesos del desarrollo relacionados entre sí en diversos órganos y sistemas. El conocimiento de los fundamentos moleculares de la función genética, de la manera con la que estas funciones se organizan en módulos y de la forma con la que las alteraciones de dichos módulos causan malformaciones y síndromes pleiotrópicos, constituye la base de la estrategia clínica moderna frente a las malformaciones congénitas humanas.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Carlson BM: Human Embryology and Developmental Biology, 3.ª ed. Filadelfia, Mosby, 2004.

Dye FJ: Dictionary of Developmental Biology and Embryology. Nueva York, Wiley-Liss, 2002.

Epstein CJ, Erickson RP, Wynshaw-Boris AJ (eds): Inborn Errors of Development: The Molecular Basis of Clinical Disorders of Morphogenesis. Nueva York, Oxford University Press, 2004.

Gilbert SF: Developmental Biology, 7.ª ed. Sunderland, Mass, Sinauer Associates, 2003.

Wolpert L, Beddington R, Jessell T, et al: Principles of Development, 2.ª ed. Nueva York, Oxford University Press, 2002.

BIBLIOGRAFÍA ESPECÍFICA

Anderson RN, Smith BL: Deaths: leading causes for 2002. Natl Vital Stat Rep 53:1-89, 2005.

Biesecker LG: What you can learn from one gene: *GLI3*. J Med Genet 43:465-469, 2006.

Davies JA, Fisher CE: Genes and proteins in renal development. Exp Nephrol 10:102-113, 2002.

Gilbert SF, Opitz JM, Raff RA: Resynthesizing evolutionary and developmental biology. Dev Biol 173:357-372, 1996.

Kato M, Dobyns WB: Lissencephaly and the molecular basis of neuronal migration. Hum Mol Genet 12(Spec No 1):R89-R96, 2003.

Mirkes PE: 2001 Warkany Lecture: To die or not to die, the role of apoptosis in normal and abnormal mammalian development. Teratology 65:228-239, 2002.

Mitchell LE, Adzick NS, Melchionne J, et al: Spina bifida. Lancet 364:1885-1895, 2004.

Ogilvie CM, Braude PR, Scriven PN: Preimplantation diagnosis—an overview. J Histochem Cytochem 53:255-260, 2005.

Sells JM, Jaffe KM, Hall JG: Amyoplasia, the most common type of arthrogryposis: the potential for good outcome. Pediatrics 97:225-231, 1996.

DIRECCIONES DE INTERNET

GeneReviews. *http://www.geneclinics.org/* En este sitio se analizan muchos de los trastornos mencionados en este capítulo, como el síndrome de Gorlin, el síndrome cefalopolisindactílico de Greig, la enfermedad de Hirshsprung, el síndrome de Lowe, el síndrome de Pallister-Hall, el síndrome de Rubenstein-Taybi, el síndrome de Smith-Lemli-Opitz, el síndrome de Stickler, el síndrome velocardiofacial (de DiGeorge) y el síndrome de Waardenberg.

PROBLEMAS

1. ¿Cuál es la diferencia entre desarrollo regulativo y desarrollo en mosaico?, ¿cuál es el significado de ambas fases del desarrollo en relación con la genética reproductiva y con el diagnóstico prenatal?

2. Empareje los términos de la columna izquierda con los de la columna derecha que mejor se ajustan a los mismos.

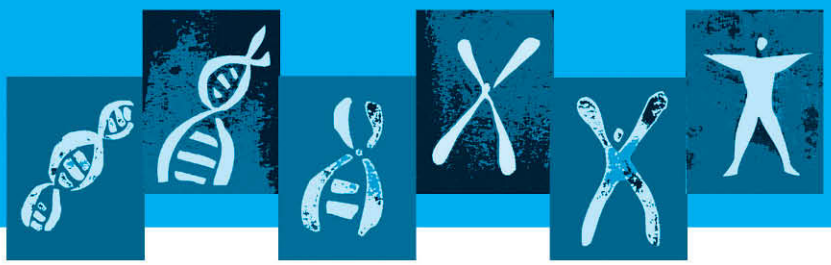
a) desaparición del *imprinting* durante el desarrollo de las células germinales	1. totipotentes
b) desarrollo dependiente de la posición	2. morfógeno
c) desarrollo regulativo	3. regulación epigenética de la expresión genética
d) células progenitoras embrionarias	4. gemelaridad monocigótica

3. Empareje los términos de la columna izquierda con los de la columna derecha que mejor se ajustan a los mismos.

a) banda amniótica	1. paladar hendido con configuración en «U»
b) polidactilia	2. Talidomida
c) cantidad insuficiente de líquido amniótico	3. *mutación GLI3*
d) reducción del miembro	4. *disrupción*
e) secuencia de Robin	4. deformación

4. ¿Qué tipo de células diploides no sería un donante adecuado de núcleos en un experimento de clonación animal?, ¿por qué?

5. Comentar lo siguiente: ¿por qué algunas mutaciones en los factores de transcripción dan lugar a defectos del desarrollo incluso cuando se manifiestan en un estado heterocigoto?



Capítulo 15

Diagnóstico prenatal

El diagnóstico prenatal se inició en 1966, cuando Steele y Breg demostraron que era posible determinar la constitución cromosómica de un feto mediante el análisis de las células del líquido amniótico en cultivo. Debido a que ya se conocía perfectamente la asociación entre la edad materna avanzada y el aumento en el riesgo de síndrome de Down, los resultados obtenidos por estos investigadores dieron lugar directamente al desarrollo del diagnóstico prenatal como servicio clínico. En muchas de las enfermedades genéticas específicas abordadas en este libro ya se ha hecho referencia al diagnóstico prenatal; en este capítulo, se consideran con detalle su alcance, su metodología y sus limitaciones.

Algunas parejas pueden solicitar el diagnóstico prenatal debido a que saben a través de sus antecedentes familiares o de las pruebas efectuadas para la detección de portadores que muestran un riesgo sustancialmente elevado de tener un hijo con algún trastorno genético específico. En otros casos, el diagnóstico prenatal se realiza debido al aumento en el riesgo que acompaña simplemente a la edad materna avanzada, o bien como prueba de cribado en el contexto de la asistencia prenatal sistemática, tal como ocurre con las trisomías autosómicas (p. ej., la trisomía 21) o para la detección de un defecto del tubo neural. En cualquier caso, el objetivo último del diagnóstico prenatal es el de informar a las parejas respecto al riesgo de que sus hijos futuros puedan presentar una malformación congénita o un trastorno genético, además de ofrecerles información sobre los distintos métodos para reducir el riesgo. Algunas parejas que conocen su riesgo de tener un hijo con una malformación congénita específica y que –a pesar de ello– desean tener hijos, utilizan el diagnóstico prenatal para llevar adelante un embarazo siendo plenamente conscientes de que las pruebas diagnósticas pueden confirmar la presencia o la ausencia de cualquier alteración en el feto. Muchas parejas con riesgo de tener un hijo con un trastorno genético grave pueden tener hijos sanos debido a la disponibilidad del diagnóstico prenatal y a la opción de la interrupción voluntaria del embarazo, si fuera necesaria. En algunos casos, la evaluación prenatal puede tranquilizar a las parejas y reducir su ansiedad, especialmente en los grupos de riesgo alto. Con respecto a otras parejas, el diagnóstico prenatal permite al clínico planificar el tratamiento prenatal de un feto que sufre un trastorno genético o una malformación congénita; en los casos en los que no es posible el tratamiento, el clínico puede disponer lo necesario respecto al parto inminente de un niño afectado, a la preparación psicológica de la familia, al control del embarazo y el parto, y a la asistencia posnatal.

INDICACIONES PARA EL DIAGNÓSTICO PRENATAL MEDIANTE PRUEBAS INVASIVAS

Hay varias indicaciones bien aceptadas para la evaluación prenatal mediante procedimientos invasivos, tal como la **biopsia de las vellosidades coriónicas** (BVC) y la **amniocentesis** (v. Recuadro). Con mucha diferencia, la indicación principal para el diagnóstico prenatal es la **edad materna avanzada**. En Norteamérica y en los países de Europa occidental, según los datos estadísticos correspondientes a la edad materna en el momento del parto (en combinación con el número de diagnósticos prenatales), al menos la mitad de todas las mujeres embarazadas mayores de 35 años de edad se decide por la realización de una BVC o una amniocentesis para la determinación del cariotipo fetal. En Estados Unidos, los tribunales han considerado culpables de negligencia a los médicos que no ofrecen el diagnóstico prenatal a las mujeres consideradas con una edad materna avanzada. Además de la edad materna como indicación, hay más de 600 trastornos genéticos respecto a los cuales se pueden ofrecer la BVC o la amniocentesis a las parejas con riesgo conocido. El criterio aceptado de manera habitual para el establecimiento del diagnóstico prenatal mediante amniocentesis o BVC es el hecho de que el riesgo de que el feto presente alteraciones sea al menos del mismo nivel que el riesgo de aborto o de otras complicaciones asociadas al procedimiento diagnóstico en sí mismo.

El trastorno principal respecto al que muestran riesgo las embarazadas de edad avanzada es el **síndrome de Down** (v. cap. 6). Sin embargo, a pesar de la facilidad para la realización del diagnóstico prenatal en las mujeres mayores, la

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Indicaciones principales para el diagnóstico prenatal mediante pruebas invasivas

- **Edad materna avanzada**

La definición de edad materna avanzada varía en cierta medida en los distintos centros de genética prenatal, pero habitualmente la edad mínima aceptada es de 35 años en la fecha esperada del parto. Esta edad fue seleccionada debido a que se consideró que para la misma el riesgo de un feto con una alteración cromosómica era similar al riesgo de aborto asociado a la amniocentesis (aproximadamente, 1/250) (v. tabla 15-1).

- **Antecedentes de un hijo con una aneuploidía cromosómica *de novo***

Aunque los padres de un niño con aneuploidía cromosómica pueden presentar una dotación cromosómica normal, en algunos casos todavía existe un aumento del riesgo de alteración cromosómica en un hijo subsiguiente. Por ejemplo, si una mujer de 30 años de edad tiene un hijo con síndrome de Down, su riesgo de recidiva para cualquier alteración cromosómica es de aproximadamente 1/100, en comparación con el riesgo de la población general de la misma edad de alrededor de 1/390. El mosaicismo de los progenitores es una posible explicación de este incremento del riesgo, pero en la mayor parte de los casos el mecanismo del aumento del riesgo es desconocido.

- **Existencia de alteraciones cromosómicas estructurales en uno de los progenitores**

En este caso, el riesgo de una alteración cromosómica en un niño varía según el tipo de alteración y, en ocasiones, según el progenitor del que procede la propia alteración cromosómica. El riesgo mayor (100%) para el síndrome de Down solamente tiene lugar si los dos progenitores presentan una traslocación robertsoniana 21q21q o un isocromosoma (v. cap. 6).

- **Antecedente familiar de un trastorno genético que se pueda diagnosticar o descartar mediante estudio bioquímico o análisis del DNA**

La mayor parte de los trastornos de este grupo se debe a defectos monogénicos que se asocian a un riesgo de recurrencia del 25 o el 50%. También pertenecen a esta categoría los casos en los que los progenitores han sido diagnosticados como portadores tras la realización de una prueba de detección a población general, más que tras el nacimiento de un niño afectado.

Incluso antes de que fuera posible el análisis del DNA, había numerosos trastornos bioquímicos que se podían identificar en la fase prenatal; el análisis del DNA ha incrementado en gran medida este número. Los trastornos mitocondriales ofrecen dificultades especiales al diagnóstico prenatal.

- **Antecedentes familiares de un trastorno ligado al cromosoma X frente al cual no hay ninguna prueba diagnóstica prenatal específica**

En los casos en los que no existe ningún método alternativo, los padres de un niño de sexo masculino afectado por un trastorno ligado al cromosoma X pueden utilizar la determinación del sexo fetal para decidir si continúan o interrumpen un embarazo subsiguiente, dado que el riesgo de recurrencia puede ser de hasta el 25%. Sin embargo, en lo que se refiere a los trastornos ligados al cromosoma X, como la distrofia muscular de Duchenne y las hemofilias A y B (en los que existe el análisis del DNA para el diagnóstico prenatal), primero se determina el sexo del feto y después se realiza el análisis del DNA en los casos en los que es masculino. En cualquiera de las situaciones mencionadas, el diagnóstico genético preimplantacional (v. el texto) puede ser una opción para la transferencia al útero únicamente de los embriones que se demuestra no están afectados por el trastorno en cuestión.

- **Riesgo de defectos del tubo neural**

Los familiares de sexo femenino en primer grado (y, en algunos centros, también los de segundo grado) de los pacientes con defectos del tubo neural son candidatos a la amniocentesis debido al incremento en el riesgo de que alguno de sus hijos pueda presentar un defecto del tubo neural (v. tabla 8-9); no obstante, hay muchos tipos de defectos del tubo neural que pueden ser detectados en la actualidad mediante pruebas no invasivas, tal como se describe en este capítulo.

- **Evaluación del suero materno y ecografía**

La evaluación genética y el estudio adicional son recomendables en los casos de sospecha de malformaciones fetales en función de los resultados obtenidos en las pruebas de detección sistemáticas realizadas mediante la evaluación del suero materno y la ecografía fetal.

mayor parte de los fetos con síndrome de Down no se identifica antes del nacimiento. La razón es que la mayor parte de todos los embarazos, incluyendo los correspondientes a fetos con síndrome de Down, tiene lugar en mujeres menores de 35 años de edad, en las que el riesgo de que su hijo sufra síndrome de Down es inferior al correspondiente a las mujeres mayores de 35 años (tabla 15-1), por lo que se consideran demasiado jóvenes como para la realización de una pruebas *invasivas* como la amniocentesis o la BVC de manera sistemática. No obstante, en lo que se refiere a las mujeres menores de 35 años, actualmente se recomienda la realización de pruebas *no invasivas* en todos los embarazos, con independencia del riesgo. Las pruebas no invasivas son el **estudio del suero materno** y la ecografía para detectar los fetos con diversas malformaciones congénitas, especialmente el síndrome de Down (y algunas otras trisomías autosómicas) y los defectos del tubo neural (DTN); estas pruebas de detección se describen más adelante. Sin embargo, no se debe

Tabla 15-1

Incidencia del síndrome de Down en los recién nacidos y los fetos en relación con la edad materna*

Edad materna (años)	En el momento del nacimiento	En la amniocentesis (16 semanas)	En la biopsia de las vellosidades coriónicas (9-11 semanas)
15-19	1/1250	—	—
20-24	1/1400	—	—
25-29	1/1100	—	—
30	1/900	—	—
31	1/900	—	—
32	1/750	—	—
33	1/625	1/420	1/370
34	1/500	1/333	1/250
35	1/385	1/250	1/250
36	1/300	1/200	1/175
37	1/225	1/150	1/175
38	1/175	1/115	1/115
39	1/140	1/90	1/90
40	1/100	1/70	1/80
41	1/80	1/50	1/50
42	1/65	1/40	1/30
43	1/50	1/30	1/25
44	1/40	1/25	1/25
45 y más	1/25	1/20	1/15

*Las cifras han sido redondeadas y son aproximadas.

Datos tomados de Benn PA, Hsu LYF: Prenatal diagnosis of chromosome abnormalities through amniocentesis. En: Milunsky A: Genetic Disorders and the Fetus: Diagnosis, Prevention, and Treatment, 5ª ed. Baltimore, Johns Hopkins University Press, 2004; y Gardner RJM, Sutherland GR: Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling, 3ª ed. Nueva York, Oxford University Press, 2003.

utilizar el diagnóstico prenatal invasivo para descartar todas las posibles alteraciones fetales. Su valor se limita a determinar si el feto sufre (de manera definitiva o probable) una enfermedad concreta cuyo riesgo puede ser mayor debido a la edad materna avanzada, los antecedentes familiares, los resultados positivos en las pruebas de detección o cribado, y otros factores de riesgo bien definidos.

MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO PRENATAL

Los métodos utilizados en la actualidad para el diagnóstico prenatal, tanto invasivo como no invasivo, se muestran en la tabla 15-2. La amniocentesis y la BVC son procedimientos invasivos que se acompañan de un riesgo pequeño de aborto. Por tanto, la aplicación de la amniocentesis o la BVC está indicada solamente en un pequeño porcentaje de mujeres embarazadas, es decir, en las que cumplen los criterios del diagnóstico prenatal ya expuestos. Por el contrario, la combinación del estudio del suero materno (se expone más adelante) y de la ecografía se puede aplicar para la evaluación fetal en los embarazos de riesgo bajo (y también en algunos embarazos de riesgo alto) debido a que ambas pruebas tienen un carácter no invasivo y a que no conllevan ningún riesgo para el feto. El estudio del suero materno puede identificar fetos con aumento en el riesgo de DTN abierto, algunas alteraciones cromosómicas como el síndrome de Down y otros trastornos que se describen más adelante en este capítulo. La ecografía tiene muchas indicaciones en genética obstétrica, tal como la determinación de la edad gestacional y del crecimiento fetal, la evaluación de malformaciones fetales específicas asociadas a las trisomías autosómicas y el ofrecimiento de imágenes de alta resolución para el diagnóstico de diversos problemas morfológicos a edades gestacionales tempranas (v. más adelante), muchos de los cuales tienen un origen genético.

Pruebas invasivas

Amniocentesis

La amniocentesis es un procedimiento que consiste en la introducción de una aguja en el amnios con extracción de una muestra de líquido amniótico por vía transabdominal mediante una jeringa (fig. 15-1A). El líquido amniótico contiene células de origen fetal que se pueden mantener en cultivo para la realización de pruebas diagnósticas. Antes de la amniocentesis se realiza de manera sistemática un estudio ecográfico para determinar la viabilidad fetal, la edad gestacional (mediante la medición del diámetro biparietal fetal y de la longitud femoral), el número de fetos, el volumen del líquido amniótico, la normalidad de las estructuras anatómicas y la posición del feto y la placenta, con objeto de establecer la zona óptima para la introducción de la aguja. La amniocentesis se lleva a cabo de manera ambulatoria, característicamente a las 15-16 semanas desde el primer día del último periodo menstrual; no obstante, este procedimiento también se realiza mucho antes en algunos centros (ya desde las 10-14 primeras semanas), aunque con un ligero incremento en la tasa de complicaciones (v. más adelante). Además del análisis de los cromosomas fetales, en el líquido amniótico se puede evaluar la concentración de **alfa-fetoproteína** (**AFP, *alpha-fetoprotein***) para detectar los cuadros de DTN. La AFP es una glucoproteína producida principalmente por el hígado, segregada a la circulación fetal y eliminada por los riñones del feto hacia el líquido amniótico, a través de su orina. La AFP alcanza el torrente sanguíneo materno a través de la placenta, las membranas amnióticas y la circulación materno-fetal.

Tabla 15-2

Métodos para el diagnóstico y la detección prenatales

PRUEBAS INVASIVAS

- Amniocentesis
- Biopsia de las vellosidades coriónicas
- Cordocentesis
- Diagnóstico genético preimplantacional

PRUEBAS NO INVASIVAS

- Concentración de alfa-fetoproteína en el suero materno
- Estudios de detección en suero materno durante los trimestres primero y segundo
- Ecografía
- Aislamiento de las células fetales a partir de la circulación materna

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

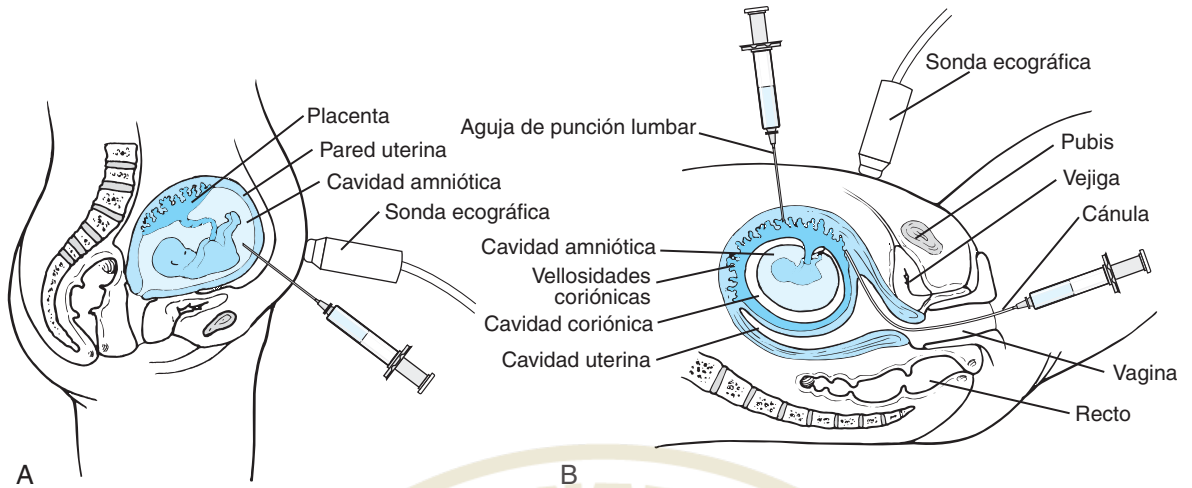


Figura 15-1 ■ **A:** Amniocentesis. Se introduce una aguja por vía transabdominal en la cavidad amniótica y se obtiene una muestra del líquido amniótico (generalmente, alrededor de 20 ml) con una jeringa, para la realización de estudios diagnósticos (p. ej., estudios cromosómicos, determinaciones enzimáticas o análisis del DNA). La ecografía se lleva a cabo de manera sistemática antes del procedimiento o durante el mismo. **B:** Biopsia de vellosidades coriónicas. Se muestran dos estrategias alternativas: la transcervical (con una cánula flexible) y la transabdominal (con una aguja de punción lumbar). En ambos casos, los niveles de buenos resultados y de seguridad dependen del uso de la ecografía. (Tomada de Moore KL, Persaud TVN: The Developing Human: Clinically Oriented Embryology, 6ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 1998.)

Por tanto, su concentración se puede determinar en el líquido amniótico o en el suero materno. Ambas determinaciones son extremadamente útiles para el diagnóstico prenatal, principalmente para la evaluación del riesgo de un DTN abierto, aunque también por otras razones (v. más adelante).

La concentración de AFP se cuantifica mediante inmunoanálisis, un método relativamente sencillo y barato que se puede aplicar a cualquier muestra de líquido amniótico, con independencia de la indicación específica de la amniocentesis. Para la interpretación de la AFP en el líquido amniótico se debe comparar su nivel con el rango normal en cada edad gestacional. Si la AFP en el líquido amniótico está elevada, es necesario descartar otras posibles causas distintas de un DTN abierto. Los factores que pueden dar lugar a concentraciones excesivamente elevadas de AFP en el líquido amniótico se recogen en la tabla 15-3. Cuando la AFP en el líquido amniótico se determina junto con la evaluación ecográfica a las 18-19 semanas de gestación, es posible la identificación de aproximadamente el 99% de los fetos con espina bífida abierta y de la práctica totalidad de los fetos con anencefalia.

La complicación principal asociada a la amniocentesis durante el segundo trimestre realizada a las 15-16 semanas de gestación es un riesgo de 1/1.600 de aborto, por encima del riesgo basal de aproximadamente un 1-2% de aborto que existe en cualquier embarazo de esta edad gestacional. Hay otras complicaciones que son infrecuentes, tal como la pérdida de líquido amniótico, la infección y la lesión del feto por punción con la aguja. Tal como ya se ha mencionado previamente, la amniocentesis se puede realizar incluso desde las 10-14 semanas de edad gestacional. En un estudio efectuado con asignación aleatoria se compararon los parámetros de seguridad y de evolución fetal de la amniocentesis temprana en comparación con la realizada durante el segundo trimestre y se observó una incidencia tres veces mayor en el riesgo de aborto espontáneo en el grupo de amniocentesis temprana, en comparación con el grupo de amniocentesis durante el segundo trimestre. Las pérdidas de líquido amniótico también fueron más frecuentes en la amniocentesis temprana. La única malformación congénita asociada a la amniocentesis temprana es el pie equino varo (pie zambo), con una incidencia del 1,3% en comparación con el riesgo del 0,1-0,3% existente en la población general (un riesgo que no aumenta en el caso de la amniocentesis efectuada en el segundo trimestre). La mayor parte del incremento se observó en la amniocentesis realizada antes de las 13 semanas de gestación y pudo ser debido a la cantidad limitada de líquido amniótico existente en esta fase temprana del embarazo.

Cualquiera que sea la razón de la realización de la amniocentesis, se determinan la concentración de AFP en el líquido

Tabla 15-3

Causas de la elevación de la concentración de alfa-fetoproteína en el líquido amniótico distintas a los defectos del tubo neural

Contaminación con sangre materna
Muerte fetal
Embarazo gemelar
Alteraciones fetales, incluyendo el onfalocele y al menos una forma de nefrosis congénita, así como otros problemas infrecuentes
Alguna otra variación no explicada en las concentraciones normales de AFP en el líquido amniótico
Elevación falsamente positiva debido a una estimación excesiva de la edad gestacional. Dado que normalmente la concentración de AFP es mayor alrededor de la semana 14 de gestación, y que disminuye en aproximadamente un 10-15% semanal a partir de ese momento, en una gestación de 12-14 semanas que se considera erróneamente con una edad de 16 semanas es posible diagnosticar también erróneamente una elevación de la AFP si se aplica el rango normal de valores correspondiente a la semana 16 de gestación.

Nota: Algunas de estas causas de elevación de la AFP pueden ser confirmadas o descartadas mediante ecografía.

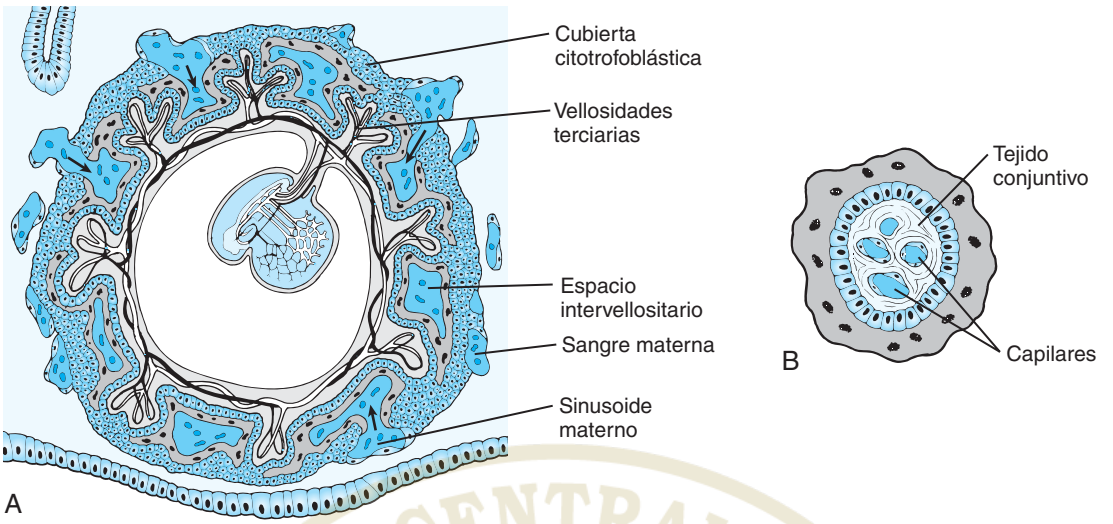


Figura 15-2 ■ Desarrollo de las vellosidades coriónicas terciarias y de la placenta. **A:** Sección transversal de un embrión implantado y de la placenta, aproximadamente a los 21 días. **B:** Sección transversal de una vellosidad terciaria en la que se observan el establecimiento de la circulación en el eje mesenquimal, el citotrofoblasto y el sincitiotrofoblasto. (Tomada de Moore KL: The Developing Human: Clinically Oriented Embryology, 4ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 1988.)

amniótico y el cariotipo de las células del líquido amniótico, con objeto de descartar la existencia de DTN abierto y de alteraciones cromosómicas, respectivamente. Hay otras pruebas que sólo se llevan a cabo por indicaciones específicas.

Biopsia de las vellosidades coriónicas

La BVC consiste en la obtención de una muestra de tejido de la zona de vellosidades del corion por vía transcervical o transabdominal, generalmente entre las semanas 10 y 12 del embarazo (fig. 15-1B). La revisión breve del desarrollo temprano de las vellosidades coriónicas puede ser útil para exponer los fundamentos de la técnica de BVC (fig. 15-2). Las vellosidades proceden del trofoblasto, la parte extraembrionaria del blastocisto. Durante la implantación, el trofoblasto muestra diferenciación hacia citotrofoblasto y sincitiotrofoblasto. El sincitiotrofoblasto infiltra la pared uterina y da lugar finalmente a la formación de estructuras lagunares en las que se acumula sangre materna. Al final de la segunda semana se forman las **vellosidades coriónicas primarias** a partir de proliferaciones del citotrofoblasto que protruyen en el sincitiotrofoblasto. Al poco tiempo, las vellosidades comienzan a ramificarse y en su interior crece mesénquima que constituye un eje central; la formación de este eje central caracteriza a las **vellosidades secundarias**. En los ejes mesenquimales se desarrollan redes de capilares y se establece la circulación, lo que da origen a las **vellosidades terciarias**. Las vellosidades terciarias se ramifican profusamente y al final de la octava semana cubren toda la superficie del corion formando lo que se denomina el **corion frondoso** *(chorion frondosum)*. Posteriormente, parte del corion se convierte en el **corion liso** *(chorion laeve)*, a medida que degeneran las vellosidades existentes en esta zona. Las vellosidades que se obtienen para el diagnóstico prenatal son vellosidades terciarias procedentes del corion frondoso y están constituidas por un eje mesenquimal, citotrofoblasto y una capa externa de sincitiotrofoblasto.

La ventaja principal de la BVC en comparación con la amniocentesis realizada durante el segundo trimestre es el hecho de que la primera ofrece sus resultados en una etapa temprana del embarazo, lo que reduce el periodo de incertidumbre y facilita la interrupción voluntaria del embarazo durante el primer trimestre, si así lo deciden los padres. Sin embargo, la AFP no se puede determinar a esta edad gestacional (por el contrario, sí se *puede* realizar las 15-16 semanas, cuando se efectúa la amniocentesis), y la evaluación de los cuadros de DTN abierto se debe llevar a cabo mediante el estudio del suero materno aproximadamente a las 16 semanas de gestación. De la misma manera que la amniocentesis, la ecografía se utiliza antes que la BVC para determinar la mejor estrategia para la obtención de la biopsia de las vellosidades. El incremento en la incidencia de aborto debido a la BVC es de aproximadamente el 1%, en relación con el riesgo basal del 2-5% de aborto existente en cualquier embarazo de 7-12 semanas. A pesar de que inicialmente se consideró que la BVC incrementaba la frecuencia de malformaciones congénitas, especialmente las correspondientes a la reducción de los miembros, este problema no ha sido confirmado en estudios de gran envergadura sobre procedimientos de BVC realizados después de la semana 10 de gestación por parte de clínicos experimentados. El buen resultado del análisis cromosómico es el mismo que con la amniocentesis (es decir, superior al 99%). No obstante, aproximadamente el 2% de las muestras obtenidas mediante BVC ofrece resultados ambiguos debido a mosaicismo cromosómico (incluyendo cuadros de mosaicismo verdadero y de seudomosaicismo; v. más adelante); en estas situaciones, se recomienda el seguimiento mediante amniocentesis para determinar si el feto sufre alguna alteración cromosómica.

Con objeto de evitar la inmunización Rh de la madre (v. cap. 9) en las mujeres Rh negativas se administra inmunoglobulina Rh de manera sistemática tras la realización de cualquier procedimiento invasivo (incluyendo la amniocentesis y la BVC).

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

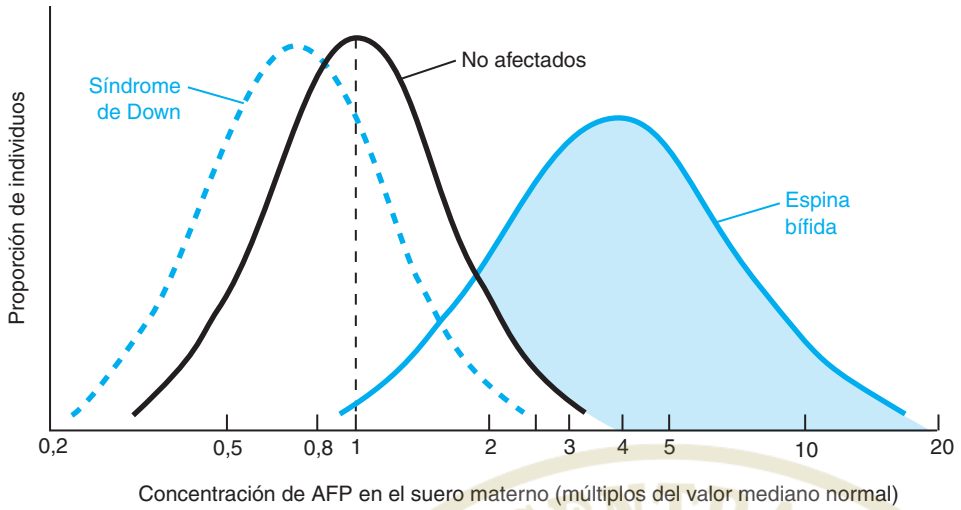


Figura 15-3 ■ Concentración de alfa-fetoproteína (AFP) en el suero materno, expresada en forma de múltiplos de la mediana, en fetos normales, fetos con defecto del tubo neural abierto y fetos con síndrome de Down. (Modificada de Wald NJ, Cuckle HS: Recent advances in screening for neural tube defects and Down syndrome. En Rodeck C [ed.]: Prenatal Diagnosis. Londres, Bailliére Tindall, 1987, pp 649-676.)

Pruebas no invasivas

Detección de los defectos del tubo neural

Dado que aproximadamente el 95% de los lactantes con DTN nace en el seno de familias que carecen de antecedentes de esta malformación, la realización de una prueba de detección relativamente sencilla (como la determinación no invasiva de la AFP-SM) es una herramienta importante para el diagnóstico, la prevención y el tratamiento prenatales. En los casos en los que el feto muestra un DTN abierto, posiblemente la concentración de AFP va a ser superior a la normal en el suero materno y también en el líquido amniótico. Esta observación es el fundamento para la determinación de las concentraciones de AFP-SM a las 16 semanas como prueba de detección de los DTN abiertos. Hay un solapamiento considerable entre el rango normal de la AFP-SM y el rango de concentraciones que se observa cuando el feto presenta un DTN abierto (figura 15-3). La elevación de la concentración de AFP-SM no es de ninguna manera específica de los embarazos en los que el feto sufre un DTN abierto, pero es posible excluir muchas de las demás causas de este problema distintas del DTN mediante la ecografía fetal (tabla 15-4). De todas maneras, la AFP-SM no tiene una sensibilidad perfecta. Si la concentración elevada se define como dos múltiplos de la mediana, podemos estimar que el 20% de los fetos con un DTN abierto queda sin detección. La disminución del umbral para incrementar la sensibilidad conlleva una reducción de la especificidad.

El uso combinado de la determinación de la AFP-SM y de la ecografía diagnóstica (v. más adelante) incrementa la precisión de la determinación de la AFP-LA y de la ecografía para la detección de los DTN abiertos. Dado que la determinación de la AFP-SM es una prueba no invasiva, su medición –junto con la ecografía (otra prueba no invasiva)– constituye el método más aceptado para el diagnóstico del los DTN abiertos en muchos centros. Así, los familiares de primer y segundo grado, así como los de grados más remotos, de los pacientes con DTN pueden ser evaluados mediante la determinación de la AFP-SM (a las 16 semanas) seguida de una ecografía detallada (a las 18 semanas), sin necesidad de que se realice una amniocentesis.

Prevención de los defectos del tubo neural

Se ha demostrado que la suplementación con ácido fólico desde la fase periconcepcional (es decir, desde al menos 1 mes antes de la fecundación hasta el final del primer trimestre del embarazo) reduce la incidencia de DTN en casi un 75% (v. cap. 8). La suplementación periconcepcional de ácido fólico también ha dado lugar a una reducción del 40% en la incidencia de hendidura orofacial. La dosis recomendada de ácido fólico aumenta en función del riesgo estimado de DTN (es decir, se deben administrar dosis mayores a las mujeres con mayor riesgo en función de sus antecedentes familiares positivos).

Detección del síndrome de Down y de otras formas de aneuploidía mediante determinación de la AFP en suero materno y mediante ecografía

La indicación principal para la evaluación fetal invasiva mediante amniocentesis o BVC es el incremento en el riesgo de cuadros de aneuploidías cromosómicas a consecuencia de una edad materna avanzada. Lamentablemente, más del 70%

Tabla 15-4

Causas de elevación de la concentración de alfa-fetoproteína en el suero materno

Edad gestacional real superior a la calculada	Teratoma sacrococcígeo
Espina bífida	Malformaciones renales
Anencefalia	Obstrucción urinaria
Malformaciones congénitas cutáneas	Riñón poliquístico
Quistes pilonidales	Agenesia renal
Defectos de la pared abdominal	Nefrosis congénita
Defectos gastrointestinales	Osteogénesis imperfecta
Obstrucción	Peso bajo en el momento del nacimiento
Necrosis hepática	Oligohidramnios
Extrofia de la cloaca	Gestación múltiple
Higroma quístico	Disminución del peso corporal materno

Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF et al.: Williams Obstetrics, 20ª ed. Stamford, Connecticut, Appleton & Lange, 1997, pág. 972.

Tabla 15-5

Elevación y disminución de los parámetros evaluados en las pruebas de detección durante los trimestres primero y segundo

	DETECCIÓN EN EL PRIMER TRIMESTRE			DETECCIÓN EN EL SEGUNDO TRIMESTRE			
	Translucencia nucal	PAPP-A	β-hCG libre	uE_3	AFP	β-hCG libre	Inhibina A
Trisomía 21	↑	↓	↑	↓	↓	↑	↑
Trisomía 18	↑	↓	↓	↓	↓	↓	—
Trisomía 13	↑	↓	↓	↓	↓	↓	—
Defecto del tubo neural	—	—	—	—	↑	—	—

AFP, alfa-fetoproteína; β-hCG libre, subunidad β de la gonadotropina coriónica humana; PAPP-A, proteína plasmática A asociada al embarazo; uE3, estriol no conjugado.

de los niños con trisomías autosómicas importantes (tal como la trisomía 21 [síndrome de Down]) nace de mujeres menores de 35 años de edad, en las que no se suelen recomendar ni ofrecer las pruebas de detección invasiva. Una solución a este problema surgió del hallazgo inesperado de que la AFP en suero materno, determinada durante el segundo trimestre como prueba de detección de los DTN, presenta una concentración disminuida en muchos embarazos en los que posteriormente se demuestra que el feto mostraba una trisomía autosómica, especialmente la trisomía 21. La concentración de la AFP en suero materno muestra un solapamiento muy importante entre los embarazos normales y los embarazos con síndrome de Down, de manera que por sí sóla no es una herramienta de cribado útil (v. fig. 15-3). Sin embargo, en la actualidad se ha desarrollado una batería de marcadores proteicos séricos maternos que, en combinación con mediciones ecográficas específicas, posee los niveles adecuados de sensibilidad y especificidad, para que tenga utilidad en el cribado. Actualmente se recomienda la aplicación de estas baterías de pruebas para la detección no invasiva (aunque no para el establecimiento del diagnóstico definitivo) durante los trimestres primero y segundo de cualquier embarazo, con independencia de la edad materna.

La **detección durante el primer trimestre** se debe llevar a cabo idealmente entre las semanas 11 y 13 de gestación. Se efectúa a través de *a)* la cuantificación de las concentraciones de ciertas sustancias en el suero materno, y *b)* la cuantificación del edema subcutáneo en el cuello fetal mediante un estudio ecográfico dirigido. Las sustancias evaluadas en el suero materno son la **proteína plasmática A asociada al embarazo** (PAPP-A, *pregnancy-associated plasma protein A*) y la **hormona gonadotropina coriónica humana** (hCG, *human chorionic gonadotropin*), en forma de hCG total o en forma de su subunidad β libre. La PAPP-A muestra una disminución por debajo de su rango normal en todas las trisomías; la hCG (o la subunidad β-hCG libre) está elevada en la trisomía 21, pero disminuida en las otras trisomías (tabla 15-5).

El estudio ecográfico primario que se lleva a cabo para la evaluación de las trisomías durante el primer trimestre está fundamentado en la detección de una cantidad excesiva de líquido en los tejidos blandos del cuello. El grosor del espacio sin señal ecográfica entre la piel y los tejidos blandos subyacentes en la parte dorsal de la columna cervical, en lo que se denomina **translucencia nucal**, está aumentado por el edema en el primer trimestre (10 a 14 semanas), lo que es frecuente en las trisomías 21, 13 y 18, y en los fetos 45,X (fig. 15-4). La translucencia nucal se debe determinar

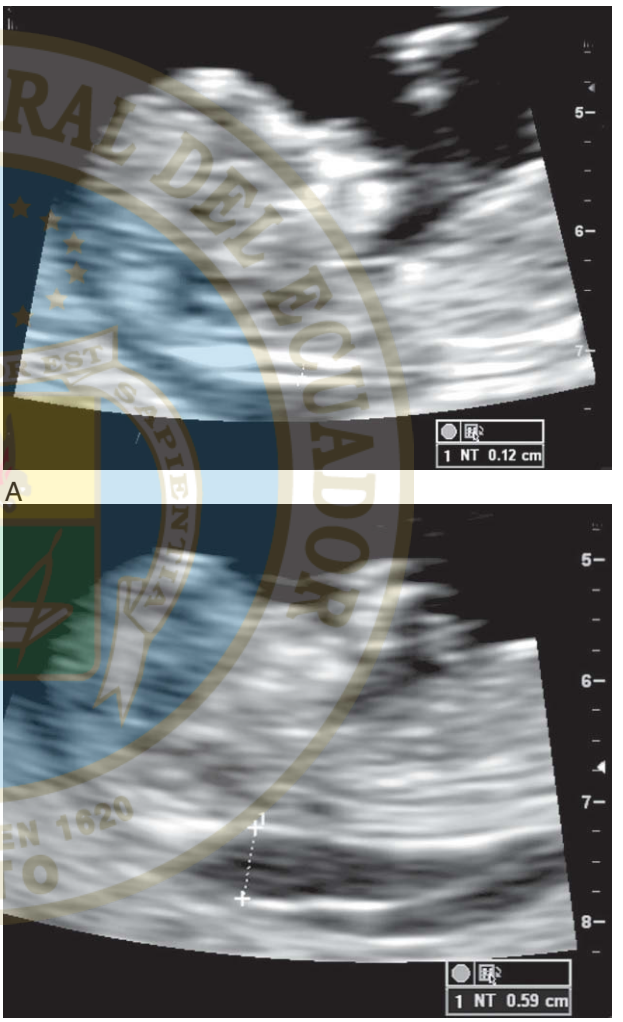


Figura 15-4 ■ Mediciones de la translucencia nucal a las 11 semanas de gestación. La translucencia nucal es una zona oscura y carente de señal eco que se observa bajo la piel en un «corte sagital » ecográfico realizado a través del feto, y que en la imagen exterior viene marcada por dos signos + unidos por una línea de puntos. **A:** Translucencia nucal de 0,12 cm en un feto normal de 11 semanas; esta cifra es el valor medio correspondiente a un feto normal de esta edad gestacional. **B:** Incremento de la translucencia nucal hasta 0,59 cm, que representa casi 20 desviaciones estándar por encima de la media y que es congruente con el diagnóstico de síndrome de Down. (Cortesía de Evelyn M. Karson, Bethesda, Maryland.)

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 15-6

Sensibilidad y falsos positivos en las pruebas de detección de las trisomías autosómicas

Prueba de detección	Sensibilidad para la detección de trisomía 21 (%)	Falsos positivos (%)
PRIMER TRIMESTRE		
PAPP-A, hCG y TN	84	5
SEGUNDO TRIMESTRE		
Prueba triple	72	5
Prueba cuádruple	81	5
Evaluación secuencial escalonada	95	5

PAPP-A, proteína plasmática A asociada al embarazo; hCG, gonadotropina coriónica humana; TN, translucencia nucal.

Datos tomados de Reddy UM, Mennuti MT: Incorporating first trimester Down syndrome studies into prenatal screening: executive summary of the National Institute of Child Health and Human Development workshop. Obstet Gynecol 107:167-173, 2006.

con referencia a la edad gestacional, debido a que muestra variaciones con la edad del feto. La translucencia nucal promedio es de 0,12 cm a las 11 semanas de gestación (percentil 95 hasta 2 mm) y de 0,5 cm a las 14 semanas (percentil 95 hasta 2,6 mm). La medición de la translucencia nucal exige que el radiólogo tenga una gran experiencia y que esté especializado en ecografía, además de que es importante que se someta a un programa continuado de evaluación de su competencia. La desviación de estos parámetros más allá de un umbral seleccionado para mantener el porcentaje de resultados falsos positivos en aproximadamente el 5% hace que la sensibilidad de la detección durante el primer trimestre sea de alrededor del 84% (tabla 15-6).

La **detección durante el segundo trimestre** se suele llevar a cabo mediante la cuantificación de tres sustancias en el suero materno: la AFP en suero materno, la β-hCG libre y el **estriol no conjugado**. Esta batería de determinaciones se denomina **prueba triple**. Algunos laboratorios ofrecen una **prueba cuádruple** en la que se añade una cuarta sustancia (la inhibina A) a las ya mencionadas en la prueba triple. Todas estas sustancias están disminuidas por debajo de su rango normal en todas las trisomías, con excepción de la β-hCG libre, que está elevada en la trisomía 21 pero reducida en las demás trisomías, así como la inhibina A, que está elevada en la trisomía 21 pero que no muestra modificaciones significativas en las otras trisomías (v. tabla 15-5). Las pruebas triple y cuádruple efectuadas durante el segundo trimestre ofrecen unas tasas de detección de las trisomías autosómicas de aproximadamente el 72 y el 81%, respectivamente (v. tabla 15-6). La concentración de estriol no conjugado también está disminuida en las mujeres que fuman y, en general, en los casos de inmadurez fetal; los valores extremadamente bajos pueden ser indicativos de una deficiencia de esteroide sulfatasa o de la presencia del síndrome de Smith-Lemli-Opitz.

Dadas la sensibilidad y la especificidad de las pruebas de detección durante el primer y segundo trimestres, los ginecólogos han desarrollado estrategias para la combinación de los resultados de las pruebas correspondientes a ambos trimestres, con objeto de incrementar sus posibilidades de detectar los embarazos con trisomías autosómicas, especialmente con trisomía 21. Estas estrategias tienen la ventaja de ofrecer la posibilidad de una estrategia diagnóstica invasiva en fase temprana a las parejas en las que las pruebas realizadas durante el primer trimestre demuestran un aumento significativo del riesgo. La estrategia más habitual es la de la combinación del riesgo determinado mediante las pruebas de detección durante el primer y el segundo trimestres de manera secuencial. En la estrategia secuencial escalonada, las parejas son consideradas como «con detección positiva» para el síndrome de Down una vez que la ecografía confirma la edad fetal y demuestra que el riesgo estimado es equivalente o superior al riesgo correspondiente a una mujer de 35 años de edad. En este momento, a la pareja se le puede ofrecer la evaluación prenatal invasiva debido a que su riesgo de trisomía autosómica ha alcanzado el nivel correspondiente al de una mujer con edad materna avanzada, en la que se ofrecería de manera sistemática una evaluación de carácter invasivo.

A las parejas restantes con grados menores de incremento del riesgo se les puede ofrecer la evaluación durante el segundo trimestre, y los resultados combinados de las pruebas realizadas en los trimestres primero y segundo se utilizan para determinar la posible indicación de las pruebas invasivas. Esta estrategia permite detectar hasta el 95% de todos los casos de síndrome de Down, con una tasa de resultados falsos positivos de aproximadamente el 5%. Se están desarrollando estrategias alternativas para refinar el enfoque secuencial, con objeto de reducir el número y el coste de las pruebas de detección manteniendo al mismo tiempo (o incluso mejorando) los niveles de sensibilidad y de resultados falsos positivos del 95 y el 5%, respectivamente. Por ejemplo, un método ecográfico adicional que está siendo investigado de manera activa como herramienta de detección de la trisomía 21 es la demostración de la ausencia del hueso nasal. Las tres cuartas partes de los fetos con trisomía 21 presentan un hueso nasal que es indetectable mediante ecografía entre las semanas 11 y 14 de edad gestacional, en comparación con menos del 1% en los fetos normales. La demostración de la ausencia del hueso nasal, junto con el incremento de la translucencia nucal, puede ofrecer unos niveles de sensibilidad y especificidad para la detección prenatal del síndrome de Down equivalentes a los conseguidos con la combinación de la translucencia nucal más la determinación de los marcadores bioquímicos durante el primer trimestre.

Al igual que ocurre con cualquier prueba de detección en medicina, es imprescindible informar a las parejas de que las pruebas que se aplican para la detección de las trisomías mediante marcadores séricos maternos y mediante ecografía no representan herramientas diagnósticas definitivas. También es muy importante el consejo genético en las mujeres cuyas pruebas de detección se consideran «negativas», en el sentido de que su riesgo de tener un hijo con el síndrome de Down, con alguna otra trisomía autosómica o con un DTN, no es nulo (a pesar de que puede ser muy pequeño).

Diagnóstico prenatal mediante ecografía

La ecografía de alta resolución y en tiempo real está adquiriendo una importancia cada vez mayor para la evaluación general de la edad fetal, los embarazos múltiples y la viabi-

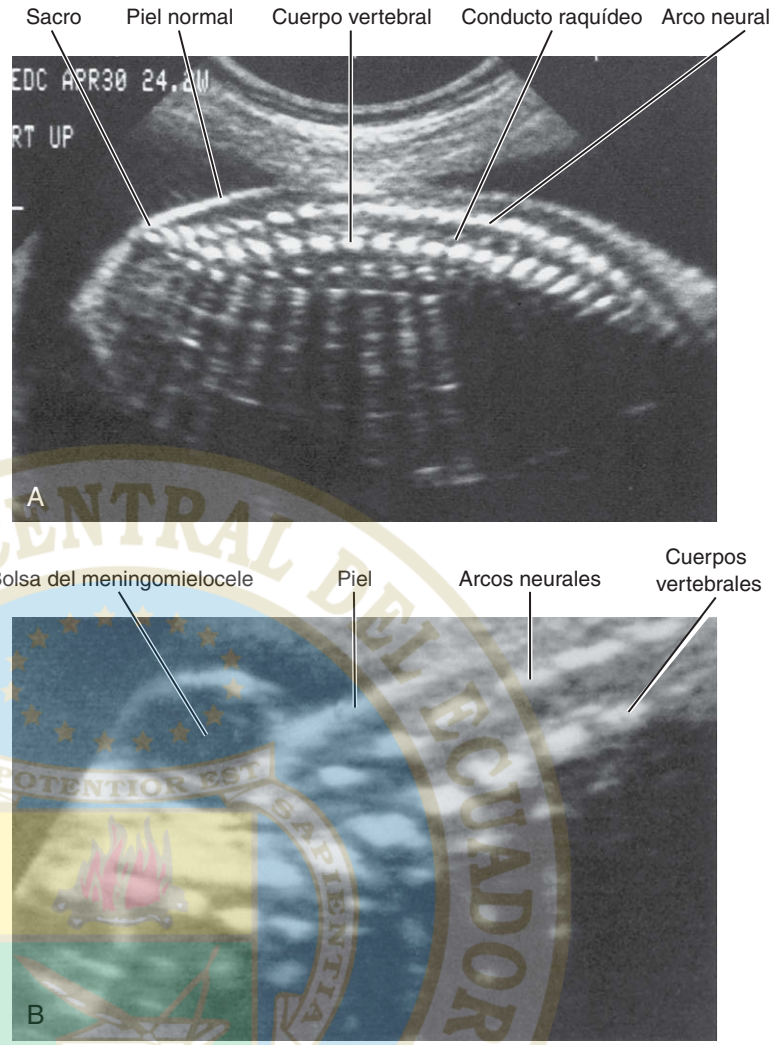


Figura 15-5 ■ Ecografías del canal raquídeo y del tubo neural. **A:** Feto normal a las 24 semanas de gestación: proyección longitudinal en la línea media, con el sacro a la izquierda y la columna torácica a la derecha. Se pueden observar las dos filas paralelas de señales eco blanquecinas que corresponden a los arcos neurales. También se observan las señales eco de los cuerpos vertebrales y de la piel suprayacente intacta. **B:** Feto con un defecto del tubo neural, en el que se observa claramente la bolsa del meningomielocele protruyendo a través de la piel. Se puede comparar con la figura 8-8. (Cortesía de A. Toi, Toronto General Hospital, Toronto, Canadá.)

lidad del feto, así como también para la detección de alteraciones morfológicas específicas (figs. 15-5 y 15-6). Incluso se puede utilizar en el segundo trimestre para la determinación del sexo fetal con un elevado grado de precisión. La ecografía transabdominal es el método tradicional, aunque en la actualidad está siendo sustituida con una frecuencia progresiva por la ecografía transvaginal en la evaluación de la viabilidad fetal y de la edad gestacional, así como también –durante el primer trimestre– para la detección de varios tipos de malformaciones graves tal como la anencefalia, el meningomielocele (v. fig. 15-5) y el higroma quístico (tabla 15-7). Por tanto, actualmente es posible detectar muchas malformaciones en primera instancia mediante la ecografía convencional, incluso en los casos en los que no existen antecedentes familiares que indiquen un aumento del riesgo. Las evaluaciones durante el seguimiento a largo plazo no han demostrado que la ecografía sea peligrosa para el feto o para la madre.

Hay varias alteraciones fetales que son detectables mediante ecografía y que se asocian a aneuploidía cromosómica. Algunas alteraciones ecográficas habituales se asocian característicamente a las trisomías 21, 18 y 13, al cariotipo 45,X y a otras muchas formas de cariotipo anómalo (tabla 15-8). Estas alteraciones pueden aparecer como hallazgos aislados en un feto cromosómicamente normal. En la tabla 15-8 se compara la prevalencia de los defectos cromosómicos fetales en fetos en los que aparece una de estas alteraciones ecográficas frecuentes como un hallazgo aislado, en comparación con los fetos que presentan alteraciones múltiples. La probabilidad de un feto cromosómicamente anómalo aumenta de forma espectacular en los casos en los que la alteración fetal detectada mediante ecografía se acompaña de otras muchas alteraciones.

Ecografía prenatal en los trastornos monogénicos

La ecografía puede ser útil para el diagnóstico prenatal en algunos casos en los que es posible la evaluación del DNA pero no existen muestras de sangre o tisulares para el estudio del DNA o las proteínas. Por ejemplo, la figura 15-6B muestra una mano fetal anómala detectada mediante ecografía en un embarazo con riesgo del 50% de **síndrome de Holt-Oram**, un trastorno autosómico dominante caracterizado por cardiopatía congénita asociada a malformaciones de las manos.

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

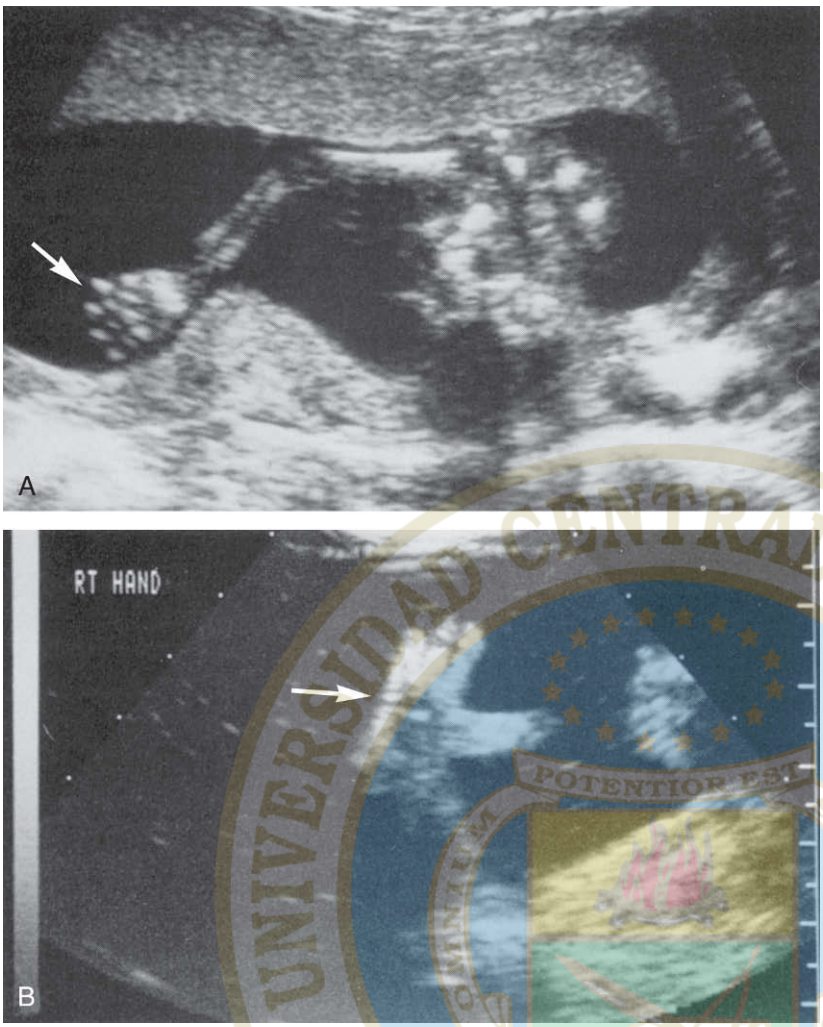


Figura 15-6 ■ Ecografía de las manos *(flechas)*. **A:** Feto normal. **B:** Feto con síndrome de Holt-Oram, un trastorno autosómico dominante que cursa con cardiopatías congénitas (a menudo una comunicación interauricular) y con alteraciones variables en los miembros, debido a mutaciones en el gen del factor transcripción *TBX5*. Es destacable el hecho de que sólo se observan tres dedos y un pulgar. El pulgar tiene una forma alterada (es grande y grueso) y una posición anómala. (Cortesía de A. Toi, Toronto General Hospital, Toronto, Canadá.)

Tabla 15-7

Ejemplos de defectos que se pueden diagnosticar o descartar mediante ecografía diagnóstica prenatal

TRASTORNOS MONOGÉNICOS

- Holoprosencefalia
- Enfermedad renal poliquística infantil
- Síndrome de Meckel-Gruber (un trastorno autosómico recesivo que cursa con encefalocele, polidactilia y riñones poliquísticos)
- Síndrome de Fryns (un trastorno autosómico recesivo que generalmente es letal en la fase perinatal y que cursa con malformaciones de la cara, el diafragma, los miembros, el tracto urinario y el sistema nervioso central)

TRASTORNOS CONSIDERADOS GENERALMENTE COMO MULTIFACTORIALES

- Labio hendido y otras malformaciones faciales
- Pie zambo
- Cardiopatías congénitas
- Defectos del tubo neural

MALFORMACIONES QUE PUEDEN INDICAR UN SÍNDROME

- Genitales anómalos
- Higroma quístico
- Polidactilia
- Onfalocele
- Defectos de metacarpianos laterales (corresponden al radio)

Tabla 15-8

Prevalencia de los defectos cromosómico en fetos con alteraciones únicas y múltiples específicas detectadas mediante ecografía

Alteración	Cariotipo anómalo (%)	
	Hallazgo aislado	*Hallazgos múltiples*
Ventriculomegalia	2	17
Quistes en el plexo coroideo	1	48
Higroma quístico	52	71
Edema en la nuca	19	45
Hernia diafragmática	2	49
Malformaciones cardiacas	16	66
Atresia duodenal	38	64
Exonfalos	8	46
Alteraciones renales	3	24

Modificada de Snijders RJM, Nicolaides KH: Ultrasound Markers for Fetal Chromosomal Defects. Nueva York, Parthenon, 1996

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR POTENTIOR EST FUNDADA EN 1620 QUITO

La ecografía también puede tener utilidad en los casos en los que el riesgo de un trastorno genético es incierto debido a la insuficiencia de los datos de la historia clínica y de las pruebas analíticas que puedan indicar que un feto muestra claramente riesgo de un trastorno concreto, a pesar de que pueda haber alguna causa válida para la preocupación. Por ejemplo, una mujer puede acudir a las 16 semanas de gestación señalando que tuvo un aborto en su embarazo previo y que en el feto se observaron características muy sugestivas del grave trastorno óseo denominado osteogénesis imperfecta tipo II (v. cap. 12); sin embargo, no existen muestras tisulares de dicho aborto. La osteogénesis imperfecta tipo II suele ser secundaria a una mutación dominante nueva, con un riesgo empírico de recidiva del 6% debido a mosaicismo en las células germinales. No obstante, en aproximadamente el 5% de las familias este trastorno puede ser hereditario de manera autosómica recesiva, con un riesgo de recurrencia del 25%. Dado que en el embarazo actual de la paciente presentada hay un aumento en el riesgo de recurrencia de la enfermedad, está indicada la ecografía diagnóstica. La observación de un feto normal puede ser un dato tranquilizador, mientras que la identificación de un feto con fracturas múltiples puede determinar la actitud a adoptar ante el resto del embarazo. Algunos laboratorios pueden estar preparados para la realización de pruebas de análisis del colágeno en estas situaciones, en los casos en los que la pareja decide la realización de pruebas invasivas en una fase temprana.

Ecografía prenatal en los trastornos multifactoriales

Hay varios trastornos aislados que pueden ser recurrentes en las familias y se considera que la ecografía también es útil para identificar estos problemas de herencia multifactorial (v. tabla 15-7), incluyendo los malformaciones del tubo neural (v. fig. 15-5). La ecocardiografía fetal se ofrece en un número cada vez mayor de centros hospitalarios para la evaluación detallada de los embarazos con riesgo de cardiopatía congénita (tabla 15-9).

Determinación del sexo fetal. La ecografía se puede realizar a partir de las 15 semanas de gestación para determinar el sexo del feto. Esta determinación puede ser una prueba preliminar o complementaria importante en el diagnóstico prenatal de ciertos trastornos recesivos ligados al cromosoma X (p. ej., la hemofilia) en el caso de las mujeres en las que se demuestra un aumento del riesgo. Una pareja puede decidir no llevar a cabo pruebas invasivas si en la ecografía se identifica un feto de sexo femenino (y, por tanto, posiblemente no afectado).

El equipo y las técnicas utilizados por los especialistas en ecografía permiten en la actualidad la detección de numerosas malformaciones mediante ecografía convencional. Una vez que en la ecografía convencional se detecta una malformación o se sospecha su presencia, puede estar indicado un estudio ecográfico detallado en tres o cuatro dimensiones (la cuarta dimensión es el tiempo). Por otra parte, también se puede iniciar la consulta con la unidad de genética clínica o con la unidad perinatal para el consejo genético y para una evaluación más detallada. La observación de un feto normal puede ser un dato tranquilizador, mientras que la identificación de un feto con una alteración permite a la pareja las opciones de seguir adelante con el embarazo y el parto en las condiciones adecuadas, o bien interrumpir el embarazo.

Tabla 15-9

Algunos ejemplos de indicaciones para la ecocardiografía fetal*

Indicaciones maternas (porcentaje de riesgo de cardiopatías congénitas)
Enfermedad materna
Diabetes mellitus dependiente de la insulina (3-5%)
Fenilcetonuria (15%)
Exposición a teratógenos
Talidomida (10% si la exposición tiene lugar entre los 20 y los 36 días después de la fecundación)
Fenitoína (2-3%)
Alcohol (el 25% con síndrome alcóholico fetal)
Cardiopatía congénita materna (el 5-10% en la mayor parte de las lesiones)
Prueba triple materna con alteraciones
Indicaciones fetales
Alteración en la ecografía fetal convencional
Arritmias
Alteraciones cromosómicas
Engrosamiento nucal
Hidropesía fetal no inmunitaria
Indicaciones familiares
Síndromes mendelianos (p. ej., esclerosis tuberosa, síndrome de Noonan, síndrome velocardiofacial, síndrome de Holt-Oram, síndrome de Williams)
Cardiopatía congénita en los progenitores (2-5%)
Antecedentes de un hijo afectado (2-4%, un porcentaje mayor en ciertas lesiones)

*La lista más completa y las indicaciones varían en los distintos centros.

PRUEBAS DE LABORATORIO

La citogenética en el diagnóstico prenatal

La amniocentesis y la BVC pueden aportar células fetales para la determinación del cariotipo y para los análisis bioquímicos o del DNA. La preparación y el análisis de los cromosomas a partir de células del líquido amniótico o de vellosidades coriónicas en cultivo requieren 7-10 días, aunque las vellosidades coriónicas también se pueden utilizar para la determinación del cariotipo tras un periodo corto de incubación. A pesar de que la incubación a corto plazo ofrece un resultado más rápido, da lugar a preparaciones de calidad relativamente baja en las que la resolución de las bandas es insuficiente para un análisis detallado. En la mayor parte de los laboratorios se realizan ambas técnicas; sin embargo, cuando sólo se efectúa una de ellas, la técnica de elección en el momento presente es el cultivo a largo plazo de las células del eje mesenquimal de las vellosidades coriónicas.

La hibridación fluorescente *in situ* (v. caps. 4 y 5) hace posible el estudio de los núcleos en interfase de las células fetales para la detección de los cuadros frecuentes de aneuploidías de los cromosomas 13, 18, 21, X e inmediatamente después de la amniocentesis o de la BVC. Esta estrategia para la evaluación citogenética prenatal requiere 1-2 días y se puede aplicar en los casos en los que está indicada una evaluación rápida de la aneuploidía.

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

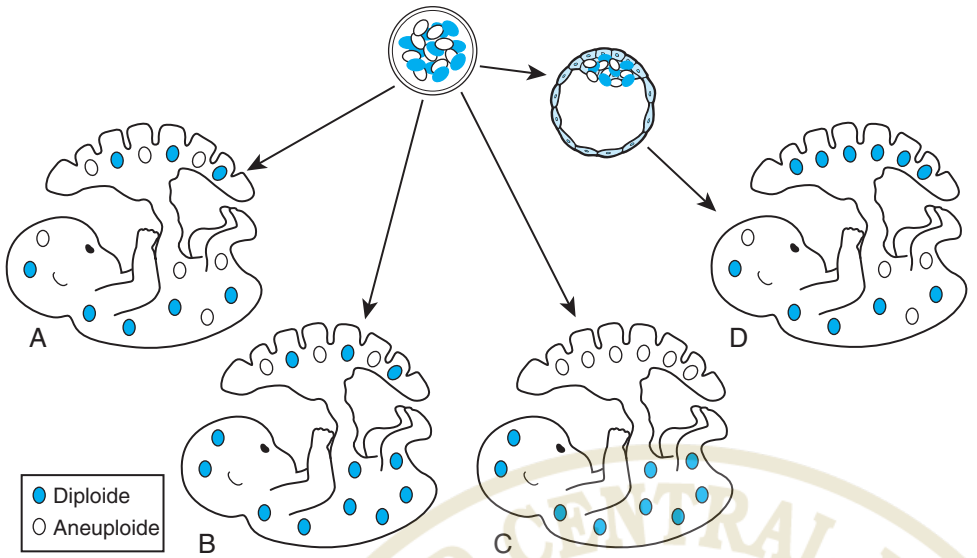


Figura 15-7 ■ Tipos diferentes de mosaicismo que se pueden detectar mediante diagnóstico prenatal. **A:** Mosaicismo generalizado con afectación tanto del feto como de la placenta. **B:** Mosaicismo confinado en la placenta con linajes celulares normal y patológico. **C:** Mosaicismo placentario confinado a la placenta en el que sólo existe un linaje celular que es patológico. **D:** Mosaicismo confinado en el embrión. (Modificada de Kalousek DK: Current topic: confined placental mosaicism and intrauterine fetal development. Placenta 15: 219-230, 1994.)

Análisis cromosómico tras la ecografía

Dado que algunas malformaciones congénitas detectables mediante ecografía se asocian a alteraciones cromosómicas, puede estar indicada la el cariotipado de las células del líquido amniótico, de las vellosidades coriónicas o de la sangre fetal –obtenidas en este último caso mediante la colocación de una aguja en un vaso umbilical (**cordocentesis**)– tras la detección ecográfica de este tipo de malformaciones. Las alteraciones cromosómicas se detectan con mayor frecuencia cuando son múltiples, en comparación con las malformaciones aisladas (v. tabla 15-8). Los cariotipos observados más a menudo en los fetos evaluados en función de la observación de alteraciones ecográficas son las trisomías autosómicas comunes (21, 18 y 13), el cariotipo 45,X (síndrome de Turner) y las anomalías estructurales desequilibradas. La presencia de un higroma quístico puede indicar un cariotipo 45,X, pero este problema también se puede observar en el síndrome de Down y en la trisomía 18, así como en fetos con cariotipo normal. Por tanto, está indicado un análisis cromosómico completo.

Problemas en el análisis cromosómico prenatal

Mosaicismo. El término de mosaicismo se refiere a la presencia de dos o más líneas celulares en una muestra procedente de un individuo o de un tejido. Cuando se observa mosaicismo en células fetales en cultivo, puede haber problemas para determinar si el feto es realmente un mosaico y para establecer el significado clínico de este aparente mosaicismo.

Los especialistas en citogenética diferencian tres niveles de mosaicismo en los cultivos de células del líquido amniótico obtenidas mediante BVC:

1. El **mosaicismo verdadero** se detecta en colonias múltiples procedentes de varios cultivos primarios distintos. Los estudios posnatales han confirmado que el mosaicismo verdadero en el cultivo se asocia a un riesgo elevado de que el feto presente realmente un mosaicismo. No obstante, la probabilidad varía en función de las diferentes situaciones; por ejemplo, el mosaicismo relativo a las alteraciones cromosómicas estructurales no se suele confirmar.
2. El **pseudomosaicismo** es un cariotipo anómalo que se observa en una sola célula; generalmente puede ser descartado.
3. El **mosaicismo** que afecta a varias células o colonias de células en un único cultivo primario tiene una interpretación difícil, pero generalmente se considera que refleja un mosaicismo que se ha originado en el propio cultivo.

La contaminación por células maternas es una posible explicación de algunos casos de mosaicismo aparente en el que están presentes líneas celulares XX y XY. Es más habitual en los cultivos a largo plazo de BVC que en los cultivos de células del líquido amniótico, dada la estrecha asociación entre las vellosidades coriónicas y el tejido materno (v. fig. 15-2). Con objeto de minimizar el riesgo de contaminación por células maternas, se debe eliminar cuidadosamente toda la decidua materna presente en la muestra de vellosidades coriónicas; no obstante, ni siquiera la disección más detallada de las vellosidades coriónicas va a permitir eliminar todas las células de origen materno. Cuando se sospecha una situación de contaminación por células maternas y no se puede demostrar lo contrario (p. ej., mediante el genotipado del DNA con uso de polimorfismos), se recomienda la amniocentesis para realizar un segundo análisis cromosómico.

En los estudios realizados sobre BVC se han observado discrepancias entre los cariotipos detectados en el citotrofoblasto, el estroma vellositario y el feto en aproximadamente el 2% de los embarazos estudiados entre las semanas 10 y 11 de gestación. En ocasiones se observa un mosaicismo en la placenta y no en el feto, una situación que se ha denominado **mosaicismo confinado a la placenta** (fig. 15-7). En otras ocasiones, se ha observado un mosaicismo placentario con una línea celular normal y una línea celular trisómica en recién nacidos vivos o en fetos con trisomía 13 o trisomía 18 sin mosaico, con un porcentaje de células placentarias con cariotipo normal del 12 al 100%. Este hallazgo sugiere que cuando el

cigoto es trisómico, el linaje celular placentario normal establecido por la pérdida poscigótica del cromosoma adicional en una célula progenitora del citotrofoblasto puede incrementar la probabilidad de supervivencia intrauterina en un feto trisómico.

El mosaicismo confinado a la placenta respecto a cualquier cromosoma (aunque especialmente respecto a la trisomía 15) plantea la probabilidad adicional de que la diploidía fetal se pueda haber originado realmente a través de un mecanismo de **rescate trisómico**. Este término se refiere a la pérdida de un cromosoma extra en la fase poscigótica, un evento que presumiblemente facilita la viabilidad fetal. Sin embargo, si el feto ha retenido dos copias del cromosoma 15 de uno de sus progenitores, el resultado es una **disomía uniparental** (v. cap. 5). Dado que algunos genes del cromosoma 15 presentan el fenómeno de imprinting, es necesaria la exclusión de la disomía uniparental en este cromosoma debido a que la presencia de dos copias maternas del cromosoma 15 causa el síndrome de Prader-Willi, mientras que la presencia de dos copias paternas se asocia al síndrome de Angelman (v. cap. 5).

La confirmación y la interpretación del mosaicismo son dos de las tareas de mayor dificultad en el consejo genético relativo al diagnóstico prenatal debido a que, en el momento presente, la información existente acerca de la evolución clínica de los numerosos tipos posibles de mosaicismo es insuficiente. Los estudios adicionales (amniocentesis a continuación de la BVC, o cordocentesis a continuación de la amniocentesis), así como la bibliografía médica, pueden ofrecer alguna guía, pero la interpretación sigue siendo incierta en algunas ocasiones. El estudio ecográfico puede ofrecer una cierta tranquilidad si se observa un crecimiento normal y no se puede demostrar la presencia de malformaciones congénitas.

Los padres deben recibir el consejo genético con antelación a la posibilidad de que se demuestre fehacientemente el mosaicismo y de que la interpretación del mismo pueda ser incierta. Tras el parto, es importante aplicar todos los medios para verificar cualquier hallazgo cromosómico anómalo sospechado en función del diagnóstico prenatal. En el caso de que los padres decidan interrumpir el embarazo, la verificación se debe llevar a cabo mediante el análisis de los tejidos fetales. La confirmación o la falta de confirmación del mosaicismo puede ser útil en lo que se refiere a las cuestiones de tratamiento médico y también para el consejo genético de la pareja concreta y de sus familiares.

Fracaso del cultivo. Para que las parejas puedan tener la oportunidad de considerar la interrupción voluntaria del embarazo cuando se detecta una alteración en el feto, es necesario que reciban la información lo antes posible. Dado que el diagnóstico prenatal es siempre una carrera contra reloj, la posibilidad de fracaso del cultivo puede ser un problema importante; afortunadamente, la incidencia de esta eventualidad es baja. Cuando un cultivo de BVC no muestra crecimiento, hay tiempo para repetir el estudio cromosómico mediante la amniocentesis. Si fracasa el cultivo de las células del líquido amniótico, se puede repetir la amniocentesis o se puede considerar la posibilidad de la cordocentesis, según la edad del feto.

Hallazgos de alteraciones inesperadas. En ocasiones, el análisis prenatal de los cromosomas realizado principalmente para descartar aneuploidía revela otros hallazgos cromosómicos infrecuentes, por ejemplo, un número normal de cromosomas junto a una variante común (como la inversión pericéntrica del cromosoma 9), un reordenamiento infrecuente o un cromosoma marcador (v. cap. 5). En estos casos, dada la imposibilidad de evaluación del significado del hallazgo en el feto hasta que no se conocen los cariotipos de los padres, es necesaria la determinación del cariotipo de los progenitores para determinar si en hallazgo realizado en el feto tiene un carácter *de novo* o es hereditario. Los reordenamientos estructurales desequilibrados que aparecen *de novo* pueden causar alteraciones fetales importantes. Si se observa que uno de los progenitores es portador de un reordenamiento estructural detectado en su forma desequilibrada en el feto, las consecuencias para éste pueden ser graves. Por otra parte, si este mismo hallazgo se observa en un progenitor normal, es probable que tenga un carácter benigno y que no cause consecuencias negativas importantes. Son posibles excepciones a esta regla general la posibilidad de una disomía uniparental en una región del genoma que contiene genes imprintados (v. fig. 5-14). En esta situación, un reordenamiento equilibrado hereditario puede causar alteraciones fetales graves. Esta posibilidad se puede excluir si ha existido previamente una transmisión del mismo reordenamiento equilibrado desde un progenitor del mismo sexo que el del progenitor que transmite el reordenamiento en el embarazo actual.

Pruebas bioquímicas para descartar enfermedades metabólicas

Hay más de 100 trastornos metabólicos que se puede diagnosticar en la fase prenatal mediante la biopsia de las vellosidades coriónicas o el cultivo de las células del líquido amniótico (tabla 15-10), e incluso es posible la identificación directa de algunos trastornos infrecuentes mediante el análisis de una sustancia en el líquido amniótico. La mayoría de los trastornos metabólicos son infrecuentes en la población general, pero estos trastornos muestran un riesgo elevado de recurrencia (generalmente, del 25% en la descendencia debido a que la mayor parte de ellos se transmiten de manera autosómica recesiva). Dado que todos estos problemas son infrecuentes, la experiencia del laboratorio que lleva a cabo las pruebas para el diagnóstico prenatal es importante; por ello, es preferible la remisión de las muestras a centros especializados. Siempre que sea posible, es mejor el estudio bioquímico directo de tejido vellositario coriónico (más que en cultivo) para evitar la interpretación errónea de los resultados a consecuencia de la expansión en el cultivo de las células maternas contaminantes. El acceso a una línea celular en cultivo procedente de un probando de la familia es una medida muy aconsejable para que el laboratorio pueda confirmar su capacidad de detección de la alteración bioquímica en el probando, antes de intentar el estudio de las células de la BVC o del líquido amniótico correspondientes al embarazo en riesgo.

Las pruebas bioquímicas tienen una ventaja significativa sobre el análisis del DNA en algunos casos: mientras que el análisis del DNA mediante la detección directa de una mutación solamente tiene precisión para dicha mutación pero no para otros alelos en el *locus*, el estudio bioquímico puede

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 15-10

Ejemplos de trastornos metabólicos diagnosticados mediante determinación enzimática o análisis del DNA en las células de las vellosidades coriónicas o en el líquido amniótico en cultivo

TRASTORNOS DE LOS AMINOÁCIDOS Y DE LOS ÁCIDOS ORGÁNICOS
Fenilcetonuria
Homocistinuria
Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (enfermedad de Menkes)
Acidemia metilmalónica
Acidemia propiónica
TRASTORNOS DE LOS CARBOHIDRATOS
Galactosemia
Enfermedades por acumulación lisosómica tipos II, III, IV
TRASTORNOS DEL METABOLISMO DEL COLESTEROL Y DE LOS ESTEROIDES
Síndrome de Smith-Lemli-Opitz
Ictiosis ligada al cromosoma X
TRASTORNOS LISOSÓMICOS
Síndrome de Hurler
Enfermedad de Krabbe
Enfermedad de Niemann-Pick
Enfermedad de Tay-Sachs
TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LOS METALES
Síndrome de Menkes
TRASTORNOS DE LOS PEROXISOMAS
Condrodisplasia puntiforme
Síndrome de Zellweger
Adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X
TRASTORNOS DE LAS PURINAS Y LAS PIRIMIDINAS
Deficiencia de adenosina desaminasa
TRASTORNOS MISCELÁNEOS
Síndrome oculocerebrorrenal de Lowe

detectar alteraciones causadas por cualquier alelo mutante que induzca un efecto significativo en la función de la proteína. Esta ventaja es especialmente significativa en lo que se refiere a los trastornos caracterizados por un grado elevado de heterogeneidad alélica o por una proporción elevada de mutaciones nuevas.

Análisis del DNA

Hay muchos trastornos que anteriormente no se podían detectar en la fase prenatal y que en el momento presente se pueden diagnosticar mediante análisis del DNA. El análisis del DNA se puede llevar a cabo mediante la detección directa de la mutación en cuestión o a través de la detección de marcadores estrechamente relacionados con la misma. Cualquier técnica utilizada para la evaluación directa de una mutación (v. cap. 4) también se puede usar para diagnóstico prenatal. El número de trastornos que se pueden diagnosticar, así como la precisión y la eficiencia del análisis, están creciendo con gran rapidez a medida que se desarrollan nuevas técnicas, se definen nuevas mutaciones y se cartografían enfermedades genéticas adicionales.

Siempre que sea posible, son preferibles los métodos directos de detección de una mutación concreta. Debido a que el espectro de mutaciones varía en cada enfermedad, y a menudo también en cada grupo racial y étnico en lo que se refiere a una enfermedad específica, la aplicación del análisis del DNA al diagnóstico prenatal sigue siendo una tarea muy especializada, excepto en el contexto de las enfermedades que tienen una frecuencia relativamente mayor, tal como la fibrosis quística y el síndrome del cromosoma X frágil; los laboratorios de diagnóstico desarrollan una experiencia concreta en el subgrupo de enfermedades genéticas que atienden con mayor frecuencia en su práctica clínica o en su investigación. El grado de certeza del diagnóstico se aproxima al 100% en los casos en los que es posible la detección directa de una mutación. Sin embargo, tal como ya se ha señalado, si el trastorno que sufre el paciente se debe a una mutación distinta de la que se pretende evaluar, el análisis del DNA no la detecta. Además, el diagnóstico prenatal mediante el análisis del DNA puede no ser predictivo del cuadro clínico preciso en el embarazo que está siendo estudiado; por ejemplo, en la neurofibromatosis tipo 1 hay una mutación específica que puede dar lugar a manifestaciones clínicas graves en un miembro de la familia y a problemas leves en otro.

En los casos en los que la aplicación de los métodos directos del diagnóstico a través del DNA es imposible o carece de valor práctico, se puede aplicar la estrategia indirecta del análisis del ligamiento genético. Si se dispone de los marcadores del DNA genéticamente relacionados, la precisión diagnóstica depende del grado de vinculación entre dichos marcadores y el gen de la enfermedad, y también de la posibilidad de realizar los estudios apropiados en la familia y de si estos estudios ofrecen la información necesaria (v. cap. 19).

Hay numerosas enfermedades que todavía no se pueden diagnosticar en la fase prenatal, pero prácticamente todos los meses se añaden enfermedades a la lista de procesos en los que es posible el diagnóstico prenatal mediante la evaluación bioquímica o el análisis del DNA. En 2007 había un total de 735 enfermedades genéticas en la lista de cuadros susceptibles de diagnóstico prenatal recogida en la base de datos GeneTests correspondiente a los laboratorios que llevan a cabo estudios genéticos. Una de las contribuciones de la genética clínica a la práctica médica general es la asunción de los rápidos cambios que se producen en esta área y su actuación como fuente básica de información respecto a la situación actual del diagnóstico prenatal.

Los **trastornos mitocondriales** (v. caps. 7 y 12) que se deben a mutaciones en el DNA mitocondrial ofrecen una dificultad especial para el consejo prenatal debido a que las mutaciones son casi siempre heteroplásmicas y a que es difícil determinar la proporción del genoma mitocondrial alterado que puede heredar un feto concreto. A pesar de la incertidumbre respecto al grado de heteroplasmia que puede ser transmitido de la madre al feto, el análisis del DNA de muestras del feto obtenidas mediante BVC o amniocentesis posiblemente refleje el grado global de heteroplasmia en el feto y, por tanto, podría ser un indicador fiable de la cantidad de mutaciones mitocondriales patogénicas existentes en el feto.

NUEVAS TECNOLOGÍAS EN EL DIAGNÓSTICO PRENATAL

Diagnóstico genético preimplantacional

El diagnóstico genético preimplantacional consiste en el uso de técnicas de citogenética durante la **fecundación in vitro** para seleccionar embriones carentes de una alteración genética específica, con el objetivo de su transferencia al útero. Esta tecnología fue desarrollada en el intento de ofrecer una opción alternativa a las parejas que se oponen a la interrupción del embarazo y cuya descendencia presenta un riesgo significativo de sufrir una enfermedad genética específica o un problema de aneuploidía. El diagnóstico genético preimplantacional se puede llevar a cabo mediante técnicas de micromanipulación para la eliminación de un cuerpo polar (v. cap. 2) o mediante la biopsia de una única célula en el embrión de seis a ocho células, tras la fecundación *in vitro*. Se ha realizado el análisis molecular mediante reacción en cadena de la polimerasa respecto a varios trastornos monogénicos y, aparentemente, se han obtenido resultados precisos; las alteraciones cromosómicas también se han diagnosticado recientemente mediante hibridación fluorescente *in situ* (v. caps. 4 y 5). Los embriones en los que se demuestra que no son portadores de la alteración genética en cuestión mediante los análisis moleculares o cromosómicos pueden ser transferidos para su implante, una práctica habitual tras la fecundación *in vitro* en el contexto de la reproducción asistida. En todo el mundo se han realizado más de 7.000 diagnósticos genéticos preimplantación cuyo resultado ha sido el nacimiento de más de 1.000 niños sanos; los pocos datos existentes en la actualidad acerca de esta tecnología sugieren que los embriones en los que se realiza la biopsia no sufren efectos perjudiciales. Por otra parte, los embriones afectados son desechados. Esta práctica ha planteado problemas éticos a las personas que consideran que es similar al aborto.

Pruebas de detección de las duplicaciones o deleciones segmentarias

La capacidad del análisis citogenético para detectar deleciones o duplicaciones está limitada por el nivel de resolución de la microscopia de los cromosomas en banda (v. cap. 5). Los cambios inferiores a aproximadamente 1-2 Mb no suelen ser visibles con el microscopio. La técnica de hibridación genómica comparativa sobre **micromatrices *(microarrays)***. (v. cap. 4) está pasando del terreno de la investigación al de la práctica clínica, y se está aplicando en la evaluación de los pacientes, tanto de personas afectadas como para el diagnóstico prenatal. Todavía queda mucho por aprender respecto a las variaciones normales en el número de copias de los polimorfismos (v. cap. 9) para poder decidir si las modificaciones en el número de copias detectadas en las muestras de DNA procedentes de los fetos y obtenidas mediante BVC o amniocentesis son variaciones normales o alteraciones patológicas con significación clínica.

PREVENCIÓN PRENATAL Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD GENÉTICA

Prevención de la enfermedad mediante la interrupción voluntaria del embarazo

En la mayor parte de los casos, los hallazgos efectuados en el diagnóstico prenatal son normales y los padres son tranquilizados el sentido de que su hijo no va a estar afectado por la enfermedad en cuestión. Lamentablemente, en una pequeña proporción de casos se demuestra que el feto es portador de un defecto genético grave. Debido a que respecto a la mayor parte de las enfermedades no existe un tratamiento prenatal efectivo, los padres pueden decidir la interrupción voluntaria del embarazo. Pocas cuestiones están rodeadas hoy día de un debate más acalorado que la interrupción voluntaria del embarazo; a pesar de las limitaciones legales existentes en algunos países, la interrupción voluntaria del embarazo se sigue realizando con una gran frecuencia. En el conjunto de las interrupciones voluntarias del embarazo, los que se realizan como consecuencia del diagnóstico prenatal de una alteración fetal representan solamente una proporción muy pequeña. Si no existieran los medios legales necesarios para la interrupción voluntaria del embarazo, el diagnóstico prenatal no se habría convertido en el procedimiento médico bien aceptado que es en la actualidad.

Algunas mujeres embarazadas contrarias a la interrupción voluntaria de embarazo solicitan el diagnóstico prenatal para reducir su ansiedad o para preparar el parto de un niño que sufre una enfermedad genética. En este caso, el problema es el de determinar si la solicitud está justificada, debido a que las técnicas invasivas conllevan un riesgo de aborto. En la práctica, el uso del diagnóstico prenatal mediante técnicas invasivas parece estar aumentando debido a que los riesgos son bajos en comparación con el riesgo *a priori* de una pareja y debido también a que muchos clínicos consideran que los padres están plenamente autorizados para recibir esta información. La información conseguida con el diagnóstico prenatal se puede utilizar para la preparación psicológica de los padres y para el control del parto y del niño que va a nacer.

A nivel de la población general, la combinación del diagnóstico prenatal con la interrupción voluntaria del embarazo ha dado lugar a una disminución importante en la incidencia de unas pocas enfermedades graves, tal como la β-talasemia (v. cap. 11) y la enfermedad de Tay-Sachs (v. cap. 12) en ciertos grupos de población. También se ha observado una reducción de casi el 8% en el nacimiento de niños con síndrome de Down en Estados Unidos (principalmente hijos de mujeres menores de 35 años de edad) a través del estudio del suero materno y de la ecografía de detección, seguidos de la BVC o de la amniocentesis.

La ventaja principal del diagnóstico prenatal no está a nivel de población general sino en la familia inmediata. Los padres con riesgo de tener un hijo que sufre una alteración grave pueden llevar adelante embarazos a los que en otras circunstancias no se habrían arriesgado, sabiendo que pueden conocer en las fases tempranas del embarazo si el feto sufre la alteración. En cuanto a la población general, hay una posibilidad teórica de incremento de la frecuencia de algunos genes perjudiciales en la población si las parejas compensan la pérdida de los homocigotos con hijos adicionales, las dos terceras partes de los cuales presentan riesgo de ser heterocigotos.

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tratamiento prenatal

En algunas pocas situaciones, el diagnóstico prenatal se puede aplicar para identificar los fetos en riesgo de malformaciones congénitas o de enfermedades genéticas graves, con el objetivo de aplicar el tratamiento antes del nacimiento del niño (v. cap. 13). Los tratamientos prenatales que han dado lugar a los mejores resultados han sido los correspondientes a las enfermedades metabólicas, en las que se puede administrar el tratamiento médico a la madre. Por ejemplo, la administración de glucocorticoides a la madre en los embarazos en los que el feto presenta riesgo de hiperplasia suprarrenal congénita es un tratamiento experimental que puede prevenir el seudohermafroditismo (v. cap. 6) y que mejora el desarrollo fetal. Los fetos afectados por la acidemia metilmalónica con respuesta vitamina B_{12} han sido tratados con buenos resultados mediante la administración de esta vitamina durante el embarazo. También se han intentado diversos tipos de intervención quirúrgica (v. tabla 13-2). Por ejemplo, la ecografía permite detectar los cuadros de obstrucción grave de la uretra. Si no se tratan, la consiguiente reducción en la producción de orina daría lugar a un oligohidramnios grave con limitación del desarrollo pulmonar (síndrome de Potter). La eliminación de la obstrucción vesical mediante procedimientos de derivación realizados *in utero* puede prevenir una lesión irreversible de los pulmones en desarrollo y mejorar la función renal posnatal. La introducción percutánea de derivaciones bajo guía endoscópica parece asociarse a una mortalidad menor que el uso de la endoscopia, que a su vez se acompaña de menos complicaciones que la histerotomía abierta. Finalmente, en un pequeño número de fetos con inmunodeficiencia combinada grave diagnosticados en la fase prenatal mediante la detección directa de la mutación se ha realizado el trasplante de médula ósea prenatal. El trasplante de la médula ósea procedente de un donante haploidéntico (tal como puede ser uno de los progenitores) parece tener más posibilidades de colonización y parece dar lugar a una reconstitución inmunitaria más completa cuando se lleva a cabo en la fase prenatal más que en la posnatal. No obstante, este procedimiento también conlleva riesgos y es necesaria más experiencia antes de que se pueda efectuar una valoración precisa de las ventajas y desventajas del mismo.

CONSEJO GENÉTICO EN EL DIAGNÓSTICO PRENATAL

La mayor parte de los especialistas en consejo genético ejerce en el contexto de los programas de diagnóstico prenatal. La complejidad que acompaña a la disponibilidad de las diferentes pruebas (incluyendo la distinción entre las pruebas de detección y las pruebas diagnósticas), las numerosas y específicas indicaciones de las pruebas diagnósticas en las diferentes familias, los matices en la interpretación de los resultados de las pruebas y las cuestiones personales, éticas y religiosas que entran en juego en el proceso de toma de decisiones relativo a la reproducción, son todos ellos elementos que hacen que los servicios de diagnóstico prenatal constituyan una línea de trabajo compleja para los especialistas en el mismo. El equipo profesional que forma el programa de diagnóstico prenatal (médico, profesional de enfermería y especialista en genética) debe obtener una historia familiar precisa y determinar si en función de los antecedentes familiares o del contexto racial podría estar indicada la consideración adicional de otros problemas genéticos no sospechados. El contexto racial, incluso en ausencia de antecedentes familiares, puede indicar la necesidad de realización de pruebas de portador en los progenitores, antes del diagnóstico prenatal. Por ejemplo, en una pareja evaluada por cualquier razón es necesario considerar indicar una pruebas para determinar si es portador de posibles trastornos autosómico recesivos que muestran una incidencia mayor en diversos grupos étnicos. Estos trastornos son la talasemia en las personas de origen mediterráneo o asiático; la anemia falciforme en las personas de origen africano o afroamericano, y las enfermedades de Tay-Sachs y Canavan, la fibrosis quística, la disautonomía familiar, la anemia de Fanconi grupo C, la enfermedad de Gaucher y la enfermedad de Niemann-Pick tipos A y B en los fetos de las parejas de origen judío asquenazí.

El consejo genético de los candidatos al diagnóstico prenatal debe abordar generalmente las cuestiones siguientes: el riesgo de que el feto presente afectación; las características y las consecuencias probables del problema específico; los riesgos y las limitaciones de los procedimientos a aplicar; el tiempo necesario para conseguir una información concreta, y la posible necesidad de repetición de un procedimiento si se produce un intento fallido. Además, la pareja evaluada debe saber que los resultados pueden tener una interpretación difícil, que podrían ser necesarias pruebas y consultas adicionales, y que aun así los resultados no van a tener necesariamente un carácter definitivo.

A pesar de que la mayor parte de los diagnósticos establecidos en la fase prenatal aporta tranquilidad, se deben discutir las opciones que tienen los padres en el caso de demostración de una alteración, opciones entre las que la interrupción voluntaria del embarazo es solamente una posibilidad. *Por encima de todo, los padres deben comprender que al embarcarse en el diagnóstico prenatal no tienen ninguna obligación de interrumpir un embarazo en el caso de que se detecte una alteración.* El objetivo del diagnóstico prenatal es el de determinar si el feto está o no afectado por la enfermedad en cuestión. Como mínimo, el establecimiento de un diagnóstico en un feto afectado permite a los padres prepararse emocional y médicamente para el tratamiento de su nuevo hijo que sufre la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Benn PA, Hsu LYF: Prenatal diagnosis of chromosome abnormalities through amniocentesis. En: Milunsky A: Genetic Disorders and the Fetus: Diagnosis, Prevention, and Treatment, 5.ª ed. Baltimore, Johns Hopkins University Press, 2004.

Dimmick JE, Kalousek DK: Developmental Pathology of the Embryo and Fetus. Filadelfia, JB Lippincott, 1992.

Gardner RJM, Sutherland GR: Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling, 3.ª ed. Nueva York, Oxford University Press, 2003.

BIBLIOGRAFÍA ESPECÍFICA

ACOG Practice Bulletin #77: Screening for fetal chromosomal abnormalities. Obstet Gynecol 109:217-228, 2007.

Eddleman KA, Malone FD, Sullivan L, et al: Pregnancy loss rates after midtrimester amniocentesis. Obstet Gynecol 108:1067-1072, 2006.

Evans MI, Wapner RJ: Invasive prenatal diagnostic procedures 2005. Semin Perinatol 29:215-218, 2005.

Friedman AH, Kleinman CS, Copel JA: Diagnosis of cardiac defects: where we've been, where we are and where we're going. Prenat Diagn 22:280-284, 2002.

Handyside AH, Scriven PN, Ogilvie CM: The future of preimplantation genetic diagnosis. Hum Reprod Suppl 14:249-255, 1998.

Kuliev A, Verlinsky Y: Preimplantation diagnosis: a realistic option for assisted reproduction and genetic practice. Curr Opin Obstet Gynecol 17:179-183, 2005.

Muench MO: In utero transplantation: baby steps towards an effective therapy. Bone Marrow Transplant 35:537-547, 2005.

O'Brien B, Bianchi DW: Fetal therapy for single gene disorders. Clin Obstet Gynecol 48:885-896, 2005.

Orlandi F, Bilardo CM, Campogrande M, et al: Measurement of nasal bone length at 11-14 weeks of pregnancy and its potential role in Down syndrome risk assessment. Ultrasound Obstet Gynecol 22:36-39, 2003.

Reddy UM, Mennutti MT: Incorporating first-trimester Down syndrome studies into prenatal screening. Obstet Gynecol 107:167-173, 2006.

Snijders RJM, Nicolaides KH: Ultrasound Markers for Fetal Chromosomal Defects. Nueva York, Parthenon, 1996.

The Canadian Early and Midtrimester Amniocentesis Trial (CEMAT) Group: Randomised trial to assess safety and fetal outcome of early and midtrimester amniocentesis. Lancet 351: 242-247, 1998.

Wilcox AJ, Lie RT, Solvoll K, et al: Folic acid supplements and risk of facial clefts: national population based case-control study. BMJ 334:464-469, 2007.

DIRECCIONES DE INTERNET

GeneTests: *http://www.genetests.org/* A U.S. government-supported Sitio Web respaldado por el Gobierno estadounidense (el copyright es de la Universidad de Washington). Es gestionada por dicha universidad, y proporciona información sobre laboratorios clínicos, así como material divulgativo sobre pruebas genéticas, incluyendo diagnóstico prenatal.

New York Online Access to Health (NOAH). *http://www.noahhealth.org/en/search/health.html* Se trata de un proyecto común de la City University of New York, el Metropolitan New York Library Council, la New York Academy of Medicine y la New York Public Library para proporcionar información sanitaria *on line*. Incluye información sobre diagnóstico prenatal procedente de la March of Dimes Birth Defects Foundation.

PROBLEMAS

1. Empareje cada uno de los términos de la primera lista con el comentario correspondiente de la segunda lista.
   a) inmunoglobulina Rh
   b) semana 10 de gestación
   c) cordocentesis
   d) mosaicismo
   e) 16.ª semana de gestación
   f) α-fetoproteína en suero materno
   g) aneuploidy
   h) higroma quístico
   i) vellosidades coriónicas
   j) líquido amniótico

   _____ método de obtener sangre fetal para cariotipo
   _____ momento en el que suele hacerse la amniocentesis
   _____ incrementa su concentración cuando el feto tiene un defecto del tubo neural
   _____ contiene células fetales viables en cultivo
   _____ problema citogenético importante en diagnóstico prenatal
   _____ su detección ecográfica sugiere un posible síndrome de Turner
   _____ su riesgo aumenta con la edad materna
   _____ momento en el que suele hacerse la BVC
   _____ derivado de tejido extraembrionario
   _____ se utiliza para prevenir la isoinmunización de mujeres Rh negativas

2. Una pareja tiene un hijo con síndrome de Down que presenta una translocación 21q21q heredada de la madre. ¿Puede ser útil el diagnóstico prenatal en su siguiente embarazo? Explíquelo.

3. Las células cultivadas de una muestra de vellosidades coriónicas muestran dos líneas celulares, 46,XX y 46,XY. ¿Significa esto necesariamente que el feto es anormal? Explíquelo.

4. ¿Qué dos clases principales de información puede ofrecer (aunque no probar) sobre un feto el método que cuantifica las concentraciones de alfafetoproteína, gonadotropina coriónica humana y estriol no conjugado en el suero materno durante el segundo trimestre de la gestación?

5. Una pareja tiene un aborto espontáneo de primer trimestre en su primer embarazo y solicita consejo.
   a) ¿Qué proporción de las gestaciones peresenta en el primer trimestre?
   b) ¿Cuál es la anomalía genética más común en estos casos?
   c) Asumiendo que no hay más indicaciones, ¿debe ofrecerse diagnóstico prenatal a esta pareja en su próximo embarazo?

6. Una mujer joven consulta a un genetista durante su primer embarazo. A su hermano le diagnosticaron una distrofia muscular de Duchenne y ha muerto; era el único miembro de la familia afectado. La mujer ha sido evaluada mediante un análisis bioquímico en el que se han observado valores elevados de creatincinasa, lo que indica que es portadora de la enfermedad.

   Lamentablemente, no se llevó a cabo ningún análisis del DNA en el hermano fallecido para determinar el tipo de mutación en el gen DMD. La mujer es sometida a un análisis molecular y se encuentra que es heterocigota *(A1/A2)* para un marcador microsatélite estrechamente ligado con el gen DMD. Ningún pariente de

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

PROBLEMAS–continuación

la mujer, excepto sus padres, están disponibles para ser analizados.

a) ¿Puede determinarse la fase de la mutación de la mujer a partir del análisis de los individuos disponibles?

b) ¿Puede utilizarse esta información para establecer el diagnóstico en el feto?

c) ¿Qué otros análisis moleculares pueden realizarse en el feto?

7. Exponga las ventajas y desventajas de los siguientes métodos diagnósticos y cite los tipos de trastornos en los que están indicados o no indicados: amniocentesis, BVC y pruebas cribado en el suero materno durante el primer trimestre.

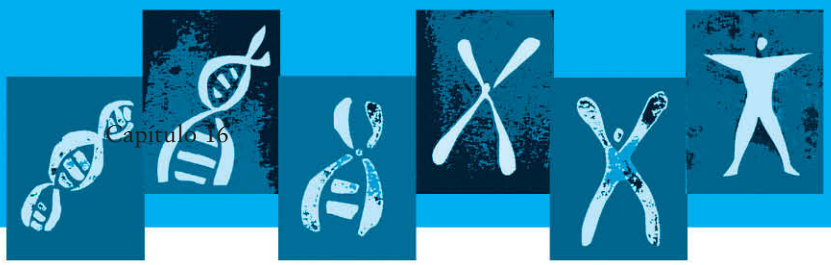
8. Supongamos que la frecuencia del síndrome de Down es de 1/600 en los embarazos de mujeres menores de 35 años de edad. Consideremos las dos estrategias siguientes para la detección prenatal de la enfermedad:
   - A todas las mujeres embarazadas menores de 35 años les ofrece la BVC o la amniocentesis.
   - En todas las mujeres embarazadas se sigue una estrategia de detección secuencial, de la manera siguiente: todas participan en un programa de detección durante el primer trimestre con determinación de la PAPP-A, la hCG y la translucencia nucal. La sensibilidad es del 84%, con una tasa de resultados falsamente positivos del 5%. A las mujeres con una puntuación positiva se les ofrece la BVC, y todas ellas la aceptan. Las que presentan una puntuación negativa son evaluadas durante el segundo trimestre mediante una prueba cuádruple sobre el suero materno, que muestra unos niveles de sensibilidad y de resultados falsamente positivos del 81 y el 5%, respectivamente. A las que presentan una puntuación positiva se les ofrece la amniocentesis, y todas la aceptan.

   Asumiendo que hay una población de 600.000 mujeres embarazadas menores de 35 años de edad:

   a) ¿Cuántos procedimientos de BVC o amniocentesis se realizan en cada una de las dos estrategias propuestas?

   b) ¿Qué porcentaje del número total esperado de fetos afectados se puede detectar con cada una de las dos estrategias?, ¿en qué porcentaje de fetos se pasa por alto el diagnóstico?

   c) ¿Cuántos procedimientos de BVC o amniocentesis serían necesarios para detectar un feto con síndrome de Down con cada una de estas dos estrategias?



Capítulo 16

Genética y genómica del cáncer

El cáncer es una de las enfermedades más frecuentes y graves de la medicina clínica. Las estadísticas demuestran que el cáncer en cualquiera de sus formas afecta a más de la tercera parte de la población, es la causa de más del 20% de todos los fallecimientos y –en los países desarrollados– es responsable de más del 10% del coste económico total de la asistencia sanitaria. El cáncer es una enfermedad invariablemente mortal si no se trata. El diagnóstico precoz y el tratamiento temprano son clave, y la identificación de las personas con aumento en el riesgo de cáncer antes de que lo sufran es un objetivo importante de la investigación sobre esta enfermedad.

En este capítulo se va a describir la manera con la que los estudios de genética demuestran que *el cáncer es fundamentalmente una enfermedad genética*. Se detallan los tipos de genes implicados en el inicio del cáncer y los mecanismos a través de los cuales la disfunción de dichos genes puede causar la enfermedad. En segundo lugar, se revisan varios síndromes de cáncer hereditario con demostración de que la información obtenida acerca de su patogenia nos ha permitido conocer muchas cosas acerca de las formas esporádicas del cáncer, que son mucho más frecuentes. También se exponen algunas de las dificultades especiales que plantean estos síndromes hereditarios a la genética médica y al consejo genético. En tercer lugar, se demuestra que la genética y la genómica han cambiado nuestros conceptos relativos al cáncer y la manera con la que diagnosticamos y tratamos esta enfermedad. La genómica, especialmente en lo que se refiere a la identificación concreta de las deleciones y duplicaciones en los segmentos del genoma de las células neoplásicas y al análisis detallado de la expresión genética y las mutaciones en las células cancerosas, está cambiando realmente el diagnóstico y el tratamiento del cáncer.

El cáncer no es una sola enfermedad sino más bien un término utilizado para describir las formas más agresivas de **neoplasia**, un proceso patológico caracterizado por la proliferación celular incontrolada con aparición de una masa (**tumor**). Sin embargo, para que un tumor sea un cáncer, también debe ser **maligno**, lo que significa que su crecimiento deja de estar controlado y que el propio tumor puede progresar mediante la infiltración de los tejidos adyacentes, la diseminación (**metástasis**) hacia zonas más alejadas o ambos mecanismos. Los tumores que no infiltran ni metastatizan no son cancerosos sino que se denominan tumores **benignos**, a pesar de que su tamaño y su localización puedan causar graves problemas al paciente. Hay tres formas principales de cáncer: **sarcomas**, en los que el tumor se origina a partir del tejido mesenquimal como el hueso, el músculo o el tejido conjuntivo, así como el tejido del sistema nervioso; **carcinomas**, que se originan en el tejido epitelial, tal como el constituido por las células que revisten el intestino, los bronquios o los conductos mamarios, y los tumores malignos **hematopoyéticos** y **linfoides**, como la leucemia y el linfoma, que afectan a la médula ósea, el sistema linfático y la sangre periférica. Dentro de cada uno de estos grupos principales, los tumores se clasifican en función de su localización, tipo tisular, aspecto histológico y grado de malignidad.

BASES GENÉTICAS DEL CÁNCER

La neoplasia es una acumulación anómala de células que tiene lugar debido a un desequilibrio entre la proliferación y la eliminación celulares. Las células proliferan a través de su paso por el ciclo celular y mediante el desarrollo de mitosis. La eliminación de las células, debida a la muerte celular programada (v. cap. 14), reduce el número de células de un tejido (fig. 16-1).

El desarrollo del cáncer (**oncogénesis**) se debe a mutaciones en uno o más del elevado número de genes que regulan el crecimiento celular y la muerte celular programada. Cuando el cáncer forma parte de un **síndrome de cáncer hereditario**, la mutación inicial que da lugar a la neoplasia se hereda a través de la línea de células germinales y, por tanto, ya existe en todas las células del cuerpo. Sin embargo, la mayor parte de los cánceres es de tipo **esporádico** debido a que las mutaciones afectan a una única célula somática que, después, se divide y da lugar al cáncer propiamente dicho. No es sorprendente el hecho de que las mutaciones somáticas puedan causar cáncer. Para la producción de un organismo adulto con un número estimado de 10^{14} células a partir de un único cigoto es necesario un elevado número de divisiones celulares. Dada una frecuencia de 10^{-10} errores de la replicación por cada base de DNA y

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Bases genéticas del cáncer

- Con independencia de que un cáncer aparezca esporádicamente en un individuo a consecuencia de una mutación somática, o bien de manera repetida en muchos individuos de una familia como resultado de un rasgo hereditario, el cáncer es una enfermedad genética.
- Los genes cuyas mutaciones causan cáncer pertenecen a dos categorías bien definidas: oncogenes y genes supresores de tumores (TSG, *tumor-suppressor genes*). A su vez, los TSG pueden ser «guardianes» o «cuidadores» (fig. 16-1).
- Un **oncogén** es un alelo mutante de un **protooncogén**, una clase de genes normales que codifican proteínas celulares y que estimulan el crecimiento y la supervivencia de las células. Los oncogenes facilitan la transformación maligna mediante la estimulación de la proliferación o la inhibición de la apoptosis. Los oncogenes codifican proteínas como las siguientes:
  - Proteínas pertenecientes a las vías de señal de la proliferación celular.
  - Factores de transcripción que controlan la expresión de genes promotores del crecimiento.
  - Inhibidores de los mecanismos correspondientes a la muerte celular programada.
- Los **TSG guardianes** controlan el crecimiento celular. Los genes guardianes bloquean el desarrollo de los tumores al regular la transición de las células a través de los puntos de control («puertas») existentes en el ciclo celular (v. cap. 2) o mediante la estimulación de la muerte celular programada, con control de la división y la supervivencia celulares. Las mutaciones con pérdida de función en los genes guardianes dan lugar a una acumulación celular incontrolada. Los TSG guardianes codifican:
  - Los reguladores de diversos puntos de control del ciclo celular.
  - Los mediadores de la muerte celular programada.
- Los **TSG cuidadores** protegen la integridad del genoma. La pérdida de función de los genes cuidadores permite la acumulación de mutaciones en los oncogenes y en los genes guardianes, lo que –en conjunto– da lugar a la iniciación y la promoción del cáncer. Los TSG cuidadores codifican:
  - Las proteínas responsables de la detección y la reparación de las mutaciones.
  - Las proteínas implicadas en las disyunciones cromosómicas normales durante la mitosis.
  - Los componentes del dispositivo de muerte celular programada.
- **Iniciación tumoral.** Hay diferentes tipos de alteraciones genéticas que son responsables de la **iniciación del cáncer**. Entre ellas están mutaciones como las siguientes:
  - Mutaciones con activación o ganancia de función, incluyendo la amplificación génica, las mutaciones puntuales y las mutaciones promotoras, que convierten en un oncogén un alelo de un protooncogén.
  - Mutaciones ectópicas y heterocrónicas (v. cap. 11) de los protooncogenes.
  - **Translocaciones cromosómicas** que dan lugar a la expresión errónea de genes o que crean genes híbridos que codifican proteínas con propiedades funcionales nuevas.
  - Mutaciones con pérdida de función de ambos alelos, o mutaciones negativas dominantes de un alelo, en los TSG.
- **Progresión tumoral.** Una vez iniciado, el cáncer progresa mediante la acumulación de alteraciones genéticas adicionales, a través de mutaciones o de silenciamiento epigenético en los genes cuidadores que codifican los mecanismos de reparación del DNA lesionado y mantienen la normalidad citogenética. Una consecuencia adicional de la afectación génica es la alteración en la expresión de los genes que estimulan la vascularización y la propagación del tumor mediante infiltración local y mediante metástasis distantes.

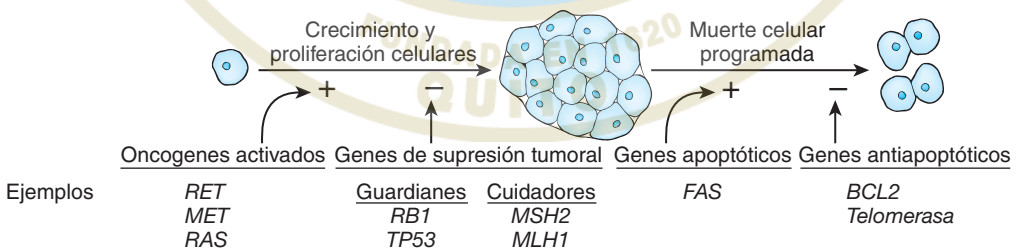


Figura 16-1 ■ Esquema general de los mecanismos de la oncogénesis asociada a la activación de protooncogenes, a la pérdida de la expresión de genes de supresión tumoral, a la activación de genes antiapoptóticos y a la pérdida de la expresión genética proapoptótica. El efecto de los genes que potencian un proceso se marca con un signo +, mientras que el de los genes que suprimen un proceso se marca con un signo –. La división y la proliferación celulares son estimuladas por los productos de los protooncogenes. Algunos genes de supresión tumoral regulan directamente la función de los protooncogenes *(guardianes)*; otros actúan de manera más indirecta manteniendo la integridad del genoma y corrigiendo las mutaciones durante la replicación del DNA y la división celular *(cuidadores)*. La activación de un gen antiapoptósico permite una acumulación excesiva de células, mientras que la pérdida de función de los genes proapoptóticos induce el mismo efecto. La activación de los oncogenes y de los genes antiapoptóticos es dominante y requiere la participación de un solo alelo mutante. Las mutaciones en los genes de supresión tumoral son recesivas; cuando ambos alelos están mutados o inactivados, el crecimiento celular queda sin regulación y se compromete la integridad del genoma. La pérdida de los genes proapoptóticos puede tener lugar a través de la pérdida de ambos alelos o a través de una mutación negativa dominante en un alelo.

por cada división celular, y considerando que durante toda la vida de un adulto se producen en su cuerpo 10^{15} divisiones celulares, los errores de la replicación por sí mismos dan lugar a miles de nuevas mutaciones del DNA en el genoma de cada célula del organismo. Las mutaciones genómicas y cromosómicas incrementan la incidencia de mutaciones. Los genes que presentan mutación en el cáncer no tienen de manera inherente una tendencia a la mutación superior a la de otros genes. Indudablemente, muchas mutaciones tienen lugar en las células somáticas y su único efecto es que una célula entre otras muchas pierde su función o muere, pero sin causar efectos fenotípicos debido a que la pérdida de una célula queda compensada por la gran cantidad de células sanas existentes en un órgano o tejido. Lo que diferencia a las mutaciones oncogénicas es el hecho de que, por su propia naturaleza, hacen que incluso una sola célula mutante se transforme en una enfermedad potencialmente mortal.

El catálogo de genes implicados en el cáncer también incluye los genes que son transcritos en **RNA no codificantes**, a partir de los cuales se generan **microRNA** (**miRNA**) (v. cap. 3). Hay al menos 250 miRNA en el genoma humano que llevan a cabo la inhibición mediada por el RNA de la expresión de sus genes codificadores de proteínas, mediante la inducción de la degradación de sus mRNA objetivo o a través del bloqueo de su producción. Se ha observado que aproximadamente el 10% de los miRNA muestran una expresión excesiva o una disminución de su expresión en diferentes tumores, en ocasiones de manera muy llamativa, en lo que se ha denominado **oncomirs**. Un ejemplo es la expresión de hasta 100 veces del miRNA miR-21 en el **glioblastoma multiforme**, un tipo de tumor cerebral extraordinariamente maligno. La expresión excesiva de algunos miRNA puede suprimir la expresión de genes supresores de tumores diana, mientras que la pérdida de la función de otros miRNA puede facilitar la expresión excesiva de los oncogenes que regulan. Dado que cada miRNA puede regular hasta 200 genes diana diferentes, la expresión excesiva o la pérdida de función de los miRNA puede dar lugar a efectos oncogénicos diseminados debido a que se producen la disregulación de muchos genes.

Una vez iniciado, el cáncer progresa mediante la acumulación de alteraciones genéticas adicionales a través de mutaciones en los genes de mantenimiento responsables de la reparación del DNA y del mantenimiento de la normalidad citogenética (fig. 16-2). La lesión de estos genes induce una secuencia todavía mayor de mutaciones con una alteración progresiva de los genes que controlan la proliferación celular y la reparación de las lesiones del DNA. De esta manera, los clones originales de células neoplásicas actúan como un reservorio de células genéticamente inestables, denominadas **células progenitoras neoplásicas**. Estas células originan a su vez múltiples líneas celulares secundarias con grados diversos de malignidad, cada una de las cuales es portadora de un conjunto de mutaciones que son distintas de las de otras líneas celulares del mismo tumor, pero que presentan mutaciones similares a las de las mismas. En este sentido, el cáncer es básicamente una enfermedad «genética» y las mutaciones son clave para su etiología y su progresión.

Un paradigma del desarrollo del cáncer que queda ilustrado en la figura 16-2 es un marco conceptual útil para la consideración de la función que desempeñan las alteraciones genéticas en el cáncer, un aspecto sobre el que se insistirá en todo el capítulo. Es un modelo general que posiblemente se puede aplicar a todos o casi todos los tumores malignos, aunque quizá se pueda apreciar mejor en el cáncer colónico (v. más adelante en este capítulo).

Cáncer familiar

Hay muchas formas de cáncer que presentan una incidencia en los familiares de los pacientes superior a la existente en la población general. Entre estas formas de cáncer familiar destacan los casi 50 síndromes neoplásicos hereditarios mendelianos, en los que el riesgo de cáncer es muy elevado, así como

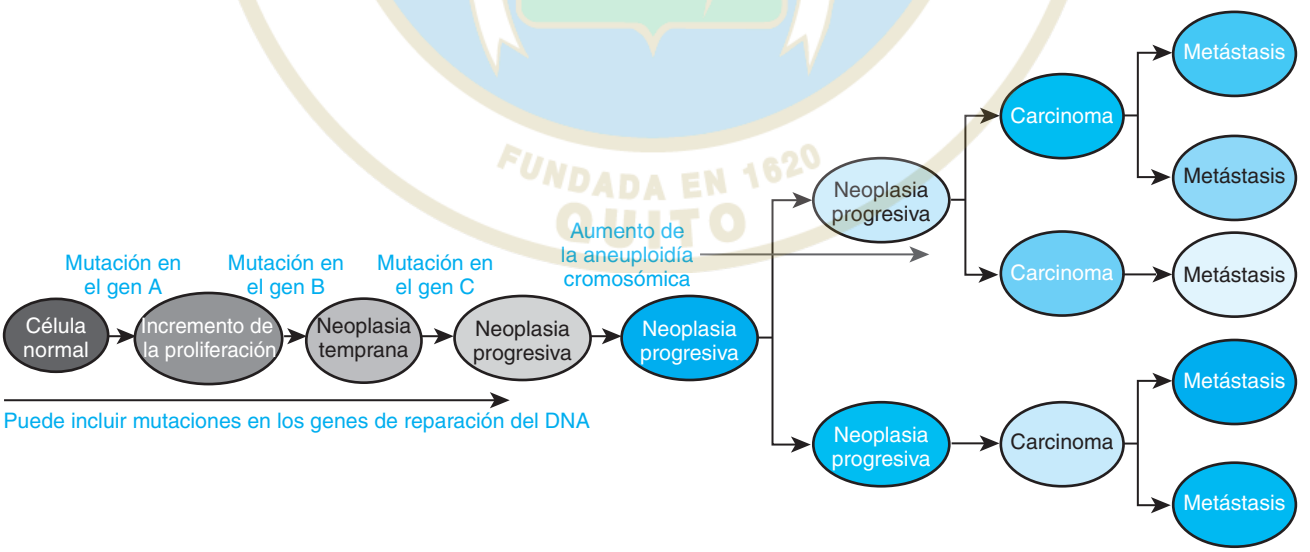


Figura 16-2 ■ Etapas en la evolución del cáncer. El aumento en el grado de alteración se asocia a una pérdida secuencial de genes de supresión tumoral en varios cromosomas y a la inactivación de protooncogenes, con o sin un defecto concomitante en la reparación del DNA. Por ejemplo, el cáncer esporádico con defectos en la reparación del DNA es menos frecuente que los tumores malignos sin alteraciones en la reparación; sin embargo, cuando aparece puede desarrollarse a través de una vía ligeramente diferente, aunque paralela, que lleva al denominador final común de la malignidad. Son posibles múltiples linajes celulares portadores de espectros de mutación y alteraciones epigenéticas diferentes, especialmente una vez que aparece la enfermedad metastásica.

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

los aproximadamente 100 trastornos mendelianos adicionales recogidos en la base de datos Online Inheritance in Man, que cursan con una predisposición al cáncer (Casos 3, 13, 19 y 34). No obstante, en estudios epidemiológicos detallados se ha demostrado que algunas familias presentan un riesgo de cáncer superior a la media, incluso en ausencia de un patrón hereditario mendeliano obvio. Por ejemplo, en los familiares en primer grado de probandos con la mayor parte de las formas de cáncer se observa un incremento de dos a tres veces en la incidencia de cáncer, lo que sugiere que muchos tumores malignos son rasgos complejos que se deben tanto a factores genéticos como ambientales (v. cap. 8). Así, los antecedentes familiares de cáncer en múltiples familiares en primer y segundo grado de un paciente obligan a que el médico considere que este paciente muestra un aumento en el riesgo de cáncer.

A pesar de que los individuos que sufren un síndrome neoplásico hereditario constituyen posiblemente menos del 5% de todos los pacientes con cáncer, la identificación de una causa genética de su enfermedad tiene una gran importancia tanto para el tratamiento clínico de estas familias como para el conocimiento del cáncer en general. En primer lugar, a los familiares de personas con una predisposición hereditaria intensa, que se debe con mayor frecuencia a mutaciones en un único gen, se les pueden ofrecer consejos y pruebas diagnósticas para su tranquilidad y también una vigilancia y un tratamiento más intensivos, según los resultados de las pruebas. En segundo lugar, tal como ocurre con otras muchas enfermedades comunes, el conocimiento de las formas hereditarias de la enfermedad ofrece una información clave para el conocimiento de los mecanismos que va más allá de las formas hereditarias, infrecuentes en sí mismas.

ONCOGENES

Un **oncogén** es un gen mutante cuya función o expresión alteradas dan lugar a una estimulación patológica de la división y la proliferación celulares. La mutación puede ser una mutación de ganancia de función en la secuencia de codificación del oncogén en sí mismo, una mutación en sus elementos reguladores o un incremento en el número de copias en su genoma, todo lo cual da lugar a la pérdida de regulación de la función heterocrónica o ectópica del producto del oncogén (v. cap. 11). Los oncogenes inducen un efecto dominante a nivel celular, lo que quiere decir que cuando presentan activación o expresión excesiva es suficiente un alelo mutante para iniciar la transformación maligna del fenotipo normal de una célula.

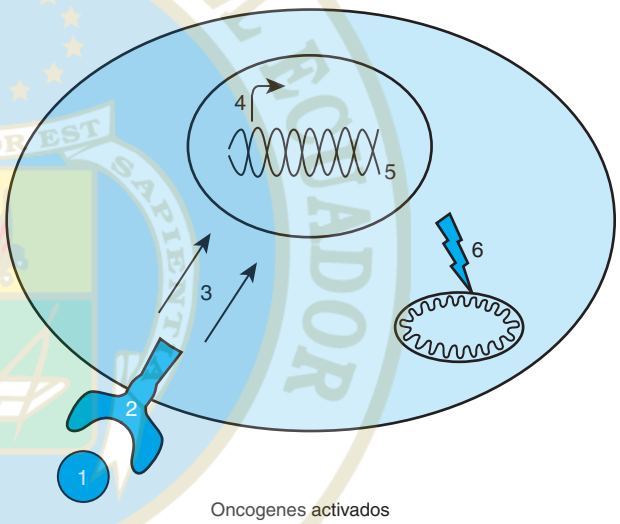
Los oncogenes activados codifican proteínas que actúan en muchas etapas del mecanismo que controla el crecimiento celular, incluyendo factores de crecimiento que estimulan la división celular, receptores y proteínas citoplásmicas que realizan la transducción de estas señales, factores de transcripción que responden a las señales transducidas y proteínas que contrarrestan la muerte celular programada (apoptosis) (fig. 16-3).

Oncogenes activados en los síndromes neoplásicos hereditarios

Adenomatosis endocrina múltiple, tipo 2

La **adenomatosis endocrina múltiple**, tipo 2 (MEN2, *multiple endocrine neoplastic adenomatosis* 2), es en su variante más frecuente (el tipo A) un trastorno autosómico dominante caracterizado por una incidencia elevada de carcinoma medular del tiroides que a menudo (aunque no siempre) se asocia a feocromocitoma, a adenomas benignos de las glándulas paratiroides o a ambos. Los pacientes que sufren el tipo B, que es más infrecuente y que se denomina MEN2B, muestran –además de los tumores que presentan los pacientes con la variante MEN2A– un engrosamiento de los nervios y la aparición de tumores neurales benignos denominados **neuromas** en la superficie mucosa de la boca y los labios.

Las mutaciones responsables de la MEN2 tienen lugar en el gen *RET*, que codifica un receptor de la tirosina quinasa que actúa como receptor para dos ligandos, el factor de crecimiento derivado de la línea de células gliales y la neurturina, además de que es el mismo gen implicado en la enfermedad de Hirschsprung (Caso 20) (v. cap. 8). Los receptores de la tirosina quinasa realizan la traducción de una señal externa como puede ser la unión del ligando del receptor, mediante la dimerización y el desarrollo de una modificación configuracional. La modificación del receptor inducida por el ligando activa una vía



Oncogenes activados

Clase	Ejemplo	Tipos de cáncer
1. Factores de crecimiento	Sis	Glioma
2. Receptor de la tirosincinasa	Ret	Adenomatosis endocrina múltiple 2
3. Tirosina quinasa citoplásmica	Abl	Leucemia mieloide crónica
Señal de proteínas G	K-Ras2	Cáncer pancreático
Fosfoinositida 3-cinasa	PTEN	Cáncer mamario, glioma
4. Factores de transcripción	Myc	Linfoma de Burkitt
5. Telomerasa	Telomerasa	Cáncer mamario, glioma
6. Proteínas antiapoptóticas	Bcl2	Leucemia mieloide crónica

Figura 16-3 ■ Mecanismos de la génesis tumoral a través de oncogenes de diversas clases. Las señales no reguladas de los factores de crecimiento pueden ser debidas a mutaciones en los genes que codifican los propios factores de crecimiento (1), sus receptores (2) o las vías de señal intracelulares (3). Los objetivos en dirección 3' de los factores de crecimiento son los factores de transcripción (4), cuya expresión puede haber perdido la regulación. Tanto la telomerasa (5) como las proteínas antiapoptóticas que actúan a nivel de la mitocondria (6) pueden interferir con la muerte celular y dar lugar a génesis tumoral.

intrínseca de quinasa que da lugar a la fosforilación de otras proteínas celulares, iniciando así una secuencia de cambios en las interacciones proteína-proteína y DNA-proteínas, así como en la actividad enzimática de muchas proteínas. A diferencia de lo que ocurre con las *mutaciones con pérdida de función* en el gen *RET* que se observan en la enfermedad de Hirschsprung, las mutaciones *RET* en la MEN2A y la MEN2B son mutaciones puntuales específicas que *activan* el receptor y que hacen que induzca la fosforilación de residuos tirosina incluso en ausencia de unión a ligando. Los individuos que heredan una mutación con activación en el gen *RET* muestran una probabilidad de aproximadamente el 60% de sufrir carcinoma medular tiroideo sintomático, aunque las pruebas analíticas de mayor sensibilidad –como las determinaciones sanguíneas de tirocalcitonina o las determinaciones en la orina de las catecolaminas sintetizadas por los feocromocitomas– están alteradas en bastante más del 90% de los heterocigotos para la MEN2.

Clonalidad y especificidad tisular de la adenomatosis endocrina múltiple tipo 2 y del carcinoma renal papilar hereditario

A pesar de que sabemos a través de la naturaleza hereditaria del carcinoma medular tiroideo que las mutaciones en gen *RET* son la causa subyacente de este cáncer, no todas las células parafoliculares del tiroides se convierten realmente en cancerosas, lo que indica que los oncogenes por sí mismos no son suficientes para causar la enfermedad. Es necesario que se produzcan otras mutaciones genómicas y cromosómicas, tal como la pérdida de una parte del cromosoma 1p en los carcinomas medulares tiroideos que se observan en la MEN2A. Estas segundas mutaciones se originan en localizaciones múltiples del genoma de las células individuales, cada una de las cuales se divide después y da lugar a un tumor que se inicia a partir de una célula única y que, por tanto, se dice que es **clonal**.

El gen *RET* se expresa en muchos tejidos del cuerpo y es necesario para el desarrollo embrionario normal del riñón y de los ganglios del sistema nervioso autónomo. Se desconocen por completo las razones por las que las mutaciones de activación de las células germinales en este protooncogén dan lugar a un cáncer concreto con un tipo histológico específico y limitado a tejidos definidos, mientras que otros tejidos en los que también se expresa el oncogén no desarrollan tumores.

Oncogenes activados en el cáncer esporádico

Mucho antes del descubrimiento de los síndromes neoplásicos hereditarios debidos a la transmisión autosómica dominante de protooncogenes activados, ya se habían identificado en los cánceres esporádicos muchos oncogenes mutados (incluyendo *RET* y *MET*) mediante estudios moleculares de las líneas celulares derivadas de estos tumores. Un gen mutante *RAS* derivado de una línea celular de carcinoma vesical fue uno de los primeros oncogenes activados descubiertos. *RAS* codifica una proteína perteneciente a una gran familia de proteínas pequeñas de unión a guanosina trifosfato (GTP, *guanosine triphosphate*) (**proteínas G**). Las proteínas G actúan como dispositivos moleculares de «encendido-apagado» que activan o inhiben moléculas en dirección 3' cuando se unen a la GTP, pero que finalizan su efecto cuando la GTP a la que se han unido es convertida en guanosina difosfato por efecto de una actividad enzimática GTPasa intrínseca. De manera notable, el oncogén activado y su protooncogén correspondiente sólo diferían en un único nucleótido. La alteración, una mutación puntual en una célula somática, daba lugar a la síntesis de una proteína Ras anómala que era capaz de emitir señales de manera continuada, incluso en ausencia de unión a GTP. El gen *RAS* mutante estimulaba el crecimiento de la línea celular, convirtiéndola en un tumor. Las mutaciones puntuales en *RAS* se observan en muchos tumores y se ha demostrado experimentalmente que los genes *RAS* representan el objetivo mutacional de carcinógenos bien conocidos, un hallazgo que apoya la función de los genes *RAS* mutados en el desarrollo de muchos tumores malignos. Hasta el momento, se han identificado más de 50 oncogenes humanos (y, por tanto, también sus protooncogenes normales). Sólo una pequeña proporción de estos protooncogenes es heredada en alguna de las formas de los síndromes neoplásicos hereditarios.

Activación de los oncogenes mediante translocación cromosómica

Los oncogenes no siempre son resultado de una mutación en el DNA. En algunos casos, un protooncogén es activado por una mutación cromosómica, generalmente mediante translocación (tabla 16-1). Se han descrito más de 40 translocaciones cromosómicas oncogénicas, principalmente en leucemias y linfomas de carácter esporádico, aunque también en algunos pocos sarcomas del tejido conjuntivo infrecuentes. En algu-

Tabla 16-1

Mecanismos de activación de los protooncogenes

Mecanismo	Tipo de gen activado	Resultado
Mutación reguladora	Genes de factores de crecimiento	Aumento de la expresión
Mutación estructural	Receptores de factores de crecimiento, proteínas de transducción de señal	Permite la autonomía de la expresión
Translocación, inserción retrovírica, amplificación génica	Factores de transcripción	Expresión excesiva
Mutación reguladora, translocaciones, inserción retrovírica	Oncomirs	Expresión excesiva, reduce el número de genes de supresión tumoral
Deleción, mutación con inactivación	Oncomirs	Pérdida de la expresión, incremento del número de oncogenes

Tomada de Miller DM, Blume S, Borst M et al: Oncogenes, malignant transformation, and modern medicine. Am J Med Sci 300:59-69, 1990; y Esquela A, Slack FJ: Oncomirs - microRNAs with a role in cancer. Nat Rev Cancer 6:259-269, 2006.

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

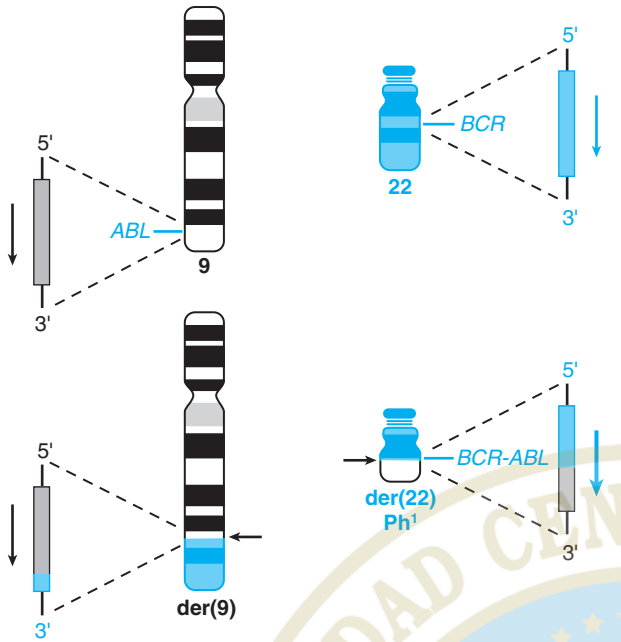


Figura 16-4 ■ Translocación t(9;22)(q34;q11) correspondiente al cromosoma Philadelphia. El cromosoma Philadelphia (Ph^1) es el derivado del cromosoma 22 que ha intercambiado parte de su brazo largo por un segmento de material procedente del cromosoma 9q que contiene el oncogén *ABL*. La formación del gen *BCR-ABL* híbrido en el cromosoma Ph^1 es el evento genético clave en el desarrollo de la leucemia mieloide crónica.

nos casos, los puntos de fragmentación de la translocación están en el interior de intrones de dos genes, lo que da lugar a la fusión de los dos genes con formación de un gen anómalo que codifica una proteína híbrida con propiedades oncogénicas nuevas. El ejemplo mejor conocido es la translocación entre los cromosomas 9 y 22 que se observa en la leucemia mieloide crónica (fig. 16-4) (Caso 8). En otros casos, la translocación activa un oncogén colocándolo a continuación de un promotor constitutivo y sólido que pertenece a otro gen. Dos ejemplos bien conocidos son la translocación entre los cromosomas 8 y 14 en el linfoma de Burkitt y la translocación que afecta al cromosoma 18 en los linfomas de células B.

Leucemia mieloide crónica. En la leucemia mieloide crónica, la alteración citogenética observada (el denominado cromosoma Philadelphia [Ph^1]) es el producto de una translocación entre los cromosomas 9 y 22 (Caso 8). La translocación desplaza el protooncogén *ABL* (una tirosina quinasa) desde su posición normal en el cromosoma 9q hasta el gen *BCR* (siglas del inglés *breakpoint cluster region*) que se localiza en el cromosoma 22q y cuya función es desconocida. La yuxtaposición de secuencias *BCR* y de secuencias *ABL* permite la síntesis de una proteína híbrida que es más larga que la proteína Abl normal y que muestra una mayor actividad de tirosina quinasa. El incremento en la actividad de tirosina quinasa de la nueva proteína codificada por el gen híbrido es el evento primario que causa la leucemia crónica. Se ha desarrollado un nuevo fármaco de gran eficacia frente a la leucemia mieloide crónica, imatinib, que está fundamentado en la inhibición de esta actividad de tirosina quinasa.

Linfoma de Burkitt. El linfoma de Burkitt es un linfoma de células B que afecta a la mandíbula y que muestra una distribución geográfica muy específica; es el tumor más frecuente en los niños de África ecuatorial, pero no se suele observar en otras áreas geográficas. En la mayor parte de los tumores de este tipo se observa la translocación del protooncogén *MYC* desde su posición cromosómica normal en 8q24 hasta una posición distal al *locus* de la cadena pesada de la inmunoglobulina en 14q32. Desde el punto de vista citogenético, esta mutación se puede contemplar como una translocación 8;14 aparentemente equilibrada. Presumiblemente, la translocación hace que el potenciador u otras secuencias de activación de la transcripción (normalmente asociadas a los genes de las inmunoglobulinas) queden próximos al gen *MYC*. En apoyo de esta hipótesis está la observación de que otras translocaciones detectadas en una pequeña proporción de casos de linfoma de Burkitt afecta a los genes que codifican las cadenas ligeras de las inmunoglobulinas en los cromosomas 22 y 2, en la proximidad del gen *MYC* (tabla 16-2). En cualquier caso, estas translocaciones inducen claramente un efecto importante sobre el gen *MYC*, lo que permite la expresión incontrolada del mismo con pérdida del control del crecimiento celular. La función de la proteína Myc todavía no se conoce con detalle, pero parece ser un factor transcripción con efectos intensos sobre la expresión de diversos genes implicados en la proliferación celular y en la expresión de la telomerasa (v. más adelante).

Tabla 16-2

Translocaciones cromosómica características en tumores malignos humanos seleccionados

Tumor	Translocación cromosómica	Porcentaje de casos (%)	Protooncogén afectado
Linfoma de Burkitt	t(8;14)(q24;q32)	80	
	t(8;22)(q24;q11)	15	*MYC*
	t(2;8)(q11;q24)	5	
Leucemia mieloide crónica	t(9;22)(q34;q11)	90-95	*BCR-ABL*
Leucemia linfocítica aguda	t(9;22)(q34;q11)	10-15	*BCR-ABL*
Leucemia linfoblástica aguda	t(1;19)(q23;p13)	3-6	*TCF3-PBX1*
Leucemia promielocítica aguda	t(15;17)(q22;q11)	~95	*RARA-PML*
Leucemia linfocítica crónica	t(11;14)(q13;q32)	10-30	*BCL1*
Linfoma folicular	t(14;18)(q32;q21)	~100	*BCL2*

Datos tomados de Croce CM: Role of chromosome translocations in human neoplasia. Cell 49:155-156, 1987; Park M, van de Woude GF: Oncogenes: genes associated with neoplastic disease. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds.): The Molecular and Metabolic Bases of Inherited Disease, 6.ª ed. Nueva York, McGraw-Hill, 1989, págs. 251-276; Nourse J, Mellentin JD, Galili N et al: Chromosomal translocation t(1;19) results in synthesis of a homeobox fusion mRNA that codes for a potential chimeric transcription factor. Cell 60:535-545, 1990; y Borrow J, Goddard AD, Sheer D, Solomon E: Molecular analysis of acute promyelocytic leukemia breakpoint cluster region on chromosome 17. Science 249:1577-1580, 1990.

Linfoma de células B folicular. La apoptosis es un mecanismo importante de muerte celular programada y constituye un proceso celular normal en el que se induce a las células a presentar una forma estereotipada de «suicidio» caracterizada por la fragmentación del DNA celular y por la activación en el interior de las células de una familia de proteasas de la cisteína denominadas caspasas. La apoptosis desempeña una función clave en el desarrollo normal; es especialmente prominente en el sistema inmunitario, en el que la mayor parte de los linfocitos en desarrollo debe ser destruida para proteger a las células que podrían reaccionar frente a alguno de sus propios antígenos. La expresión excesiva de una proteína antiapoptótica en las diversas líneas celulares de linfocitos podría dar lugar a una amplia expansión de las poblaciones linfocitarias, contribuyendo así a la patogenia del linfoma.

El primer gen apoptótico implicado en el cáncer fue identificado en el linfoma de células B esporádico. Se observó que en casi todos los linfomas B de tipo folicular había un gen (*BCL2*, localizado en 18q21) que era activado por una translocación cromosómica t(14;18) que colocaba a dicho gen bajo los potentes promotores y potenciadores del gen de la cadena pesada de las inmunoglobulinas localizado en 14q32. La proteína codificada por *BCL2* es una proteína de la membrana mitocondrial interna con potentes efectos antiapoptóticos sobre los linfocitos B. La expresión excesiva y prolongada de este gen, secundaria al efecto del promotor inmunoglobulínico, da lugar a una expansión masiva de linfocitos B que no se debe a un incremento de la proliferación sino a la inhibición de la apoptosis normal de estas células.

La telomerasa como un oncogén

Otro tipo de oncogén es el gen que codifica la telomerasa, una transcriptasa inversa necesaria para la síntesis de la repetición hexámero TTTAGG, que forma parte de los telómeros en los extremos de los cromosomas. La telomerasa es necesaria debido a que durante la replicación semiconservadora normal del DNA (cap. 2), la DNA polimerasa –que solamente puede añadir nucleótidos en el extremo 3' del DNA– no puede completar la síntesis de una cadena en crecimiento en el extremo 3' del DNA plantilla. En las células germinales y en las células embrionarias humanas, los telómeros contienen aproximadamente 15 kb de la repetición telomérica. A medida que las células se diferencian, la actividad de la telomerasa se reduce en todos los tejidos somáticos excepto en las células con capacidad proliferativa elevada de los tejidos que requieren autorrenovación, tal como la médula ósea. A medida que disminuye la función de la telomerasa, los telómeros se acortan con la pérdida de aproximadamente 35 pares de bases de la repetición DNA telomérica en cada división celular. Tras cientos de divisiones celulares, los extremos del cromosoma quedan alterados. A su vez, la alteración del DNA hace que las células dejen de dividirse y que inicien la fase G_0 del ciclo celular; en última instancia, estas células sufren apoptosis. Por el contrario, la expresión de la telomerasa persiste en muchos tumores y facilita la proliferación indefinida de las células tumorales. En algunos casos, la aparición de la actividad de la telomerasa es el resultado de las mutaciones cromosómicas o genómicas que inducen directamente una estimulación del gen de la telomerasa; en otros casos, el de la telomerasa puede ser el único de muchos genes cuya expresión queda alterada por un oncogén de transformación, tal como *MYC*.

No se ha demostrado que la expresión persistente de la telomerasa sea un evento iniciador en ningún cáncer humano, aunque posiblemente es un paso subsiguiente importante que facilita la supervivencia de las células neoplásicas a pesar de su división celular continuada. Con independencia del momento en el que reaparece la actividad de la telomerasa en el cáncer, la presencia de dicha actividad se utiliza en la actualidad como una herramienta diagnóstica de gran sensibilidad para la detección de niveles bajos de transformación neoplásica en las muestras de sangre o en las células obtenidas mediante biopsia o punción-aspiración con aguja fina en los tumores que posiblemente son malignos. Por otra parte, dada la función de las telomerasas en la potenciación de la proliferación celular, la inhibición de la telomerasa es una de las líneas de investigación de los tratamientos el cáncer que está siendo evaluada con una actividad mayor.

GENES DE SUPRESIÓN TUMORAL

Al tiempo que las proteínas codificadas por los oncogenes estimulan el cáncer, el efecto de las mutaciones en los genes de supresión tumoral (TSG, *tumor-suppressor genes*) sobre los tumores malignos se produce a través de un mecanismo diferente, es decir, a través de la pérdida de la función de ambos alelos del gen. Los TSG son muy heterogéneos. Algunos dan lugar a una supresión real de los tumores mediante la regulación del ciclo celular o a través de la inhibición del crecimiento por los contactos célula-célula; los TSG de este tipo son guardianes debido a que regulan *directamente* el crecimiento celular. Hay otros TSG, los «cuidadores» o de mantenimiento, que están implicados en la reparación de las alteraciones del DNA y en el mantenimiento de la integridad genómica. La pérdida de los dos alelos de los genes implicados en la reparación de las alteraciones del DNA o de las roturas cromosómicas estimula el cáncer *indirectamente* al facilitar la acumulación de mutaciones secundarias adicionales en los protooncogenes o en otros TSG. Se han aislado y caracterizado los productos de numerosos TSG (tabla 16-3). Dado que los TSG y sus productos inducen por su propia naturaleza una protección frente al cáncer, se espera que su conocimiento más detallado permita finalmente mejorar los métodos de tratamiento antineoplásico.

Hipótesis de los dos eventos en el origen del cáncer

La existencia de mutaciones en los TSG con aparición de cáncer fue propuesta originalmente en el decenio de 1960 para explicar el hecho de que algunos tumores pueden aparecer en formas hereditaria y esporádica. Por ejemplo, se propuso que la forma hereditaria del cáncer infantil **retinoblastoma** se podía iniciar cuando una célula de un paciente heterocigoto para una mutación en las células germinales en un gen supresor tumoral del retinoblastoma (necesaria para evitar el desarrollo de cáncer) sufre un segundo evento somático que inactiva el otro alelo. A consecuencia de este segundo evento somático, la célula pierde la función de ambos alelos, lo que origina un tumor. El segundo evento es con mayor frecuencia una mutación somática, aunque en algunas células neoplásicas también se ha observado una pérdida de función sin mutación, tal como ocurre en las situaciones de silenciamiento

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 16-3

Ejemplos de genes supresores de tumores

Gen	Producto génico y posible función	TRASTORNOS EN LOS QUE SE VE AFECTADO EL GEN: Familiares	Esporádicos
Guardianes *(gatekeepers)*			
RB1	p110 Regulación del ciclo celular	Retinoblastoma	Retinoblastoma, carcinoma microcítico pulmonar, carcinoma mamario
TP53	p53 Regulación del ciclo celular	Síndrome de Li-Fraumeni	Cáncer pulmonar, cáncer mamario, otros muchos
DCC	Receptor Dcc Disminuye la supervivencia celular en ausencia de señales de supervivencia procedentes de sus ligandos para la netrina *(netrin)*	Ninguno conocido	Cáncer colorrectal
VHL	Vhl Forma parte de un complejo de destrucción citoplásmica con APC, que normalmente inhibe la inducción del crecimiento de los vasos sanguíneos en presencia de oxígeno	Síndrome de von Hippel-Lindau	Carcinoma renal de células claras
Cuidadores *(caretakers)*			
BRCA1, BRCA2	Brca1, Brca2 Reparación cromosómica en respuesta a fragmentaciones en el DNA bicatenario	Cáncer mamario y ovárico familiar	Cáncer mamario, cáncer ovárico
MLH1, MSH2	Mlh1, Msh2 Reparación de incorrecciones en el emparejamiento de nucleótidos entre las cadenas de DNA	Cáncer colónico hereditario no asociado a poliposis	Cáncer colorrectal

transcripcional (v. a continuación). En la forma esporádica de retinoblastoma están inactivados los dos alelos, pero en este caso la inactivación se debe a dos eventos somáticos que afectan a la misma célula.

El modelo de «los dos eventos» es aceptado ampliamente en la actualidad como explicación de los numerosos cánceres familiares, además del retinoblastoma, la poliposis colónica familiar, el cáncer mamario familiar, la neurofibromatosis tipo 1 (NF1), el carcinoma colónico hereditario no asociado a poliposis y una forma infrecuente de cáncer familiar denominada síndrome de Li-Fraumeni. En todos estos síndromes, el segundo evento suele ser una mutación (aunque no siempre). El silenciamiento debido a cambios **epigenéticos** como la metilación del DNA, asociados a una configuración cerrada de la cromatina con pérdida de la accesibilidad del DNA a los factores de transcripción (v. caps. 3 y 5), es otro mecanismo molecular alternativo e importante para explicar la pérdida de función de un TSG. Teniendo en cuenta que las alteraciones en la función de los genes debidas a metilación se transmiten de manera estable mediante la mitosis, se comportan como mutaciones; sin embargo, dado que en el DNA en sí mismo no se producen modificaciones, la alteración es un cambio epigenético más que genético. El silenciamiento epigenético de la expresión de un gen es un fenómeno normal que explica fenómenos tan diversos como la inactivación del cromosoma X (v. caps. 6 y 7), el imprinting genómico (v. caps. 5 y 7) y la regulación de un repertorio especializado de expresión genética en el desarrollo y el mantenimiento de la diferenciación de los tejidos específicos (v. cap. 14).

Genes supresores de tumores «guardianes» *(gatekeepers)* en los síndromes de cáncer hereditario autosómico dominantes

Retinoblastoma

El retinoblastoma es el prototipo de las enfermedades debidas a la mutación en un TSG; es un tumor maligno infrecuente que se origina en la retina de los lactantes y que tiene una incidencia de aproximadamente 1/20.000 recién nacidos (figura 16-5) (Caso 34). En general, el diagnóstico de retinoblastoma obliga a la enucleación del ojo afectado, aunque los tumores de tamaño más pequeños que se diagnostican en una fase temprana pueden ser tratados mediante medidas terapéuticas locales con preservación de la visión.

Alrededor del 40% de los casos de retinoblastoma tiene un origen hereditario; estos niños heredan un alelo mutante en el locus retinoblastoma (*RB1*) a través de las células germinales. Una mutación somática o cualquier otra alteración en una única célula de la retina da lugar a la pérdida de la función del alelo normal restante, lo que inicia el desarrollo de un tumor (fig. 16-6). Este trastorno se hereda de manera dominante debido a que el elevado número de retinoblastos primordiales y su rápida tasa de proliferación hacen que sea muy probable que se produzca una mutación somática en uno o más de los 10^6 retinoblastos existentes. Dado que las posibilidades del segundo evento en la forma hereditaria son tan elevadas, este evento ocurre con frecuencia en más de una célula, de manera que los heterocigotos para esta enfermedad

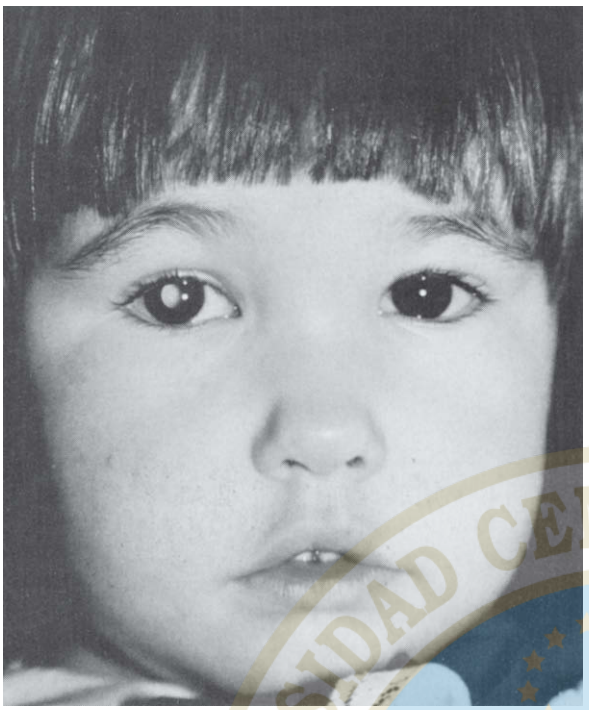


Figura 16-5 ■ Retinoblastoma en una niña pequeña; se puede observar el reflejo blanquecino en el ojo afectado cuando la luz incide directamente sobre la superficie del tumor. (Fotografía cortesía de B. L. Gallie, The Hospital for Sick Children, Toronto.)

sufren a menudo tumores múltiples que a menudo afectan a ambos ojos. Por otra parte, la aparición del segundo evento es un fenómeno de tipo casual y no ocurre el 100% de las ocasiones; por tanto, la penetrancia del gen del retinoblastoma es elevada, aunque incompleta.

El 60% restante de casos de retinoblastoma es de carácter esporádico (no hereditario); en estos casos, *ambos* alelos *RB1* de una única célula de la retina han sido inactivados de manera independiente. Debido a que la aparición de los dos eventos en la misma célula es una situación infrecuente, generalmente sólo hay un único tumor clonal y el retinoblastoma se localiza únicamente en un ojo. Mientras que el retinoblastoma esporádico suele aparecer en una sola localización de un solo ojo, sólo el 15% de los pacientes con retinoblastoma unilateral presenta el tipo hereditario y en estos casos la afectación unilateral es un producto de la casualidad. Otra diferencia entre los tumores hereditarios y esporádicos es el hecho de que la edad promedio de los pacientes cuando se inicia la forma esporádica pertenece al periodo de la primera niñez, es decir, más tarde que la de los lactantes con la forma hereditaria (v. fig. 16-6).

Pérdida de heterocigosidad

Los especialistas en genética que estudiaban los polimorfismos del DNA en la región cercana al locus *RB1* efectuaron un descubrimiento extraño pero muy significativo al analizar los alelos que se observan en el tejido tumoral de los pacientes con retinoblastoma. Los niños con retinoblastoma que son heterocigotos en loci polimórficos cercanos al gen *RB1* en los tejidos normales, tal como los leucocitos, presentaban tumores que contenían alelos correspondientes a solamente uno de sus dos cromosomas 13 homólogos, lo que revela una **pérdida de heterocigosidad** (LOH, *loss of heterozygosity*) en la región del gen. En los casos familiares, los marcadores retenidos del cromosoma 13 eran los heredados del progenitor afectado, es decir, el que presenta el alelo *RB1* anómalo. Así, la LOH representaba el segundo evento en el alelo restante. La LOH puede ser debida a deleción intersticial, aunque también hay otros mecanismos como la recombinación mitótica o la

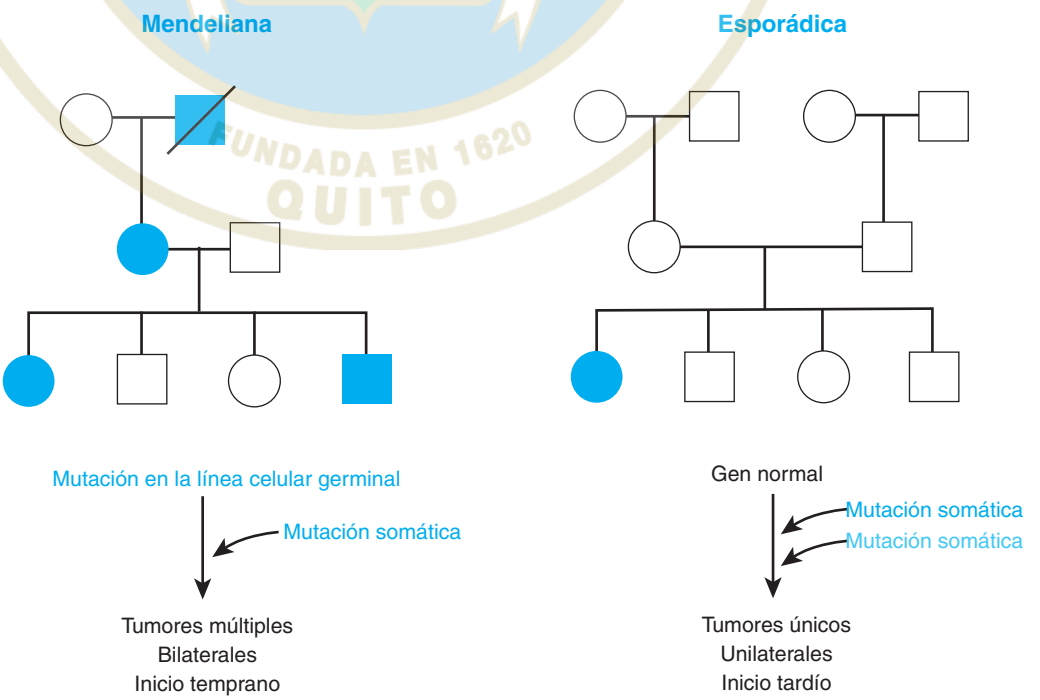


Figura 16-6 ■ Comparación de las formas mendeliana y esporádica de tumores malignos como el retinoblastoma y la poliposis familiar del colon. En la figura 16-7 se muestran los mecanismos de la mutación somática. Los detalles en el texto.

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

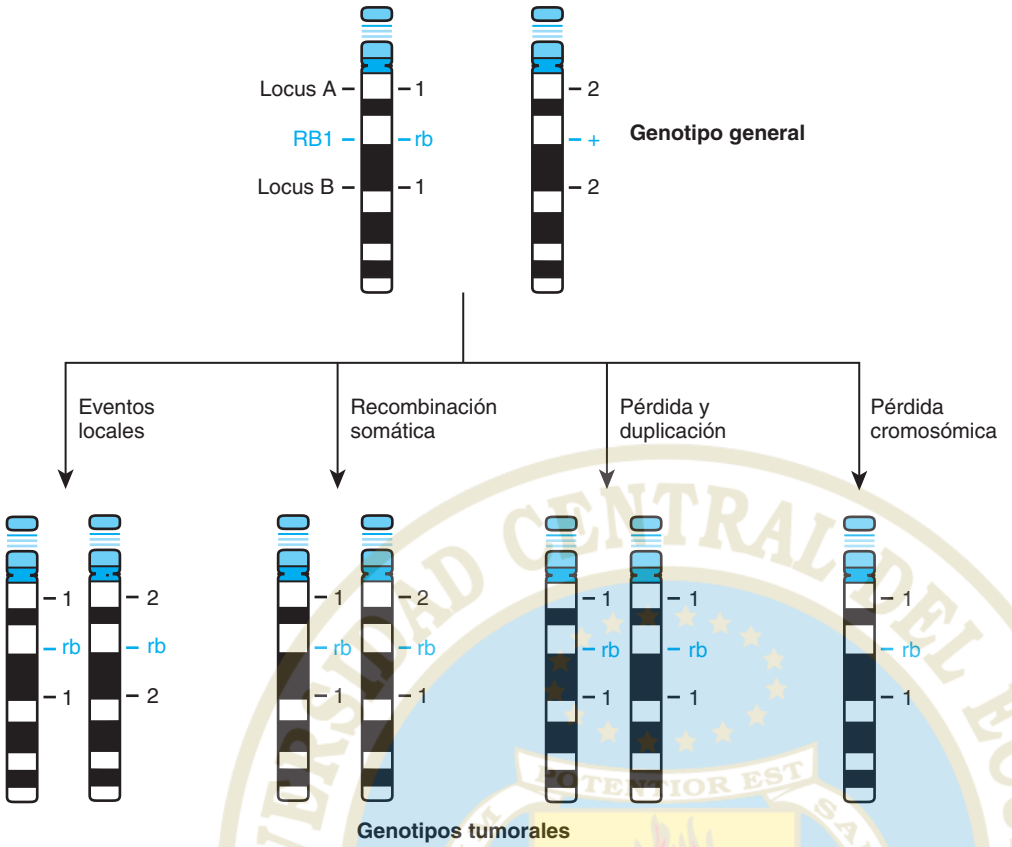


Figura 16-7 ■ Mecanismos cromosómicos que pueden dar lugar a la pérdida de heterocigosidad respecto a los marcadores de DNA en un gen supresor de tumores o en la proximidad del mismo, en un individuo heterocigoto para una mutación hereditaria en las células germinales. La figura muestra los procesos que constituyen el «segundo evento» que da lugar a la aparición del retinoblastoma. No obstante, los eventos locales como la mutación, la conversión del gen y el silenciamiento transcripcional pueden inducir la pérdida de función de ambos genes *RB1* sin causar pérdida de heterocigosidad. + es el alelo normal; – es el alelo mutante.

no disyunción (fig. 16-7). La LOH es el mecanismo mutacional más habitual a través del cual se altera en los heterocigotos la función del alelo *RB1* normal restante. Cuando no se observa la LOH, el segundo evento es generalmente una segunda mutación genética somática o bien, en ocasiones, una inactivación transcripcional de un alelo no mutado a través de la metilación. La LOH es una característica de algunos otros tumores, tanto hereditarios como esporádicos, y a menudo se considera evidencia de la existencia de un TSG, a pesar de que pueda ser desconocido (tabla 16-4).

El gen *RB1* se localiza en el cromosoma 13, en la banda 13q14. En un pequeño porcentaje de pacientes con retinoblastoma, la primera mutación es una deleción citogenéticamente detectable de esta parte del cromosoma 13. Estas alteraciones cromosómicas pueden causar características dismórficas, además del propio retinoblastoma, cuando también alteran genes adyacentes a *RB1*.

Los lactantes con retinoblastoma hereditario que sobreviven a los tumores malignos que presentan en la niñez muestran un aumento muy importante (hasta 400 veces)

Tabla 16-4

Ejemplos de regiones cromosómicas que muestran LOH frecuente y repetidas en tumores concretos

Región cromosómica	Trastornos	Gen de supresión tumoral asociado
5q	Poliposis colónica familiar; carcinoma colorrectal	*APC*
10q23	Glioblastoma; cáncer prostático	*PTEN*
13q	Retinoblastoma; carcinoma mamario; osteosarcoma	*RB1*
17p	Carcinoma colorrectal; carcinoma mamario	*TP53*
18q	Carcinoma colorrectal	*DCC*
	Carcinoma mamario	
8q	40% de los tumores	Desconocido
16q	50% de los tumores	Desconocido
17q	50% de los tumores	Desconocido (pero incluye *BRCA1*)
	Carcinoma microcítico pulmonar	
3p	100% de los tumores	Desconocido
10q	94% de los tumores	Desconocido
4q, 5q, 13q y 17p	86% de los tumores	Desconocido

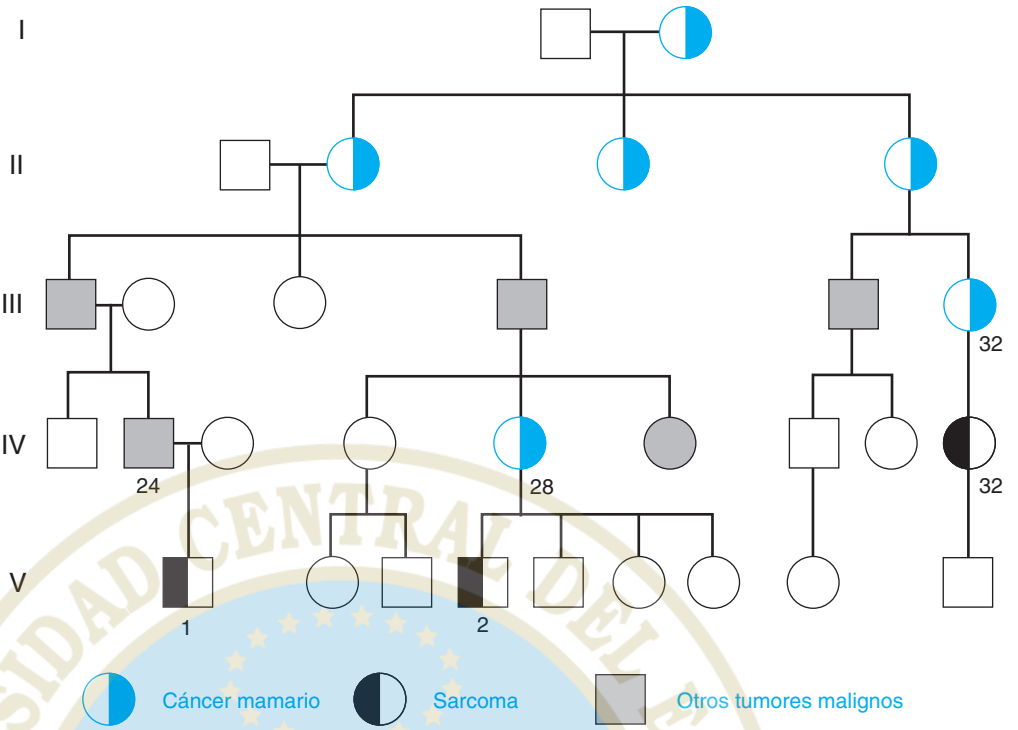


Figura 16-8 ■ Árbol genealógico del síndrome de Li-Fraumeni en el que han aparecido casos de cáncer de mama, de sarcoma y de otros tumores malignos. Se muestran las edades de los pacientes en el momento del establecimiento del diagnóstico. (Modificada de Li FP: Cancer families: human models of susceptibility to neoplasia - the Richard and Hinda Rosenthal Foundation award lecture. Cancer Res 48:5381-5386, 1988.)

en el riesgo de padecimiento de otros cánceres en su vida adulta. Este riesgo es mucho mayor si el niño ha recibido radioterapia, debido a que los pacientes con la forma hereditaria ya son portadores de una mutación en un alelo *RB1* de todas las células de su cuerpo y, por tanto, son susceptibles al desarrollo de otros tumores en el caso de pérdida de la otra copia. Los tumores mesenquimales que aparecen con mayor frecuencia durante la vida adulta de estos pacientes son el osteosarcoma, el fibrosarcoma y el melanoma. A pesar de que el gen *RB1* se expresa en muchos tejidos, la pérdida de *RB1* inicia la aparición de tumores únicamente en la retina durante la niñez, mientras que en etapas posteriores de la vida aparecen en tejidos concretos de origen mesenquimal. Se desconoce la razón de esta especificidad tisular.

El producto del gen *RB1*, denominado p110 Rb1 (una proteína de 110 kD) es una fosfoproteína que presenta hipofosforilación y después hiperfosforilación en las diferentes etapas del ciclo celular. En su estado hipofosforilado bloquea la progresión del ciclo celular en el límite entre las fases G_1 y S, inhibiendo así el inicio de la fase S mediante su unión a factores de transcripción que estimulan la síntesis de DNA, con inactivación de los mismos. A medida que p110 Rb1 muestra una fosforilación progresivamente mayor, libera sus elementos de unión a proteínas facilitando el inicio de la fase S en la célula; después, sufre una desfosforilación progresiva durante el curso del ciclo celular, lo que hace que vuelva a bloquear el inicio de la fase S en el ciclo celular siguiente. La pérdida del gen *RB1* priva a las células de un punto de control mitótico importante y permite la proliferación incontrolada. Así, el gen *RB1* es un TSG guardián prototípico. Un aspecto a destacar es el hecho de que el gen *RB1* presenta mutación en varias líneas celulares derivadas de otros tumores, a lo largo de su progresión (v. tabla 16-3).

Síndrome de Li-Fraumeni

Hay «cánceres familiares» infrecuentes en los que existe una sorprendente historia de muchas formas diferentes de cáncer (incluyendo varios tipos de sarcomas del hueso y los tejidos blandos, cáncer de mama, tumores cerebrales, leucemia y carcinoma de la corteza suprarrenal), con afectación de diversos familiares a una edad excepcionalmente temprana, y con transmisión hereditaria mediante un patrón autosómico dominante (fig. 16-8). Este fenotipo de gran variabilidad se denomina **síndrome de Li-Fraumeni** (LFS, *Li-Fraumeni syndrome*). Dado que el TSG *TP53*, que codifica la proteína p53, queda inactivado en las formas esporádicas de muchos de los cánceres que aparecen en el LFS, se consideraba que el *TP53* era un candidato al gen defectuoso causante del LFS. El análisis del DNA de varias familias con LFS ha confirmado en la actualidad esta hipótesis; los miembros afectados de más del 70% de las familias con LFS son portadores de una forma mutante del gen *TP53* en forma de una mutación en las células germinales. Tal como también ocurre en el retinoblastoma, en la línea de células germinales del LFS familiar está presente una de las dos mutaciones necesarias para la inactivación del gen *TP53*; por su parte, en muchos cánceres esporádicos ambas mutaciones son eventos somáticos.

La proteína p53 es una proteína de unión al DNA que parece ser un componente importante de la respuesta celular frente a la lesión del propio DNA. Además de constituir un factor de transcripción que activa la transcripción de genes que interrumpen la división celular y que facilitan la reparación de las alteraciones del DNA, p53 también parece implicada en la inducción de la apoptosis en células que han sufrido una lesión irreparable del DNA. Por tanto, la pérdida de la función de p53 permite la supervivencia y la división de las células con DNA alterado, lo que da lugar a una posible propagación de mutaciones oncogénicas. Así, el gen *TP53* se puede considerar también un TSG guardián.

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Neurofibromatosis tipo 1

La NF1 es una enfermedad autosómica dominante relativamente frecuente que afecta sobre todo al sistema nervioso periférico y que se caracteriza a menudo por la aparición de un elevado número de neurofibromas benignos (Caso 29) (v. cap. 7). No obstante, hay algunos tumores malignos infrecuentes que presentan una incidencia mayor en una minoría de pacientes con NF1. Entre estos tumores malignos están el neurofibrosarcoma, el astrocitoma, los tumores malignos originados en células de Schwann y la leucemia mieloide crónica infantil, todos los cuales son extraordinariamente infrecuentes en los pacientes sin NF1. El crecimiento celular anómalo observado en la NF1 sugiere que el gen normal puede actuar en la regulación de la división celular en el tejido neural.

El gen *NF1* fue localizado en la parte proximal del brazo largo del cromosoma 17 mediante estudios de ligamiento genético y posteriormente fue clonado mediante la aplicación de algunas de las estrategias de clonación posicional que se exponen en el capítulo 10. El estudio de la secuencia del gen *NF1* y de su producto proteico demostró la existencia de una homología significativa con las proteínas que activan la actividad GTPasa en el producto oncogén *RAS* (v. lo ya expuesto). Este hallazgo sugiere fuertemente que el producto normal de *NF1* presenta interacción con un miembro desconocido de la familia de genes *RAS* para la regulación de la actividad proliferativa en las células normales. El gen *NF1* mutante puede ser incapaz de regular el crecimiento en las células normales de las que derivan los neurofibromas, lo que da lugar a un crecimiento excesivo con formación de tumores.

Este modelo sugiere que el gen *NF1* es un TSG. Por analogía con otras mutaciones TSG de transmisión hereditaria dominante, la pérdida o la inactivación del alelo normal restante en el locus *NF1* es necesaria para explicar el desarrollo de los tumores en los pacientes con NF1. En algunos casos (aunque no en todos) de tumores malignos derivados de las células de Schwann y de leucemia mieloide juvenil, se ha demostrado la LOH del alelo *NF1* normal en los tejidos tumorales, pero no en los tejidos normales adyacentes. La observación de LOH respecto al gen *NF1* normal en algunos de estos tumores no descarta la función que desempeñan mutaciones múltiples en otros genes con desregulación de la división celular (v. fig. 16-2).

Genes «cuidadores» *(caretakers)* en los síndromes de cáncer autosómico dominante

Cáncer mamario familiar debido a mutaciones en los genes BRCA1 *y* BRCA2

El cáncer de mama es una enfermedad frecuente. En estudios epidemiológicos efectuados sobre población general se ha demostrado que aproximadamente el 9% de todas las mujeres de Norteamérica y de Europa occidental va a desarrollar un cáncer de mama a lo largo de su vida. Sabemos desde hace tiempo que el cáncer de mama muestra un fuerte componente genético; el riesgo de cáncer de mama en una mujer aumenta en hasta tres veces si tiene un familiar en primer grado afectado y en hasta 10 veces si tiene más de un familiar en primer grado afectado por esta misma enfermedad. Estos riesgos familiares aumentan todavía más si el inicio de la enfermedad en el familiar de primer grado afectado se produce cuando éste tiene 40 o menos años de edad (fig. 16-9). A pesar de que

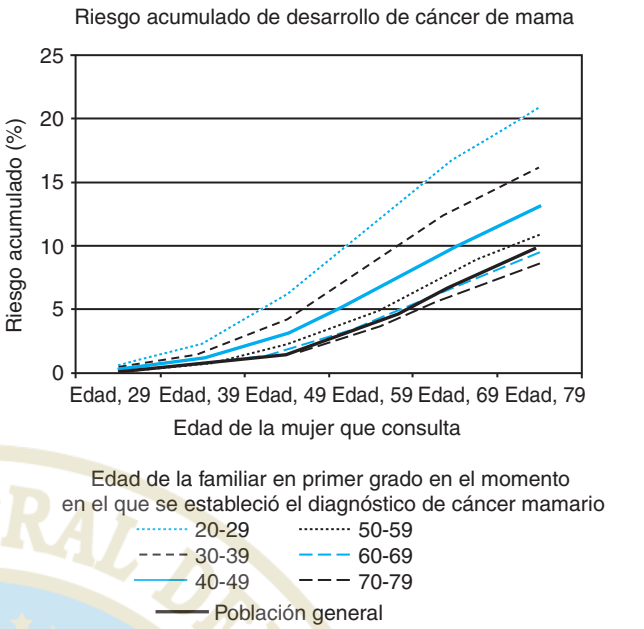


Figura 16-9 ■ Riesgos de cáncer de mama. Riesgo acumulado y edad de una mujer que consulta la posibilidad de que pueda presentar cáncer de mama debido a que una familiar en primer grado lo ha sufrido. El riesgo de la mujer que consulta aumenta directamente en función de su edad e inversamente en función de la edad que tenía su familiar en primer grado cuando se estableció inicialmente el diagnóstico de cáncer de mama. (Modificada de Claus EB, Risch N, Thompson WD: Autosomal dominant inheritance of early-onset breast cancer. Implications for risk prediction. Cancer 73:643-651, 1994.)

hasta el 20% de todos los casos de cáncer de mama presenta un componente genético significativo como parte de una forma de herencia poligénica o multifactorial (v. cap. 8), sólo hay una pequeña proporción de casos que parecen ser debidos a una predisposición mendeliana hereditaria dominante al cáncer de mama. Estas familias comparten rasgos característicos del cáncer familiar (en contraposición al cáncer esporádico): presencia de múltiples individuos afectados en una familia, edad temprana de las pacientes en el momento de inicio de la enfermedad, frecuente afectación bilateral y aparición de tumores malignos en otros tejidos como el ovario y la próstata.

Los estudios de ligamiento genético efectuados en familias con cáncer de mama familiar y de inicio en edades tempranas dieron lugar al descubrimiento de mutaciones en dos genes que incrementan la susceptibilidad frente al cáncer de mama, *BRCA1* en el cromosoma 17q21 y *BRCA2* en el cromosoma 13q12.3 (Caso 5). En conjunto, ambos loci explican aproximadamente la mitad y la tercera parte de los casos de cáncer de mama familiar con transmisión dominante, respectivamente, pero menos del 5% de todos los casos de cáncer de mama en la población general. En la actualidad, se han catalogado numerosos alelos mutantes de ambos genes. Las mutaciones en los genes *BRCA1* y *BRCA2* también se asocian a un incremento significativo en el riesgo de cáncer ovárico en los heterocigotos de sexo femenino; las mutaciones en el gen *BRCA2*, pero no las mutaciones en el gen *BRCA1*, también explican entre el 10 y el 20% de todos los casos de cáncer de mama *masculino*, que afecta a casi el 0,1% de los hombres.

Los productos de los genes *BRCA1* y *BRCA2* son proteínas nucleares contenidas en el mismo complejo multiproteico. Este complejo ha sido implicado en la respuesta celular frente a las fragmentaciones del DNA bicatenario, tal como las que se producen normalmente durante la recombinación homóloga o las que tienen lugar de manera anómala como resultado de la alteración del DNA. Según se podría esperar respecto a cualquier TSG, el tejido tumoral de los heterocigotos para las mutaciones *BRCA1* y *BRCA2* muestra a menudo LOH con pérdida del alelo normal.

Penetrancia de las mutaciones *BRCA1* y *BRCA2*. La detección presintomática de las mujeres con riesgo de cáncer de mama a consecuencia de cualquiera de estos genes de susceptibilidad es un objetivo importante de la investigación actual, tanto en los casos familiares como en el número bastante mayor de casos esporádicos. En lo que se refiere al tratamiento y al consejo de las pacientes, sería claramente de gran utilidad conocer el riesgo de desarrollo de cáncer de mama a lo largo de la vida en las pacientes portadoras de mutaciones concretas en los genes *BRCA1* y *BRCA2*, en comparación con el riesgo en la población general (fig. 16-10). En los primeros estudios realizados a este respecto se observó que las mujeres heterocigotas para las mutaciones en los genes *BRCA1* o *BRCA2* presentaban a los 70 años un riesgo de cáncer de mama superior al 80%. Estas estimaciones se efectuaron sobre el cálculo del riesgo de aparición de cáncer en mujeres evaluadas debido a que muchas de sus familiares ya habían presentado cáncer de mama; esto quiere decir que las mutaciones *BRCA1* o *BRCA2* presentaban una elevada penetrancia en las portadoras. No obstante, cuando se realizaron estimaciones similares del riesgo en estudios sobre población general, en los que *no* fueron seleccionadas las mujeres portadoras de las mutaciones *BRCA1* y *BRCA2* debido a que pertenecían a familias en las que ya habían aparecido muchos casos de cáncer de mama, las estimaciones del riesgo fueron inferiores y oscilaron entre el 45 y el 60% a los 70 años de edad. La discrepancia entre la penetrancia de los alelos *BRCA1/2* mutantes en las familias con múltiples casos de cáncer de mama y la penetrancia observada en las mujeres identificadas mediante pruebas de detección realizadas en la población general (y no en función de los antecedentes familiares) sugiere que debe haber otros factores genéticos o ambientales que expliquen la penetrancia última de las mutaciones *BRCA1* y *BRCA2* en las mujeres heterocigotas para las mismas.

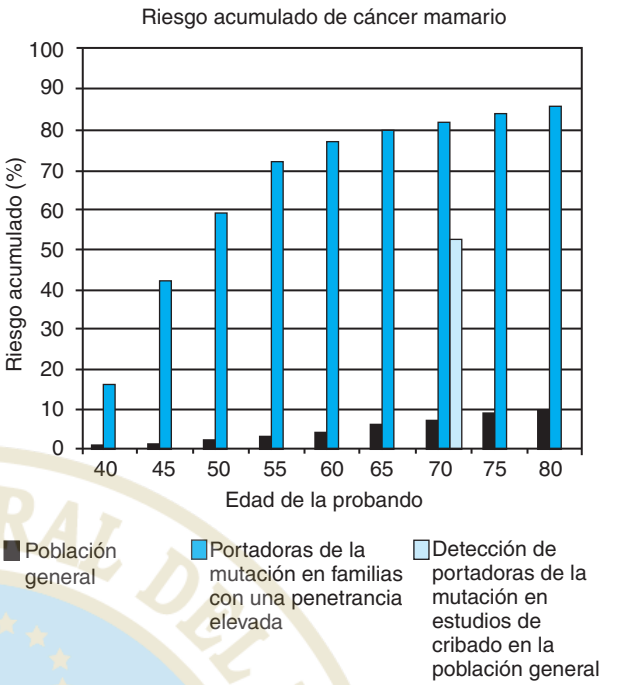


Figura 16-10 ■ Riesgo acumulado de cáncer de mama y edad en mujeres portadoras de una mutación en *BRCA1* o *BRCA2*, calculado en función de los datos obtenidos en familiares con una elevada penetrancia para la mutación (columnas color azul oscuro). El riesgo se compara con el correspondiente al cáncer de mama en la población general (barras color negro) y también con el riesgo estimado (aproximadamente, el 52%) de cáncer de mama a los 70 años de edad en las mujeres portadoras de una mutación en *BRCA1* o *BRCA2* identificadas a través de estudios de detección en la población general (columna color azul claro), más que en familiares con una penetrancia elevada. Véase el texto. (Modificada de King MC, Rowell S, Love SM: Inherited breast and ovarian cancer. What are the risks? What are the choices? JAMA 269:1975-1980, 1993; Ford D, Easton DF, Stratton M et al.: Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. Am J Hum Genet 62:676-689, 1998; y Brody LC, Biesecker BB: Breast cancer susceptibility genes BRCA1 and BRCA2. Medicine [Baltimore] 77:208-226, 1998.)

Cáncer colónico familiar

Poliposis colónica familiar. El cáncer colorrectal es un tumor maligno del epitelio del colon y del recto, y constituye una de las formas más frecuentes de cáncer. Afecta a más de 150.000 personas cada año solamente en Estados Unidos y es responsable de aproximadamente el 15% de todas formas de cáncer. Una pequeña proporción de casos de cáncer de colon se debe al trastorno autosómico dominante denominado **poliposis adenomatosa familiar** (FAP, *familial adenomatous polyposis*) **(Caso 13)** y a una variante del mismo, el **síndrome de Gardner**. La FAP tiene una incidencia de aproximadamente un caso por cada 10.000 personas.

En los heterocigotos para la FAP aparecen durante los dos primeros decenios de vida numerosos pólipos adenomatosos que, en sí mismos, son benignos. En casi todos los casos se maligniza uno o más de estos pólipos. La extirpación quirúrgica del colon (colectomía) evita el desarrollo de un tumor maligno. Dado que este trastorno es autosómico dominante, los familiares de las personas afectadas deben ser evaluados periódicamente mediante colonoscopia. El gen responsable, *APC*, fue aislado mediante clonación posicional tras la localización del locus en el cromosoma 5q, tanto mediante estudios de ligamiento genético en familias afectadas (v. cap. 10) como a través de la demostración de LOH en los tumores colónicos. El síndrome de Gardner también se debe a mutaciones en el gen *APC* y, por tanto, es alélico respecto a la FAP. Además de los pólipos adenomatosos con transformación maligna que se observan en la FAP, los pacientes con síndrome de Gardner presentan otros problemas como osteomas de la mandíbula y tumores desmoides, que se originan en el músculo de la pa-

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

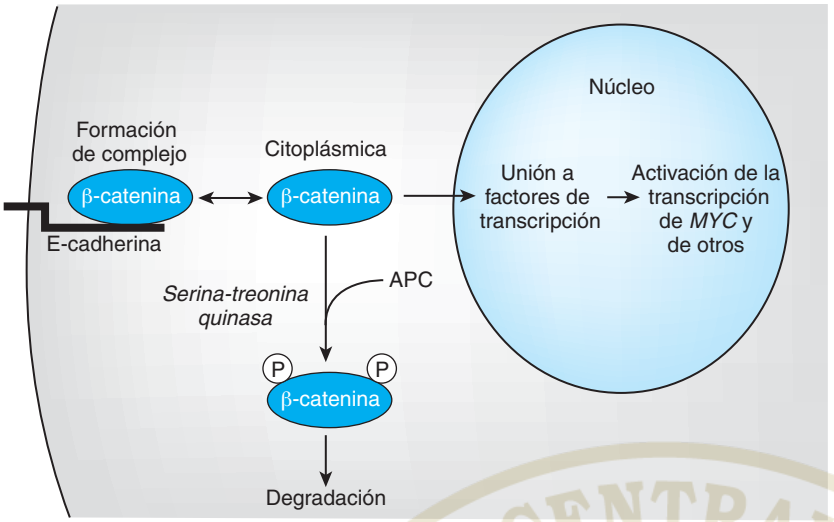


Figura 16-11 ■ Representación esquemática de la interacción entre el producto del gen *APC* y la β-catenina. La β-catenina forma un complejo con la molécula de adhesión celular E-cadherina. La β-catenina también aparece en forma libre en el citoplasma, en donde es diri-gida por el producto del gen *APC* hacia su degradación por efecto de una serina-treonina quinasa o bien se introduce en el núcleo y activa la transcripción de genes oncogénicos como *MYC*.

red abdominal. A pesar de que los fenotipos de la FAP y del síndrome de Gardner parecen reproducirse realmente en las familias, no sabemos en el momento presente las razones de que algunos pacientes con mutaciones *APC* desarrollen FAP y otros presenten el síndrome de Gardner.

El gen *APC* codifica una proteína citoplásmica que regula la proteína bifuncional denominada β-catenina. La proteína β-catenina actúa como enlace entre la porción citoplásmica de las moléculas de adhesión celular transmembrana (como las cadherinas) y el citoesqueleto de actina, y también es un activador de la transcripción (fig. 16-11). En condiciones normales, cuando el epitelio colónico permanece intacto y no es necesaria la proliferación celular, la mayor parte de la β-catenina está presente formando un complejo proteico de gran tamaño con E-cadherina. El gen *APC* induce la fosforilación y la degradación subsiguiente de la β-catenina no ligada, lo que hace que las concentraciones de β-catenina libre en la célula sean bajas. La pérdida del gen *APC* da lugar a la acumulación de β-catenina citoplásmica libre que sufre translocación hacia el núcleo, donde activa la transcripción de genes de proliferación celular, incluyendo *MYC* (el mismo gen que muestra una expresión excesiva en el linfoma de Burkitt). Por tanto, el gen *APC* es un TSG guardián.

Cáncer colónico hereditario no asociado a poliposis. Aproximadamente, el 2-4% de los casos de cáncer colónico se atribuye a un grupo de síndromes neoplásicos familiares denominados **cáncer colónico hereditario no asociado a poliposis** (HNPCC, *hereditary nonpolyposis colon cancer*) **(Caso 19)**. El HNPCC se caracteriza por la transmisión autosómica dominante del cáncer de colon, que se inicia durante la etapa adulta aunque a una edad relativamente joven y sin asociación con los pólipos adenomatosos que se observan en la FAP. Los heterocigotos de sexo masculino para un gen HNPCC mutante muestran un riesgo aproximado del 90% de sufrir cáncer de colon a lo largo de su vida; los heterocigotos de sexo masculino presentan un riesgo algo menor, aproximadamente del 70%, pero muestran un riesgo de cáncer endometrial de alrededor del 40%. También se observan riesgos adicionales del 10-20% respecto al cáncer de los tractos biliar y urinario, y del ovario.

El HNPCC es un grupo de cinco síndromes cancerosos familiares similares (HNPCC1 a HNPCC5) causados por mutaciones en uno de cinco genes específicos de reparación del DNA responsables de la reconstitución de los segmentos de DNA en los que se ha producido una alteración en el emparejamiento de bases (A por T, C por G). Aunque estos cinco genes han sido implicados en el HNPCC en diferentes familias, los genes *MLH*, *MSH2* y *MSH6* son responsables en conjunto de la mayor parte de los cuadros de HNPCC, mientras que los demás genes sólo se han observado en unos pocos pacientes y a menudo se asocian a un grado menor de alteración en la reparación de las incorrecciones en el emparejamiento de las bases. Los genes HNPCC son TSG cuidadores prototípicos.

De la misma manera que ocurre con otros TSG, el patrón hereditario autosómico dominante del HNPCC tiene lugar a través de la herencia de un alelo mutante segudo de la mutación o inactivación del alelo normal restante en una célula somática. A nivel celular, el fenotipo más llamativo de las células que carecen de ambos alelos de uno de estos genes es un incremento tremendo en el número de mutaciones puntuales y en la inestabilidad de los segmentos de DNA que contienen secuencias repetitivas únicas, tal como $(A)_n$ o los polimorfismo microsatélite, en todo el genoma (v. cap. 9). Se considera que el DNA microsatélite es especialmente vulnerable a la incorrección en el emparejamiento de las bases debido a que cuando se sintetizan secuencias de repetición de DNA cortas en tándem es más fácil que se produzca un deslizamiento de la cadena molde. Esta inestabilidad, denominada fenotipo de **replicación con error positivo** (o **RER+**), tiene lugar con una frecuencia 100 veces superior en las células que carecen de ambas copias de un gen de reparación de incorrecciones en el emparejamiento de bases. El fenotipo RER+ se puede observar fácilmente en el DNA en forma de tres, cuatro o incluso más alelos de un polimorfismo microsatélite en un DNA tumoral individual (fig. 16-12). Se ha estimado que las células que carecen de ambas copias de un gen de reparación de las incorrecciones en el emparejamiento de bases pueden ser portadoras de 100.000 mutaciones dentro de repeticiones simples en todo el genoma. Las mutaciones secundarias a la inestabilidad de las repeticiones se observan en muchos TSG; se han aislado y caracterizado dos de estos genes. El primero es el gen *APC*, cuya función normal en la FAP ya ha sido descrita previamente. El segundo es el gen *TGFBR2*, que

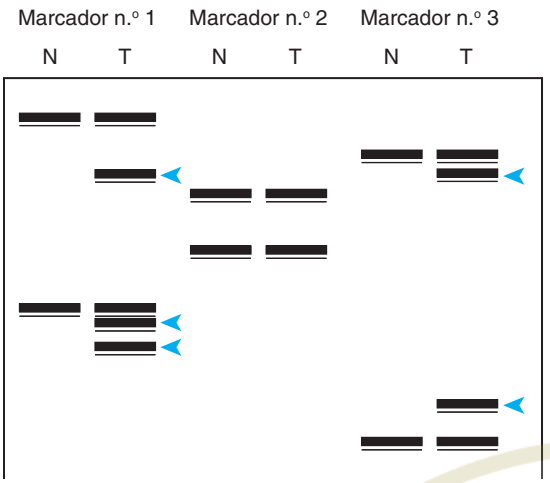


Figura 16-12 ■ Electroforesis en gel de tres marcadores polimorfos microsatélite diferentes en muestras normal (N) y tumoral (T) de un paciente con una mutación en *MSH2* y con inestabilidad microsatélite. Aunque el marcador número 2 no muestra diferencias entre los tejidos normal y tumoral, el genotipado en los marcadores números 1 y 3 revela la presencia de alelos extra *(flechas azules)*, algunos más grandes y otros más pequeños que los alelos existentes en tejidos normal.

codifica el receptor II del factor de crecimiento de transformación β, una tronina cinasa que, al unirse a ligandos como el factor de crecimiento de transformación, inhibe la división de las células intestinales a través de la fosforilación de las moléculas de señal en dirección 3'. El gen *TGFBR2* muestra en su secuencia codificante una secuencia de 10 adeninas que codifica tres lisinas; la deleción de una o más de estas adeninas en ambos alelos del gen tiene lugar con una frecuencia mayor en las células RER+ y da lugar al desplazamiento del marco y a la pérdida de función de este receptor, causando en consecuencia una pérdida del control del crecimiento. La inestabilidad repetida puede causar muchas mutaciones que permiten que una célula normal se convierta una célula cancerosa plenamente maligna y con capacidad de metástasis.

Genes «cuidadores» en los síndromes de inestabilidad cromosómica autosómico recesivos

Tal como se podía esperar por el importante papel que desempeñan la replicación del DNA y las enzimas de reparación en la vigilancia y la prevención de las mutaciones, los efectos hereditarios que alteran la función de las enzimas de reparación pueden dar lugar a un incremento espectacular en la frecuencia de mutaciones de todo tipo, incluyendo las que inducen el cáncer. Los trastornos autosómico recesivos como la **xerodermia pigmentosa** (Caso 43), la **ataxia-telangiectasia**, la **anemia de Fanconi** y el **síndrome de Bloom** se deben a la pérdida de función de proteínas necesarias para la reparación o replicación normales del DNA. Por tanto, los genes alterados en los síndromes de inestabilidad cromosómica pueden ser contemplados como TSG cuidadores. Los pacientes que sufren estos trastornos muestran una frecuencia elevada de mutaciones cromosómicas y en los genes, lo que da como resultado un incremento importante en el riesgo de crecimiento de diversos tipos de cáncer, especialmente la leucemia o –en el caso de la xerodermia pigmentosa– los tumores malignos cutáneos en las zonas de la piel expuestas al sol. Desde el punto de vista clínico, los estudios radiológicos se deben acometer con una prudencia extremada en todos los pacientes que sufren xerodermia pigmentosa, anemia de Fanconi y síndrome de Bloom. Además, los pacientes con xerodermia pigmentosa deben evitar la exposición a la luz solar.

Aunque los síndromes de inestabilidad cromosómica son trastornos autosómico recesivos infrecuentes, los heterocigotos para estos defectos genéticos son mucho más habituales y parecen presentar un aumento en el riesgo de tumores malignos. Por ejemplo, la anemia de Fanconi, en la que los homocigotos sufren diversas alteraciones congénitas asociadas a insuficiencia de la médula ósea, leucemia y carcinoma epidermoide de cabeza y cuello, es un síndrome de inestabilidad cromosómica debido a mutaciones en al menos ocho loci diferentes implicados en la reparación del DNA y de los cromosomas. Uno de estos loci de la anemia de Fanconi es el conocido gen *BRCA2* asociado a cáncer hereditario. De la misma forma, los heterocigotos de sexo femenino para las mutaciones de la ataxia-telangiectasia muestran un aumento del 100% en el riesgo de cáncer de mama, en comparación con los controles, y un aumento del 500% en el riesgo de cáncer de mama antes de los 50 años de edad. Por tanto, los heterocigotos para estos síndromes de inestabilidad cromosómica constituyen un elevado número de personas con aumento en el riesgo de cáncer.

Pérdida de la función de los genes «guardianes» y «cuidadores» en el cáncer esporádico

Genes TP53 *y* RB1 *en los cánceres esporádicos*

A pesar de que el síndrome de Li-Fraumeni (debido a la herencia de mutaciones en el gen *TP53* de las células germinales) es un síndrome familiar infrecuente, las mutaciones somáticas que causan una pérdida de función de ambos alelos de *TP53* son una de las alteraciones genéticas más frecuentes que se observan en el cáncer esporádico (v. tabla 16-3). Las mutaciones en el gen *TP53*, la deleción del segmento del cromosoma 17p (banda p13.1) que incluye el gen *TP53* y la coincidencia de ambas alteraciones se observan de manera frecuente y repetida en una amplia gama de cánceres esporádicos. Entre ellos, los carcinomas de mama, ovario, vejiga, cuello uterino, esófago, colon y recto, piel y pulmón; el glioblastoma cerebral; el osteosarcoma y el hepatocarcinoma.

El gen *RB1* del retinoblastoma también presenta mutaciones en numerosos tumores malignos, incluyendo el cáncer de mama. Por ejemplo, la LOH 13q14 observada en los cánceres de mama se asocia a la pérdida del mRNA de *RB1* en los tejidos tumorales. Hay también otros cánceres en los que el gen *RB1* se mantiene intacto y su mRNA parece alcanzar niveles normales o casi normales, a pesar de lo cual se observa una deficiencia de proteína p110 Rb1. Esta anomalía ha sido explicada en la actualidad a través del reconocimiento de que el gen *RB1* puede presentar una represión a consecuencia de la expresión excesiva del oncomir *miR-106a*, que actúa sobre el mRNA del gen *RB1* bloqueando su traducción. Así, *miR-106a* podría ser considerado un oncogén que ejerce su efecto mediante la reducción de la expresión del TSG que codifica la proteína p110 Rb1.

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

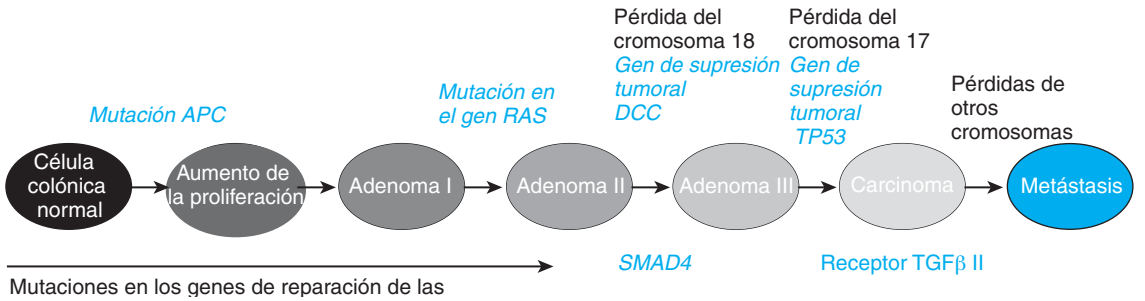


Figura 16-13 ■ Etapas en la evolución del cáncer colónico, utilizado en este caso como modelo general de la evolución del cáncer (v. fig. 16-2). El aumento en los grados de alteración se asocia a la pérdida secuencial de genes de supresión tumoral en varios cromosomas, además de la activación del protooncogén *RAS*, con o sin un defecto concomitante en la reparación del emparejamiento incorrecto de bases. El orden de los eventos suele ser el que se muestra en la figura, aunque no siempre es así. Por ejemplo, el cáncer esporádico con alteración en la reparación de las incorrecciones en el emparejamiento de bases es menos frecuente que los tumores malignos sin alteraciones en este mecanismo de la reparación; sin embargo, cuando se produce la alteración de la reparación puede actuar a través de vías distintas (aunque paralelas) que conducen al mismo denominador común final de la malignidad. (Modificada de Kinzler KW, Vogelstein B: Lessons from hereditary colorectal cancer. Cell 87:159-170, 1996.)

Genes BRCA1 *y* BRCA2 *en los cánceres mamario y ovárico esporádicos*

En los pacientes con carcinoma mamario familiar portadores de las mutaciones *BRCA1* y *BRCA2*, a menudo se observa LOH en el alelo normal de las células de los tejidos neoplásicos, lo que sugiere fuertemente que estos genes son TSG. Sin embargo, en el cáncer mamario esporádico la pérdida de un alelo de *BRCA1* o *BRCA2* solamente se observa en alrededor de la mitad de los tumores y no se suele observar LOH en el otro alelo, ni siquiera en los casos en los que uno de los alelos presenta mutaciones. No obstante, lo que sí se ha observado especialmente en las formas más malignas de cáncer es la disminución en la expresión de los genes *BRCA1* y *BRCA2*. Esta reducción de la expresión se puede asociar a cambios epigenéticos, tal como la metilación del promotor o las modificaciones en el patrón de empalme de los genes. Así, la disminución de la expresión de estos TSG puede ser un factor contribuyente importante a la patogenia del cáncer mamario esporádico a través de una combinación de mutaciones y de disminución de la expresión.

Para la evaluación de la LOH en el tejido tumoral mamario, en comparación con el tejido normal en las pacientes con cáncer mamario esporádico se ha utilizado una modificación de la hibridación genómica comparativa (v. cap. 4). Se ha detectado LOH en diversas regiones cromosómicas, tal como 1p, 3p, 11p, 13q, 16q y 17p, lo que sugiere que deben existir muchos genes con importancia respecto a la progresión del tumor mamario. A pesar de que el gen localizado en el cromosoma 17p corresponde probablemente a *TP53*, los demás genes no han sido identificados.

Genes del cáncer colónico hereditario no asociado a poliposis y de la poliposis adenomatosa familiar en el cáncer colónico esporádico

A diferencia de la baja frecuencia con la que se observan mutaciones de los genes *BRCA1* y *BRCA2* en la mayor parte de los casos de cáncer mamario esporádico, hay abundantes datos que indican una participación importante de los genes responsables del cáncer colónico familiar (como *MLH1*, *MSH2* y *APC*) en el cáncer colónico esporádico (fig. 16-13). En casi el 70% de los pólipos adenomatosos de las personas que no padecen FAP se ha confirmado el modelo de la génesis tumoral de los dos eventos mediante la observación de la pérdida de las dos copias del gen *APC* en el adenoma, pero no en los tejidos adyacentes normales. En casi la mitad del 30% restante de los pacientes en los que el gen *APC* es normal se han detectado mutaciones en el gen que codifica la β-catenina con bloqueo de su fosforilación y degradación. De la misma manera, en hasta el 12% de los pacientes que carecen de antecedentes familiares obvios de HNPCC y que sufren cáncer colónico esporádico se ha observado el fenotipo RER+ con mutaciones asociadas o silenciamiento transcripcional de ambos alelos de uno o más genes de reparación de incorrecciones en el emparejamiento de bases. Las mutaciones de activación en un miembro de la familia del gen *RAS* (*KRAS*), así como la pérdida de ambas copias del gen *TP53*, también se han observado con frecuencia en el cáncer colónico esporádico. La pérdida de la expresión de un gen localizado en 18q21 y denominado *DCC* (por *deleted in colon carcinoma*, es decir, delecionado en el carcinoma colónico) se observa en más del 70% de los pacientes con cáncer colorrectal; este gen codifica un receptor de las moléculas implicadas en el direccionamiento axonal durante el desarrollo normal del sistema nervioso; su función en el cáncer de colon no ha sido bien definida. En otro 15% de pacientes con cáncer colónico esporádico se ha detectado la mutación del gen *SMAD4*, implicado en los mecanismos de señal en dirección 3' a partir del receptor II del factor de crecimiento de transformación β.

A pesar de la importancia que tienen los defectos en la reparación de las incorrecciones en el emparejamiento de bases en el HNPCC y en algunas formas de cáncer colónico esporádico, en la mayor parte de los casos de cáncer colónico esporádico *no* se observa un fenotipo RER+. En contaste, estos tumores presentan generalmente mutaciones cromosómicas y genómicas que reflejan los defectos en la reparación de las fragmentaciones de la doble cadena con el mantenimiento de la fidelidad con la que los cromosomas se separan durante la mitosis. Los defectos del primer tipo generan traslocaciones cromosómicas, mientras que las alteraciones del segundo tipo pueden dar lugar a falta de disyunción y aneuploidía. En resumen, hay muchos mecanismos que pueden explicar la desregulación de la división celular y el crecimiento, e indudablemente se descubrirán muchos más en el futuro.

Cuestiones relacionadas con la evaluación de las mutaciones en las células germinales que causan cáncer hereditario

Evaluación de los genes BRCA1 *y* BRCA2

La identificación de una mutación en los genes *BRCA1* o *BRCA2* de las células germinales en una paciente con cáncer de mama tiene una importancia obvia para el consejo genético y para el control del riesgo en los hijos, hermanos y otros familiares de la paciente. Este tipo de evaluación también es importante para el tratamiento de la propia paciente. Por ejemplo, además de la extirpación quirúrgica del cáncer, una mujer portadora de una mutación *BRCA1* también podría decidirse por la realización de una mastectomía profiláctica en la mama no afectada, o bien por una ovariectomía bilateral simultánea con objeto de minimizar el número de intervenciones quirúrgicas y de exposiciones a la anestesia. No obstante, el porcentaje de todas las pacientes con cáncer mamario cuya enfermedad se debe a una mutación en los genes *BRCA1* o *BRCA2* de las células germinales es pequeño, con estimaciones que han oscilado entre el 1 y el 3% en grupos de población no seleccionados por sus antecedentes de cáncer mamario u ovárico familiar ni por la edad de inicio de la enfermedad. La incidencia de mutaciones en las células germinales es mucho mayor entre las mujeres con cáncer mamario menores de 50 años de edad y también entre las mujeres con familiares en primer y segundo grado con cáncer ovárico o cáncer mamario (especialmente si uno de estos familiares es un caso infrecuente de cáncer mamario masculino), según el número de familiares afectados y según la proximidad de parentesco con los mismos. Dado el importante coste económico de la secuenciación de estos grandes genes, y teniendo en cuenta la incertidumbre respecto al carácter patogénico de todas estas variantes de secuencias en los genes, la secuenciación génica para el descubrimiento de mutaciones *BRCA1* y *BRCA2* en todas las mujeres con cáncer de mama carece de valor práctico.

Los especialistas en consejo genético y los oncólogos han desarrollado criterios clínicos que permiten ofrecer a las pacientes con cáncer de mama un consejo genético fuertemente individualizado que es específico respecto a las circunstancias individuales de cada paciente. Hay muchas estrategias para el consejo genético individualizado. Uno de los métodos más frecuentes conlleva el uso de variables clínicas y genéticas como la edad de la paciente en el momento de inicio de la enfermedad, los antecedentes familiares de cáncer mamario y ovárico, y los valores de penetrancia de los diferentes alelos mutantes de los genes *BRCA1* y *BRCA2*, con el objetivo de calcular la probabilidad de que una paciente con cáncer de mama presente una mutación en los genes *BRCA1* o *BRCA2* de las células germinales y de que, por tanto, en esta paciente estaría indicada la secuenciación de ambos genes. Por otra parte, la expresión del receptor estrogénico y del oncogén *HER2* en el tejido maligno obtenido mediante biopsia (una técnica que ya se aplica con frecuencia para determinar el pronóstico y definir el tratamiento) también se puede incluir en el cálculo de la probabilidad. Estos marcadores son útiles debido a que muchos cánceres de portadoras de mutaciones *BRCA1* (aunque quizá no de mutaciones *BRCA2*) carecen de los mismos, en comparación con la situación correspondiente al cáncer mamario esporádico. La probabilidad calculada superior a 1/10 del estado de portadora de una mutación en los genes *BRCA1* o *BRCA2* se ha aceptado de manera general como un umbral arbitrario para la realización de la secuenciación de los genes *BRCA1* y *BRCA2*; sin embargo, cada paciente debe tomar por sí misma la decisión respecto a esta secuenciación debido a que es una decisión de tipo personal, siempre con la guía y la ayuda de sus médicos.

La situación relativa al cáncer de mama masculino es muy diferente. Esta enfermedad es 100 veces menos frecuente que el cáncer de mama femenino, pero cuando aparece la incidencia de mutaciones en los genes del cáncer de mama hereditario en las células germinales (especialmente, *BRCA2*) es del 16%. Así, todos los probandos masculinos con cáncer de mama deben ser candidatos a la secuenciación de los genes *BRCA1* y *BRCA2*, tal como también lo son sus familiares en primer grado en los casos en los que no sea posible conseguir una muestra de DNA del probando. La detección de una mutación en el probando de un familiar en primer grado permitiría la realización de pruebas específicas para la detección de mutaciones en el resto de la familia.

Análisis mutacional del HNPCC *en la línea germinal*

Solamente el 4% de los pacientes con cáncer colónico no seleccionados debido a sus antecedentes familiares de cáncer es portador de una mutación en uno de los tres genes de reparación de las incorrecciones en el emparejamiento de bases (*mismatch repair* en inglés), *MLH1*, *MSH2* y *MSH6*. Al igual que ocurre con el cáncer mamario esporádico, los especialistas en genética deben equilibrar el elevado coste económico y el bajo rendimiento de la secuenciación de los genes implicados en la reparación de las incorrecciones en el emparejamiento de bases en todos los pacientes con cáncer colónico, frente a la importancia obvia de la detección de estas mutaciones en la familia de un paciente. Hay varios factores clínicos que incrementan la probabilidad de que un paciente con cáncer de colon sea portador de una mutación en un gen implicado en la reparación de las incorrecciones en el emparejamiento de bases, tal como la edad temprana de inicio de la enfermedad (antes de los 50 años); la localización del tumor en las porciones más proximales del colon; la presencia de un segundo tumor o los antecedentes personales de cáncer colorrectal; los antecedentes familiares de cáncer colorrectal o de otros tumores malignos (especialmente, cáncer endometrial), y la aparición de cáncer en familiares menores de 50 años de edad. Los estudios moleculares del tejido tumoral para demostrar el fenotipo RER+ (ya expuesto previamente en este capítulo) o la ausencia de las proteínas MLH1, MSH2 o MSH6 mediante la tinción de las células tumorales con anticuerpos también incrementan la probabilidad de que un paciente individual con cáncer colorrectal presente mutaciones en los genes de reparación de las incorrecciones en el emparejamiento de bases. La combinación de los criterios clínicos y moleculares permite la identificación de un pequeño subgrupo (aproximadamente, el 4%) de todos los pacientes con cáncer colorrectal en los que la probabilidad de detectar una mutación en estos genes es del 80%. Claramente, estos pacientes constituyen el grupo en los que la secuenciación tiene una rentabilidad económica mayor y, por tanto, se puede recomendar. No obstante, tal como ocurre con todos los intentos de mantenimiento de una buena rentabilidad económica, la limitación del número de pacientes estudiados con

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

objeto de incrementar el número de pacientes con positividad en la secuenciación hace que –de manera inevitable– quede sin diagnosticar una minoría importante (20%) de pacientes con mutaciones en los genes implicados en la reparación de los incorrecciones en el emparejamiento de las bases en la línea germinal.

Linfoma hereditario con pérdida de la expresión de los genes de supresores de tumores proapoptóticos

Síndrome linfoproliferativo autoinmunitario

El **síndrome linfoproliferativo autoinmunitario** es un trastorno autosómico dominante infrecuente caracterizado por linfadenopatía masiva y esplenomegalia, especialmente durante la niñez, con aparición de fenómenos autoinmunitarios como trombocitopenia mediada por anticuerpos y anemia hemolítica. A pesar de que las manifestaciones clínicas de este trastorno son fundamentalmente las de la autoinmunidad, en estos pacientes se ha observado un incremento de 14 y 50 veces en la frecuencia de linfomas B y de linfoma de Hodgkin, respectivamente.

En el síndrome linfoproliferativo autoinmunitario, la alteración primaria radica en el mecanismo de la apoptosis de los linfocitos mediada por el receptor Fas y su ligando, Fas-ligando. La apoptosis es un proceso normal de muerte celular en el que aparecen súbitamente zonas de apertura en las membranas mitocondriales que permiten la salida de las proteínas y el calcio del interior de la mitocondrial, seguido de la activación de proteasas intracelulares, la fragmentación del DNA y la muerte celular. Fas-ligando y Fas son homotrímeros. Las mutaciones negativas dominantes (v. cap. 12) en un alelo de cualquiera de los genes que codifican estas moléculas causan la pérdida de la función del receptor o de su ligando, con una deficiencia en las señales de apoptosis y una expansión masiva de linfocitos T inmaduros denominados células con negatividad doble (debido a que carecen de los marcadores de superficie celular correspondientes a los linfocitos T cooperadores [T4, *T-helper*] y a los linfocitos T supresores [T8, *T-suppressor*]). Se desconoce el mecanismo preciso a través del cual este defecto en la apoptosis de los linfocitos T puede incrementar la frecuencia de diversos tipos de linfoma, pero podría ser debido al importante incremento en el número de linfocitos que pueden actuar como objetivos para la mutación y, por tanto, para la transformación maligna.

Alteraciones citogenéticas en el cáncer

Aneuploidía y aneusomía

Tal como se introdujo en el capítulo 5, las alteraciones citogenéticas son elementos clave en el cáncer, especialmente en las fases más avanzadas y malignas o infiltrantes del desarrollo tumoral. Estas alteraciones citogenéticas sugieren que un elemento de carácter crítico en la progresión del cáncer es el correspondiente a los defectos en los genes implicados en el mantenimiento de la estabilidad e integridad cromosómicas, con aseguramiento de una segregación mitótica precisa.

Inicialmente, la mayor parte de los estudios citogenéticos relativos a la progresión tumoral se llevó a cabo en leucemias debido a que las células tumorales de las mismas pueden ser cultivadas y cariotipadas mediante métodos convencionales. Por ejemplo, cuando una leucemia mieloide crónica con un cromosoma 9;22 Philadelphia evoluciona desde la fase crónica característicamente indolente a una crisis blástica grave y potencialmente mortal, puede adquirir diversas alteraciones citogenéticas adicionales numéricas o estructurales, tal como una segunda copia del cromosoma con translocación 9;22 o un isocromosoma de 17q. En las fases avanzadas de otras formas de leucemia se pueden observar translocaciones distintas.

Cuando es posible determinar el cariotipo de las células tumorales, el cariotipado espectral (v. caps. 4 y 5) también ha revelado un rango mucho mayor de alteraciones que las que son visibles con otros métodos de cariotipado y de identificación cromosómica mediante el método de las bandas (fig. 5-C; *véanse lámimas en color*). En todos los cánceres se puede observar una amplia gama de alteraciones. Algunas de ellas sólo se observan ocasionalmente en ciertos tumores y podrían corresponder a aberraciones aleatorias, mientras que otras se aprecian de manera repetida en cánceres del mismo tipo histológico. Es probable que las alteraciones citogenéticas que se detectan repetidamente en algunos tipos de cáncer estén implicadas en el inicio o la progresión del tumor maligno. Todavía hay otras alteraciones que sólo se observan en las metástasis de un cáncer, pero no en el tumor primario original. Una línea de investigación del cáncer muy activa en la actualidad es la definición citogenética y molecular de estas alteraciones, respecto muchas de las cuales ya se sabe que están relacionadas con protooncogenes o con TSG, y que presumiblemente dan lugar a una potenciación en la expresión de protooncogenes o a una pérdida de alelos TSG.

Amplificación de genes

Además de las translocaciones y de otras formas de reordenamiento, otra aberración citogenética que se observa en muchos tumores malignos es la **amplificación de genes**, un fenómeno en el que aparecen muchas copias adicionales de un segmento del genoma existente en una célula. La amplificación de genes es frecuente en muchos tumores malignos, tal como el neuroblastoma, el carcinoma epidermoide de la cabeza y el cuello, el cáncer colorrectal y el glioblastoma multiforme cerebral. Los segmentos amplificados de DNA se pueden detectar fácilmente mediante hibridación genómica comparativa y aparecen en forma de dos tipos de alteraciones citogenéticas en el análisis cromosómico convencional: **minicromosomas dobles** *(double minutes)* (cromosomas accesorios de tamaño muy pequeño) y **regiones con tinción homogénea** *(homogeneously staining regions)* que normalmente no forman bandas y que contienen múltiples copias amplificadas de un segmento concreto de DNA. No se han definido con detalle la forma ni las razones por las que aparecen los minicromosomas dobles y las regiones con tinción homogénea, pero sabemos que las regiones amplificadas incluyen copias extra de protooncogenes, tal como los genes que codifican las proteínas Myc, Ras y el receptor del factor de crecimiento epitelial, que estimulan el crecimiento celular, bloquean la apoptosis o ambos. Por ejemplo, la amplificación del protooncogén *MYCN* que codifica la proteína N-Myc es un indicador clínico importante del pronóstico en los niños con **neuroblastoma**. El gen *MYCN* muestra una amplificación superior a 200 veces en el 40% de los pacientes con neuroblastoma en fases avanzadas; a pesar

del tratamiento de carácter agresivo, solamente el 30% de los pacientes con enfermedad avanzada sobrevive 3 años. Por el contrario, la amplificación *MYCN* sólo se observa en el 4% de los neuroblastomas en fase temprana de desarrollo, y la supervivencia de los pacientes a los 3 años es del 90%. La amplificación de los genes que codifican las dianas de agentes quimioterápicos también ha sido considerada un mecanismo para la aparición de resistencia medicamentosa en los pacientes tratados previamente con quimioterapia.

PROGRESIÓN TUMORAL

En los síndromes de cáncer familiar, el patrón de herencia implica que un defecto en un único gen (tal como un protooncogén activado o la pérdida de función de un TSG) heredado a través de las células germinales puede iniciar el proceso en múltiples pasos que conducen al cáncer. Los pasos adicionales tienen lugar a medida que las células evolucionan hasta convertirse en un tumor maligno con expresión clínica (v. fig. 16-2). Los cánceres esporádicos pueden plantear un problema más difícil en lo relativo a la definición de los pasos que dan lugar a la enfermedad. A pesar de que se ha demostrado que en cánceres esporádicos hay mutaciones en algunos de los mismos genes responsables de los síndromes de cáncer hereditario, otras muchas mutaciones, alteraciones citogenéticas y alteraciones epigenéticas ya están presentes en el momento en el que el cáncer es clínicamente evidente. En consecuencia, a menudo es difícil determinar el orden en el que se han producido muchos de los cambios, e identificar cuál de ellos dio lugar realmente al comienzo del proceso maligno. No obstante, cualesquiera que sean los eventos iniciadores, el cáncer evoluciona a lo largo de múltiples líneas celulares al tiempo que los eventos mutacionales y epigenéticos inutilizan los mecanismos necesarios para el mantenimiento de la integridad del genoma, con aparición de un número mayor de alteraciones genéticas que establecen un círculo vicioso de más mutaciones, incremento de la aneuploidía y disminución progresiva del control del crecimiento. Estas alteraciones no aparecen de manera sincrónica en todas las células que constituyen un tumor maligno. Más que ello, las diferentes alteraciones se producen al azar en algunas de las células malignas, generan así diferentes sub-linajes celulares malignos. Los linajes celulares que experimentan una potenciación en el crecimiento y la supervivencia se convierten en los predominantes a medida que el cáncer evoluciona y progresa. Por otra parte, el tejido normal adyacente posiblemente desempeña una función importante al aportar la sangre que alimenta al tumor, al permitir que las células neoplásicas abandonen el tumor original y causen metástasis, y al proteger al tumor frente al ataque inmunitario. Así, el cáncer es un proceso complejo tanto en lo que se refiere al tumor en sí mismo como a las relaciones entre el tumor y los tejidos normales que lo rodean.

APLICACIÓN DE LA GENÓMICA A LA INDIVIDUALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO DEL CÁNCER

La genómica ya está dando lugar a un efecto importante en la precisión diagnóstica y en la optimización del tratamiento del cáncer. En este apartado se va a describir la utilización de una técnica genómica de este tipo, la determinación del **perfil de expresión génica** *(expression profiling)*, como guía para el diagnóstico y el tratamiento.

Determinación del perfil de expresión y agrupamiento *(clustering)* para la creación de patrones de expresión génica

Supongamos que tenemos varias muestras tisulares de cánceres diferentes y que queremos desarrollar un método sensible para diferenciar estos tipos de tumores en muestras independientes en un futuro. Tal como se describe en el capítulo 4, las técnicas de hibridación comparativa se pueden utilizar para cuantificar simultáneamente el nivel de expresión del mRNA de parte o todos los aproximadamente 25.000 genes humanos existentes en cualquier muestra tisular, en relación con una muestra convencional. La cuantificación de la expresión del mRNA en una muestra conlleva el **determinación del perfil de expresión génica** específico de dicha muestra. La figura 16-14 muestra una situación hipotética e ideal en la que ocho muestras (cada mitad correspondiente a uno de dos tipos de tumor, A y B) son perfiladas para el estudio de 100 genes diferentes. El perfil de la expresión relativo a las matrices de expresión de este sencillo ejemplo dado es sustancial, con 800 valores de expresión. Sin embargo, en un experimento real de determinación del perfil de expresión génica es necesario el análisis de cientos de muestras para evaluar la expresión de todos los genes humanos, lo que daría lugar rápidamente a la producción de datos masivos correspondientes a millones de valores de expresión. La organización de los datos y su análisis para la extracción de la información clave son problemas de gran dificultad que han inspirado el desarrollo de herramientas estadísticas y bioinformáticas sofisticadas. Con estas herramientas se pueden organizar los datos para definir grupos de genes cuya expresión parece presentar correlación, es decir, genes que son estimulados y reprimidos en conjunto. El agrupamiento de los genes mediante sus patrones de expresión en distintas muestras se denomina **agrupamiento génico** (*clustering*).

Los grupos de expresión genética pueden ser evaluados después para determinar si presentan alguna correlación con características concretas de las muestras de interés. Por ejemplo, el perfilado genético podría indicar que un grupo de genes que posee un perfil de expresión correlacionado es más frecuente en las muestras de un tumor A pero no de un tumor B, mientras que otro grupo de genes con un perfil de expresión correlacionado puede ser más frecuente en las muestras correspondientes a un tumor B pero no en las de un tumor A. Los grupos de genes cuya expresión se correlaciona entre sí y con otros conjuntos completos de muestras constituyen un **patrón de expresión** característica de dichas muestras. En los perfiles hipotéticos que se muestran en la figura 16-14, algunos genes tienen una expresión correlacionada que sirve como patrón del tumor A; el tumor B presenta un patrón derivado de la expresión correlacionada de un subconjunto diferente de estos 100 genes.

Aplicación de los patrones de expresión génicos

La aplicación de los perfiles o *patrones de expresión génicos* para la caracterización de los tumores puede ser útil por varias razones. En primer lugar, estas herramientas incrementan

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

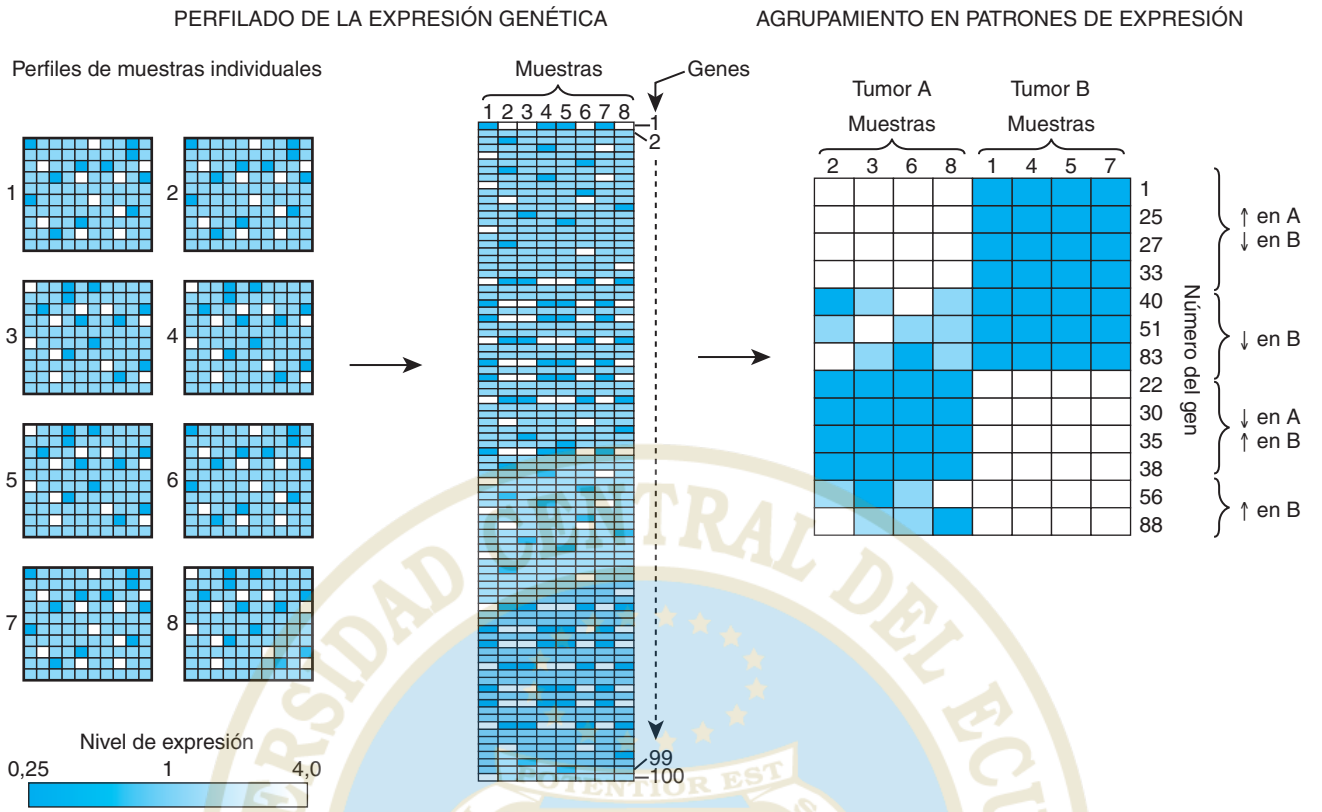


Figura 16-14 ■ Representación esquemática e idealizada de un experimento de perfilado de la expresión génica *(gene expression profiling)* en ocho muestras tisulares y 100 genes. Izquierda: Los conjuntos individuales de secuencias génicas dispuestas en micromatrices de vidrio o silicona se utilizan para la hibridación comparativa de ocho muestras diferentes relacionadas con un estándar común. El color azul oscuro indica la disminución de la expresión en comparación con el control; el color blanco indica el aumento de la expresión, y el color azul claro la ausencia de modificación de la expresión. (En este esquema, los colores azul y blanco representan la disminución y el aumento de la expresión, respectivamente, mientras que en un experimento real la medición sería cuantitativa y se obtendrían distintos niveles de azul y blanco.) Centro: Las 800 mediciones de la expresión se organizan de manera que la expresión relativa de cada gen (del n.º 1 al n.º 100) se coloca en orden verticalmente en una columna bajo el número correspondiente a cada muestra. Derecha: El agrupamiento en patrones de expresión génicos implica solamente a los 13 genes que presentaron correlación en los subgrupos de muestras. Algunos genes muestran una expresión recíproca (alta o baja) en los dos tumores; otros presentan un incremento o una disminución correlacionados en un tumor, pero no en el otro.

nuestras posibilidades de diferenciar los distintos tumores a través de un método importante que puede complementar los criterios convencionales aplicados por los patólogos para la definición de los tumores, tal como el aspecto histológico, los marcadores citogenéticos y la expresión de proteínas marcadoras específicas. Una vez que se definen los patrones distintivos de los distintos tipos tumorales (p. ej., el tumor A frente al tumor B) mediante el uso de muestras conocidas, es posible comparar el patrón de expresión de muestras tumorales *desconocidas* con los patrones de expresión correspondientes a los tumores A y B, con clasificación de los tumores desconocidos como de tipo A, de tipo B o de ninguno de estos tipos, dependiendo del grado de correlación entre su perfil de expresión y las firmas de los tumores A y B. En segundo lugar, los diferentes patrones se pueden correlacionar con las formas de evolución clínica de los tumores conocidos en un conjunto de muestras, en lo que se refiere al pronóstico, a la respuesta frente del tratamiento o a cualquier otro parámetro evolutivo de interés. Si fueran validadas, estos patrones se podrían aplicar de manera prospectiva para definir el tratamiento en los pacientes en los que se acaba de establecer el diagnóstico. Finalmente, en lo relativo a la investigación básica, el agrupamiento génico puede revelar la existencia de conexiones anteriormente no sospechadas y de importancia funcional entre los genes implicados en un proceso patológico.

Perfiles de expresión génica en el tratamiento de los pacientes con tumores malignos

Perfilado de la expresión génica en el diagnóstico del linfoma

Un ejemplo del perfilado de la expresión génica para diferenciar tipos similares de tumores malignos que requieren un tratamiento distinto es el correspondiente al tratamiento del **linfoma de Burkitt**. El linfoma de Burkitt es un linfoma de células B infrecuente y de gran agresividad que ya ha sido comentado en este capítulo debido a su asociación con una translocación t(8;14) que da lugar a la desregulación del oncogén *MYC*. El linfoma de células B de células grandes difuso es un linfoma más frecuente y menos agresivo. Ambos tipos de linfoma se pueden diferenciar por su aspecto histológico,

por la diferente expresión de las proteínas de la superficie celular y por la translocación t(8;14), aunque estos parámetros pueden ser elementos de discriminación imperfectos. Por ejemplo, la translocación t(8;14) también se observa en el 5-10% de los pacientes con linfoma de células B de células grandes difuso. El diagnóstico diferencial entre el linfoma de Burkitt y el linfoma de células B de células grandes difuso es importante debido a que el primero requiere un régimen de quimioterapia más agresivo que incluye el tratamiento del líquido cefalorraquídeo.

En un estudio retrospectivo, se aplicó el perfilado de la expresión genética a 35 muestras tisulares de linfoma de células B, incluyendo 29 que habían sido clasificadas previamente como linfoma de células B de células grandes difuso y seis que no pudieron ser clasificadas por un panel de patólogos expertos en función de su aspecto histológico, los estudios de las proteínas de la superficie celular y el análisis citogenético. La aplicación del perfilado de la expresión genética demostró que nueve de los 35 pacientes con linfoma de células B de células grandes difuso presentaban realmente el patrón del linfoma de Burkitt, por lo que requerían un tratamiento distinto. Los resultados de la quimioterapia se obtuvieron en siete de estos nueve pacientes con una firma de expresión genética del linfoma de Burkitt; cinco de ellos habían recibido la quimioterapia indicada en el linfoma de células B de células grandes difuso y ninguno de ellos sobrevivió más de 2 años. Dos recibieron la quimioterapia del linfoma de Burkitt y uno de ellos sobrevivió más de 5 años. A pesar de que el número de pacientes fue pequeño, los resultados obtenidos en este estudio indican que la aplicación de los métodos de determinación del patrón de expresión génica puede ser superior a los métodos utilizados anteriormente para diferenciar ambas formas de linfoma, además de que pueden contribuir a que los pacientes reciban el tratamiento más adecuado frente a su linfoma.

Perfilado de la expresión génica en el pronóstico del cáncer de mama

La selección del tratamiento apropiado frente al cáncer de mama es difícil tanto para los pacientes como para sus médicos, debido a que la recurrencia es frecuente y a que hay que superar numerosas dificultades. Claramente, la definición mejor del cáncer de cada paciente en cuanto a su riesgo de recurrencia y a su potencial metastásico podría ser útil para elegir tratamientos más o menos agresivos de cirugía y quimioterapia. A pesar de que la ausencia de receptores estrogénicos y la presencia de metástasis en los ganglios linfáticos detectada en el espécimen de disección de los ganglios linfáticos axilares son factores predictivos potentes de un pronóstico malo y de una supervivencia escasa, todavía hay una gran imprecisión e incertidumbre. El perfilado de la expresión génica está abriendo una nueva línea muy prometedora en el proceso de toma de decisiones clínicas relativo al tratamiento del cáncer mamario.

En un estudio retrospectivo efectuado sobre 158 pacientes con cáncer mamario en las que ya se conocían su evolución clínica y supervivencia, las pacientes fueron –tal como era de esperar– fácilmente clasificables en dos grupos (en función de la presencia o ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos axilares) teniendo en cuenta que las que presentaron un número bajo de ganglios positivos presentó una supervivencia mayor (fig. 16-15). Después, se aplicó el perfilado de la expresión génica para detectar patrones que se correlacionaron mejor con la evolución ya conocida de la enfermedad. En el análisis de los datos de la expresión genética se observó que una patrón de expresión concreto (denominado patrón n.º 1) se correlacionó adecuadamente con la evolución clínica respecto al hecho de que fue capaz de diferenciar el grupo de pacientes con 0 a 3 ganglios linfáticos positivos en dos grupos, uno de ellos con supervivencia mejor que el otro. En sí mismos, los patrones de expresión génica también se pudieron combinar entre sí para determinar si el el análisis conjunto resultaba en una mejor clasificación en subgrupos con pronósticos mejor y peor. Por ejemplo, en las pacientes con patrón nº 1 fue posible la subclasificación evolutiva en el subgrupo que también presentaba patrón n.º 2 y el subgrupo que no la presentaba. En última instancia, fue posible la combinación de la información correspondiente a la presencia o ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos, la presencia o ausencia de receptores estrogénicos y los patrones de expresión genética, con el objetivo de generar un perfil que se correlacionara con la supervivencia en cada paciente individual. Es de esperar que se realicen estudios similares cuyos resultados permitan a los clínicos aplicar respectivamente diversas combinaciones de datos clínicos y de expresión génica en pacientes en las que se acaba de establecer el diagnóstico del cáncer mamario, con objeto de llevar a cabo estimaciones más precisas del pronóstico y de determinar la intensidad necesaria del tratamiento. Esta estrategia posiblemente va a incrementar las posibilidades de supervivencia en las pacientes con un pronóstico inicial malo al indicar la aplicación de los regímenes más agresivos de radioterapia y quimioterapia. De la misma manera, la demostración de un patrón de expresión génica con pronóstico mejor puede ahorrar a estas pacientes las complicaciones de las modalidades terapéuticas excesivamente agresivas.

El hecho de que el pronóstico individual de cada paciente se pueda asociar con una combinación concreta de características clínicas y de patrones de expresión génica es un aspecto clave en relación con el cáncer de mama y, de hecho, con cualquier tipo de cáncer: el cáncer de cada persona es una enfermedad específica de esa persona. La heterogeneidad existente entre los pacientes en los que se ha establecido el diagnóstico de un mismo tipo de cáncer no tendría que ser sorprendente si tenemos en cuenta la información recogida en este libro y, concretamente, en este capítulo. Cada paciente es único en lo relativo a las variantes genéticas de las que es portador, incluyendo las variantes que van a influir sobre la forma de desarrollo del cáncer y sobre la manera con la que responde el organismo frente al cáncer. Por otra parte, la evolución clonal de un cáncer implica que los eventos mutacionales y epigenéticos causales posiblemente se van a producir en combinaciones diferentes y específicas en el caso concreto de cada cáncer específico.

Determinación del patrón de expresión del RNA no codificante

A pesar de que la mayor parte de los datos existentes hasta el momento respecto a la determinación del patrón de expresión

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

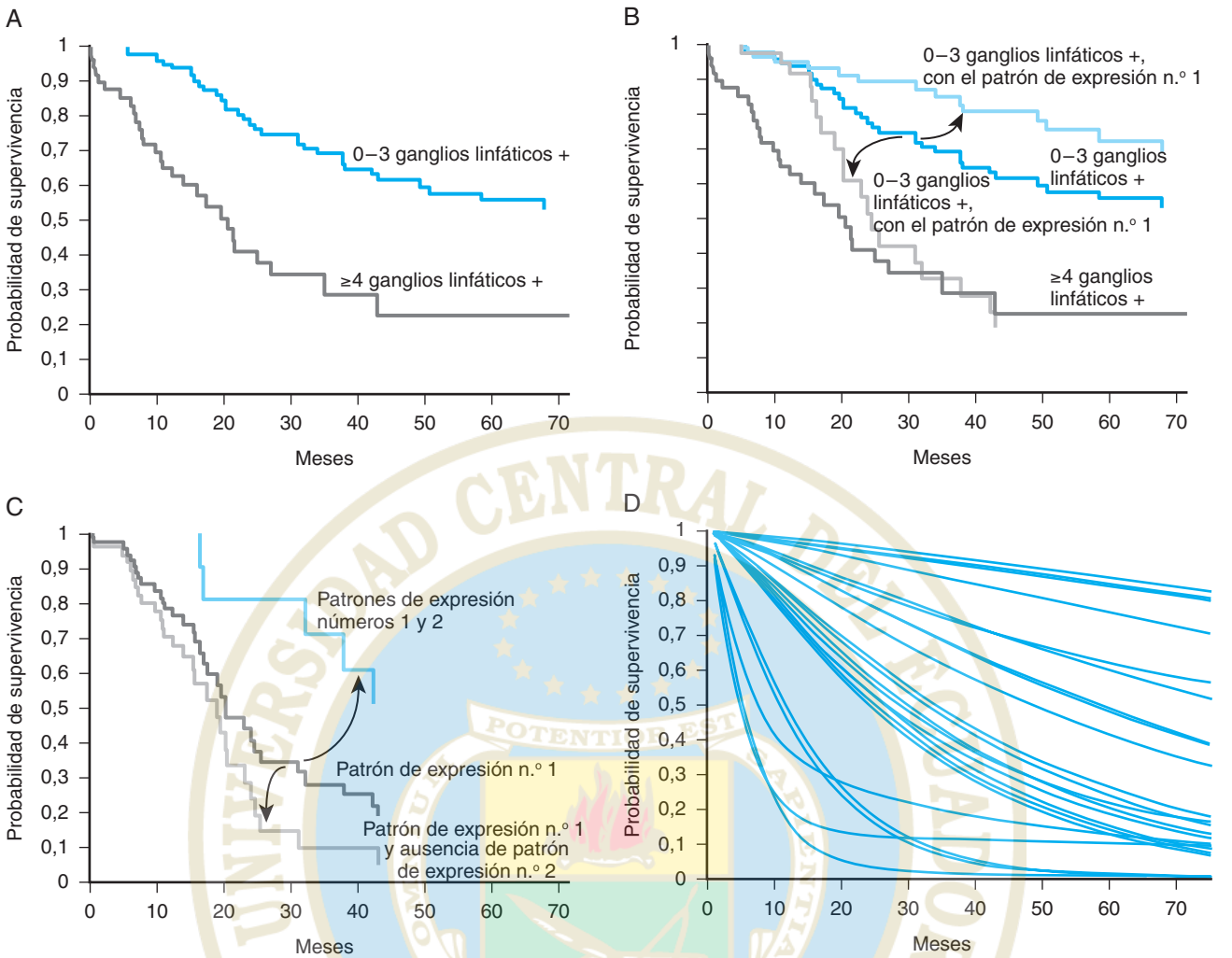


Figura 16-15 ■ Curvas de supervivencia de pacientes con cáncer de mama. **A:** Evolución clínica en pacientes con 0 a 3 ganglios linfáticos axilares positivos, en comparación con la correspondiente a pacientes con 4 o más ganglios positivos. **B:** Se observó que un patrón de expresión concreto, denominado en este caso patrón de expresión n.º 1, se correlacionaba bien con la evolución clínica en el sentido de que permitió clasificar el grupo de pacientes con 0 a 3 ganglios positivos en dos subgrupos, uno de ellos con una supervivencia mayor que el otro. **C:** El grupo de pacientes con el patrón de expresión n.º 1 pudo ser subclasificado respecto a la evolución en las pacientes que también presentaban el patrón de expresión n.º 2 y las que no lo presentaban. **D:** La presencia o ausencia de metástasis, receptores estrogénicos y de patrones de expresión génica múltiples se combinaron para la elaboración de un perfil altamente personalizado que presentó una buena correlación con la supervivencia de cada paciente individual, según se representa por su curva de supervivencia específica *(en azul)*. (Modificada de Pittman J, Huang H, Dressman H et al: Integrated modeling of clinical and gene expression information for personalized prediction of disease outcomes. Proc Natl Acad Sci USA 101:8431–8436, 2004.)

en el cáncer se ha obtenido en referencia a los genes codificantes de proteínas, hay datos muy interesantes que indican que la determinación del patrón de expresión génica relativo al RNA *no codificante* pueden ofrecer una información similar o incluso superior para la clasificación de los diferentes tipos tumorales. Dado que el número de genes de este tipo en el genoma es muy inferior, sería posible reducir la complejidad de los microarrays para el análisis de la expresión génica. Además, algunos tumores malignos fuertemente indiferenciados cuya clasificación es difícil mediante el perfilado de la expresión genética relativo a los transcritos codificantes de proteínas podrían ser clasificables mediante los patrones de expresión del RNA no codificante.

CÁNCER Y AMBIENTE

En todo este capítulo se ha subrayado el hecho de que el cáncer es una enfermedad génica, incluyendo los tumores malignos esporádicos que se originan a partir de mutaciones somáticas en los oncogenes y los TSG. A pesar de que el objetivo fundamental de este capítulo es la consideración del cáncer como una enfermedad génica, no existe ninguna contradicción al subrayar el papel que desempeña el ambiente en la carcinogénesis. Por ambiente nos referimos a la exposición a una amplia gama de agentes de distinto tipo: alimentos, radiación natural y artificial, productos químicos y virus. El riesgo de cáncer demuestra la existencia de variaciones significativas entre las di-

ferentes poblaciones y, dentro de la misma población, entre los distintos ambientes. Por ejemplo, el cáncer gástrico es casi tres veces más frecuente entre los japoneses que residen en Japón que entre los japoneses que residen en Hawai o Los Angeles.

En algunos casos, los agentes ambientales actúan como mutágenos que dan lugar a mutaciones somáticas; a su vez, las mutaciones somáticas son responsables de la carcinogénesis. Según algunas estimaciones fundamentadas principalmente en datos obtenidos tras las explosiones de las bombas atómicas de Hiroshima y Nagasaki, hasta el 75% del riesgo de cáncer puede tener un origen ambiental. En otros casos, parece existir una correlación entre ciertas formas de exposición y el riesgo de cáncer, tal como la relación inversa entre el consumo de fibra en la dieta y el cáncer colónico, sin que se pueda haber demostrado que la causa del ello sea un fenómeno de tipo mecánico. La naturaleza de los agentes ambientales que incrementan o reducen el riesgo de cáncer, la valoración del riesgo adicional asociado a la exposición y el estudio de los métodos de protección de la población frente a estos peligros son aspectos de gran relevancia en salud pública.

Radiación

Es bien conocido que la radiación ionizante incrementa el riesgo de cáncer. Los datos obtenidos en las personas que sobrevivieron a las explosiones atómicas de Hiroshima y Nagasaki, así como los habitantes de otras poblaciones que han presentado este tipo de exposición, demuestran la existencia de un periodo prolongado de latencia del rango de 5 años para la leucemia y de hasta 40 años respecto a otros tumores. El riesgo depende de la edad del paciente en el momento de la exposición, de manera que es mayor en los niños menores de 10 años y en los ancianos. Tal como se ha señalado previamente, la radiación es mucho más lesiva para las personas que sufren defectos congénitos en la reparación del DNA que para la población general. Todo el mundo está expuesto a un cierto grado de radiación ionizante a través de la radiación de fondo (que presenta grandes variaciones entre las distintas localidades geográficas) y de la exposición a radiación médica. Lamentablemente, todavía hay una gran incertidumbre respecto a la magnitud de los efectos de la radiación sobre el riesgo de cáncer, sobre todo en lo que se refiere a los niveles bajos de radiación.

Carcinógenos químicos

El interés por el efecto carcinogénico de los productos químicos se inició al menos ya en el siglo XVIII tras la observación de la elevada incidencia de cáncer escrotal en los jóvenes que se dedicaban a la limpieza de chimeneas. Hoy día hay una gran preocupación sobre muchos posibles carcinógenos, especialmente el tabaco, diversos componentes de la dieta, los productos industriales y los desechos tóxicos. La documentación del riesgo de exposición es a menudo difícil, pero el nivel de preocupación es de tal grado que todos los clínicos deberían conocer esta cuestión y ser capaces de diferenciar los hechos bien establecidos de las áreas de incertidumbre y debate.

Los mecanismos moleculares precisos a través de los cuales la mayor parte de los carcinógenos químicos causa cáncer son todavía objeto de una investigación muy exhaustiva. Un ejemplo ilustrativo de la manera con la que un carcinógeno químico puede contribuir al desarrollo del cáncer es el del **carcinoma hepatocelular** (o hepatocarcinoma), que representa el quinto cáncer de mayor incidencia en todo el mundo. En muchas partes del mundo, el carcinoma hepatocelular muestra una incidencia mayor debido al consumo de aflatoxina B1, un potente carcinógeno producido por los hongos que contaminan los cacahuetes. Se ha demostrado que la aflatoxina modifica una base concreta en el TSG *TP53*, dando lugar a la transversión G a T en el codón 249, lo que convierte un codón arginina en serina en la proteína de importancia crítica p53 que ya hemos comentado en el apartado correspondiente al síndrome de Li-Fraumeni. Esta mutación se observa en casi la mitad de todos los carcinomas hepatocelulares correspondientes a pacientes de zonas del mundo en las que existe una contaminación elevada de los alimentos por aflatoxina, pero no se detecta en tumores similares de pacientes cuya exposición a aflatoxina en los alimentos es baja. La mutación Arg249Ser en p53 potencia el crecimiento de los hepatocitos e interfiere con los mecanismos de control del crecimiento y de la apoptosis asociados a la proteína p53 natural; la LOH de *TP53* en el carcinoma hepatocelular se asocia a características histológicas de mayor malignidad en el cáncer. Aunque la aflatoxina B1 es capaz por sí misma de causar carcinoma hepatocelular, también actúa de manera sinérgica con los virus de las hepatitis B y C.

Es más complicada la situación relativa a la exposición a mezclas complejas de productos químicos, tal como los numerosos carcinógenos y mutágenos conocidos o sospechados en el humo de los cigarrillos. Hay una evidencia epidemiológica abrumadora de que el humo de los cigarrillos incrementa el riesgo de cáncer pulmonar y de cáncer de laringe, así como también de otros tumores malignos. El humo de los cigarrillos contiene hidrocarburos policíclicos que son convertidos en epóxidos fuertemente reactivos que causan mutaciones al alterar directamente el DNA. La importancia relativa de estas sustancias y su mecanismo de acción en la carcinogénesis están siendo investigados todavía en este momento.

El caso del humo de los cigarrillos también plantea otra cuestión interesante. ¿Por qué solamente desarrollan cáncer pulmonar algunos fumadores? La relación entre el cáncer y el consumo de cigarrillos representa un ejemplo importante de la interacción entre el ambiente y los factores genéticos para la potenciación o la prevención de los efectos carcinogénicos de los productos químicos. La enzima **aril hidrocarburo hidroxilasa** (AHH, *aryl hydrocarbon hydroxylase*) es una proteína inducible implicada en el metabolismo de los hidrocarburos policíclicos, tal como los que existen en el humo de los cigarrillos. La AHH convierte los hidrocarburos en una forma epóxido que se puede eliminar fácilmente del organismo pero que también es carcinógena. La actividad de la AHH está codificada por miembros de la familia *CYP1* de genes del citocromo P450 (v. cap. 18). Un polimorfismo genético bien estudiado en el gen *CYP1A1* se ha asociado a la susceptibilidad frente al cáncer pulmonar. El gen *CYP1A1* es inducible por el humo de los cigarrillos, pero su capacidad de inducción en las distintas personas es variable debido a los alelos diferentes en el locus *CYP1A1*. Las personas portadoras de un alelo de «elevada capacidad de inducción», especialmente las que son fumadoras, parecen presentar un aumento en el riesgo de cáncer pulmonar. Por otra parte, los homocigotos para el alelo recesivo de «baja capacidad de inducción» parecen tener menos posibilidades de desarrollar cáncer pulmonar, posiblemente debido a que su AHH tiene menos efectividad para convertir los hidrocarburos en carcinógenos altamente reactivos. El gen *CYP1A2* también es polimorfo en la población, lo que

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

da lugar a una variabilidad en la intensidad del metabolismo de los hidrocarburos en la población normal. Un tercer gen del citocromo P450 polimórfico, *CYP2D6*, también se ha asociado a un incremento en la susceptibilidad frente al cáncer pulmonar. Una pequeña proporción de personas muestra disminución de la actividad CYP2D6 debido a que son homocigotos para el alelo de actividad disminuida en el gen *CYP2D6*. Aparentemente, estas personas muestran una resistencia mayor frente a los efectos carcinógenos potenciales del humo de los cigarrillos y de los carcinógenos pulmonares de tipo laboral (como el asbesto o los hidrocarburos aromáticos policíclicos). Por otra parte, los metabolizadores normales o ultrarrápidos muestran un riesgo cuatro veces mayor de cáncer pulmonar, en comparación con los metabolizadores lentos. Este riesgo aumenta hasta 18 veces en las personas con exposición sistemática a carcinógenos pulmonares. Se ha observado una asociación similar respecto al cáncer vesical.

Aunque todavía no se han determinado los fundamentos genéticos y bioquímicos precisos para explicar las aparentes diferencias en la susceptibilidad frente al cáncer en la población general, estas asociaciones podrían tener consecuencias significativas sobre la salud pública e incluso podrían permitir finalmente el desarrollo de un método para identificar a las personas con un riesgo genético mayor para el desarrollo de cáncer.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Mitelman F: Catalogue of Chromosome Aberrations in Cancer, 6.ª ed [on CD-ROM]. Nueva York, John Wiley & Sons, 1998.

Offit K: Clinical Cancer Genetics: Risk Counseling and Management. Nueva York, Wiley-Liss, 1998.

Schneider L: Counseling about Cancer, 2nd ed. New York, Wiley-Liss, 2002.

Vogelstein B, Kinzler KW: The Genetic Basis of Human Cancer, 2.ª ed. Nueva York, McGraw-Hill, 2002.

Vogelstein B, Kinzler KW: Cancer genes and the pathways they control. Nat Med 10:789-799, 2004.

Wogan GN, Hecht SS, Felton JS, et al: Environmental and chemical carcinogenesis. Semin Cancer Biol 14:473-486, 2004.

BIBLIOGRAFÍA ESPECÍFICA

Barnetson RA, Tenesa A, Farrington SM, et al: Identification and survival of carriers of mutations in DNA mismatch-repair genes in colon cancer. N Engl J Med 354:2715-2763, 2006.

Chen C-Z: MicroRNAs as oncogenes and tumor suppressors. N Engl J Med 353:1768-1771, 2005.

Dave S, Fu K, Wright GW, et al: Molecular diagnosis of Burkitt's lymphoma. N Engl J Med 354:2431-2442, 2006.

Esquela-Kerscher A, Slack FJ: Oncomirs—microRNAs with a role in cancer. Nat Rev Cancer 6:259-269, 2006.

Esteller M: Cancer epigenetics: DNA methylation and chromatin alterations in human cancer. Adv Exp Med Biol 532:39-49, 2003.

Greenman C, Stephens P, Smith R, et al: Patterns of somatic mutation in human cancer genomes. Nature 446:153-158, 2007.

James PA, Doherty R, Harris M, et al: Optimal selection of individuals for BRCA mutation testing: a comparison of available methods. J Clin Oncol 24:707-715, 2006.

Jones PA, Laird PW: Cancer epigenetics comes of age. Nat Genet 21:163-167, 1999.

Knudson AG: Hereditary cancer: two hits revisited. J Cancer Res Clin Oncol 122:135-140, 1996.

Kops GJP, Weaver BAA, Cleveland DW: On the road to cancer: aneuploidy and the mitotic checkpoint. Nat Rev Cancer 5:773-785, 2005.

Kurzrock R, Kantarjian HM, Druker BJ, Talpaz M: Filadelfia chromosome–positive leukemias: from basic mechanisms to molecular therapeutics. Ann Intern Med 138:819-830, 2003.

Lu J, Getz G, Miska E, et al: MicroRNA expression profiles classify human cancers. Nature 435:834-838, 2005.

Michor F, Iwasa Y, Nowak MA: Dynamics of cancer progression. Nat Rev Cancer 4:197-205, 2004.

Nanda R, Schumm LP, Cummings S, et al: Genetic testing in an ethnically diverse cohort of high-risk women. JAMA 294:1925-1933, 2006.

Parsons DW, Wang T-L, Samuels Y, et al: Colorectal cancer: mutations in a signalling pathway. Nature 436:792, 2005.

Pittman J, Huang E, Dressman H, et al: Integrated modeling of clinical and gene expression information for personalized prediction of disease outcomes. Proc Natl Acad Sci USA 101:8431-8436, 2004.

Shay JW, Wright WE: Telomerase therapeutics for cancer: challenges and new directions. Nat Rev Drug Discov 5:577-584, 2006.

Sjöblom T, Jones S, Wood LD, et al: The Consensus Coding Sequences of Human Breast and Colorectal Cancers. Science 314:268-274, 2006.

Staib F, Hussain SP, Hofseth LJ: *TP53* and liver carcinogenesis. Hum Mutat 21:201-216, 2003.

Witt E, Ashworth A: D-Day for BRCA2. Science 297:534, 2002.

PROBLEMAS

1. Un paciente con retinoblastoma presenta un solo tumor en uno de sus ojos. ¿Qué pasos seguiría para determinar si se trata de un caso de retinoblastoma esporádico o heredado?, ¿cuál sería su consejo genético?, ¿qué información necesitan los padres antes de intentar otro embarazo?

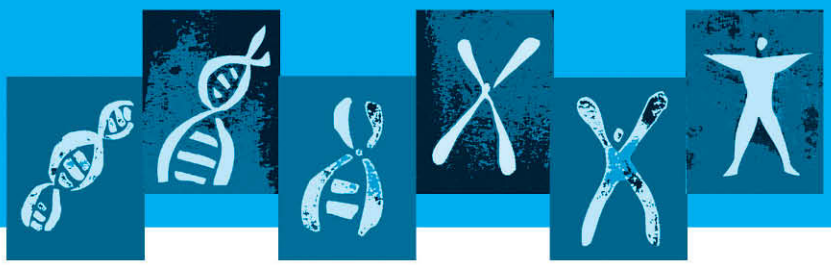
2. Exponga razones por las que el cáncer colorrectal afecta a adultos y el retinoblastoma a niños.

3. Muchos tipos de tumores se caracterizan por la presencia de un isocromosoma del brazo largo del cromosoma 17. ¿Por qué?

4. Muchos niños con anemia de Fanconi presentan defectos en los miembros. Si un niño afectado necesita ser operado del miembro afecto, ¿qué consideraciones especiales hay que tener en cuenta?

5. Wanda, cuya hermana sufre un cáncer de mama bilateral premenopáusico, tienen un riesgo más elevado de desarrollar cáncer de mama que Wilma, cuya hermana tiene cáncer de mama premenopáusico unilateral. Sin embargo, ambas tienen más riesgo que Winnie, quien carece completamente de antecedentes familiares de cáncer de mama. Exponga el papel que desempeñan las pruebas moleculares en estas mujeres. En el caso de Wanda y Wilma, ¿cuáles serían sus riesgos de cáncer de mama si en sus hermanas respectivas se descubriera una mutación patogénica *BRCA1* o *BRCA2*?, ¿y si no se detectara ninguna mutación?

6. Proponga una teoría que explique la razón por la que es tan escaso el número de síndromes de cáncer hereditario heredados como enfermedades autosómico dominantes que se deben al efecto de oncogenes activados, al tiempo que es tan elevado el número de estos síndromes que se deben a mutaciones en un TSG en la línea germinal.



Capítulo 17

Medicina genética personalizada

Hace más de un siglo, el médico y científico británico Archibald Garrod aplicó las leyes de la herencia de Mendel a la transmisión hereditaria de la enfermedad humana y acuñó el término de **error congénito del metabolismo**, abriendo así el campo de la genética bioquímica. Sin embargo, al introducir este término Garrod tenía en mente algo más que las alteraciones bioquímicas que presentan los pacientes con trastornos autosómico recesivos del metabolismo intermedio. Como demostración de su perspicacia científica y clínica, propuso el concepto mucho más genérico de **individualidad química**, que indica que cada persona es diferente de las demás en cuanto a su nivel de salud y a su susceptibilidad frente a las diversas enfermedades debido a que todos poseemos una constitución genética específica e individual. Así, en 1902 escribió:

> *... los factores que determinan nuestra predisposición y nuestra inmunidad frente a las enfermedades son inherentes a nuestra propia constitución química, incluso en los agrupamientos moleculares que constituyen finalmente los cromosomas de los que procedemos.*

Ahora, más de un siglo después y en plena época de la genómica humana, tenemos los medios para evaluar el genotipo individual en todos los loci relevantes y para caracterizar las peculiaridades genéticas de la «individualidad química» de cada persona. Cuando se conozcan las variantes génicas relevantes al mantenimiento de la salud y a la prevención y el tratamiento de las enfermedades en cada individuo, y cuando esta información se utilice de manera sistemática para la toma de decisiones clínicas importantes en la asistencia médica, habremos entrado de lleno en la era de la **medicina genética personalizada**, uno de los objetivos principales del Proyecto Genoma Humano. Sin embargo, la medicina genética personalizada sólo es uno de los componentes de la asistencia médica centrada en el paciente en su sentido más amplio, un enfoque asistencial en el que los profesionales sanitarios también tienen en cuenta todos los detalles del desarrollo del individuo, de su exposición ambiental y de sus experiencias sociales a la hora de establecer el diagnóstico y de ofrecer consejo, intervenciones preventivas, y medidas de control y tratamiento.

En el capítulo anterior relativo a la genética del cáncer, se han descrito nuevas y potentes técnicas genómicas, tal como la determinación de las mutaciones y polimorfismos existentes en un tumor y el perfilado de su patrón de expresión de RNA, técnicas que la actualidad se están utilizando para la caracterización molecular del cáncer (v. cap. 16). Esta información está teniendo una utilidad cada vez mayor para guiar el seguimiento y el tratamiento de los pacientes con cáncer, en una aplicación que podríamos denominar **medicina genómica**. En el capítulo presente vamos a exponer otras aplicaciones de la genética y la genómica con el objetivo de la asistencia sanitaria individualizada: la detección o cribado de personas asintomáticas con susceptibilidad a la enfermedad y la aplicación de esta información para mejorar su asistencia. En primer lugar, se va a describir la manera con la que los antecedentes familiares pueden ser utilizados para evaluar el riesgo y para guiar las medidas preventivas y terapéuticas en las personas asintomáticas. A continuación, se exponen las pruebas de cribado a nivel de población general y se detalla una de las formas más antiguas de cribado genético, la detección de alteraciones en los recién nacidos con riesgo elevado de padecer enfermedades prevenibles. Finalmente, se expone la detección de los pacientes con susceptibilidad genética en función de su genotipo y se revisan algunos de los conceptos y métodos de la epidemiología genética que se aplican con frecuencia para la detección de los genotipos de susceptibilidad.

LA HISTORIA FAMILIAR COMO MEDICINA GENÉTICA PERSONALIZADA

Los médicos llevan mucho tiempo practicando una forma de medicina genética personalizada que se corresponde con la definición de los antecedentes familiares y con el uso de esta información para la toma de decisiones clínicas. Claramente, los antecedentes familiares tienen una gran importancia en la consideración de las enfermedades monogénicas. La aplicación de las conocidas reglas de la herencia mendeliana permite al especialista en genética efectuar una evaluación precisa del riesgo de enfermedad en los familiares de los pacientes afectados (v. cap. 19). Los antecedentes familiares también son importantes cuando el especialista en genética evalúa el riesgo de padeci-

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

miento de trastornos complejos, tal como se expone en el capítulo 8 y en otros capítulos de este libro. Dado que los genes de una persona son compartidos por sus familiares, los antecedentes familiares ofrecen al clínico información acerca del impacto que podría tener sobre la salud una parte sustancial de la constitución genética del individuo, utilizando para ello la historia médica de los familiares como indicador de la susceptibilidad genética del paciente. Por otra parte, los familiares también comparten a menudo factores ambientales, como la dieta y el comportamiento, de manera que ofrecen información tanto respecto a los genes compartidos como a los factores ambientales comunes que pueden presentar interacción para causar la mayor parte de las enfermedades comunes con herencia compleja. El hecho de tener un familiar en primer grado con una enfermedad común del adulto, tal como la enfermedad cardiovascular, el cáncer de mama, el cáncer de colon o la próstata, la diabetes tipo 2, la osteoporosis o el asma, incrementa en dos o tres veces el riesgo de que un individuo sufra la enfermedad, en comparación con la población general; no obstante, este aumento del riesgo es moderado en comparación con el riesgo promedio que se observa la población general (v. Recuadro). Tal como se expone en el capítulo 8, cuantos más familiares en primer grado con un rasgo complejo y cuanto antes aparece la enfermedad en un familiar, mayor es la carga de genes de susceptibilidad y la exposición ambiental que pueden presentar las personas de esa familia, lo que puede hacer que muestren un riesgo elevado para el padecimiento de la enfermedad correspondiente en función de los antecedentes familiares. Por ejemplo, un hombre con tres familiares en primer grado que han sufrido cáncer de próstata presenta un riesgo relativo 11 veces mayor respecto al desarrollo de la enfermedad, en comparación con un hombre que carece de antecedentes familiares.

La determinación de que un individuo muestra un aumento en el riesgo en función de sus antecedentes familiares puede influir en la asistencia médica individual. Por ejemplo, dos personas con trombosis venosa profunda, una de ellas con antecedentes familiares de trombosis venosa profunda de origen desconocido en un familiar menor de 50 años y otra sin antecedentes familiares de trastornos de la coagulación, van a recibir un tratamiento distinto a lo que se refiere a la evaluación del factor V Leiden o de la 20210G>A de la protrombina, así como también un tratamiento anticoagulante diferente (v. cap. 8). De la misma manera, el antecedente familiar de cáncer de colon es suficiente para iniciar las pruebas de detección de esta enfermedad con aplicación de métodos más sofisticados y a partir de los 40 años de edad, es decir, 10 años antes que en la población general. La razón es el hecho de que la incidencia acumulada respecto al desarrollo de esta enfermedad en las personas de 40 años de edad y con antecedentes familiares positivos es igual al riesgo de una persona de 50 años de edad sin antecedentes familiares (fig. 17-1). El aumento del riesgo es incluso mayor cuando una persona tiene dos o más familiares con la enfermedad.

Por desgracia, los antecedentes familiares son una herramienta relativamente poco utilizada en medicina clínica. En una encuesta se observó que los médicos de atención primaria

Antecedentes familiares en la evaluación del riesgo

Riesgo elevado

- Enfermedad prematura en un familiar en primer grado
- Enfermedad prematura en un familiar en segundo grado (únicamente referido a la coronariopatía)
- Dos familiares en primer grado afectados
- Un familiar en primer grado con enfermedad tardía o desconocida, y un familiar en segundo grado con enfermedad prematura y perteneciente a la misma línea (paterna o materna)
- Dos familiares en segundo grado de las líneas materna o paterna de los que al menos uno de ellos ha presentado el inicio prematuro de la enfermedad
- Tres o más familiares afectados de las líneas materna o paterna
- Presencia de un antecedente familiar de «riesgo moderado» en las dos líneas del árbol genealógico

Riesgo moderado

- Un familiar en primer grado con inicio tardío de la enfermedad o en el que se desconoce si desarrolló o no la enfermedad
- Dos familiares en segundo grado pertenecientes a la misma línea (materna o paterna) con inicio tardío de la enfermedad o en los que se desconoce si desarrollaron o no la enfermedad

Riesgo promedio

- Sin familiares afectados
- Solamente un familiar en segundo grado afectado perteneciente a una o ambas líneas (materna o paterna) del árbol genealógico
- Sin antecedentes familiares conocidos
- Personas adoptadas sin antecedentes familiares conocidos

Tomado de Scheuner MT et al: Am J Med Genet 71:315-324, 1997; citado en Yoon PW et al: Genet Med 4:304-310, 2002.

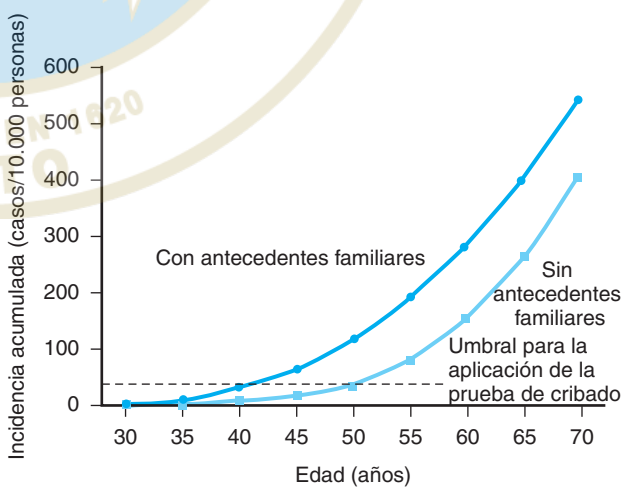


Figura 17-1 ■ Incidencia acumulada (por cada 10.000 personas) del cáncer de colon en relación con la edad, en personas con y sin antecedentes familiares de la enfermedad. (Datos tomados de Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA et al.: A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer. N Engl J Med 331:1669-1674, 1994.)

sólo preguntaban a los pacientes nuevos por sus antecedentes familiares en la mitad de los casos y a los pacientes ya conocidos en la cuarta parte de los casos. Sólo uno de cada nueve pacientes evaluados por los médicos que ejercían en el contexto de la medicina gestionada presentaba un árbol genealógico en su historia clínica. En otra encuesta efectuada en el contexto de la asistencia clínica gestionada, el hecho de que un paciente tuviera uno o más familiares en primer grado con la enfermedad (y que, por tanto, mostrara un aumento en el riesgo de cualquiera de las enfermedades comunes del adulto transmitidas en forma de rasgos complejos) fue pasado por alto en casi las dos terceras partes de los pacientes. Vale la pena repetir la advertencia efectuada por el distinguido pediatra y especialista en genética, Barton Childs, citada en el capítulo 1 de este libro: «La falta de consideración de los antecedentes familiares es indicativo de una mala praxis».

Por supuesto, con excepción de los gemelos monocigóticos, nadie comparte todos sus genes con sus familiares. Por esta razón, los antecedentes familiares constituyen un método indirecto de evaluación de la contribución que podría hacer a la aparición de la enfermedad la combinación propia de variantes genéticas de un individuo. Los antecedentes familiares también son un indicador poco sensible de la susceptibilidad debido a que la susceptibilidad depende de la enfermedad que aparece realmente en los familiares de un paciente individual. Uno de los retos de futuro en esta área es la realización de pruebas de cribado o detección a los grupos de población, con independencia de los antecedentes familiares, para detectar las variantes relevantes a la salud y la enfermedad, con aplicación de esta información para la realización de valoraciones del riesgo que se puedan utilizar con el objetivo de mejorar la asistencia que reciben cada individuo y su familia. La aplicación de esta información requiere la demostración de que los factores de riesgo genético son indicadores válidos del riesgo real en un paciente individual; además, una vez demostrada esta validez, sería necesaria la comprobación de la utilidad de dicha información como guía para la atención sanitaria.

PRUEBAS DE CRIBADO GENÉTICO EN GRUPOS DE POBLACIÓN

El **cribado genético** es un método aplicado a grupos de población que persigue la identificación de las personas con un aumento en la susceptibilidad o el riesgo de una enfermedad genética. El cribado a nivel de población no se debe confundir con la evaluación de las personas o los portadores afectados en familias que ya han sido identificados a través de los antecedentes familiares. En contraste, el objetivo del cribado sobre grupos de población es el estudio de *todos* los miembros de un grupo de población concreto, con independencia de sus antecedentes familiares. El cribado genético es una herramienta de salud pública importante que adquirirá una significación cada vez mayor a medida que se introduzcan más y mejores herramientas de detección para la determinación de la susceptibilidad genética frente a las enfermedades.

Validez y utilidad clínicas

La demostración de las contribuciones genéticas a la salud y la enfermedad tiene una importancia obvia en la investigación de la etiología y la patogenia de la enfermedad subyacente, así como también para la identificación de objetivos potenciales de la intervención terapéutica y el tratamiento. Sin embargo, en la práctica clínica, la decisión relativa a la aplicación de una prueba de cribado a pacientes individuales para descartar o confirmar el aumento de su susceptibilidad frente a una enfermedad depende de la **validez clínica** y de la **utilidad clínica** de dicha prueba. La validez clínica es la medida con la que una prueba de cribado permite predecir la aparición de una enfermedad. La **utilidad clínica** de una prueba es el grado con el que dicha prueba puede modificar la asistencia médica que recibe un individuo y, en consecuencia, puede mejorar su evolución tanto desde el punto de vista médico como desde la perspectiva económica. La utilidad clínica se puede evaluar tanto en la persona que es sometida a la prueba de cribado como en todo un grupo de población que participa en un programa de cribado.

La **asociación con una enfermedad genética** es la relación existente entre un genotipo de susceptibilidad o de protección por un lado y un fenotipo de la enfermedad por otro. El genotipo de susceptibilidad o de protección se puede definir como la presencia de un alelo (en un heterocigoto o en un homocigoto), de un genotipo homocigoto exclusivo, de un haplotipo que contiene alelos en los loci adyacentes o incluso de combinaciones de genotipos en múltiples loci no relacionados genéticamente. Asumiendo que una prueba utilizada para de-

Determinación del valor predictivo de una prueba

	ENFERMEDAD		
Genotipo	Afectados	No afectados	Total
Genotipo de susceptibilidad presente	a*	b	a + b
Genotipo de susceptibilidad ausente	c	d	c + d
Total	a + c	b + d	a + b + c + d = N

Frecuencia del genotipo de susceptibilidad = (a + b)/N
Prevalencia de la enfermedad = (a + c)/N (en un muestreo aleatorio o en una encuesta a la población general)
Cociente de riesgo relativo:

$$CRR = \frac{\text{Prevalencia de la enfermedad en los portadores del genotipo de susceptibilidad}}{\text{Prevalencia de la enfermedad en los no portadores del genotipo de susceptibilidad}} = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$$

Sensibilidad: Proporción de individuos que padecen enfermedad y que presentan el genotipo de susceptibilidad = a/(a + c)
Especificidad: Proporción de individuos que no padecen enfermedad y que no presentan el genotipo de susceptibilidad = d/(b + d)
Valor predictivo positivo: Proporción de individuos que presentan el genotipo de susceptibilidad y que han desarrollado o van a desarrollar una enfermedad concreta = a/(a + b)
Valor predictivo negativo: Proporción de individuos que no presentan el genotipo de susceptibilidad y que no han desarrollado ni van a desarrollar una enfermedad concreta = d/(c + d)
*Los valores de a, b, c y d proceden de una muestra aleatoria de la población, clasificada en las personas que presentan y que no presentan genotipo de susceptibilidad, y evaluadas después respecto a la propia enfermedad (con o sin seguimiento longitudinal, según si el estudio tiene un diseño transversal o un diseño de cohortes) (v. más adelante).

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

tectar el genotipo ofrece la asignación correcta del genotipo en cada persona evaluada (la **validez analítica** de la prueba), la validez clínica representa el grado con el que el genotipo predice el genotipo y viceversa. La validez clínica depende de la sensibilidad y la especificidad de la prueba para el genotipo, es decir, de las tasas de resultados falsamente negativos y de resultados falsamente positivos. No obstante, cuando debe atender a un paciente concreto, el médico especializado en medicina genética personalizada tiene que conocer algo más que los niveles de sensibilidad y especificidad de una prueba. Hay un tercer aspecto de la validez clínica que también es importante: ¿hasta qué punto un genotipo concreto ofrece información sobre si el paciente presenta riesgo frente a una enfermedad específica, no tanto en relación con su genotipo sino en términos absolutos? Este aspecto de la validez clínica queda reflejado en el **valor predictivo positivo** y en el **valor predictivo negativo** de la prueba respecto a dicha enfermedad. La relación existente entre algunos de estos factores se demuestra mejor mediante una tabla 2 × 2 (v. pág. anterior).

Pruebas de cribado en los recién nacidos

Las iniciativas mejor conocidas de aplicación de pruebas de cribado o de detección a grupos de población son los programas gubernamentales para la identificación de los lactantes presintomáticos con enfermedades frente a las cuales el tratamiento precoz puede prevenir o al menos aliviar sus consecuencias (tabla 17-1). En lo que se refiere a las pruebas de cribado aplicadas a recién nacidos, el riesgo de la enfermedad no se evalúa mediante la determinación directa del genotipo. Más que ello, el riesgo se determina a través de la detección de concentraciones excesivamente elevadas de ciertos metabolitos en la sangre de los lactantes que son asintomáticos en el momento de nacer pero que muestran un riesgo elevado de desarrollo de la enfermedad en etapas posteriores de su vida. Los metabolitos seleccionados presentan una elevada validez analítica para los genotipos que presentan un valor predictivo positivo elevado respecto a la aparición de trastornos metabólicos graves en etapas posteriores de la vida. Son excepciones a este paradigma el uso de las determinaciones bioquímicas para detectar un genotipo causante de enfermedad como los programas de detección del hipotiroidismo y de la sordera congénitos, en los que el objetivo de los programas de cribado e intervención es el fenotipo en sí mismo (v. más adelante).

Tabla 17-1

Algunas enfermedades frente a las cuales se han implementado pruebas de cribado en recién nacidos

Enfermedad	Frecuencia (por cada 100.000 recién nacidos)*
Sordera congénita	200
Enfermedad falciforme	47
Hipotiroidismo	28
Fenilcetonuria	3
Hiperplasia suprarrenal congénita	2
Galactosemia	2
Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce	≤1
Homocistinuria	≤1
Deficiencia de biotinidasa	≤1

*Valores aproximados en Estados Unidos.

Criterios generales para la aplicación de un programa efectivo de cribado a recién nacidos

Validez analítica

- Hay una prueba analítica rápida y económica que detecta el metabolito apropiado.

Validez clínica

- La prueba analítica muestra una sensibilidad elevada (ausencia de resultados falsamente negativos) y una especificidad razonable (pocos resultados falsamente positivos). El valor predictivo positivo es elevado.

Utilidad clínica

- Hay un tratamiento.
- El inicio temprano del tratamiento, antes de que se manifiesten los síntomas, reduce o previene la forma grave de la enfermedad.
- La observación y la exploración física sistemáticas no revelan el trastorno en el recién nacido; es necesario algún tipo de prueba.
- El trastorno es lo suficientemente frecuente y grave como para justificar el coste económico de la prueba de cribado; es decir, la prueba de cribado es económicamente rentable.
- Existe en el sistema de salud pública la infraestructura necesaria para informar a los padres del recién nacido y a sus médicos de los resultados de la prueba de cribado, para confirmar los resultados de esta prueba y para iniciar el tratamiento y el consejo genético apropiados.

Muchos de los aspectos relativos a las pruebas de cribado genético en términos generales quedan reflejados en los programas de cribado aplicados a los recién nacidos. La determinación de la idoneidad del cribado a recién nacidos respecto a una enfermedad concreta está fundamentada en un conjunto estándar de criterios referidos a la validez analítica, la validez clínica y la utilidad clínica (v. Recuadro). La validez clínica de los resultados de la prueba tiene una importancia obvia. Los resultados falsamente positivos inducen una ansiedad innecesaria en los progenitores y también incrementan los costes debido a que aumentan el número de lactantes en los que se lleva a cabo la repetición de la prueba. Los resultados falsamente negativos socavan el objetivo de un programa de cribado. El criterio de que la infraestructura del sistema sanitario público deba tener capacidad para atender a los recién nacidos identificados mediante pruebas de cribado es a menudo dejado de lado en las discusiones sobre la utilidad clínica de las pruebas de cribado, pero también debe ser considerado a la hora de decidir si se van a aplicar o no pruebas de cribado frente a una enfermedad concreta.

La enfermedad prototipo que satisface todos estos criterios es la **fenilcetonuria** (v. cap. 12). Durante muchos años, la demostración de niveles elevados de fenilalanina en una gota

de sangre obtenida al poco tiempo del nacimiento y colocada sobre un papel de filtro ha sido el elemento clave para la detección neonatal de la fenilcetonuria y de otras formas de hiperfenilalaninemia en todo Estados Unidos, todo Canadá y casi todos los países desarrollados. La detección de un resultado positivo en la prueba de cribado, seguida de la confirmación definitiva del diagnóstico, dio lugar a la aplicación de dietas con restricción de fenilalanina desde la primera infancia, evitando así los cuadros de retraso mental irreversibles.

Otras dos enfermedades que son evaluadas con mucha frecuencia mediante pruebas de cribado en los recién nacidos son la **sordera congénita** y el **hipotiroidismo congénito**. La aplicación de la prueba de cribado para la sordera congénita es obligatoria en 37 estados de Estados Unidos y en tres provincias de Canadá. Aproximadamente, la mitad de todos los casos de sordera congénita se debe a defectos en genes únicos (Caso 11). Los lactantes en los que se muestran alteraciones auditivas en la prueba de cribado neonatal son sometidos a intervenciones terapéuticas con el lenguaje de los signos y con otros métodos de ayuda a la comunicación desde las primeras etapas de su vida, lo que mejora su habilidad con el lenguaje a largo plazo y su capacidad intelectual en comparación con la que presentan los niños en los que la alteración se descubre en fases posteriores de la niñez. La detección mediante pruebas de cribado del hipotiroidismo congénito, un trastorno que solamente tiene un origen genético en el 10-15% de los casos y que se puede tratar de manera sencilla, tiene un carácter universal en Estados Unidos y en Canadá, y también se lleva a cabo de manera sistemática en otros muchos países. El inicio del tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea desde la primera niñez evita por completo el retraso mental grave e irreversible causado por el hipotiroidismo congénito. Así, tanto el hipotiroidismo como la sordera cumplen fácilmente los criterios para la aplicación de pruebas de cribado al recién nacido.

Hay otros trastornos, como la galactosemia, la enfermedad falciforme (Caso 37), la deficiencia de biotinidasa y la hipoplasia suprarrenal congénita, que forman parte de los programas de cribado neonatal en muchos o la mayor parte de los estados o provincias, aunque no en todos. En lo que se refiere a la enfermedad falciforme, este trastorno es en Estados Unidos más frecuente que la fenilcetonuria, y la identificación de los recién nacidos asintomáticos con el genotipo de la enfermedad falciforme significa la posible aplicación de medidas protectoras frente a los cuadros potencialmente mortales de sepsis bacteriana que pueden aparecer antes de que tengan lugar las manifestaciones floridas de la enfermedad. Por esta razón, en todos los estados estadounidenses excepto en ocho (en los que el porcentaje de población afroamericana es más bajo), los recién nacidos son evaluados de manera sistemática para la detección de la enfermedad falciforme. El conjunto de trastornos respecto a los cuales se deben aplicar pruebas de cribado varía en cada estado y sigue siendo objeto de debate entre las distintas agencias gubernamentales de salud pública.

Espectrometría de masas en tándem

Durante muchos años, la mayor parte de las pruebas de cribado aplicadas a los recién nacidos se llevó a cabo mediante la realización de una prueba específica para cada enfermedad individual. Por ejemplo, la detección de la fenilcetonuria estaba fundamentada en una prueba microbiana o química que permitia determinar la presencia de concentraciones elevadas de fenilalanina. Sin embargo, esta situación ha cambiado de manera espectacular a lo largo del último decenio, con la aplicación de la tecnología de la **espectrometría de masas en tándem** (TMS, *tandem mass spectrometry*). La TMS no solamente permite examinar una gota de sangre del recién nacido con precisión y rapidez para detectar una concentración elevada de fenilalanina con una tasa de resultados falsos positivos inferior a la que acompañaba a los métodos de evaluación más antiguos, sino que el análisis TMS también permite detectar simultáneamente alrededor de una docena de trastornos bioquímicos adicionales. Algunos de estos problemas ya eran evaluados mediante pruebas de cribado individuales (tabla 17-2). Por ejemplo, en muchos estados se utilizaban pruebas de cribado específicas para detectar las concentraciones elevadas de metionina y descartar así la homocistinuria secundaria a deficiencia de cistationina β-sintetasa (v. cap. 12) o la elevación de los aminoácidos de cadena ramificada en la enfermedad de la orina del olor a jarabe de arce. Un único estudio mediante TMS para la cuantificación de la fenilalanina también permite detectar simultáneamente el incremento en las concentraciones de metionina o de aminoácidos de cadena ramificada. Sin embargo, la TMS no puede sustituir a los métodos de cribado específicos de otros trastornos que se incluyen en la actualidad en las pruebas de cribado aplicadas a recién nacidos, tal como la galactosemia, la deficiencia de biotinidasa, la hipoplasia suprarrenal congénita y la enfermedad falciforme.

La TMS también es un método fiable para la detección de algunos trastornos del recién nacido que cumplen los criterios para ser evaluados mediante pruebas de cribado pero respecto a los cuales no se aplica ningún programa de pruebas de este tipo. Por ejemplo, la **deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media** (MCAD, *medium-chain acyl-CoA dehydrogenase*) es un trastorno de la oxidación de los ácidos grasos que por lo general es asintomático pero que se manifiesta clínicamente cuando el paciente presenta una situación de catabolismo. La detección de la deficiencia de MCAD en el momento del parto puede salvar la vida de los pacientes debido a que los lactantes y niños afectos muestran un riesgo muy elevado de hipoglucemia potencialmente mortal durante la primera niñez en las situaciones de sobrecarga catabólica debidas al padecimiento de enfermedades intercurrentes, como las infecciones víricas, y casi la cuarta parte de los niños con deficiencia de MCAD no diagnosticada fallece en su primer episodio de hipoglucemia. Las alteraciones metabólicas pueden responder al tratamiento en los casos en los que éste se aplica rápidamente. En la deficiencia de MCAD, el objetivo primario de las pruebas de cribado es el de alertar a los padres y a los médicos respecto al riesgo de descompensación metabólica, debido a que los niños son completamente asintomáticos entre los episodios y no requieren ningún tratamiento diario con excepción de la evitación del ayuno prolongado.

En cualquier caso, la aplicación de la TMS para las pruebas de cribado en los recién nacidos ha suscitado una cierta controversia. Además de ser una prueba rápida para la detección de muchas enfermedades frente a las que ya se están realizando o son fácilmente justificables las pruebas de cribado neonatales, la TMS también identifica a los recién nacidos con errores congénitos del metabolismo como la

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 17-2

Enfermedades detectables mediante espectrometría de masas en tándem

Enfermedad	Sustancias presentes con concentraciones aumentadas
Aminoacidemias	
Fenilcetonuria	Fenilalanina y tirosina
Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce	Leucina e isoleucina
Homocistinuria	Metionina
Citrulinemia	Citrulina
Aciduria argininosuccínica	Ácido arginosuccínico
Tirosinemia hepatorrenal	Metionina y tirosina
Acidemias orgánicas	Metabolitos relevantes de la acilcarnitina
Acidemia propiónica	
Acidemia metilmalónica	
Acidemia isovalérica	
3-metilcrotonilglicinemia aislada	
Acidemia glutárica (tipo I)	
Deficiencia de acetoacetil-CoA tiolasa mitocondrial	
Acidemia hidroximetilglutárica	
Deficiencia de múltiples CoA carboxilasas	
Trastornos de la oxidación de los ácidos grasos	Metabolitos relevantes de la acilcarnitina
Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta	
Deficiencia de hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena corta	
Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media	
Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga	
Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta y de proteínas trifuncionales	
Acidemia glutárica tipo II	
Deficiencia de carnitina palmitoil transferasa II	

American College of Medical Genetics/American Society of Human Genetics Test and Technology Transfer Committee Working Group: Tandem mass spectrometry in newborn screening. Genet Med 2:267-269, 2000.

acidemia metilmalónica, que generalmente *no* son evaluados mediante pruebas de cribado neonatales debido a su rareza y a las dificultades para instaurar un tratamiento definitivo que evite el deterioro neurológico progresivo. La TMS identifica además los metabolitos anómalos cuya significación respecto a la salud es incierta. Por ejemplo, la **deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta** (SCAD, *short-chain acyl-CoA dehydrogenase*), otro trastorno de la oxidación de los ácidos grasos, es generalmente asintomática aunque algunos pocos pacientes pueden presentar problemas durante los episodios de hipoglucemia. Por tanto, el valor predictivo positivo de una positividad detectada en la TMS respecto a la SCAD sintomática posiblemente sea muy bajo. ¿Supera el efecto beneficioso de la detección de la deficiencia SCAD el impacto negativo de incrementar innecesariamente la preocupación de los padres en la mayor parte de los recién nacidos en los que el resultado de la prueba es positivo pero que nunca van a presentar sintomatología? De esta manera, no todos los trastornos detectados mediante la TMS cumplen el criterio necesario para la realización de pruebas de cribado en los recién nacidos. Así, algunos expertos en salud pública argumentan que sólo se deben comunicar a los padres y a sus médicos los metabolitos de utilidad clínica demostrada. Otros defienden el uso de toda la información proporcionada por la TMS y la notificación tanto a los padres como a sus médicos de todos los metabolitos anómalos detectados en la TMS, con independencia del grado de cumplimiento que pueda existir de los criterios convencionales para la aplicación de pruebas de cribado neonatales. Los pacientes que presentan alteraciones de significación desconocida pueden ser sometidos a una vigilancia más estrecha. Por estas razones, el uso adecuado de la TMS respecto a la detección de trastornos en los recién nacidos sigue siendo objeto de debate.

Pruebas de cribado prenatales

Hay dos pruebas que se utilizan con frecuencia para la detección de problemas durante la etapa fetal: el análisis cromosómico en el caso de las mujeres gestantes de edad avanzada y la determinación de la concentración de alfa-fetoproteína en el suero materno o la realización de la prueba triple para la detección de defectos del tubo neural y de aneuploidías cromosómicas. Esta cuestión se expone en el contexto del diagnóstico prenatal, en el capítulo 15. No obstante, se ha argumentado que una vez que el embarazo queda expuesto al riesgo del diagnóstico prenatal invasor de la aneuploidía cromosómica a consecuencia de la edad materna avanzada, se deben ofrecer pruebas de detección adicionales como la determinación de las concentraciones de alfa-fetoproteína en el líquido amniótico (cap. 15), la hibridación genómica comparativa en todo el genoma para detectar deleciones submicroscópicas perjudiciales (caps. 4 y 5) y la detección de la mutación de la fibrosis quística (v. cap. 12 y Caso 10) y de otras enfermedades comunes.

PRUEBAS DE CRIBADO PARA LA DETECCIÓN DE LA SUSCEPTIBILIDAD GENÉTICA FRENTE A LA ENFERMEDAD

Epidemiología genética

Los estudios epidemiológicos de los factores de riesgo para las enfermedades están fundamentados básicamente en la realización de estudios sobre población general que cuantifican la prevalencia o la incidencia de las enfermedades y permiten determinar si ciertos factores de riesgo (genéticos, ambientales, sociales y otros) están presentes o no en los individuos que sufren y que no sufren la enfermedad. La **epidemiología genética** persigue el conocimiento de la forma con la que los genotipos y los factores ambientales presentan interacción entre sí con potenciación o reducción de la susceptibilidad frente a una enfermedad. En general, los estudios epidemiológicos de alguno de los tres tipos siguientes: estudios con diseño de casos y controles; estudios con diseño transversal, y estudios con diseño de cohortes (v. recuadro).

Los estudios con diseño de casos y controles, y con diseño transversal, no solamente permiten obtener información sobre el riesgo relativo asociado a diferentes genotipos sino que también ofrecen información acerca de la prevalencia de la enfermedad y de la frecuencia de los distintos genotipos estudiados cuando se aplican sobre grupos de población seleccionados de manera aleatoria. En concreto, los estudios de cohortes con selección aleatoria son los más precisos y completos en el sentido de que los genotipos que tardan tiempo en aparecer muestran una probabilidad mayor de ser detectados y evaluados; sin embargo, esos estudios son más caros y requieren más tiempo. Por otra parte, los estudios con diseño transversal tienen el problema de la estimación insuficiente de la frecuencia de la enfermedad. En primer lugar, si la enfermedad es rápidamente mortal, muchos de los pacientes que la sufren y que son portadores de factores de riesgo quedan sin ser evaluados. En segundo lugar, si la enfermedad presenta una penetrancia dependiente de la edad, los pacientes portadores de un factor de riesgo no van a ser considerados realmente como pacientes que sufren dicha enfermedad. Finalmente, los estudios con diseño de casos y controles permiten que los investigadores estudien a los individuos más adecuados, sobre todo a los que presentan fenotipos relativamente infrecuentes y respecto a los cuales serían necesarias muestras de tamaño muy grande en los estudios con diseño transversal o con diseño de cohortes. No obstante, a menos que un estudio esté fundamentado en una valoración completa de todos los individuos que presentan una enfermedad, tal como los que forman parte de un registro de población o de un programa de vigilancia, o bien aplique un esquema de muestreo aleatorio, el diseño de casos y controles no permite obtener información acerca de la prevalencia de la enfermedad en la población general.

Estrategias utilizadas en epidemiología genética

- **Estudios realizados con diseño de casos y controles:** Se seleccionan personas que padecen y que no padecen la enfermedad y se determinan y comparan los genotipos y las exposiciones ambientales de los individuos de ambos grupos.
- **Estudios realizados con diseño transversal:** Se selecciona una muestra aleatoria de la población y se clasifica en las personas que padecen y que no padecen la enfermedad, con determinación y comparación de sus genotipos y de las exposiciones ambientales.
- **Estudios realizados con diseño de cohortes:** Se selecciona una muestra de la población y se observa durante un cierto tiempo para determinar qué individuos desarrollan y no desarrollan la enfermedad, con determinación y comparación de sus genotipos y de sus exposiciones ambientales. La cohorte se puede seleccionar de manera aleatoria o bien con selección de los individuos que comparten un genotipo o una exposición ambiental concretos.

Determinación de la susceptibilidad en función del genotipo

El valor predictivo positivo de un genotipo relacionado con la susceptibilidad frente a una enfermedad concreta depende de la frecuencia de dicho genotipo en la población, del riesgo relativo de la enfermedad asociado a un genotipo en comparación con los demás, y de la prevalencia de la enfermedad. La figura 17-2 muestra el valor predictivo positivo para frecuencias de genotipo que van desde el 0,5% (infrecuentes) hasta el 50% (frecuentes), lo que confiere un riesgo relativo que oscila entre un valor bajo (dos veces superior) hasta un valor alto (100 veces superior) cuando la prevalencia de la enfermedad oscila entre un nivel relativamente infrecuente (0,1%) y un nivel más frecuente (5%). Tal como se muestra en la figura 17-2, el valor de una prueba como elemento predictivo de una enfermedad aumenta sustancialmente cuando se evalúa un trastorno común debido a un genotipo de susceptibilidad relativamente infrecuente que confiere un riesgo relativo alto, en comparación con el riesgo de los individuos que no son portadores de dicho genotipo. También es cierto lo contrario: la evaluación de un genotipo común que confiere un riesgo relativo modesto tiene un valor limitado como factor predictivo de una enfermedad.

Vamos a ilustrar el uso de la tabla 2 × 2 (v. lo ya señalado en este capítulo) para evaluar la función de los genes de susceptibilidad en un trastorno frecuente, el **cáncer colorrectal**. En el recuadro siguiente se recogen los datos obtenidos en un estudio efectuado sobre población general respecto al riesgo de cáncer colorrectal asociado a una variante polimorfa en el gen *APC* (v. cap. 16 y Caso 13) que cambia la isoleucina 1307 por lisina (Ile1307Lys). Esta variante muestra una frecuencia alélica de aproximadamente el 3,1% en los judíos asquenazíes, lo que significa que aproximadamente uno de cada 15 individuos es heterocigoto u homocigoto para el alelo. La prevalencia del cáncer de colon en este grupo de pacientes es del 1%. Esta variante, que tiene la frecuencia suficiente como para afectar a alrededor del 6% de los judíos asquenazíes y que confiere un incremento de 2,4 veces en el riesgo de cáncer de colon (en comparación con las personas que no presentan el alelo) puede ser un factor de riesgo importante en el sentido de que casi el 9% de todos los casos de cáncer de colon en este grupo de población puede ser atribuido al efecto de dicho alelo. No obstan-

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

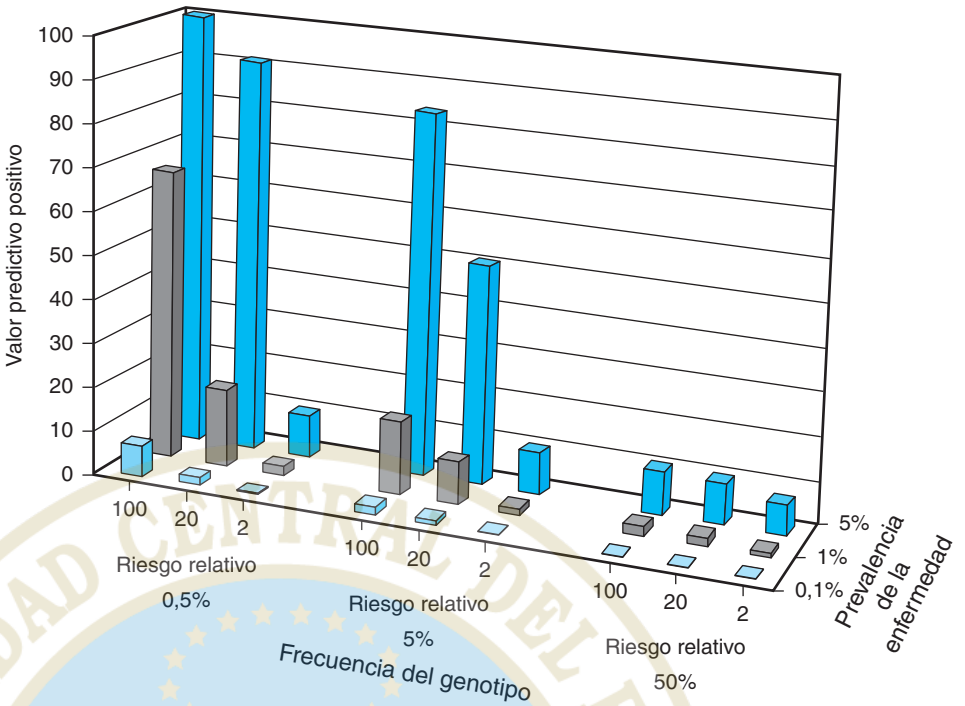


Figura 17-2 ■ Cálculos teóricos del valor predictivo positivo respecto al genotipo de susceptibilidad para una enfermedad, en relación con un cierto rango de frecuencias del genotipo, de prevalencias de la enfermedad y de riesgos relativos para la enfermedad asociada al genotipo.

••■ El alelo Ile1307Lys del gen *APC* y el cáncer de colon

	Cáncer colónico		
Genotipo	Afectados	No afectados	Total
Lys1307	7	310	317
Ile1307	38	4.142	4.180
Total	45	4.452	4.497

- Cociente de riesgo relativo = $\frac{\text{CRR}}{\text{Prevalencia de la enfermedad en los portadores del alelo}}{\text{Prevalencia de la enfermedad en las personas que no son portadoras del alelo}}$

$$= \frac{7/317}{38/4.180} = 2{,}4$$

- Sensibilidad: Proporción de individuos con cáncer de colon que presentan el alelo = 7/45 = 16%
- Especificidad: Proporción de individuos sin cáncer de colon y que no presentan el alelo = 4.142/4.452 = 93%
- Valor predictivo positivo: Proporción de individuos con el alelo que desarrollan cáncer colónico = 7/317 = 2%
- Valor predictivo negativo: Proporción de individuos que no presentan el alelo y que no desarrollan cáncer colónico = 99%

Datos tomados de Woodage T, King SM, Wacholder S et al. Nat Genet 20:62-65, 1998.

te, el escaso valor predictivo positivo (2%) significa que una persona que presenta positividad para el alelo sólo muestra una probabilidad del 2% de desarrollar cáncer colorrectal. Si se realizara un estudio de cohortes en el que fuera posible la determinación completa de todas las personas en las que se va a desarrollar un cáncer colorrectal, la penetrancia sería, en efecto, de tan sólo el 2%.

Utilidad clínica

En un paciente con positividad para el alelo *APC* Ile1307Lys, ¿cómo se puede traducir a la práctica médica un valor predictivo positivo del 2%? La evaluación completa del valor que posee la determinación de los genotipos asociados a la enfermedad no finaliza con el establecimiento de la validez clínica de la prueba. No hay ningún valor absoluto del valor predictivo positivo que determine si la prueba merece o no la pena. La prueba debe ser evaluada con respecto a su utilidad clínica, es decir, ¿influyen los resultados de la prueba en la asistencia proporcionada?, y, en términos más generales, ¿cuáles serían las implicaciones para la salud del individuo y para la salud pública si este tipo de prueba se aplicara de manera sistemática a nivel asistencial?

La utilidad clínica de una prueba de cribado o detección depende de muchos factores. Uno de los principales es el económico desde el punto de vista de la salud pública: ¿se puede demostrar que la aplicación de dicha prueba es **económicamente rentable**?, ¿queda compensado el gasto que conlleva la prueba por la mejora de las condiciones sanitarias al tiempo que reduce los costes asistenciales, los niveles de discapacidad y la pérdida de poder adquisitivo? En el ejemplo correspondiente a la detección del alelo *APC* Ile1307Lys en los judíos asquenazíes, la utilidad de ciertos tipos de prueba podría indicar la necesidad de un régimen concreto de vigilancia del cáncer de colon, tal como la realización más frecuente de pruebas de cribado o el uso de estrategias distintas para la detección. Los métodos de detección (la demostración de sangre oculta en heces frente a la sigmoidoscopia y frente a la colonoscopia completa) muestran diferencias en cuanto a su coste económico, su sensibilidad, su especificidad y su riesgo

potencial, de manera que la decisión respecto al régimen a aplicar conlleva implicaciones importantes tanto para la salud del paciente como para los costes asistenciales.

La demostración de que una prueba de detección mejora la asistencia sanitaria no siempre es obvia. Por ejemplo, una de cada 200-250 personas de raza blanca es homocigota para una mutación Cys282Tyr en el gen *HFE*, asociado a la **hemocromatosis hereditaria** (un trastorno caracterizado por la sobrecarga de hierro que puede dar lugar de manera subrepticia a una lesión hepática intensa con cirrosis (Caso 17). Una intervención sencilla, la flebotomía regular a través de donaciones periódicas de sangre para reducir las reservas corporales totales de hierro puede prevenir la cirrosis hepática. El genotipo de susceptibilidad es frecuente y el 60-80% de los homocigotos Cys282Tyr muestra evidencia bioquímica de aumento en las reservas corporales de hierro, lo que sugiere que la aplicación de pruebas de cribado para identificar a los individuos asintomáticos en los que se deberían efectuar pruebas más detalladas y, si estuviera indicado, en los que se debería comenzar un régimen de flebotomía regular, parece un parámetro razonable y económicamente rentable. Sin embargo, la mayor parte de los homocigotos Cys282Tyr permanece en una situación clínicamente asintomática, lo que plantea el argumento de que el valor predictivo positivo de la evaluación del gen *HFE* respecto a la hepatopatía en la hemocromatosis hereditaria es demasiado bajo como para justificar su aplicación a la población general. En cualquier caso, muchos de estos pacientes básicamente asintomáticos presentan signos de fibrosis y cirrosis silentes en la biopsia hepática, lo que indica que los homocigotos Cys282Tyr pueden presentar realmente un riesgo de hepatopatía superior al considerado previamente. Así, algunos especialistas pueden argumentar la necesidad de la aplicación de pruebas de cribado a la población general para identificar a los individuos en los que se debería iniciar un programa profiláctico de flebotomía. La utilidad clínica de la aplicación de este tipo de prueba de cribado a la población general es controvertida y va a requerir estudios de investigación adicionales que determinen la evolución de la enfermedad y demuestren que la fibrosis y la cirrosis silentes que se observan en la biopsia hepática representan las fases iniciales de lo que constituye realmente una enfermedad progresiva. Hay otros resultados positivos y negativos de las pruebas de cribado que tienen una naturaleza psicológica y que son más difíciles de evaluar en comparación con los factores puramente económicos. Por ejemplo, la determinación de la positividad para un genotipo de susceptibilidad podría, por una parte, capacitar a los individuos que conocen sus riesgos para adoptar decisiones importantes en cuanto a su estilo de vida, o bien podría, por otra parte, generar una tensión psicológica intensa o un fatalismo inapropiado en pacientes y familiares de pacientes que nunca van a desarrollar la enfermedad pero que presentan positividad para el factor de riesgo. De la misma manera, los pacientes en los que el resultado de la prueba es negativo se pueden sentir tranquilizados de manera falsa.

La determinación del gen *APOE* en la **enfermedad de Alzheimer** (EA) (v. cap. 12 y Caso 3) es un ejemplo claro del papel que desempeña una valoración detallada de la validez clínica y de la utilidad clínica en lo relativo a la aplicación de pruebas genéticas en el contexto de la medicina personalizada. Tal como se expone en el capítulo 8, los heterocigotos para el alelo ε4 del gen *APOE* muestran un incremento triple en el riesgo de desarrollar EA, debido principalmente a que la edad de inicio de la EA se reduce en 10-15 años, en comparación con las personas que no presentan el alelo ε4 del gen *APOE*. Los homocigotos ε4/ε4 del gen *APOE* muestran un riesgo 20 veces mayor debido a que la edad de inicio de la enfermedad de los mismos se reduce en aproximadamente 20-30 años. Sin embargo, la determinación del alelo ε4 del gen *APOE* no se recomienda en los individuos asintomáticos, aunque algunos clínicos la llevan a cabo en la evaluación de los individuos con síntomas y signos de demencia. La razón de ello está en el análisis de la validez clínica y de la utilidad clínica de dicha prueba, incluyendo el cálculo del valor predictivo positivo en los individuos asintomáticos y sintomáticos (tabla 17-3).

Tal como se puede observar en relación con los valores predictivos positivos de las personas asintomáticas en el rango de edad de 65 a 74 años, la presencia de un alelo ε4 único es un factor predictivo muy pobre del desarrollo de la EA, a pesar del riesgo de la enfermedad tres veces mayor asociado al alelo ε4, en comparación con las personas que carecen de este alelo. Incluso en los individuos con dos alelos ε4 (aproximadamente el

Tabla 17-3

Validez y utilidad clínicas de la prueba de cribado del gen APOE en la población general y pruebas diagnósticas para la enfermedad de Alzheimer

	Cribado en la población general	Prueba diagnóstica
Validez clínica	Individuos asintomáticos de 65-74 años de edad Prevalencia de la EA en la población = 3% VPP si ε2/ε4 o ε3/ε4 = 6% VPP si ε4/ε4 = 23%	Personas de 65 a 74 años de edad con síntomas de demencia Proporción de pacientes con demencia y EA = ~60% VPP si ε2/ε4 o ε3/ε4 = ~75% VPP si ε4/ε4 = ~98%
Utilidad clínica	No hay ninguna intervención posible para prevenir la enfermedad Problemas psicológicos en la mayor parte de las personas con alelos ε4 que posiblemente no van a desarrollar EA Tranquilidad falsa en las personas sin alelos ε4	Incremento de la sospecha de que pueda existir otra forma de demencia potencialmente tratable Eliminación de pruebas innecesarias

Los cálculos del valor predictivo positivo (VPP) está fundamentados en una prevalencia de la enfermedad de Alzheimer (EA) en la población general de aproximadamente el 3% en las personas de 65 a 74 años de edad, en una frecuencia alélica del alelo ε4 en las personas de raza blanca del 10-15%, en un riesgo relativo de aproximadamente 3 para un alelo ε4, y en un riesgo relativo de aproximadamente 20 para los dos alelos ε4.

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

1,5% de la población), que muestran un riesgo relativo 20 veces mayor que el asociado a los genotipo carentes de alelo ε4, la posibilidad de que desarrollen EA todavía es inferior a uno de cada cuatro casos. En los individuos jóvenes y asintomáticos, el valor predictivo positivo es aún más pequeño. Así, la mayor parte de los individuos en los que el estudio del gen *APOE* indica un incremento del riesgo no va a presentar EA. Por otra parte, el conocimiento de que una persona muestra un aumento en el riesgo no permite aplicar ninguna opción preventiva o terapéutica y, sin embargo, podría generar problemas emocionales y psicológicos significativos. En función de su escaso valor predictivo positivo y de su falta de utilidad clínica, podemos ver claramente las razones por las que no se recomienda la evaluación del gen *APOE* en los individuos asintomáticos, tal como se expone en el capítulo 8.

Por otra parte, las personas que ya presentan signos de demencia muestran una probabilidad previa elevada de sufrir EA. La evaluación del gen *APOE* en estas personas podría ser útil para determinar si la enfermedad es realmente una EA o bien alguna otra forma de demencia que podría requerir un estudio diagnóstico adicional. Por supuesto, con una enfermedad de carácter tan devastador y con tan pocas posibilidades terapéuticas como la EA, se podría argumentar que incluso en los casos en los que la evaluación del gen *APOE* sugiere una probabilidad elevada de EA, la pequeña posibilidad de que la demencia pueda ser debido a una causa susceptible de tratamiento justifica el coste económico de una evaluación diagnóstica adicional.

Tal como ocurre en todos los aspectos de la medicina, son necesarias la demostración clara y la reevaluación sostenida del equilibrio entre los efectos beneficiosos y los costes de cada componente de la medicina genética personalizada. La necesidad de una reevaluación constante es obvia; imaginemos cómo podrían cambiar las recomendaciones relativas a la evaluación del gen *APOE* (a pesar de su bajo valor predictivo positivo) si se descubriera una intervención médica de riesgo bajo y barata que previniera el inicio de la demencia.

Pruebas de cribado a heterocigotos

A diferencia de las pruebas de cribado para la detección de enfermedades genéticas en los recién nacidos o de las pruebas de susceptibilidad genética en los pacientes, la aplicación de pruebas de cribado a los portadores de trastornos mendelianos tiene como objetivo principal la identificación de los individuos que son sanos pero que muestran un riesgo sustancial (25%) de tener hijos con un trastornos autosómico recesivo ligado al cromosoma X grave. Los fundamentos de la aplicación de pruebas de cribado a heterocigotos se muestran en el recuadro siguiente.

Para conseguir su aplicación a un número suficiente de portadores, los programas actuales de cribado en los heterocigotos se han centrado en grupos raciales concretos en los que la frecuencia de los alelos mutantes es elevada. Las pruebas de cribado aplicadas a los heterocigotos son voluntarias y se centran en los individuos que se consideran a sí mismos pertenecientes a un grupo racial concreto de riesgo alto. Estas pruebas se han utilizado de manera generalizada frente a un conjunto de trastornos respecto a los cuales la frecuencia del estado de portador es relativamente elevada: la enfermedad de Tay-Sachs **(Caso 38)** (el prototipo de las pruebas de cribado a portadores) (v. cap. 12), la enfermedad de Gaucher y la enfermedad de Canavan en los judíos asquenazíes; la enfermedad falciforme **(Caso 37)** en la población afroamericana de Norteamérica, y la β-talasemia **(Caso 39)** en áreas de incidencia elevada, especialmente en Chipre y Cerdeña, o bien en grupos familiares amplios y consanguíneos de Pakistán (v. cap. 11).

Criterios para los programas de cribado en heterocigotos

- Frecuencia elevada de portadores, al menos en un grupo de población específico
- Disponibilidad de una prueba barata y segura con niveles muy bajos de resultados falsamente negativos y de resultados falsamente positivos
- Acceso a la información genética por parte de las parejas identificadas como heterocigotas
- Disponibilidad del diagnóstico prenatal
- Aceptación y participación voluntaria por parte de la población para la que se recomienda la prueba de cribado

La tecnología para la detección simultánea de muchos alelos mutantes diferentes en un gen es un procedimiento único (**determinación multiplex**) que hace posible la aplicación de pruebas de cribado a heterocigotos en la población general para la fibrosis quística mediante el estudio directo del gen *CFTR* para descartar mutaciones en el mismo (v. cap. 12) **(Caso 10)**. El aspecto de mayor importancia en la detección del estado de portador *CFTR* mediante la detección directa de los alelos mutantes es la extremada heterogeneidad alélica existente en muchas poblaciones y las diferencias en los alelos mutantes presentes en los distintos grupos raciales. Por ejemplo, la evaluación mediante un panel básico de 23 mutaciones (ΔF508 y las 22 mutaciones restantes más comunes que se observan en personas de raza blanca y origen no hispano) propuesto por el American College of Medical Genetics permite identificar casi el 88% de todas las mutaciones y, por tanto, alrededor del 80% de las parejas en riesgo (las parejas en las que ambos progenitores son heterocigotos para una mutación *CFTR*) pertenecientes a este contexto étnico. La adición de más alelos al panel sólo incrementaría de manera marginal la sensibilidad de la prueba en las personas de raza blanca y origen no hispano. En otros grupos de población, tal como los blancos de origen hispano, los asiáticos y los afroamericanos, la frecuencia y la distribución de los alelos mutantes son muy variables. El panel básico de 23 alelos permitiría detectar únicamente el 72% de los portadores de origen hispano, el 64% de los portadores de origen afroamericano y el 49% de los portadores de origen asiático americano. Para estas poblaciones son necesarios paneles ampliados con una mayor especificidad étnica. Así, por ejemplo, en muchos laboratorios de diagnóstico se utiliza un panel de mutaciones en el que evalúan la mutación ΔF508 más otras cuatro docenas de alelos mutantes. Por el contrario, en la población judía asquenazí, la evaluación de tan sólo cinco mutaciones detecta el 94% de los portadores, con una sensibilidad mayor debido a que se evalúa un número menor de mutaciones.

El impacto de la detección de los portadores respecto a la disminución de la incidencia de una enfermedad genética puede ser espectacular. La evaluación de los portadores para la enfermedad de Tay-Sachs en la población judía asquenazí se

viene realizando desde 1969. La aplicación de la prueba de cribado seguida del diagnóstico prenatal, en los casos en los que está indicado, ya ha reducido la incidencia de la enfermedad de Tay-Sachs en un 65-85% en este grupo étnico. La prevención de la β-talasemia mediante la detección de portadores y el diagnóstico prenatal ha dado lugar a una disminución similar en la incidencia de esta enfermedad en Chipre y Cerdeña. Por el contrario, los intentos de aplicación de pruebas de cribado para los portadores de la enfermedad falciforme en la comunidad afroamericana estadounidense han tenido menos efectividad y hasta el momento han dado lugar a un impacto escaso sobre la incidencia de la enfermedad. El buen resultado de los programas de pruebas de cribado para la detección de los portadores en relación con la enfermedad de Tay-Sachs y con la β-talasemia, así como el fracaso relativo de estos programas respecto a la anemia falciforme, subrayan la importancia de la consulta y la educación comunitarias, así como de la disponibilidad de especialistas en consejo genético y en diagnóstico prenatal, como requisitos clave para la aplicación de programas efectivos.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Guttmacher AE, Collins FS, Carmona RH: The family history—more important than ever. N Engl J Med 351:2333-2336, 2004.

Snyderman R, Langheier J: Prospective health care: the second transformation of medicine. Genome Biol 7:104, 2006.

BIBLIOGRAFÍA ESPECÍFICA

Acheson LS, Wiesner GL, Zyzanski SJ, et al: Family history-taking in community family practice: implications for genetic screening. Genet Med 2:180-185, 2000.

American College of Medical Genetics/American Society of Human Genetics Test and Technology Transfer Committee Working Group: Tandem mass spectrometry in newborn screening. Genet Med 2:267-269, 2000.

Chace DH, Kalas TA, Naylor EW: Use of tandem mass spectrometry for multianalyte screening of dried blood specimens from newborns. Clin Chem 49:1797-1817, 2003.

Feuchtbaum L, Lorey F, Faulkner L, et al: California's experience implementing a pilot newborn supplemental screening program using tandem mass spectrometry. Pediatrics 117:S261-S269, 2006.

Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, et al: A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer. N Engl J Med 331:1669-1674, 1994.

Garrod A: The incidence of alkaptonuria: a study in chemical individuality. Lancet 2:1616-1620, 1902.

Khoury MJ, McCabe LL, McCabe ERW: Population screening in the age of genomic medicine. N Engl J Med 348:50-58, 2003.

Marteau TM, Lerman C: Genetic risk and behavior change. Br Med J 322:1056-1059, 2001.

Powell LW, Dixon, JL, Ramm GA, et al: Screening for hemochromatosis in asymptomatic subjects with or without a family history. Arch Intern Med 166:294-301, 2006.

Scheuner MT, Wang SJ, Raffel LJ, et al: Family history: a comprehensive genetic risk assessment method for the chronic conditions of adulthood. Am J Med Genet 71:315-324, 1997.

Schwartz RS: Racial profiling in medical research. N Engl J Med 344:1392-1393, 2001.

Yoon PW, Scheuner MT, Peterson-Oehlke KL, et al: Can family history be used as a tool for public health and preventive medicine? Genet Med 4:304-310, 2002.

DIRECCIONES DE INTERNET

Gwinn M, Khoury MJ: Epidemiology. 2001. *http://www.cdc.gov/genomics/training/books/genpractice.htm*

American College of Medical Genetics: Technical Standards and Guidelines for CFTR Mutation Testing, 2006 edition. *http://www.acmg.net/Pages/ACMG_Activities/stds-2002/cf.htm*

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

PROBLEMAS

1. En una muestra de población de 1 millón de europeos se observó un cuadro de trombosis venosa cerebral idiopática (TVCI) en 18 personas, lo que representa una tasa esperada de 1-2 por cada 100.000 personas. Todas las mujeres fueron evaluadas para el factor V Leiden (FVL). Asumiendo una frecuencia alélica del 2,5% para el FVL, ¿cuántos homocigotos y cuantos heterocigotos para el FVL se esperaría que hubiera en esta muestra de 1 millón de personas, asumiendo el equilibrio de Hardy-Weinberg?

   Entre los individuos afectados, dos eran heterocigotos para el FVL y uno homocigoto para el FVL. Genere una tabla 3 x 2 relativa a la asociación de los homocigotos para el genotipo FVL, de los heterocigotos para el genotipo FVL y del genotipo natural para la TVCI.

   ¿Cuál es riesgo relativo de TVCI en un heterocigoto para el FVL, en comparación con el genotipo normal?, ¿cuál es riesgo en un homocigoto FVL, en comparación con el genotipo normal?, ¿cuál es la sensibilidad de la positividad para uno o los dos alelos FVL respecto a la TVCI? Finalmente, ¿cuál es el valor predictivo positivo del estado homocigoto respecto al FVL?, ¿y del estado heterocigoto?

2. En una muestra de población de 100.000 mujeres europeas que toman anticonceptivos orales se produjo una trombosis venosa profunda (TVP) en las extremidades inferiores en 100 mujeres, lo que es congruente con una tasa esperada de un caso por cada 1.000 mujeres. Asumiendo una frecuencia alélica del 2,5% para el factor V Leiden (FVL), ¿cuántas homocigotas y cuantas heterocigotas para el FVL se esperaría en esta muestra de 100.000 mujeres, asumiendo el equilibrio de Hardy-Weinberg?

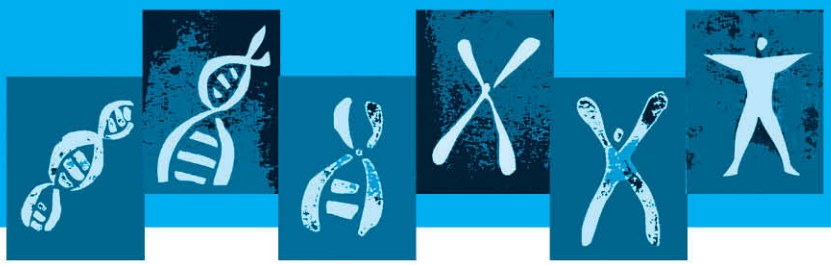
   Entre las mujeres afectadas, 58 eran heterocigotas para el FVL y tres eran homocigotas para el FVL. Genere una tabla 3 x 2 relativa a la asociación de las homocigotas para el genotipo FVL, las heterocigotas para el genotipo FVL y el genotipo natural para la TVP de la extremidades inferiores.

   ¿Cuál es el riesgo relativo de TVP en las mujeres heterocigotas FVL que toman anticonceptivos orales, en comparación con las mujeres que también toman anticonceptivos orales y que presentan genotipo normal?, ¿cuál es el riesgo de las mujeres homocigotas FVL en comparación con las que presentan un genotipo normal?, ¿cuál es la sensibilidad de la positividad para uno o los dos alelos FVL respecto a la TVP en las mujeres que toman anticonceptivos orales? Finalmente, ¿cuál es el valor predictivo positivo para la TVP en las mujeres homocigotas para el FVL que toman anticonceptivos orales?, ¿y en las mujeres heterocigotas?

3. Qué pasos se deben dar cuando se demuestra positividad en una prueba de cribado para la fenilcetonuria (PKU, *phenylketonuria*)? La prueba es una técnica de inhibición bacteriana en una gota de sangre colocada sobre un papel de filtro (prueba de Guthrie).

4. El cribado de los recién nacidos respecto a la enfermedad falciforme se puede llevar a cabo mediante electroforesis de la hemoglobina, que separa las hemoglobina A y S identificando así a las personas heterocigotas y también a las homocigotas para la mutación falciforme. ¿Qué posibles ventajas puede conllevar este tipo de pruebas?, ¿qué desventajas?

FUNDADA EN 1620 QUITO



Capítulo 18

Farmacogenética y farmacogenómica

En el capítulo 17 se ha descrito la medicina genética personalizada como el uso del genotipo de un paciente concreto para diseñar su asistencia médica, con el objetivo de reducir las complicaciones y de mejorar la evolución. Un área en la que la medicina genética personalizada posiblemente va a formar parte pronto de la asistencia médica sistemática es el tratamiento medicamentoso fundamentado en la farmacogenética. La farmacogenética es el estudio de las diferencias en la respuesta a los medicamentos debida a la variación alélica en los genes que actúan sobre el metabolismo, la eficacia y los efectos adversos de los fármacos. Solamente en un año, en Estados Unidos se realizan más de 1.000 millones de prescripciones correspondientes a decenas de miles de millones de dosis medicamentosas relativas a más de 10.000 fármacos distintos. Una cifra estadística citada con frecuencia es la de que en Estados Unidos se producen anualmente reacciones medicamentosas adversas en más de 2 millones de pacientes, asociadas a un exceso de mortalidad de 100.000 personas. El desarrollo de un perfil genético con un valor predictivo positivo razonable respecto a un efecto adverso medicamentoso posiblemente tenga una utilidad inmediata para que los médicos puedan seleccionar un fármaco o una dosis de un fármaco respecto a los cuales el paciente no presenta riesgo de un efecto adverso, o bien para decidir una dosis que garantice un tratamiento adecuado minimizando al mismo tiempo las complicaciones. No obstante, al igual que ocurre con los demás aspectos de la medicina personalizada, es necesario determinar la rentabilidad económica de este tipo de prueba antes de que pueda llegar a formar parte de la asistencia médica aceptada.

La farmacogenética es relevante para la variación individual en la respuesta medicamentosa a través de dos parámetros. El primero es la variación en la **farmacocinética**, es decir, la velocidad con la que el organismo absorbe, transporta, metaboliza o elimina los fármacos o sus metabolitos. Entre los ejemplos de variación farmacocinética que se expondrán en este capítulo están los alelos polimórficos del sistema del citocromo P450 que hacen que la codeína sea ineficaz o que incrementan la posibilidad de hemorragia en los pacientes tratados con warfarina, así como la variación alélica en la glucuroniltransferasa o la tiopurina metiltransferasa que incrementa la toxicidad de fármacos de quimioterapia como irinotecán y 6-mercaptopurina. El segundo parámetro es la variación que influye en la **farmacodinámica** de un medicamento, es decir, las causas genéticas de la variabilidad en la respuesta frente a los medicamentos secundaria a la variación alélica en los objetivos de los propios medicamentos, tal como receptores, enzimas o vías metabólicas. Los ejemplos de variación farmacodinámica recogidos en este capítulo son la anemia hemolítica inducida por las sulfamidas en los pacientes con deficiencia de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (Caso 16) y las dificultades de estabilización en los pacientes que reciben una dosis de warfarina perteneciente al rango terapéutico óptimo, a consecuencia de la presencia de alelos que influyen en el nivel de su objetivo, el complejo receptor epóxido vitamina K I. Por tanto, en términos más generales, la farmacogenética se refiere a cualquier variación genéticamente determinada en la respuesta frente a los medicamentos, tanto en lo relativo a su eficacia como a su toxicidad.

UTILIZACIÓN DE LA INFORMACIÓN SOBRE EL RIESGO PARA MEJORAR LA ASISTENCIA: LA FARMACOGENÉTICA

Variación en la respuesta farmacogenética

Variación en el metabolismo de fase I de los medicamentos: el citocromo P450

Las proteínas del citocromo humano P450 constituyen una familia de 56 enzimas funcionales, cada una de las cuales está

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

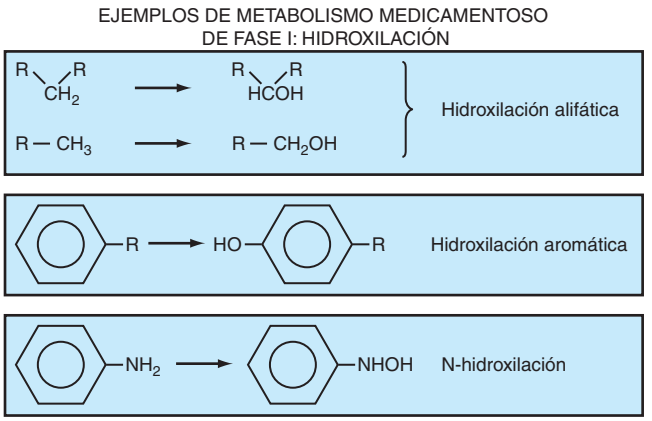


Figura 18-1 ■ Reacciones típicas de hidroxilación efectuadas por las enzimas del citocromo P450 en el metabolismo de fase I.

codificada por un gen *CYP* diferente. Todas las enzimas del citocromo P450 son proteínas que contienen grupos hemo en el hígado; el Fe^{2+} del grupo hemo les permite aceptar electrones a partir de donantes de electrones, tal como el NADPH, así como su uso para la catálisis de diversas reacciones, la más habitual de las cuales es la adición de uno de los átomos de oxígeno procedente del oxígeno molecular (O_2) a un átomo de carbono, nitrógeno o azufre. En lo que se refiere a muchos medicamentos, el efecto de una enzima del citocromo P450 es el de añadir un grupo hidroxilo a la molécula, un paso característico en lo que se denomina metabolismo de **fase I** de los medicamentos, definido como la introducción de un grupo más polar en un compuesto con aparición de un grupo lateral que tiene mayor facilidad de unión (fig. 18-1). El grupo hidroxi que se une en la fase I ofrece una localización para la unión de un azúcar o de un grupo acetil al fármaco que se pretende metabolizar, lo que facilita en gran medida su excreción en lo que se denomina la fase II del metabolismo de los medicamentos (fig. 18-2).

Las enzimas del citocromo P450 se agrupan en 20 familias, según la homología en su secuencia de aminoácidos. Tres de estas familias (*CYP1, CYP2 y CYP3*) contienen enzimas que son promiscuas respecto a los sustratos sobre los que actúan y que participan en el metabolismo de una amplia gama de sustancias que no pertenecen al organismo (xenobióticos), incluyendo los medicamentos. Hay seis genes concretos (*CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6* y *CYP3A4*) que son especialmente importantes en farmacogenética debido a que las seis enzimas que codifican son responsables del metabolismo de fase I de más del 90% de los fármacos utilizados con mayor frecuencia (fig. 18-3). El gen *CYP3A4* está implicado en el metabolismo de más del 40% de los medicamentos utilizados en medicina clínica. Por otra parte, muchos de los genes *CYP* son fuertemente polimórficos, con alelos que dan lugar a consecuencias funcionales reales sobre la manera con la que los distintos individuos responden a los fármacos (tabla 18-1). Los alelos *CYP* pueden dar lugar a una ausencia, una disminución o un incremento de la actividad enzimática, influyendo por tanto en la tasa de metabolismo de muchos medicamentos. Por ejemplo, el gen *CYP2D6* codifica la enzima principal del citocromo en el metabolismo de fase I de más de 70 medicamentos distintos. Hay 26 alelos en el gen *CYP2D6* que influyen en la actividad y que se clasifican como alelos de actividad reducida, ausente o aumentada (v. recuadro en pág. siguiente). Las mutaciones con cambio de sentido disminuyen la actividad de este citocromo; los alelos sin actividad se deben a mutaciones de empalme o de cambio de trama. Por el contrario, el alelo *CYP2D6*1XN* está constituido realmente por una serie de alelos de polimorfismos en el número de copias, en los que el gen *CYP2D* aparece en tres, cuatro o más copias en un cromosoma. Previsiblemente,

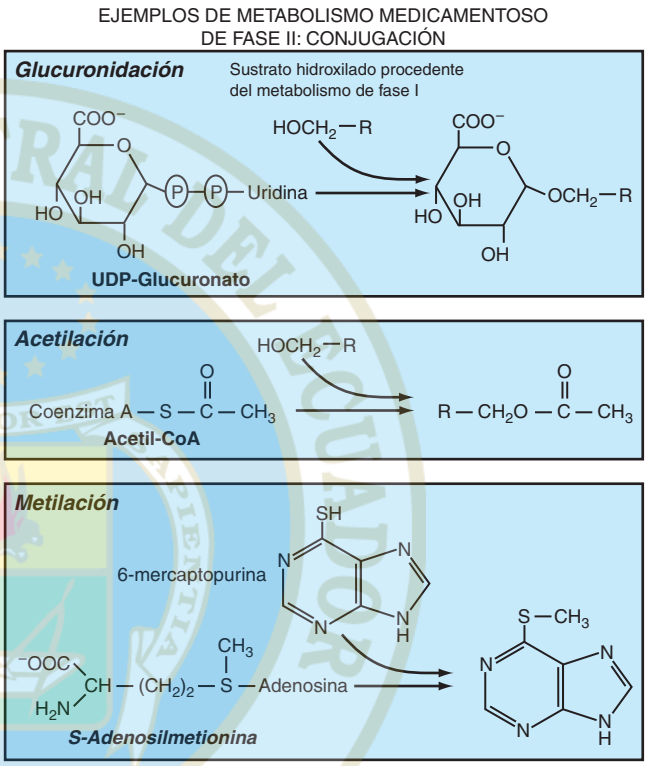


Figura 18-2 ■ Reacciones típicas de conjugación de fase II para la inactivación de los medicamentos y la generación de metabolitos solubles que pueden ser eliminados.

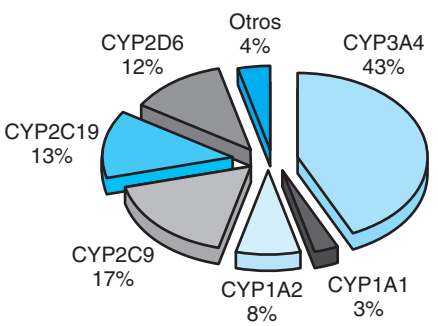


Figura 18-3 ■ Contribución de las enzimas individuales del citocromo P450 al metabolismo medicamentoso de fase I. (Modificada, con permiso, de Guengerich F: Cytochrome P450s and other enzymes in drug metabolism and toxicity. AAPS J 8:E101-E111, 2006.)

Fenotipos metabolizadores originados a partir de diversas combinaciones de alelos *CYP2D6*

		Alelo en un cromosoma			
		Natural	*Reducido*	*Ausente*	*Incrementado*
Alelo en otro cromosoma	*Natural*	Normal			
	Reducido	Normal	Escaso		
	Ausente	Normal	Escaso	Escaso	
	Incrementado	Ultrarrápido	—	—	—

estos polimorfismos en el número de copias dan lugar a concentraciones elevadas de la enzima. Existen docenas de alelos adicionales que no influyen en la función de la proteína y que, por tanto, se consideran de tipo natural o normal. Las diferentes combinaciones de estas cuatro clases de alelos introducen diferencias cuantitativas en la actividad metabólica, aunque algunas de las mismas son muy infrecuentes y no han sido bien definidas. En general, se reconocen tres fenotipos principales: metabolizadores **normales**, metabolizadores **lentos** y metabolizadores **ultrarrápidos** (fig. 18-4).

Los metabolizadores lentos muestran claramente riesgo de acumulación de concentraciones tóxicas de los medicamentos. Los metabolizadores ultrarrápidos tienen el riesgo de recibir un tratamiento insuficiente con dosis inadecuadas para el mantenimiento de las concentraciones sanguíneas del fármaco en el rango terapéutico (v. fig. 18-4).

Las variaciones en las enzimas del citocromo P450 no solamente son importantes para la desintoxicación de los medicamentos, sino que también están implicadas en la activación de los propios fármacos. Por ejemplo, codeína es un opiáceo débil que induce la mayor parte de su efecto analgésico tras su conversión en morfina, un metabolito bioactivo con una potencia 10 veces mayor. Esta conversión la realiza la enzima CYP2D6. Los metabolizadores lentos portadores de alelos con pérdida de función en el gen *CYP2D6* no convierten codeína en morfina y, por tanto, el efecto beneficioso terapéutico que reciben es pequeño; por el contrario, los metabolizadores ultrarrápidos pueden presentar una intoxicación con gran rapidez al recibir dosis bajas de codeína.

La existencia de metabolizadores lentos y ultrarrápidos conlleva una complicación adicional que es importante tener en cuenta a la hora de aplicar la farmacogenética a la medi-

Tabla 18-1

Genes polimórficos del citocromo P450 implicados en el metabolismo medicamentoso

Familia	Gen	Alelos con significación funcional*	Fármacos y sustancias metabolizados (seleccionados)
CYP1	*CYP1A2*	↑ y ↓ actividad alélica	Cafeína Propranolol
CYP2	*CYP2C9*	↑, ↓, y 0 actividad alélica	Bloqueadores del receptor de la angiotensina II Antiinflamatorios no esteroideos Metronidazol Hipoglucemiantes orales Warfarina
	CYP2C19	↓ y 0 actividad alélica	Antiepilépticos Antidepresivos Ansiolíticos
	CYP2D6	↑, ↓, y 0 actividad alélica	Antiarrítmicos Antidepresivos Antipsicóticos Bloqueadores adrenérgicos beta Analgésicos opiáceos
CYP3	*CYP3A4*	↑, ↓, y 0 actividad alélica	Paracetamol Antifúngicos Cocaína Codeína Ciclosporina A Diazepam Eritromicina Estatinas hipocolesterolemiantes Paclitaxel Warfarina

*↑, uno o más alelos con aumento de la actividad; ↓, uno o más alelos con disminución de la actividad; 0, uno o más alelos sin actividad.

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

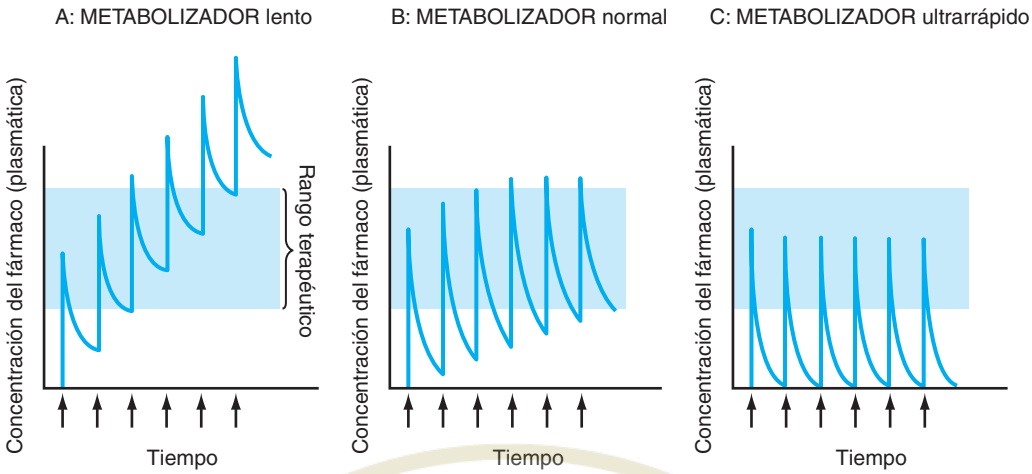


Figura 18-4 ■ Concentraciones séricas de un medicamento tras la administración de dosis repetidas del mismo *(flechas)* a tres individuos con perfiles fenotípicos de metabolismo medicamentoso distintos. **A:** El metabolizador lento acumula el fármaco hasta concentraciones tóxicas. **B:** El metabolizador normal alcanza niveles de equilibrio dentro del rango terapéutico. **C:** El metabolizador ultrarrápido no puede mantener las concentraciones séricas del medicamento en el rango terapéutico.

cina genética personalizada. La frecuencia de muchos de los alelos de los citocromos P450 difiere entre las distintas poblaciones (tabla 18-2). Por ejemplo, un fenotipo de metabolismo lento respecto a CYP2D6 que afecta a una de cada 14 personas de raza blanca es infrecuente en asiáticos e inexistente en norteamericanos nativos y en personas originarias de las islas del Pacífico. Asimismo, los alelos de metabolismo lento en el gen *CYP2C19* muestran una variabilidad racial muy llamativa, de manera que presentan un metabolismo lento el 3% de las personas de raza blanca y casi del 16% de las de origen asiático.

Variación en el metabolismo de fase II

Polimorfismo en la glucuronidación y toxicidad por irinotecán. El metabolismo de fase I a través de las enzimas del citocromo P450 no es el único paso en el que la variación alélica es causa de variabilidad individual respecto a la forma con la que son metabolizados los medicamentos. Los genes que codifican el metabolismo de fase II también son funcionalmente polimórficos e introducen una variabilidad adicional entre los individuos. Una vía metabólica importante de fase II es la glucuronidación efectuada por la UDP-glucosiltransferasa (v. fig. 18-2), que forma parte de la vía metabólica normal para la excreción de la bilirrubina en la bilis. Irinotecán es un alcaloide de origen vegetal cuyo metabolito activo (7-etil-10-hidroxicamptotecina) posee propiedades antitumorales potentes debido a que inhibe la enzima DNA topoisomerasa necesaria para la replicación del DNA. Al igual que ocurre con la mayor parte de los fármacos de quimioterapia, las posibilidades de efectos adversos importantes son elevadas; en el caso de irinotecán, el tratamiento se complica a menudo por la toxicidad sobre la médula ósea y sobre el tracto gastrointestinal. El gen *UGT1A1* codifica una glucuronato transferasa que realiza la glucuronidación de la 7-etil-10-hidroxicamptotecina, que más tarde es eliminada en la bilis. En el promotor *UGT1A1* hay un polimorfismo común en un número variable de repeticiones $A(TA)_nTAA$ en tándem, en la secuencia TATAA (v. cap. 3). El alelo normal *(UGT1A1*1)* presenta seis repeticiones TA, mientras que el alelo 28 *(UGT1A1*28)*, que es una variante común, presenta siete repeticiones, lo que reduce la transcripción del gen y las concentraciones de la enzima. En muchos grupos de población hay alelos infrecuentes con cinco copias de la repetición que dan lugar a un incremento de la transcripción, mientras que otros alelos con ocho copias muestran una transcripción muy reducida. El alelo *UGT1A1*28* es frecuente en la mayor parte de los grupos raciales de todo el mundo (tabla 18-3). En estudios efectuados con diseño de casos y controles sobre pacientes tratados con irinotecán se ha demostrado un incremento triple a quíntuple en el riesgo relativo de toxicidad grave por regímenes convencionales de quimioterapia en pacientes homocigotos para *UGT1A1*28*. Los heterocigotos también pueden presentar un aumento del riesgo.

Polimorfismo de la N-acetiltransferasa y tratamiento de la tuberculosis con isoniazida. Una segunda vía importante de fase II en el metabolismo de los medicamentos es la acetilación (v. fig. 18-2). El primer polimorfismo farmacocinético en la acetilación fue descubierto en pacientes con tuberculosis tratados con isoniazida, cuando se detectó una incidencia eleva-

Tabla 18-2

Frecuencia de los metabolizadores lentos *CYP2D6* y *CYP2C19* en diversos grupos de población

	Frecuencia de metabolizadores lentos en la población (%)	
Origen étnico de la población	*CYP2D6*	*CYP2C19*
África subsahariana	3,4	4,0
Indios americanos	0	2
Asiáticos	0,5	15,7
Raza blanca	7,2	2,9
Oriente medio/África del norte	1,5	2,0
Islas del Pacífico	0	13,6

Datos tomados de Burroughs VJ, Maxey RW, Levy RA: Racial and ethnic differences in response to medicines: towards individualized pharmaceutical treatment. J Natl Med Assoc 94(Suppl):1-26, 2002.

Tabla 18-3

Frecuencia de los genotipos *UGT1A1* en diversos grupos de población

Región/país	Frecuencia del genotipo *UGT1A1* (%)		
	*1/*1	*1/*28	*28/*28
África subsahariana	30	36	34
Sudeste asiático	80	19	1
China	78	20	2
Europa	44	47	9
Subcontinente hindú	29	49	22
Pacífico (Papúa Nueva Guinea)	97	3	0
Indios sudamericanos	33	18	7

Datos tomados de Premawardhena A, Fisher CA, Liu YT et al: The global distribution of length polymorphisms of the promoters of the glucuronosyltransferase 1 gene (UGT1A1): hematologic and evolutionary implications. Blood Cells Mol Dis 31:98-101, 2003; y Adegoke OJ, Shu XO, Gao YT et al: Genetic polymorphisms in uridine diphospho-glucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1) and risk of breast cancer. Breast Cancer Res Treat 85:239-245, 2004.

da de neuropatía periférica y de supresión de la médula ósea en pacientes que inactivaban este medicamento con mayor lentitud, en comparación con los pacientes que no presentaban estas reacciones adversas. Por el contrario, los acetiladores rápidos mostraban una elevada tasa de fracaso terapéutico con la administración semanal de isoniazida como tratamiento de la tuberculosis. Los fenotipos de inactivación lenta y rápida se deben principalmente a diferencias alélicas en un gen *N*-acetiltransferasa, *NAT2*. Se han descrito tres alelos principales de acetilación lenta además de un elevado número de alelos *NAT2* infrecuentes. Las personas que son acetiladores lentos muestran una disminución sustancial en la cantidad de *N*-acetiltransferasa en el hígado y son homocigotas para los alelos recesivos en este locus. Los inactivadores rápidos son homocigotos o heterocigotos normales que muestran un aumento en el riesgo de fracaso del mantenimiento de niveles terapéuticos del medicamento con un régimen de administración semanal. La frecuencia del fenotipo de acetilación lenta es muy diferente en los distintos grupos de población (tabla 18-4).

Además de su efecto sobre la inactivación de isoniazida, el fenotipo de acetilación influye en los procesos de distribución, metabolismo y eliminación de una amplia gama de otros fármacos y de productos xenobióticos. Los acetiladores rápidos requieren dosis elevadas de hidralazina para el control de la hipertensión y de dapsona para el tratamiento de la lepra y de otras infecciones. Por el contrario, los acetiladores lentos muestran un aumento en el riesgo de sufrir un síndrome de tipo lupus eritematoso sistémico inducido por medicamentos cuando reciben hidralazina, así como reacciones adversas de carácter idiosincrásico frente a las sulfamidas.

Tabla 18- 4

Frecuencia del fenotipo de acetilación lenta

Población	Frecuencia (%)
África subsahariana y afroamericanos	51
Raza blanca	58
Chinos	22
Japoneses	10
Inuit	6

Datos tomados de Burroughs VJ, Maxey RW, Levy RA: Racial and ethnic differences in response to medicines: towards individualized pharmaceutical treatment. J Natl Med Assoc 94(Suppl):1-26, 2002.

Polimorfismo en la eficacia de la tiopurina metiltransferasa y de 6-mercaptopurina. Otro ejemplo de la importancia clínica de los polimorfismos en el metabolismo de los medicamentos es el correspondiente a los fármacos 6-mercaptopurina y 6-tioguanina utilizados en el tratamiento de las leucemias infantiles y para la inmunosupresión **(Caso 40)**. Estos medicamentos son desintoxicados por su unión a un grupo metilo por efecto de la enzima tiopurina metiltransferasa codificada por el gen *TPMT* (v. fig. 18-2). Se conocen tres mutaciones con cambio de sentido frecuentes que desestabilizan la enzima y que dan lugar a su degradación rápida. En conjunto, aproximadamente el 10% de las personas de raza blanca es heterocigoto y presenta una deficiencia parcial; la frecuencia de los heterocigotos en África y Asia es aproximadamente la mitad de ésta. La deficiencia parcial reduce el metabolismo y puede incrementar la eficacia del medicamento o incrementar su toxicidad, según la dosis administrada. Por ejemplo, en un estudio realizado sobre más de 800 niños con leucemia tratados con una dosis convencional de 6-mercaptopurina, el estado de heterocigoto para la deficiencia de TPMT redujo los fracasos terapéuticos desde el 23% en los pacientes con los alelos normales al 9%, en función del número de niños con enfermedad residual mínima (definida como el cociente entre el número de células con el reordenamiento de genes específico de la leucemia tras el tratamiento por un lado, y el número correspondiente de células antes del tratamiento inferior a 1/10.000 por otro lado).

Polimorfismo de la colinesterasa y prolongación de la parálisis muscular anestésica en el postoperatorio. Un último ejemplo del polimorfismo farmacocinético que afecta al metabolismo de los medicamentos es la variación en las concentraciones séricas de colinesterasa, que da lugar a una prolongación de la anestesia tras la administración del anestésico de uso habitual succinilcolina durante la cirugía. Succinilcolina es hidrolizada normalmente por una enzima sérica (la butirilcolinesterasa), un proceso que reduce la cantidad de succinilcolina que alcanza las terminaciones motoras; esta hidrólisis debe ser tenida en cuenta en el cálculo de la dosis administrada a los pacientes promedio.

Los determinantes principales de la actividad de la colinesterasa en el plasma son dos alelos codominantes del gen *BCHE*, que codifica la enzima butirilcolinesterasa, denominados alelos convencional (*U*, *usual*) y atípico (*A*, *atypical*); el alelo atípico es el resultado de una mutación con cambio de sentido (Asp70Gly). La deficiencia de colinesterasa se debe generalmente a la homocigosidad para el alelo *A*; la enzima producida por los homocigotos muestra una alteración cualitativa e induce una actividad menor que el tipo convencional. Aproximadamente, uno de cada 3.300 europeos es homocigoto para un alelo atípico de la colinesterasa; entre los inuits de Norteamérica, la frecuencia de homocigotos con deficiencia es 10 veces mayor. Debido a que son incapaces de degradar la succinilcolina con la velocidad normal, los homocigotos res-

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

ponden de manera anómala frente a la administración de este medicamento presentando una parálisis muscular prolongada (que dura una o más horas) tras la cirugía y requiriendo soporte respiratorio artificial.

La determinación de la deficiencia de colinesterasa no forma parte de la evaluación sistemática preanestésica y sólo se realiza si el paciente o sus familiares tienen antecedentes de necesidad de soporte respiratorio prolongado durante el postoperatorio. El hecho de que la determinación de la colinesterasa no se lleve a cabo de manera sistemática es un ejemplo claro de la razón por la que la evaluación genética en la medicina personalizada depende no solamente de la validez clínica de la prueba (es decir, de su valor predictivo positivo), sino también del coste económico y la utilidad clínica de la propia prueba (es decir, de su utilidad clínica). Se ha argumentado que la realización de esta prueba significaría que el coste económico total del estudio sistemático de 3.300 individuos para detectar a un individuo con riesgo superaría el bajo coste económico y el potencial mínimo de complicaciones graves que se evitarían mediante el establecimiento del diagnóstico después de comprobar que el paciente sufre una apnea prolongada con necesidad de soporte respiratorio adicional.

Variación en la respuesta farmacodinámica

Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa y anemia hemolítica

La **deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa** (G6PD, *glucose-6-phosphate dehydrogenase*), una enzima ubicua ligada al cromosoma X, es el defecto enzimático causante de enfermedad más frecuente en el ser humano y se ha estimado que afecta a 400 millones de personas en todo el mundo; aproximadamente, el 10% de los afroamericanos de sexo masculino sufre una deficiencia de G6PD y muestra susceptibilidad clínica a la hemólisis inducida por medicamentos (Caso 16). Dado que se han descrito más de 400 variantes, la deficiencia de G6PD también parece ser uno de los trastornos de mayor heterogeneidad genética reconocidos hasta el momento. Más de 70 de estas variantes han sido caracterizadas a nivel molecular. Excepto dos, todas ellas son mutaciones puntuales; las excepciones son dos deleciones de un pequeño número de codones que no cambia el marco de lectura del mRNA. La elevada frecuencia genética de las variantes G6PD en algunos grupos de población parece reflejar el hecho de que la deficiencia de G6PD, al igual que la hemoglobina falciforme y la talasemia, confiere una cierta protección frente a la malaria (v. cap. 9). Esta enzimopatía llamó la atención inicialmente cuando se observó que el medicamento antipalúdico primaquina inducía anemia hemolítica en algunos varones afroamericanos en los que posteriormente se demostró que sufrían deficiencia de G6PD.

El mecanismo de la hemólisis inducida por medicamentos es claro. Uno de los productos de la reacción enzimática efectuada por el G6PD (nicotinamida adenina dinucleótido fosfato [NADPH]) es la fuente principal de equivalentes de reducción en los hematíes. El NADPH protege a la célula frente a la lesión oxidativa a través de la regeneración del glutatión reducido a partir de su forma oxidada. En la deficiencia de G6PD, los fármacos oxidantes como primaquina agotan el glutatión reducido y la consiguiente lesión oxidativa da lugar a hemólisis. Otros compuestos que también causan este efecto son los antibióticos del grupo de las sulfamidas, las sulfonas como dapsona, el naftaleno (bolas de naftalina) y algunos otros.

El favismo es un cuadro de anemia hemolítica grave que se debe al consumo de las judías comunes *Vicia faba* y que se conoce desde la antigüedad en diversas partes del Mediterráneo. El favismo se debe a una deficiencia extrema de G6PD. El defecto enzimático hace que las células sean vulnerables a los oxidantes incluidos en este tipo de judías. (Pitágoras, el matemático de la Grecia antigua, advirtió a sus seguidores del peligro del consumo de estas judías.) En las áreas en las que las variantes de deficiencia grave (como el alelo mediterráneo) tienen una gran prevalecencia, las judías *Vicia faba* son una causa importante de ictericia neonatal y de anemia hemolítica congénita no esferocítica.

Hipertermia maligna

La **hipertermia maligna** es un trastorno autosómico dominante en el que se produce una respuesta adversa espectacular frente a la administración de muchos anestésicos de inhalación utilizados con frecuencia (p. ej., halotano) y miorrelajantes despolarizantes como succinilcolina. Al poco tiempo de la inducción de la anestesia, los pacientes desarrollan un cuadro febril potencialmente mortal con contracciones musculares sostenidas y con un estado de hipercatabolismo asociado. La alteración fisiológica fundamental en esta enfermedad es la elevación de la concentración de calcio ionizado en el sarcoplasma del músculo. Este incremento causa rigidez muscular, elevación de la temperatura corporal, destrucción rápida de las fibras musculares (rabdomiólisis) y otras alteraciones. La hipertermia maligna es una causa importante y frecuente de fallecimiento durante la anestesia. Tiene una incidencia de 1 caso por cada 50.000 adultos tratados con anestesia, pero por razones desconocidas su incidencia es 10 veces mayor en los niños.

La hipertermia maligna se asocia a menudo a mutaciones en un gen denominado *RYR1* que codifica un canal intercelular del ion calcio. No obstante, las mutaciones en *RYR1* solamente explican alrededor de 50% de los casos de hipertermia maligna. En la actualidad se han identificado al menos otros cinco loci, uno de los cuales es el gen *CACNL1A3* que codifica la subunidad α_1 de un canal del calcio con respuesta a dihidropiridina. Se desconoce el mecanismo preciso a través del cual las alteraciones en el manejo del calcio en el músculo observadas en las mutaciones *RYR1* o *CACNL1A3* incrementan la sensibilidad del músculo frente a los anestésicos administrados mediante inhalación y a los miorrelajantes, precipitando la hipertermia maligna.

Es evidente la necesidad de adopción de precauciones especiales en las situaciones en las que una persona con riesgo debe recibir anestesia. El dantroleno sódico es eficaz para prevenir o reducir la gravedad de la respuesta si se produce un episodio de manera inesperada; además, a los pacientes con riesgo se les pueden administrar anestésicos alternativos.

Variación genética en farmacocinética y farmacodinámica: tratamiento con warfarina

El anticoagulante warfarina es un medicamento oral que se utiliza con frecuencia para la prevención de la tromboembo-

lia. Su mecanismo de acción es el bloqueo de la enzima **complejo epóxido reductasa vitamina K I** (codificada por el gen *VKORC1*) que actúa reduciendo la vitamina K de manera que pueda ser reciclada y utilizada en la biosíntesis de los factores de la coagulación. La vitamina K es un cofactor esencial para la carboxilación de las cadenas laterales de ácido glutámico de los factores de la coagulación II, VII, IX y X, una modificación postraslacional necesaria para la bioactividad de estos factores de la coagulación. Solamente en Estados Unidos, cada año se prescribe warfarina a más de 20 millones de pacientes. Las estimaciones realizadas en los distintos estudios indican que los pacientes tratados con warfarina presentan una tasa anual de hemorragia mortal del 0,1-1%, y de hemorragia grave del 0,5-6,5%. Por tanto, para comprobar que la prolongación de la coagulación se mantiene dentro del rango terapéutico necesario para evitar la tromboembolia es necesaria una vigilancia estrecha del efecto anticoagulante mediante la realización de pruebas analíticas sanguíneas repetidas.

La determinación de la dosis terapéutica de warfarina en un paciente es una tarea complicada debido a factores genéticos y ambientales. La dieta y los medicamentos pueden modificar las concentraciones de vitamina K existentes, debido al consumo de alimentos o al aporte de la vitamina K sintetizada por la flora bacteriana colónica. Hay muchos medicamentos que interfieren con el metabolismo de fase I de warfarina y que también pueden modificar la dosis de la misma necesaria para el mantenimiento de un rango terapéutico. El riesgo de hemorragia es más pronunciado durante los primeros meses tras el inicio del tratamiento, cuando se intenta ajustar la dosis mediante el método de ensayo y error, en función de los tiempos de la coagulación del paciente. Además de las interacciones causadas por la dieta y por los medicamentos, la variabilidad en la respuesta individual frente a warfarina también presenta un fuerte componente genético en los polimorfismos del metabolismo de la propia warfarina y en el de su objetivo biológico.

El metabolito más activo de warfarina sufre desintoxicación de fase I por efecto de CYP2C9. La frecuencia global de los alelos que causan deficiencia de CYP2C9 es del 20% en las personas de raza blanca, mientras en los afroamericanos y en las personas de origen asiático es de tan solo el 3,5% e inferior al 2%, respectivamente. En promedio, los heterocigotos para los alelos asociados a deficiencia requieren una dosis de warfarina un 20% inferior para el mantenimiento del mismo grado de anticoagulación. La aplicación del genotipo *CYP2C9* del paciente para determinar la dosis puede reducir el tiempo necesario para alcanzar un régimen de dosificación estable tras el inicio del tratamiento.

Sin embargo, las variantes *CYP2C9* son la causa de mucho menos de la mitad de la variabilidad genética en la respuesta frente al tratamiento con warfarina. Parte de la variabilidad adicional se debe a variantes alélicas en el objetivo de warfarina, la enzima VKORC1. Los alelos comunes correspondientes a los polimorfismos de nucleótidos únicos sin capacidad de codificación en el gen *VKORC1* se pueden utilizar para definir dos familias principales de haplotipos, *A* y *B*, que difieren marcadamente en la dosis de warfarina necesaria para alcanzar y mantener una anticoagulación terapéutica. En un estudio, los individuos homocigotos *A/A* requirieron 3,2 mg/día, los individuos *B/B* 6,1 mg/día y los individuos heterocigotos *A/B* dosis intermedias de 4,4 mg/día. No se ha definido con precisión el mecanismo a través del cual estos haplotipos confieren una sensibilidad diferente a la dosis de warfarina, pero aparentemente el haplotipo *B* parece asociarse a un incremento triple en los niveles del mRNA correspondiente al gen *VKORC1*. Asumiendo que los niveles enzimáticos reflejan los niveles de mRNA, el aumento triple en el nivel del mRNA se traduce en un incremento también triple en la cantidad de enzima elaborada, lo que obliga a una dosis mayor de warfarina para conseguir el mismo grado de bloqueo del reciclado de la vitamina K.

La frecuencia de los diferentes haplotipos *VKORC1* difiere de manera muy importante en los distintos grupos étnicos; el haplotipo de mayor sensibilidad, *A*, está presente en el 33% de las personas de raza blanca, en el 89% de las de origen asiático y en el 14% de las de origen afroamericano. El polimorfismo *VKORC1* puede ser el responsable de la observación clínica de carácter anecdótico de que los pacientes de origen asiático muestran una sensibilidad mayor frente a las dosis bajas de warfarina que los individuos de origen africano o europeo.

La combinación de los genotipos *CYP2C9* y *VKORC1* explica casi la mitad de la diferencia interindividual en la dosis de warfarina necesaria para el mantenimiento de una anticoagulación terapéutica. Los homocigotos para los alelos *CYP2C9* con actividad reducida y los alelos *VKORC1 A* requieren la quinta o la sexta parte de la dosis de warfarina que necesita un homocigoto para los alelos *CYP2C9* normales y los alelos *VKORC1 B* con el objetivo de conseguir una respuesta terapéutica apropiada.

Riesgo genotípico de efectos adversos tras la cirugía cardiotorácica

Casi el 3% de todos los pacientes quirúrgicos intervenidos en Estados Unidos sufre alguna complicación cardiovascular perioperatoria, lo que implica un coste adicional de 25.000 millones de dólares a los más de 400.000 millones de dólares que se invierten anualmente en los procedimientos quirúrgicos. Por ejemplo, en la cirugía de derivación con injerto coronario realizada en pacientes con coronariopatía, las complicaciones postoperatorias como la hemorragia prolongada, la lesión miocárdica, el fallo del injerto y el accidente cerebrovascular son frecuentes y difíciles de predecir en función de las características clínicas de los pacientes tales como su edad o peso corporal, y la presencia o ausencia de diabetes o de otras enfermedades. Sin embargo, la combinación de la información relativa al genotipo del paciente en los loci implicados en las complicaciones postoperatorias junto con la información clínica relevante del paciente, puede permitir a los cirujanos y los anestesistas la aplicación de los métodos de la medicina personalizada para conseguir un mejor perfil de riesgo y llevar a cabo una selección más adecuada de los pacientes durante el periodo preoperatorio con un tratamiento más adecuado de los mismos durante y después de la intervención quirúrgica. Dos ejemplos recientes demuestran la forma con la que es posible utilizar esta información. Se ha demostrado que dos alelos polimórficos en siete loci, incluyendo varios que codifican glucoproteínas de superficie implicadas en la agregación plaquetaria y otros implicados en la secuencia de la coagulación, incrementan el riesgo de hemorragia en el postoperatorio. Otro ejemplo es el hecho de

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

que el riesgo de accidente cerebrovascular durante el periodo postoperatorio parece ser triple en los individuos portadores de ciertas combinaciones de alelos en dos loci implicados en la inflamación (la **proteína C reactiva** y la **interleucina-6**), un incremento que solamente se observa cuando están presentes los dos alelos. Son necesarios nuevos estudios para definir un perfil sólido de variantes polimórficas y para demostrar que su valor predictivo positivo y su utilidad clínica son suficientes como para justificar el coste que conllevaría la aplicación de pruebas de cribado a los casi 40 millones de norteamericanos que son tratados anualmente mediante alguna forma de intervención quirúrgica en Estados Unidos.

FARMACOGENÓMICA

La farmacogenómica es el enfoque genómico de la farmacogenética y está implicada en la valoración de las variantes genéticas más frecuentes respecto a su impacto en los resultados conseguidos con los tratamientos medicamentosos. Más que analizar los genes individuales y sus variantes según los aspectos conocidos de la manera con la que influyen en los mecanismos de la farmacocinética y la farmacodinámica, se están empezando a identificar conjuntos de alelos en un gran número de loci polimórficos (nucleótidos únicos y polimorfismos del número de copias; v. cap. 9) para diferenciar a los pacientes que han respondido de forma adversa a lo que se consideraba un fármaco útil de las personas que no han presentado esta respuesta adversa. No es necesario el conocimiento específico del metabolismo del medicamento ni del mecanismo a través del cual los diferentes alelos podrían modular las respuestas frente al mismo. Si este perfil genotípico poseyera el valor predictivo positivo suficiente, los futuros pacientes con perfiles comparables (y, por tanto, que también muestran un aumento en el riesgo de presentar una respuesta adversa) podrían evitar los medicamentos potencialmente peligrosos. Al mismo tiempo, se podrían administrar con seguridad los mismos medicamentos a pacientes que no presentan el perfil de riesgo. De la misma forma, se puede definir un perfil genotípico que diferencie a los pacientes que responden de manera adecuada frente a un medicamento concreto de los que no presentan respuesta. De nuevo, se podría utilizar un perfil genotípico con valor predictivo positivo suficiente para predecir la eficacia probable del medicamento en un individuo antes de administrarlo al mismo, y también para la identificación de los pacientes que deberían ser tratados y monitorizados de manera más activa para comprobar que el fármaco alcanza sus niveles terapéuticos. Esperamos que las estrategias genómicas frente a la farmacogenética adquieran en los años venideros una importancia cada vez mayor en el contexto de la medicina genética personalizada.

FUNCIÓN DE LA ETNIA Y LA RAZA EN LA MEDICINA PERSONALIZADA

Las diferencias raciales y étnicas en la respuesta frente a un tratamiento medicamentoso son un fenómeno bien conocido. La explicación más sencilla sería la de que las diferencias entre los distintos grupos raciales con respecto a las frecuencias de los alelos de consecuencias funcionales para un pequeño número de genes importantes implicados en los aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos del tratamiento de un medicamento fueran las responsables de todas las diferencias observadas en la respuesta medicamentosa en los distintos grupos. Sin embargo, la explicación no es tan sencilla. La respuesta frente a los medicamentos es un rasgo complejo. Un fármaco puede inducir su efecto de manera directa o a través de metabolitos más activos, cada uno de los cuales puede ser metabolizado a su vez por mecanismos distintos y puede ejercer sus efectos sobre objetivos variables. Así, las variantes en más de un locus pueden presentar una intervención sinérgica o antagonista para potenciar o reducir respectivamente la eficacia de un fármaco o para incrementar sus efectos adversos. Antes de comprobar la posible existencia de valores predictivos positivos realmente sólidos, puede ser necesaria una estrategia farmacogenómica global. Por otra parte, al igual que ocurre con todos los rasgos complejos, el ambiente también es un factor importante. Las diferencias en la respuesta frente a los medicamentos pueden ser debidas a diferencias en la dieta, en el tratamiento medicamentoso actual, en el mecanismo de la enfermedad subyacente, en el estilo de vida o en factores sociales que también pueden presentar diferencias entre los distintos grupos.

Dadas las diferencias aparentes en la respuesta frente a los medicamentos entre los individuos pertenecientes a grupos étnicos o raciales distintos, hay en la actualidad un debate importante sobre si los médicos deben tomar decisiones respecto a la selección del tratamiento medicamentoso individual en función del origen étnico o racial del paciente. Hay un ejemplo que ha sido fuertemente publicitado; en dos estudios en los que se comparó el tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva en los norteamericanos de raza blanca y en los norteamericanos de origen afroamericano se sugirió que los segundos respondían peor que los primeros al inhibidor de la enzima conversora de la angiotensina enalapril, pero que su respuesta era más favorable al tratamiento combinado de un nitrato (dinitrato de isosorbida) y un antihipertensivo (hidralazina). ¿Hasta qué punto pueden ser atribuidas estas diferencias a las diferencias subyacentes entre dichos grupos étnicos en lo relativo a la frecuencia de los alelos variantes en genes que influyen en los aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos de estos fármacos? Las etiquetas de tipo étnico y racial solamente son aproximaciones a las diferencias genética reales subyacentes a las diferencias en la respuestas frente al tratamiento medicamentoso. Por ejemplo, en un estudio los individuos de ocho áreas geográficas de todo el mundo fueron agrupados con control mediante enmascaramiento (sin tener en cuenta su origen geográfico) en cuatro grupos de población, según la cantidad de alelos que compartían en 39 loci polimórficos microsatélite autosómicos y ligados al cromosoma X. En el análisis de un conjunto de seis loci polimórficos respecto al metabolismo de los medicamentos, incluyendo cuatro ya comentados en este capítulo (*CYP1A2*, *CYP2C19*, *NAT2* y *CYP2D6*), la frecuencia de los alelos con actividad deficiente fue similar entre los individuos definidos por su origen geográfico. No obstante, la frecuencia de los alelos con actividad deficiente fue mucho *más* similar en los grupos definidos en función del número de alelos que tenían en común en los marcadores microsatélites. Así, las etiquetas definidas en función del origen geográfico no fueron tan útiles como el análisis genético para predecir las diferencias

subyacentes en las frecuencias de los alelos funcionales en los genes implicados en el metabolismo de los fármacos.

Incluso si se demostrara que las etiquetas étnicas o raciales fueran inadecuadas para explicar la variabilidad genética con relevancia médica, algunos especialistas podrían argumentar que estas categorías todavía pueden ser útiles, no tanto por lo que pueden decir a los médicos sobre la constitución genética de su paciente, sino respecto a lo que podrían decir de otros factores importantes que influyen en la salud del paciente, tal como las experiencias sociales y culturales, incluyendo las prácticas nutricionales o los efectos de la discriminación y de la alienación social. En última instancia, el objetivo de la medicina personalizada es diseñar tratamientos para cada paciente individual, no mediante suposiciones respecto a la constitución genética o a las exposiciones ambientales en función de las etiquetas definidas por las características físicas, sino mediante el uso de los nuevos predictivos más precisos en combinación con la atención cuidadosa del paciente como individuo, como miembro de una familia y como miembro de la sociedad, para determinar cuáles son las mejores estrategias de prevención y de tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Burroughs VJ, Maxey RW, Levy RA: Racial and ethnic differences in response to medicines: towards individualized pharmaceutical treatment. J Natl Med Assoc 94(Suppl):1-26, 2002.

Need AC, Motulsky AG, Goldstein DB: Priorities and standards in pharmacogenetic research. Nat Genet 37:671-681, 2005.

Sadee W, Dai Z: Pharmacogenetics/genomics and personalized medicine. Hum Mol Genet 14:R207-R214, 2005.

Shastry BS: Pharmacogenetics and the concept of individualized medicine. Pharmacogenomics J 6:16-21, 2006.

Xie HG, Kim RB, Wood AJ, Stein CM: Molecular basis of ethnic differences in drug disposition and response. Annu Rev Pharmacol Toxicol 41:815-850, 2001.

BIBLIOGRAFÍA ESPECÍFICA

American Society of Anesthesiologists Task Force on Preanesthesia Evaluation: Practice advisory for preanesthesia evaluation. Anesthesiology 96:485-496, 2002.

Burchard EG, Ziv E, Coyle N, et al: The importance of race and ethnic background in biomedical research and clinical practice. N Engl J Med 348:1170-1175, 2003.

Cooper RS, Kaufman JS, Ward R: Race and genomics. N Engl J Med 348:1166-1170, 2003.

Exner DV, Dries DL, Domanski MJ, et al: Lesser response to angiotensin-converting-enzyme inhibitor therapy in black as compared with white patients with left ventricular dysfunction. N Engl J Med 344:1351-1357, 2001.

Guengerich FP: Cytochrome P450s and other enzymes in drug metabolism and toxicity. AAPS J 8:E101-E111, 2006.

Haga SB, Burke W: Using pharmacogenetics to improve drug safety and efficacy [commentary]. JAMA 291:2869-2871, 2004.

Marsh S, McLeod HL: Pharmacogenetics of irinotecan toxicity. Pharmacogenomics 5:835-843, 2004.

Podgoreanu MV, Schwinn AD: New paradigms in cardiovascular medicine. Emerging technologies and practices: perioperative genomics. J Am Coll Cardiol 46:1965-1977, 2005.

Rieder MJ, Reiner AP, Gage BF: Effect of *VKORC1* haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose. N Engl J Med 352:2285-2293, 2005.

Voora D, Eby C, Linder W, et al: Prospective dosing of warfarin based on cytochrome P-450 2C9 genotype. Thromb Haemost 93:700-705, 2005.

Wang L, Weinshilboum R: Thiopurine *S*-methyltransferase pharmacogenetics: insights, challenges and future directions. Oncogene 25:1629-1638, 2006.

Wilson JF, Weale ME, Smith AC, et al: Population genetic structure of variable drug response. Nat Genet 29:265-269, 2001.

DIRECCIONES DE INTERNET

Nelson D: Cytochrome P450s in humans. 2003. *http://drnelson.utmem.edu/P450lect.html*

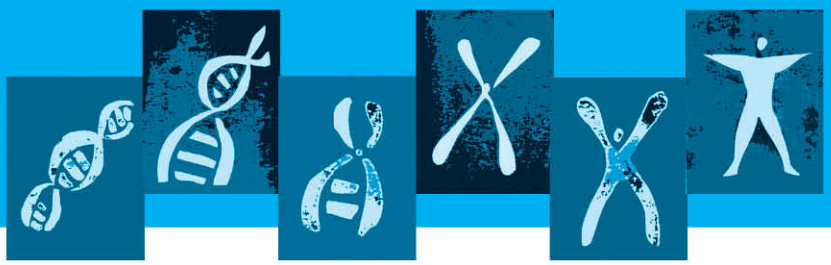
PROBLEMAS

1. La necrólisis epidérmica tóxica (TEN; del inglés *toxic epidermal necrolysis*) y el síndrome de Stevens-Johnson (SJS, del inglés Stevens-Johnson *syndrome*) son dos reacciones cutáneas potencialmente mortales y relacionadas entre sí que afectan aproximadamente a 1 de cada 100.000 individuos en China, por lo general a consecuencia de la exposición al medicamento antiepiléptico carbamazepina. Estos trastornos se acompañan de una tasa de mortalidad significativa del 30-35% en la TEN y del 5-15% en el SJS. Se ha observado que los individuos que sufren esta grave reacción alérgica son portadores de un alelo MHC de clase 1 concreto, *HLA B*1502*, al igual que el 8,6% de la población china. En un estudio retrospectivo con diseño de cohortes efectuado sobre 145 pacientes tratados con carbamazepina, 44 desarrollaron TEN o SJS. Los 44 eran portadores del alelo *HLA B*1502*, mientras que solamente tres de los pacientes que recibieron el fármaco sin presentar una reacción adversa eran positivos para este alelo. ¿Cuáles son la sensibilidad, la especificidad y el valor predictivo positivo de este alelo para la TEN y el SJS en los pacientes tratados con carbamazepina?

2. En 1997, una joven estudiante universitaria falleció súbitamente a causa de una arritmia cardíaca tras sobresaltarse por una alarma contra incendios en su dormitorio de la universidad en medio de la noche. Hacía poco un médico de la universidad le había prescrito un antihistamínico oral, terfenadina, debido a un cuadro de rinitis alérgica. Los padres de la paciente señalaron que había tomado la medicación con el desayuno, consistente en zumo de pomelo, una tostada y café cafeinado. Además, también tomaba itraconazol oral prescrito por un dermatólogo de su ciudad de origen como tratamiento de una infección prolongada de la uña del dedo gordo que la paciente consideraba antiestética. Terfenadina fue retirada del mercado estadounidense en 1998.

   Efectúe una búsqueda en la bibliografía sobre cuadros de muerte súbita por causas cardíacas asociados a terfenadina, indicando los posibles factores genéticos y ambientales que podrían haber interactuado para causar el fallecimiento de esta joven.

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.



Capítulo 19

Consejo genético y evaluación del riesgo

La genética clínica tiene como objetivo el diagnóstico y el tratamiento de los aspectos médicos, sociales y psicológicos de las enfermedades hereditarias. De la misma manera que en el resto de las áreas de la medicina, en las enfermedades hereditarias es esencial el establecimiento de un diagnóstico correcto y la aplicación del tratamiento apropiado, en el que se incluye la ayuda a los pacientes y sus familias para que comprendan la naturaleza y las consecuencias de la enfermedad. Sin embargo, cuando se sospecha que una enfermedad es hereditaria, se añade una dimensión nueva: la necesidad de informar al resto de los familiares sobre el riesgo que presentan y sobre los medios a su disposición para modificar este riesgo. De la misma manera que la característica específica de la enfermedad genética es su tendencia a recurrir en las familias, la característica específica del consejo genético es su consideración no solamente del paciente original sino también de los miembros de su familia, tanto actual como futura.

El consejo genético no se limita al ofrecimiento de información y al cálculo del riesgo del padecimiento de la enfermedad; es más bien un proceso de exploración y comunicación. Uno de sus aspectos fundamentales es la capacidad de definir y abordar las complejas cuestiones psicosociales relacionadas con la presencia de un trastorno genético en una familia. Los especialistas en genética y en consejo genético pueden determinar las medidas necesarias de prevención y tratamiento, pueden constituir medio para la remisión de los pacientes a los subespecialistas y pueden ofrecer una orientación psicológica para ayudar a las distintas personas implicadas a adaptarse y a asumir el impacto y las implicaciones de la presencia de una enfermedad en la familia. El consejo genético se puede aplicar con mayor efectividad a lo largo del tiempo, a través de contactos periódicos con la familia en función de la aparición de aspectos médicos y sociales relevantes para todas las personas implicadas (v. recuadro, pág. 509).

PROCESO DEL CONSEJO GENÉTICO

Indicaciones habituales para el consejo genético

La tabla 19-1 recoge algunas de las situaciones más frecuentes que hacen que las personas soliciten consejo genético. A menudo, estas personas (los **consultantes**) son los padres de un niño que presenta un trastorno genético potencial o demostrado, aunque el consultante también puede ser un adulto que sufre una enfermedad hereditaria o algún familiar del mismo. Adicionalmente, el consejo genético forma una parte integral de la evaluación prenatal (v. cap. 15) y de los programas de evaluación y cribado genéticos (se exponen en el cap. 17).

Los estándares establecidos de la asistencia médica requieren que los profesionales que realizan servicios de tipo genético obtengan la historia correspondiente a la información familiar y étnica, aconsejen a los pacientes en relación con los riesgos genéticos que presentan ellos mismos y sus familiares, ofrezcan la posibilidad de realización de pruebas genéticas o de diagnóstico prenatal en las situaciones en las que esté indicado, y expongan las diferentes opciones terapéuticas y de control para reducir el riesgo de la enfermedad. Aunque el proceso de gestión del consejo genético debe ser individualizado respecto a las necesidades y la situación de cada paciente, es posible resumir una estrategia genérica (tabla 19-2). En general, a los pacientes *no se les indican* las decisiones que deben tomar respecto a las diferentes opciones diagnósticas y terapéuticas, sino que, en vez de ello, se les ofrecen la información y el apoyo necesario para que tomen una decisión que sea la más apropiada para ellos mismos, para los consultantes y para sus familias. Esta estrategia, denominada **orientación no dirigida**, tiene sus orígenes en el consejo prenatal y está fuertemente fundamentada en el principio básico del respeto al derecho de cada pareja para tomar

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tabla 19-1

Indicaciones frecuentes para el consejo genético

- Un hijo previo con malformaciones congénitas múltiples, retraso mental o una malformación congénita aislada, tal como el defecto del tubo neural o el labio y paladar hendido
- Antecedentes familiares de un trastorno hereditario, tal como la fibrosis quística, el síndrome del cromosoma X frágil o la diabetes
- Diagnóstico prenatal por edad materna avanzada o por alguna otra indicación
- Consanguinidad
- Exposición a un teratógeno, tal como los productos químicos en el ámbito laboral, los medicamentos o el alcohol
- Abortos repetidos o infertilidad
- Diagnóstico reciente de alguna malformación o alteración de tipo genético
- Antes de la realización de la evaluación genética y después de recibir los resultados de la misma, especialmente en la valoración de la susceptibilidad frente a los trastornos de inicio en etapas tardías de la vida, tal como el cáncer o las enfermedades neurológicas
- Para el seguimiento de un resultado positivo en la prueba realizada a un recién nacido, tal como el correspondiente a la fenilcetonuria; de un resultado positivo en la prueba de detección de heterocigotos, tal como la enfermedad de Tay-Sachs, o de un resultado positivo en el estudio de detección del suero materno durante los trimestres primero o segundo de la gestación, o en la detección de una alteración en la ecografía fetal

Tabla 19-2

Etapas en el consejo genético

- Obtención de la información
  - Antecedentes familiares (cuestionario)
  - Antecedentes médicos
  - Pruebas o evaluaciones adicionales
- Evaluación
  - Exploración física
  - Pruebas analíticas y radiológicas
  - Validación o establecimiento del diagnóstico, si fuera posible
- Orientación
  - Naturaleza y consecuencias de la enfermedad
- Riesgo de recurrencia
  - Existencia de pruebas adicionales o futuras
- Toma de decisiones
  - Remisión a otros especialistas, centros sanitarios o grupos de apoyo
- Evaluación clínica continuada, especialmente si no se ha establecido un diagnóstico
- Apoyo psicosocial

libremente las decisiones que considere necesarias respecto a su reproducción.

Control del riesgo de recurrencia en las familias

Muchas familias solicitan consejo genético para evaluar el riesgo de aparición de una enfermedad hereditaria en sus hijos y también para conocer las opciones existentes que permitan disminuir el riesgo de recurrencia del trastorno genético en cuestión. Aunque el diagnóstico prenatal se ofrece con frecuencia a las familias, no es de ninguna manera una solución universal al riesgo de aparición de problemas genéticos en la descendencia. Hay muchos trastornos en los que no es posible el diagnóstico prenatal y también hay muchos progenitores que consideran que esta opción no es aceptable ni siquiera en los casos en los que es factible. A continuación se exponen otras posibilidades para el control de la recurrencia.

- Pruebas genéticas de laboratorio (cariotipado, análisis bioquímico y análisis del DNA), que en ocasiones pueden tranquilizar a las parejas con antecedentes familiares de alguna enfermedad genética, en el sentido de que *no tienen* riesgo de tener hijos con dicha enfermedad genética. En otros casos, estas pruebas indican que la pareja *presenta realmente* un incremento del riesgo. El consejo genético es recomendable antes y después de este tipo de evaluación, con objeto de ayudar a los consultantes a tomar una decisión informada respecto a la realización de las pruebas, y también para que comprendan y utilicen adecuadamente la información ofrecida por dichas pruebas.
- Si los componentes de la pareja no quieren tener más hijos o no quieren tener ningún hijo, la mejor posibilidad puede ser la **anticoncepción** o la **esterilización**, por lo que necesitan información respecto a los procedimientos posibles o a las consultas adecuadas a los especialistas.
- En lo que se refiere a los progenitores que quieren tener uno o más hijos, una posibilidad es la **adopción**.
- La **inseminación artificial** puede ser apropiada si el padre es portador de un gen correspondiente a un trastorno autosómico dominante o ligado al cromosoma X, o bien sufre un trastorno cromosómico hereditario; sin embargo, claramente no está indicada si es la madre la que presenta este problema. La inseminación artificial también es útil en los casos en los dos progenitores son portadores de un trastorno autosómico recesivo. La fertilización *in vitro* con un **óvulo de donante** puede ser apropiada si la madre sufre un defecto autosómico dominante o es portadora de una enfermedad ligada al cromosoma X. En cualquier caso, en los donantes de espermatozoides o de óvulos el consejo genético y la realización de las pruebas genéticas apropiadas deben formar parte del proceso asistencial.
- Con referencia a ciertos trastornos, el análisis del DNA de los embriones durante la fase de implantación se puede llevar a cabo mediante la reacción en cadena de la polimerasa aplicada sobre una única célula obtenida de un embrión de fase temprana generado mediante fertilización *in vitro* (v. caps. 4 y 15). Para algunos progenitores, la decisión de no llevar a cabo la implantación de un embrión en el que se detectan alteraciones es mucho más aceptable que el aborto en una fase posterior.

Si los padres deciden interrumpir un embarazo, el ofrecimiento de información relevante y de apoyo es una parte apropiada del consejo genético. A menudo, durante los meses siguientes a la interrupción de un embarazo se realiza un seguimiento periódico mediante visitas adicionales o llamadas telefónicas.

Aspectos psicológicos

Los pacientes y los familiares que se enfrentan al riesgo de un trastorno genético o que tienen que superar la enfermedad en sí misma muestran grados variables de estrés emocional y social. Aunque esto también ocurre en lo relativo a las enfermedades no genéticas, la preocupación suscitada por el conocimiento de la posible recurrencia de la enfermedad, los

Consejo genético y evaluación del riesgo

El objetivo del consejo genético es el de proporcionar información y apoyo a las familias en las que alguno de sus miembros presenta malformaciones congénitas o defectos genéticos, o en las que existe riesgo de ello. El consejo genético ayuda a las familias y a los individuos:

- a comprender los aspectos médicos, incluyendo el diagnóstico, la probable evolución de la enfermedad y las opciones terapéuticas existentes;
- a comprender la forma con la que la herencia contribuye a la enfermedad, y el riesgo de recurrencia en ellos mismos o en otros familiares;
- a comprender las opciones para reducir el riesgo de recurrencia;
- a identificar los valores, creencias, objetivos y relaciones influidos por la presencia de una enfermedad hereditaria o por el riesgo de aparición de la misma;
- a seleccionar las medidas a adoptar más apropiadas a la vista de su riesgo, sus objetivos familiares y sus convicciones éticas y religiosas, y
- a aceptar de la mejor manera posible la enfermedad, el riesgo de recurrencia de la enfermedad o ambos, a través de una orientación de apoyo a las familias y de la remisión a los especialistas, los servicios sociales y los grupos de apoyo a familias y pacientes apropiados.

sentimientos de culpa o censura percibidos por algunas personas, y la necesidad de toma de decisiones en el ámbito de la reproducción pueden ser causa de dificultades importantes. Muchas personas poseen la fuerza necesaria para solucionar por sí mismas estos problemas; estas personas prefieren recibir incluso malas noticias a no recibir ningún tipo de información, y son capaces de tomar sus propias decisiones en función de la información más completa y precisa que pueden conseguir. Sin embargo, otras personas necesitan un apoyo mucho más sólido y pueden requerir la aplicación de psicoterapia. Los aspectos psicológicos del consejo genético quedan fuera del alcance de este libro, pero en la lista de Bibliografía general que aparece al final de este capítulo se recogen varios libros que constituyen una introducción a este importante campo asistencial.

Especialistas en consejo genético

En épocas anteriores, el consejo genético lo llevaba a cabo generalmente un médico como parte integral de la asistencia clínica del paciente y de su familia; incluso hoy en día, el consejo genético sigue constituyendo un componente importante de la práctica de la genética médica. A medida que se han ampliado los conocimientos de la genética y se han incrementado el alcance y la sofisticación de los métodos de laboratorio, también se ha producido un aumento en la demanda de información y orientación para ayudar a los pacientes y a sus familias a afrontar las numerosas y complejas cuestiones planteadas por la enfermedad genética. La genética clínica es una actividad que requiere una gran dedicación de tiempo, en comparación con otras áreas clínicas, debido a que exige una preparación y un seguimiento exhaustivos además del contacto físico directo con los pacientes. Cada vez es más habitual que los servicios de consejo genético los ofrezcan especialistas en orientación genética o **consejeros genéticos**, que son profesionales especialmente formados en genética y asesoramiento genético, así como **profesionales de enfermería especializados en genética**, que actúan como miembros del equipo asistencial junto con los médicos. En Estados Unidos y Canadá, la orientación genética es una profesión sanitaria autónoma que tiene su propio órgano colegiado (el American Board of Genetic Counselors y el Canadian Board of Genetic Counselors, respectivamente) para la acreditación de programas formativos y para la certificación de los profesionales. Los enfermeros especializados en genética reciben la acreditación a través de un órgano colegial distinto.

Los especialistas en orientación genética y los profesionales de enfermería especializados en genética desempeñan un papel clave en el contexto de la genética clínica a través de su participación en numerosos aspectos de la investigación y el tratamiento de los problemas genéticos. A menudo, el especialista en orientación genética es el primer punto de contacto de un paciente con los servicios de genética clínica, de manera que ofrece una orientación genética directa a los consultantes, ayuda a los pacientes y sus familias a resolver los numerosos problemas psicológicos y sociales que se plantean durante el proceso de orientación genética, y mantiene un papel de apoyo y de fuente de información tras la finalización de la investigación clínica y de la orientación genética formal. Estos especialistas en orientación genética también participan activamente en el campo de la evaluación genética; ofrecen servicios de enlace entre los médicos que atienden a los pacientes, los laboratorios diagnósticos y las familias en sí mismas. Su experiencia específica tiene un enorme valor para los laboratorios clínicos debido a que la explicación e interpretación de las pruebas genéticas tanto a los pacientes como a los médicos que les atienden requieren un conocimiento sofisticado de genética y genómica, así como una habilidad adecuada de comunicación.

La remisión de la familia y del paciente a los **grupos de apoyo** se lleva a cabo con frecuencia a través de los asesores genéticos, en el caso de los pacientes y familiares con un trastorno genético o una malformación congénita. Estas organizaciones, que pueden estar centradas en una sola enfermedad o en un grupo de varias enfermedades, desempeñan una labor de gran utilidad para ayudar a las personas implicadas a compartir su experiencia con otras personas que se enfrentan al mismo problema, a aprender la manera de solucionar los problemas cotidianos causados por la enfermedad, a comprender los nuevos avances en los tratamientos y la prevención, y a fomentar la investigación acerca de la enfermedad. Muchos grupos de apoyo poseen sitios en Internet y espacios electrónicos de espacios de *chat* a través de los cuales los pacientes y sus familias ofrecen y reciben información y consejos, hacen preguntas y responden a las mismas, y obtienen un apoyo emocional que necesitan de manera importante. Hay organizaciones de autoayuda específicas para enfermedades concretas que llevan a cabo sus actividades en muchos países de todo el mundo. En Estados Unidos, la Genetic Alliance (una gran asociación de numerosos grupos de defensa de los pacientes y de apoyo a las familias) coordina las actividades de muchos grupos individuales.

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

DETERMINACIÓN DE LOS RIESGOS DE RECURRENCIA

La estimación de los riesgos de recurrencia es un elemento clave en el consejo genético. Idealmente, está fundamentada en el conocimiento de la naturaleza genética del trastorno en cuestión, así como en el árbol genealógico de la familia concreta que realiza la consulta. Generalmente, el familiar en el que es necesaria la determinación del riesgo de un trastorno genético es pariente de un probando, tal como el hermano de un niño afectado o el hijo real o futuro de un adulto afectado. Fundamentalmente en lo que se refiere a algunos rasgos autosómico dominantes y ligados al cromosoma X, en algunas familias también puede ser necesaria la estimación del riesgo que presentan los familiares más remotos.

Cuando se sabe que un trastorno tiene una herencia monogénica, el riesgo de recurrencias en familiares concretos se puede determinar habitualmente a través de los principios mendelianos básicos (fig. 19-1; v. también cap. 7). Por otra parte, los cálculos del riesgo pueden ser más complicados en los casos de penetrancia reducida o de variabilidad en la expresión, así como en las situaciones en las que la enfermedad es con frecuencia el resultado de una mutación nueva, tal como ocurre con numerosos trastornos ligados al cromosoma X y autosómico dominantes. Las pruebas de laboratorio que ofrecen resultados equívocos también constituyen una complicación adicional. En estas circunstancias, las estimaciones mendelianas del riesgo se pueden modificar en ocasiones mediante la aplicación del método de la **probabilidad condicionada** al árbol genealógico (v. más adelante), que tiene en cuenta información relativa a la familia que puede incrementar o disminuir el riesgo mendeliano subyacente.

A diferencia de lo que ocurre con los trastornos monogénicos, los mecanismos subyacentes de la herencia en la mayor parte de los trastornos cromosómicos y de los rasgos complejos son desconocidos, y las estimaciones del riesgo de recurrencia están fundamentadas en la experiencia previa (fig. 19-2). Esta aproximación a la valoración del riesgo es útil cuando hay datos adecuados acerca de la frecuencia de la recurrencia de la enfermedad en las familias y siempre que el fenotipo no sea heterogéneo. No obstante, cuando un fenotipo concreto presenta un riesgo indeterminado o puede ser debido a diversas causas con frecuencias diferentes y con riesgos muy variables, la estimación del riesgo de recurrencia es, como mínimo, peligrosa. En un apartado posterior se expone la estimación del riesgo de recurrencia en algunas situaciones clínicas típicas, tanto sencillas como complejas.

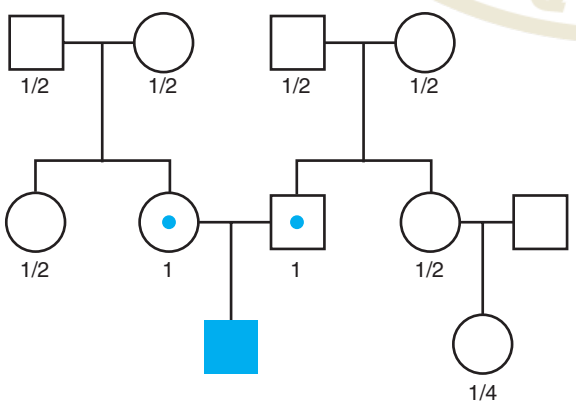


Figura 19-1. ■ Árbol genealógico de una familia con un trastorno autosómico recesivo. La probabilidad del estado de portador aparece bajo el símbolo de cada individuo de dicho árbol.

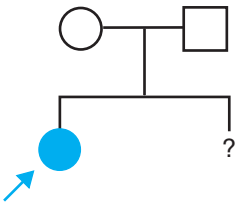


Figura 19-2 ■ Estimaciones empíricas del riesgo en el consejo genético. Una familia que carece de antecedentes familiares tiene un hijo afectado por una enfermedad que sabemos es multifactorial o cromosómica. ¿Cuál es el riesgo de recurrencia? Si el niño está afectado por espina bífida, el riesgo empírico de que tenga un hermano con este mismo problema es de aproximadamente del 4% (v. cap. 8). Si el niño sufre un síndrome de Down, el riesgo empírico de recurrencia sería de aproximadamente el 1% si el cariotipo es una trisomía 21, pero podría ser sustancialmente mayor si alguno de los progenitores es portador de una translocación robertsoniana con afectación del cromosoma 21 (v. cap. 6).

Estimación del riesgo cuando se conocen plenamente los fenotipos a través de las leyes de Mendel

Las estimaciones más sencillas del riesgo se aplican a las familias en las que se conocen o se pueden inferir los fenotipos relevantes de todos los familiares. Por ejemplo, si sabemos que los dos miembros de una pareja son portadores heterocigotos de un trastorno autosómico recesivo, y uno de ellos está interesado en el conocimiento de las posibilidades que tiene esta pareja de tener otro hijo afectado, el riesgo (la probabilidad) es del 25% en cada embarazo respecto a que el niño herede dos alelos mutantes y, en consecuencia, la enfermedad (Fig 19-3A). Incluso si la pareja tuviera seis hijos no afectados tras un hijo afectado (fig. 19-3B), el riesgo en los embarazos octavo, noveno y décimo todavía seguiría siendo del 25% en cada uno de ellos (asumiendo que no hay ningún error en la atribución de la paternidad respecto al primer hijo afectado).

Estimación del riesgo mediante el método de la probabilidad condicionada en los casos en los que son posibles genotipos alternativos

A diferencia del caso sencillo que se acaba de describir, hay situaciones en las que no se conocen *de manera definitiva* los genotipos de los individuos relevantes de la familia; el riesgo de recidiva va a ser muy distinto en función de si el consultante es o no portador de un alelo anómalo de un gen causante de la enfermedad. Por ejemplo, la posibilidad de que pueda tener un hijo afectado una mujer que sabe desde su primer matrimonio que es portadora de la fibrosis quística (CF, *cystic fibrosis*) depende de la posibilidad de que su segundo marido también sea portador (fig. 19-3C). El riesgo de que un progenitor sea portador depende de su contexto racial (v. cap. 9). En lo que se refiere a la población de raza blanca, esta probabilidad es de 1/22. Por tanto, la probabilidad de que un portador conocido y su pareja no consanguínea ten-

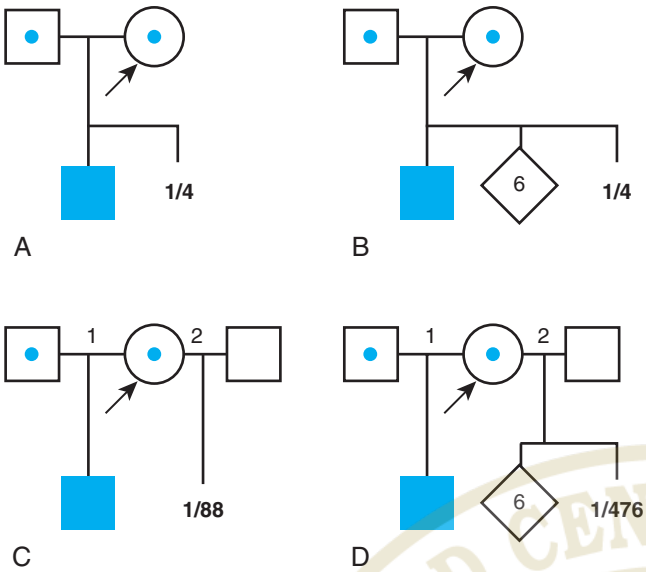


Figura 19-3 ■ Varios árboles genealógicos en los que se muestra la herencia autosómica recesiva con diferentes riesgos de recurrencia. **A** y **B:** Los genotipos de los progenitores son conocidos. **C:** El genotipo del segundo cónyuge de la consultante se puede inferir a través de la frecuencia del estado de portador de la población general. **D:** El genotipo inferido se modifica mediante la información adicional correspondiente al árbol genealógico. Las flechas indican la consultante. Las cifras indican el riesgo de recurrencia en un embarazo subsiguiente de la consultante.

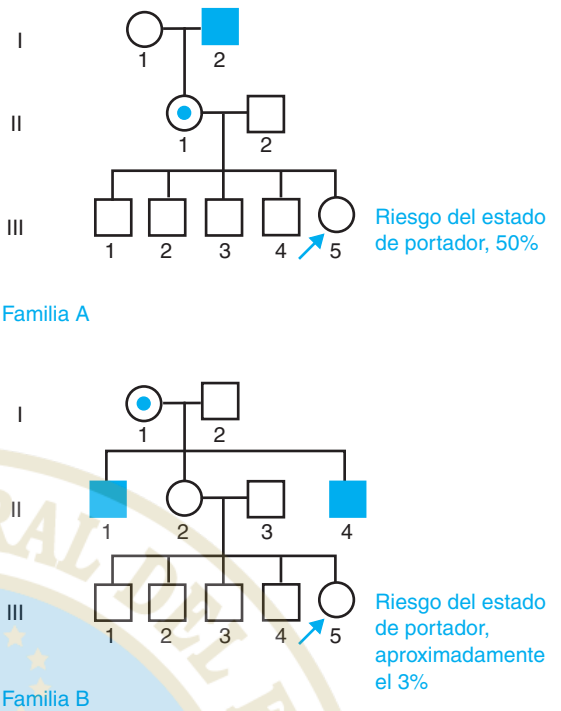


Figura 19-4 ■ Estimaciones modificadas del riesgo en el consejo genético. Las consultantes de dos familias presentan riesgo de tener un hijo de sexo masculino con hemofilia A. En la familia A, la madre consultante es una heterocigota obligada; en la familia B, la madre consultante puede ser portadora o no. La aplicación del análisis bayesiano reduce el riesgo del estado de portador hasta sólo aproximadamente el 3% en la consultante de la familia B, pero no en la consultante de la familia A. En el texto se recoge el cálculo del riesgo modificado.

gan un primer hijo afectado es el producto de estas probabilidades, es decir, 1/22 x 1/4 = 1/88 (aproximadamente, 1,1%).

Por supuesto, si el marido era realmente portador, la posibilidad de que el hijo de dos portadores sea homocigoto o heterocigoto compuesto respecto a los alelos mutantes de la CF es de 1/4. Si el marido no era portador, entonces las posibilidades de que esta pareja tenga un hijo afectado son nulas. No obstante, supongamos que no es posible la evaluación directa del estado de portador del marido. La estimación del riesgo de portador de 1/22 es la mejor que podemos efectuar respecto a los individuos de su grupo étnico siempre que no existan antecedentes familiares de CF; sin embargo, de hecho, una persona es o no es portadora. El problema es que no lo sabemos. En esta situación, cuantas más oportunidades tenga el hombre de la figura 19-3C (que *puede ser o no* portador del gen mutante) de transmitir el gen mutante y no se produzca la transmisión, menos probable es que sea realmente un portador. Por tanto, si la pareja que solicita el consejo genético tiene ya seis hijos y ninguno de ellos presenta afectación por la enfermedad (figura 19-3D), intuitivamente podría parecer razonable que las posibilidades de que el marido fuera portador tendrían que ser inferiores al riesgo de 1/22 que se le ha asignado al progenitor masculino de la figura 19-3C que no tiene hijos, en función de la frecuencia del estado de portador en la población a la que pertenece. En esta situación, se aplica el método de la probabilidad condicionada (también denominado **análisis bayesiano**, fundamentado en el teorema de la probabilidad de Bayes, de 1763), un método que utiliza la información *fenotípica* de un árbol genealógico para determinar la probabilidad relativa de dos o más posibilidades *genotípicas* alternativas y para condicionar el riesgo en función de dicha información. En la figura 19-3D, la probabilidad de que el segundo marido sea portador es realmente de 1/119, y la probabilidad de que esta pareja tenga un hijo con CF es de 1/476, no de 1/88 tal como se calcula en el esquema C. En el apartado siguiente se ofrecen algunos ejemplos del uso del análisis bayesiano para la valoración del riesgo en los árboles genealógicos.

Probabilidad condicionada

Para ilustrar el valor del análisis bayesiano, vamos a considerar los árboles genealógicos de la figura 19-4. En la familia A, la madre II-1 es **portadora obligada** de la hemofilia A (un trastorno hemorrágico ligado al cromosoma X) debido a que su padre estaba afectado. Su riesgo de transmitir el alelo del factor VIII *(F8)* mutante responsable de la hemofilia A es de 1/2 y el hecho de que esta mujer ya haya tenido cuatro hijos de sexo masculino no afectados *no* disminuye este riesgo. Por tanto, el riesgo de que la consultante (III-5) sea portadora de un alelo *F8* mutante es de 1/2, debido a que es hija de una portadora conocida.

Sin embargo, en la familia B, la madre de la consultante (II-2) puede ser o no portadora, según si recibió el alelo *F8* mutante por parte de su madre (I-1). Si III-5 fuera la única hija de su madre, el riesgo de que III-5 fuera portadora sería de 1/2 (el riesgo de que la madre sea portadora) × 1/2 (el riesgo de que

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

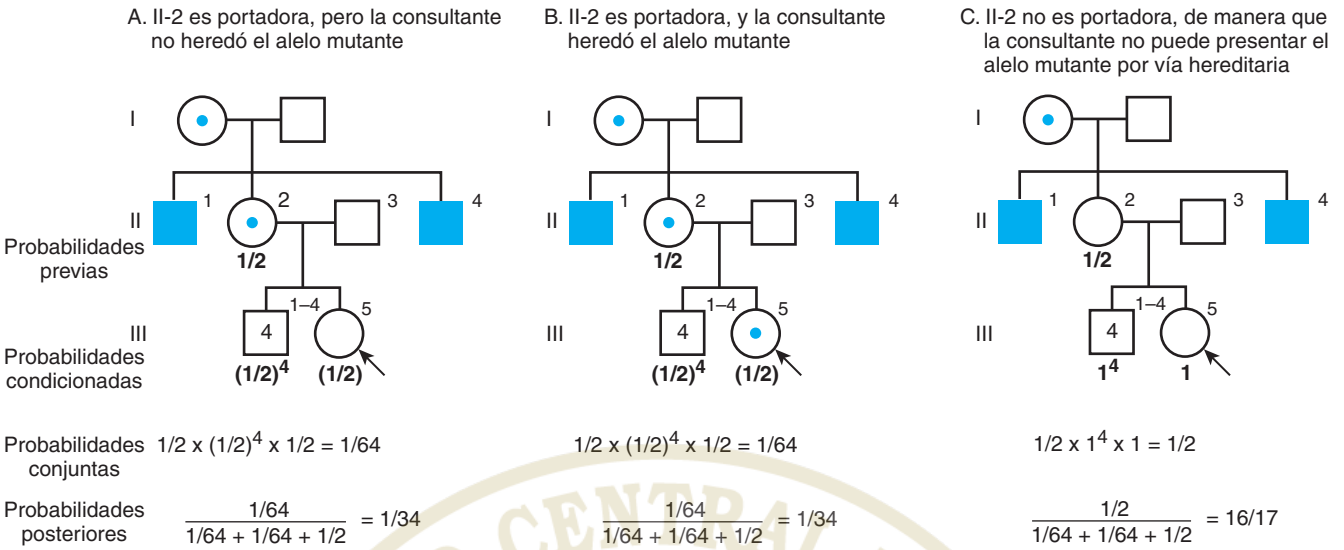


Figura 19-5 ■ Probabilidad condicionada utilizada para la estimación del riesgo de portador en una consultante perteneciente a una familia con hemofilia, en la que la probabilidad previa del estado de portador se determina a través de la herencia mendeliana por parte de un portador conocido situado en el origen del árbol genealógico. Estas estimaciones del riesgo, fundamentadas en los principios genéticos, pueden ser modificadas adicionalmente mediante la información obtenida a través de los antecedentes familiares, las pruebas de detección de portadores y los métodos genéticos moleculares para la detección directa de la mutación en el niño de sexo masculino afectado, con uso del análisis bayesiano. **A** a **C:** Las tres situaciones mutuamente excluyentes que podrían explicar el árbol genealógico.

la consultante haya heredado el alelo mutante de su madre) = 1/4. Si no se realiza una evaluación directa del alelo mutante en III-5, no podemos decir si es o no portadora. No obstante, en este caso, el hecho de que III-5 tenga cuatro hermanos de sexo masculino no afectados es relevante debido a que cada vez que II-2 tuvo un hijo, las posibilidades de que no estuviera afectado fueron tan sólo de 1/2 *en el caso de que* II-2 hubiera sido portadora, mientras que es casi completamente cierto (probabilidad = 1) que el hijo no habría presentado afectación si II-2 fuera, de hecho, *no* portadora en absoluto. Con cada hijo, II-2 se sometió a una evaluación efectiva de su estado de portadora colocándose a sí misma con un riesgo del 50% de tener un hijo afectado. El hecho de haber tenido cuatro hijos de sexo masculino no afectados podría sugerir que posiblemente la madre no es portadora. El análisis bayesiano nos permite considerar este tipo de información indirecta para calcular si II-2 es portadora, lo que modifica el riesgo de que la consultante sea portadora y de que tenga un hijo afectado. Tal como veremos en el apartado siguiente, este riesgo es bastante inferior al 25%.

Identificación de posibles situaciones

Para la implementación de estos elementos intuitivos en un cálculo real del riesgo, se utiliza el cálculo de probabilidad bayesiano. En primer lugar, vamos a elaborar la lista de *todos* los posibles genotipos alternativos que pueden existir en los individuos relevantes del árbol genealógico (fig. 19-5). En este caso, hay tres posibles situaciones, cada una de las cuales refleja una combinación diferente de genotipos alternativos:

- A. II-2 *es* portadora, pero la consultante *no es* portadora.
- B. II-2 y la consultante *son* portadoras.
- C. II-2 *no es* portadora, lo que implica que la consultante tampoco lo puede ser debido a que no ha tenido ninguna posibilidad de heredar el alelo mutante.

¿Por qué no consideramos la posibilidad de que la consultante sea portadora si II-2 no lo es tampoco? No podemos considerar esta situación debido a que exigiría que el mismo gen presentara *dos* mutaciones independientes en la misma familia, una de ellas heredada a través de los probandos y otra mutación nueva que apareciera en la consultante, una situación tan absolutamente improbable que se puede desechar.

En primer lugar, vamos a exponer las posibles situaciones en forma de árboles genealógicos (v. fig. 19-5) con el cálculo de la probabilidad de que la mujer II-2 sea o no portadora. Este enfoque se denomina **probabilidad previa** debido a que todo depende simplemente del riesgo de que sea portadora de un alelo mutante heredado a partir de su madre (I-1) que es una portadora conocidas, ya que este riesgo no se modifica (no está condicionado) en absoluto por su propia historia reproductiva.

A continuación, vamos a ver las probabilidades de que los individuos III-1 a III-4 puedan estar no afectados en cada una de estas situaciones. Las probabilidades son distintas, según si II-2 es portadora o no. Si fuera portadora (situaciones A y B), entonces la posibilidad de que ninguno de los individuos III-1 a III-4 estuviera afectado es la probabilidad de que cada uno de ellos no haya heredado el alelo *F8* mutante a través de II-2, que es de 1/2 por cada uno de los hijos de sexo masculino, es decir, $(1/2)^4$ para los cuatro. Sin embargo, en la situación C, II-2 no es portadora, de manera que la probabilidad de que sus cuatro hijos de sexo masculino no estén afectados es 1 debido a que II-2 no posee el alelo *F8* mutante y, por tanto, no lo puede transmitir a ninguno de sus hijos. Éstas se denominan **probabilidades condicionadas** debido a que son probabilidades influidas por el hecho de que II-2 sea o no portadora.

De la misma manera, vamos a calcular la probabilidad de que la consultante (III-5) sea portadora. En la situación A, esta mujer no heredó el alelo mutante a partir de su madre portadora, con una probabilidad de 1/2. En la situación B, la consultante heredó el alelo mutante (probabilidad = 1/2). En la

situación C, su madre no es portadora, de manera que la probabilidad de que III-5 tampoco sea portadora es de aproximadamente el 100%. La multiplicación de las probabilidades previas y de las probabilidades condicionadas permite determinar las **probabilidades conjuntas** para cada situación, A, B y C.

Finalmente, vamos a determinar qué fracción de la probabilidad conjunta total está representada por cualquiera de las situaciones de interés, en lo que se denomina la **probabilidad posterior** de cada una de las tres situaciones. Dado que III-5 es la consultante y quiere saber su riesgo de ser portadora, necesitamos conocer la probabilidad posterior de la situación B, que es la siguiente:

$$\frac{1/64}{1/64 + 1/64 + 1/2} = 1/34 = \sim 3\%$$

Si queremos calcular la probabilidad de que II-2 sea portadora, sumamos las probabilidades posteriores de las dos situaciones en las que es portadora (A y B) para obtener un riesgo de que sea portadora de 1/17 = aproximadamente 6%. Por cada hijo adicional de II-2 que no sufre la enfermedad en la familia B, disminuye la probabilidad de que III-5 sea portadora, debido a que se modifica la probabilidad conjunta (y, por tanto, la probabilidad posterior) de que II-2 sea portadora. De la misma forma, si III-5 también tiene hijos de sexo masculino no afectados, se puede modificar a la baja su riesgo de que sea portadora en función del cálculo bayesiano. Sin embargo, si II-2 tuviera un hijo afectado esto demostraría que es portadora y, por tanto, el riesgo de que III-5 fuera portadora sería de 1/2. De la misma forma, si III-5 tuviera un hijo afectado, entonces se demostraría que es portadora y ya no sería necesario el análisis bayesiano.

El análisis bayesiano puede parecer un simple artilugio estadístico. Sin embargo, permite que los especialistas en orientación genética cuantifiquen lo que parecía intuitivamente probable en función de la inspección del árbol genealógico, es decir, que el hecho de que la consultante tenga cuatro hermanos de sexo masculino no afectados apoya la hipótesis de que la madre de todos ellos no es portadora. Una vez realizado el análisis, el riesgo final de que III-5 sea portadora se puede utilizar en el consejo genético. El riesgo de que su primer hijo padezca hemofilia A es 1/34 x 1/4, es decir, inferior al 1%. Este riesgo es apreciablemente menor que la probabilidad previa estimada sin tener en cuenta la evidencia genética proporcionada por sus hermanos.

Probabilidad condicionada en los trastornos letales ligados al cromosoma X

Dado que todos los trastornos ligados al cromosoma X se manifiestan en los varones hemicigotos, un caso aislado (sin antecedentes familiares) de este tipo de trastornos puede representar una mutación nueva (en cuyo caso la madre no es portadora) o bien la herencia de un alelo mutante procedente de su madre portadora no afectada (ignoramos la probabilidad pequeña, pero real, de mosaicismo para la mutación en la madre). La estimación del riesgo de recurrencia depende del conocimiento de la probabilidad de que la madre sea portadora. El análisis bayesiano permite estimar los riesgos del estado de portador en las enfermedades letales ligadas cromosoma X, tal como la distrofia muscular de Duchenne (DMD, *Duchenne muscular dystrophy*) y la deficiencia de ornitina transcarbamilasa.

Vamos a considerar la familia con riesgo de DMD que aparece en la figura 19-6. La consultante (III-2) quiere conocer su riesgo de ser portadora. En esta familia hay tres posibles situaciones, cada una de ellas con estimaciones del riesgo radicalmente distintas:

- A. La enfermedad de III-1 puede ser el resultado de una mutación nueva. En este caso, su hermana y su tía materna no muestran un riesgo significativo de ser portadoras.
- B. La madre del paciente (II-1) es portadora, pero a consecuencia de una mutación nueva. En este caso, la hermana del paciente (III-2) tiene un riesgo de 1/2 de ser portadora, pero su tía materna no tiene ningún riesgo de ser portadora debido a que la abuela del paciente (I-1) no es portadora.

•▪• Probabilidad previa de que una mujer de la población general sea portadora de un trastorno letal ligado al cromosoma X

Supongamos que H es la frecuencia de mujeres con estado de portador para un trastorno letal ligado al cromosoma X en la población general. Asumimos que H es constante de generación en generación.

Supongamos que la tasa de mutación en este locus ligado al cromosoma X en cualquier gameto es = μ. Asumimos que μ tiene el mismo valor en los individuos de los sexos masculino y femenino. La tasa de mutación μ es un número pequeño, en el rango de 10–4 a 10–6 (v. cap. 9).

Ahora, existen tres posibilidades mutuamente excluyentes de que cualquier individuo de sexo femenino pueda ser portador:

1. Este individuo de sexo femenino hereda un alelo mutante a partir de su madre portadora = 1/2 x H
   o bien
2. Este individuo de sexo femenino recibe un alelo mutante en el cromosoma X procedente de su madre = μ
   o bien
3. Este individuo de sexo femenino recibe un alelo con una mutación nueva en el cromosoma X procedente de su padre = μ.

La probabilidad de que un individuo de sexo femenino sea portador es la suma de la probabilidad de que herede una mutación preexistente y la probabilidad de que reciba una mutación nueva por parte de su madre o de su padre.

$$H = (1/2 \times H) + \mu + \mu = H/2 + 2\mu$$

En el cálculo de H, establecemos la probabilidad de que un individuo de sexo femenino seleccionado aleatoriamente en la población general sea portador de un trastorno ligado al cromosoma X concreto = 4μ. Se puede observar que la mitad de esta probabilidad 4μ (2μ) es la probabilidad de que este individuo presente el estado de portador debido a su herencia, mientras que la otra mitad (2μ)) es la probabilidad de que presente el estado de portador debido a una mutación nueva.

La probabilidad de que un individuo de sexo femenino seleccionado aleatoriamente en la población general *no* presente el estado de portador es $1 - 4\mu \approx 1$ (debido a que μ es un número muy pequeño).

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

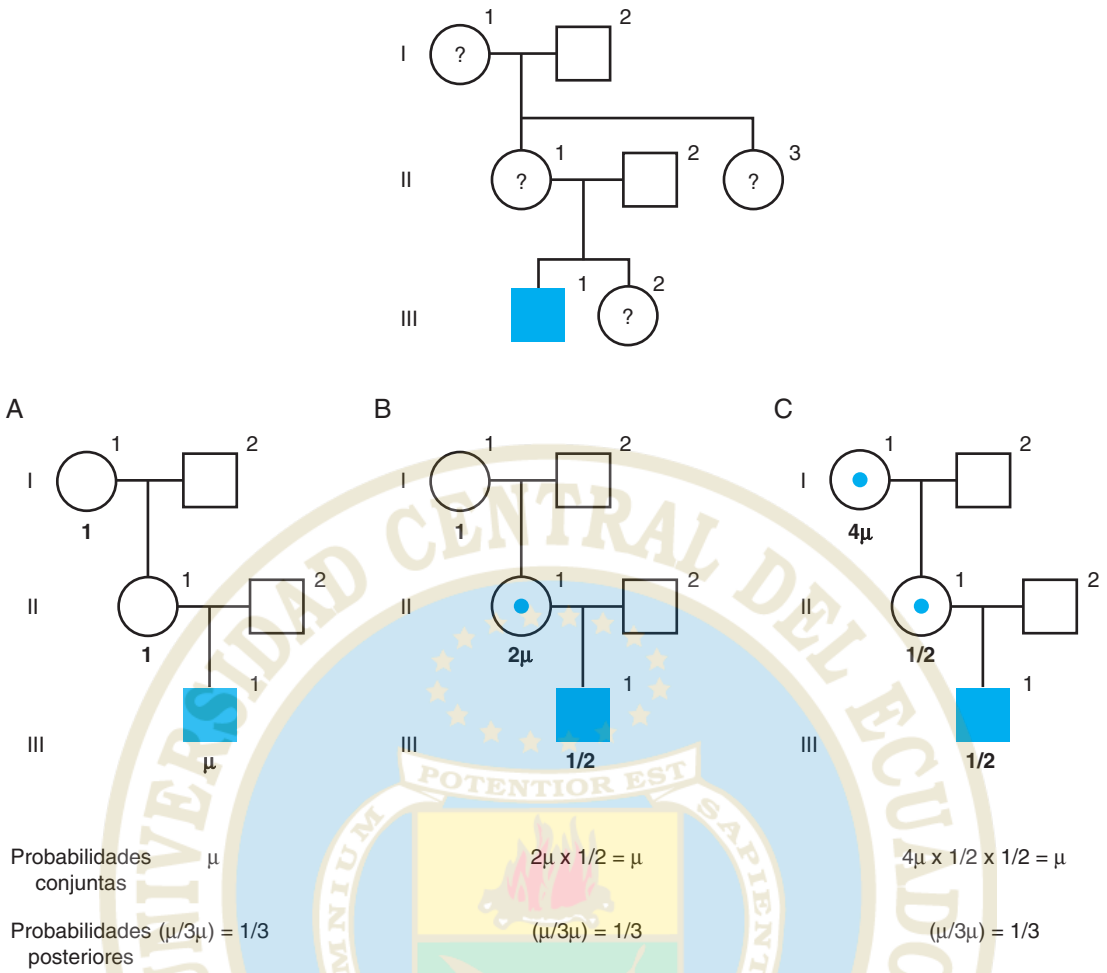


Figura 19-6 ■ Probabilidad condicionada utilizada para determinar los riesgos del estado de portador en los individuos de sexo femenino de una familia con una enfermedad letal genética ligada al cromosoma X respecto al cual la probabilidad previa del estado de portador se debe calcular asumiendo que la frecuencia de dicho estado no se modifica de generación en generación, y que las tasas de mutación son las mismas en los individuos de los sexos masculino y femenino. **Parte superior.** Árbol genealógico de una familia con un trastorno letal genético ligado al cromosoma X. **Parte inferior.** Las tres situaciones mutuamente excluyentes que podrían explicar el árbol genealógico. **A:** El probando es una mutación nueva. **B:** La madre del probando es una mutación nueva. **C:** La madre del probando heredó la mutación a partir de su madre portadora, es decir, a partir de la abuela del probando.

- C. La madre del paciente es portadora debido a que heredó un alelo mutante de su madre (I-1) que también es portadora. En este caso, todos los familiares de sexo femenino tienen un riesgo de 1/2 o de 1/4 de ser portadores.

¿Cómo podemos utilizar la probabilidad condicionada para determinar los riesgos del estado de portador en los familiares de sexo femenino de III-1 en este árbol genealógico? Si seguimos los mismos pasos que en el ejemplo de la familia con hemofilia representada en la figura 19-4, ¿qué podemos utilizar como probabilidad previa respecto a que la mujer I-1 sea portadora? De la misma manera que en el árbol genealógico de la hemofilia, carecemos de información respecto a este nuevo árbol genealógico a partir de la cual calcular las probabilidades previas. Sin embargo, podemos utilizar algunos supuestos sencillos para determinar la probabilidad previa (v. recuadro, pág. 513).

Ahora podemos usar este valor 4 μ como la probabilidad previa de que una mujer sea portadora de una enfermedad letal ligada al cromosoma X (v. fig. 19-6). Para calcular la probabilidad de que II-1 sea portadora, ignoramos a los familiares de sexo femenino II-3 y III-2 debido a que ni su fenotipo, ni sus pruebas de laboratorio ni su historia reproductiva van a influir en la probabilidad de que II-1 sea portadora.

- En la situación A, III-1 sufre la enfermedad debido a una mutación nueva con una probabilidad μ. Su madre y su abuela no son portadoras, en cada caso con una probabilidad de 1–4 μ = aproximadamente 1. La probabilidad conjunta es de μ x 1 x 1 = μ.
- En la situación C, las mujeres I-1 y II-1 son portadoras. Tal como se explica en el Recuadro, la posibilidad de que I-1 sea portadora tiene una probabilidad previa de 4 μ. Para que II-1 sea portadora, debe haber heredado el alelo mutante de su madre, que tiene una probabilidad de 1/2. Por otra parte, la posibilidad de que II-1 haya transmitido el alelo mutante a su hijo enfermo es también de 1/2. Por tanto, la probabilidad conjunta es 4 μ x 1/2 x 1/2 = μ.
- En la situación B, I-1 no es portadora, de manera que el hecho de que II-1 lo sea se debe a una nueva mutación materna o materna. La probabilidad de que una mujer sea

portadora debido a una mutación nueva es de μ + μ = 2 μ (y *no* de 4 μ), debido a que estamos considerando la situación B en la que I-1 no es portadora. Así, la probabilidad conjunta es de 2 μ × 1/2 = μ.

Ahora, es sencillo determinar que las probabilidades posteriores en cada situación A, B y C son de 1/3. El niño afectado tiene una probabilidad de 1/3 de que su problema sea debido a una mutación nueva (situación A), mientras que su madre II-1 es portadora en las situaciones B y C, por lo que la probabilidad de que sea portadora es de 1/3 + 1/3 = 2/3. La abuela (I-1) solamente es portadora en la situación C, de manera que su probabilidad de ser portadora es de 1/3.

Conociendo estas cifras de riesgo en los individuos relevantes del árbol genealógico, podemos calcular los riesgos de que las familiares de sexo femenino II-3 y III-2 sean portadoras. El riesgo de que III-2 sea portadora es 1/2 × [la probabilidad de que II-1 sea portadora] = 1/2 × 2/3 = 1/3. El riesgo de que II-3 sea portadora es de 1/2 × [la probabilidad de que I-1 sea portadora] = 1/2 × 1/3 = 1/6. En todos estos cálculos se ignora la posibilidad –pequeña pero muy real– de un mosaicismo en la línea de células germinales (v. cap. 7).

Esta aproximación al cálculo de las probabilidades condicionadas es rigurosa pero puede requerir bastante tiempo cuando el número de individuos en los que hay que evaluar el fenotipo es elevado, debido a que el número de situaciones en el árbol genealógico aumenta con cada individuo adicional que añadimos. Por ejemplo, supongamos que en el árbol genealógico de la figura 19-6, II-3 y III-2 tienen cada una de ellas dos hijos de sexo masculino no afectados (fig. 19-7). Ahora existen datos fenotípicos adicionales (los descendientes de sexo masculino no afectados) que van a condicionar sus riesgos respectivos de ser portadoras. El número de situaciones a evaluar aumenta de tres a siete; la situación B de la figura 19-6 se desdobla en las situaciones B1 y B2, según si III-2 ha heredado o no el alelo mutante a partir de su madre; por su parte, la situación C se desdobla en cuatro posibilidades (C1 y C4), según si II-3 y III-2 heredan el alelo mutante de sus madres (tabla 19-3).

Con esta información adicional, la probabilidad de que III-2 sea portadora es ahora equivalente al riesgo posterior de las situaciones B2, C3, y C4 = 13/129 = aproximadamente el 10%. Con una cierta práctica, esta estrategia tabular puede facilitar la realización rápida de los cálculos sin necesidad de tener que trazar todos los árboles genealógicos.

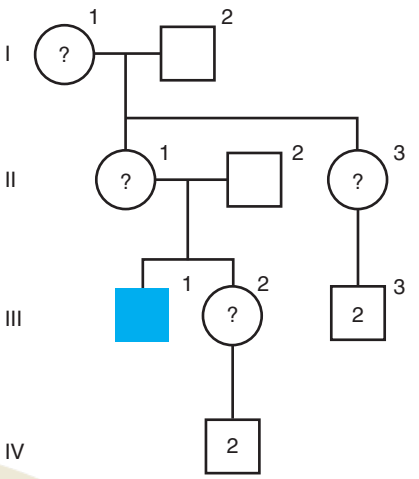


Figura 19-7 ■ La misma familia que la recogida en la figura 19-6, pero ahora con la información adicional relativa a los individuos de sexo masculino no afectados, que se debe utilizar para modificar los riesgos del estado de portador en los individuos de sexo femenino del árbol genealógico.

Trastornos con penetrancia incompleta

Para estimar el riesgo de recurrencia de los trastornos con penetrancia incompleta, es necesario considerar la probabilidad de que una persona aparentemente normal sea realmente portadora del gen mutante en cuestión. La figura 19-8 muestra un árbol genealógico de la malformación congénita denominada **deformidad de la mano hendida**, un trastorno autosómico dominante con penetrancia incompleta que se expone en el capítulo 7. Se puede efectuar una estimación de la penetrancia a partir de un único árbol genealógico siempre que tenga el tamaño suficiente, o bien a través de la revisión de los árboles genealógicos publicados; en nuestro ejemplo vamos a utilizar el umbral del 70%. Esto quiere decir que un heterocigoto para la mutación que causa la deformidad de la mano hendida tiene una probabilidad del 30% de *no* presentar este fenotipo. El árbol genealógico muestra varias personas que debe ser portadoras del gen mutante pero que no lo expresan (es decir, en las que el defecto no es penetrante): I-1 o I-2 (asumiendo la inexistencia de mosaicismo somático o germinal) y II-3. Los demás miembros familiares no afectados pueden ser portadores o no del gen mutante.

Tabla 19-3

Cálculo de las probabilidades condicionadas en las situaciones de la figura 19-7

	ESTADO DE PORTADORA				
Situación	I-1	II-1	II-3	III-2	Probabilidades conjuntas*
A	No	No	No	No	μ
B1	No	Sí (mutación nueva)	No	No	$\{2\,\mu \times {}^1/_2\} \times [1] \times [{}^1/_2] = \mu/2$
B2	No	Sí (mutación nueva)	No	Sí	$\{2\,\mu \times {}^1/_2\} \times [1] \times [{}^1/_2 \times ({}^1/_2)^2] = \mu/8$
C1	Sí	Sí	No	No	$\{4\,\mu \times {}^1/_2 \times {}^1/_2\} \times [{}^1/_2] \times [{}^1/_2] = \mu/4$
C2	Sí	Sí	Sí	No	$\{4\,\mu \times {}^1/_2 \times {}^1/_2\} \times [{}^1/_2 \times ({}^1/_2)^2] \times [{}^1/_2] = \mu/16$
C3	Sí	Sí	No	Sí	$\{4\,\mu \times {}^1/_2 \times {}^1/_2\} \times [{}^1/_2] \times [{}^1/_2 \times ({}^1/_2)^2] = \mu/16$
C4	Sí	Sí	Sí	Sí	$\{4\,\mu \times {}^1/_2 \times {}^1/_2\} \times [{}^1/_2 \times ({}^1/_2)^2] \times [{}^1/_2 \times ({}^1/_2)^2] = \mu/64$

*Las probabilidades conjuntas relativas a los individuos clave del árbol genealógico (I-1, II-1 y III-1) están incluidas entre llaves { }, mientras que las probabilidades de los individuos II-3 y III-2 aparecen entre corchetes [ ]. Véase la figura 19-7.

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

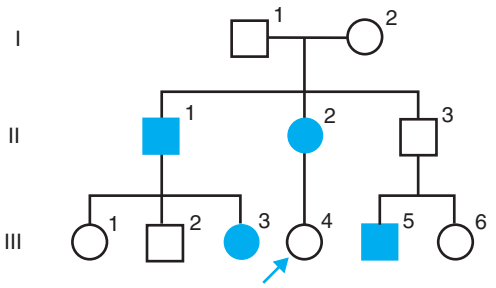


Figura 19-8 ■ Árbol genealógico de una familia con la deformación de la mano hendida y con falta de penetrancia en algunos individuos.

Si III-4 (la hija de un heterocigoto con afectación conocida) es la consultante, puede haber evitado la herencia del alelo mutante a través de su madre afectada o bien puede haberlo heredado pero sin expresar el fenotipo debido a que en este trastorno la penetrancia es incompleta. Hay dos posibilidades (fig. 19-9). En la situación A, III-4 no es portadora con una probabilidad previa de 1/2. Si no es portadora del alelo mutante no va a presentar el fenotipo y la probabilidad conjunta para A es de 1/2. En la situación B, III-4 es portadora, también con una probabilidad previa de 1/2. En este caso, debemos aplicar la probabilidad condicionada de que sea portadora pero de que no muestra el fenotipo, lo que tiene una probabilidad de 1 – penetrancia = 1 – 0,7 = 0,3, de manera que la probabilidad conjunta para B es 1/2 × 0,3 = 0,15. Por tanto, la probabilidad posterior de que III-4 sea portadora sin expresar el fenotipo es 3/13 = aproximadamente 23%.

Trastornos de inicio a edades tardías

Muchos trastornos autosómico dominantes se inician característicamente a edades tardías, es decir, más allá de la edad de la reproducción. Así, no es infrecuente en el consejo genético la pregunta de la posibilidad de que una persona en edad reproductiva con riesgo de un trastorno autosómico dominante concreto sea portadora del gen. Un ejemplo de estos trastornos es la forma familiar infrecuente de la **enfermedad de Parkinson** (PD, *Parkinson disease*), un trastorno que se hereda de manera autosómica dominante.

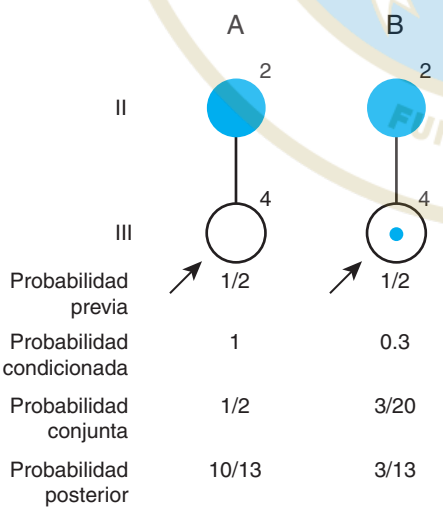


Figura 19-9 ■ Cálculo de la probabilidad condicionada respecto al riesgo del estado de portador en la consultante de la figura 19-8. Hay dos posibilidades: o bien es una portadora (**B**) o bien no lo es (**A**). El hecho de que no muestre el genotipo reduce su riesgo del estado de portador desde la probabilidad previa de 1/2 hasta la de 3/13 (23%).

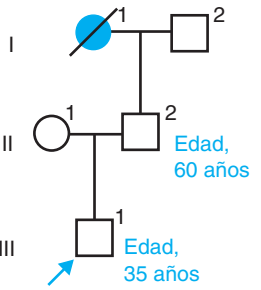


Figura 19-10 ■ Estimación de los riesgos modificados por la edad en el contexto del consejo genético relativo a la enfermedad de Parkinson dominante. El hecho de que el padre del consultante sea asintomático a los 60 años de edad reduce hasta aproximadamente el 12,5% el riesgo final del consultante respecto al estado de portador del gen. El hecho de que el consultante en sí mismo sea asintomático reduce su riesgo sólo de manera ligera, debido a que la mayor parte de las personas portadoras del alelo mutante para esta enfermedad todavía permanece asintomática a los 35 años de edad.

Consideremos el árbol genealógico PD dominante que aparece en la figura 19-10, en el que el consultante (un hombre asintomático de 35 años de edad) desea conocer su riesgo de padecimiento de la PD. Su riesgo previo de haber heredado el gen *PD* a partir de su abuela afectada es de 1/4. Si consideramos que quizá tan sólo el 5% de las personas que sufren esta forma infrecuente de PD presenta sintomatología a la edad del consultante, lo esperable es que éste no presente los signos de la enfermedad en este momento incluso si ha heredado el alelo mutante. No obstante, el aspecto más significativo del árbol genealógico es el hecho de que el padre del consultante (II-2) también es asintomático con una edad de 60 años, es decir, una edad a la que aproximadamente las dos terceras partes de las personas que sufren esta forma de PD ya presenta síntomas (aunque la tercera parte no los presenta).

Tal como se muestra en la figura 19-11, hay tres posibilidades.

- A. El padre del consultante no heredó el alelo mutante, de manera que el consultante no presenta riesgo.
- B. El padre del consultante heredó el alelo mutante y es asintomático a los 60 años de edad, pero el consultante no ha heredado el alelo mutante.
- C. El padre del consultante heredó el alelo mutante y es asintomático. El consultante heredó el alelo mutante a partir de su padre y permanece asintomático a los 35 años de edad.

La posibilidad de que el padre sea portador del alelo mutante (situaciones B y C) es del 25%; la posibilidad de que el consultante haya heredado el alelo mutante (únicamente la situación C) es del 12%. El ofrecimiento de estos riesgos de recurrencia en el consejo genético obliga a un seguimiento cuidadoso. Por ejemplo, si el consultante o su padre desarrollaran en un momento dado la sintomatología de la PD, los riesgos se modificarían radicalmente.

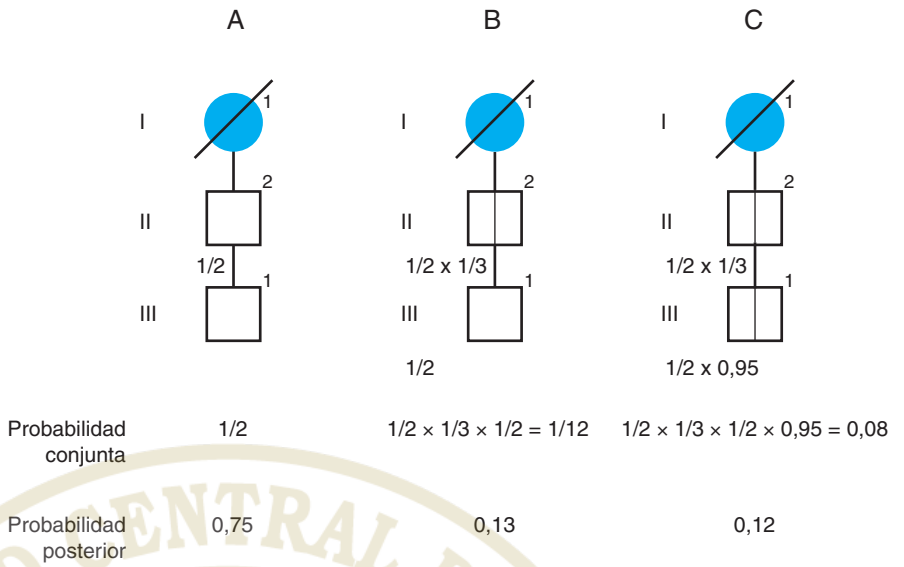


Figura 19-11 ■ Tres situaciones relativas al árbol genealógico de la enfermedad de Parkinson recogida en la figura 19-10. El individuo II-2 es un portador no penetrante (línea vertical en el símbolo correspondiente) en las situaciones B y C. El individuo II-2 es un portador no penetrante en la situación C.

APLICACIÓN DE LA GENÉTICA MOLECULAR A LA DETERMINACIÓN DE LOS RIESGOS DE RECURRENCIA

En la actualidad es posible mediante el análisis del DNA la detección directa de muchos genes causantes de enfermedad en portadores y personas afectadas, en lo que representa un avance importante en la detección de portadores y en el diagnóstico prenatal que en muchos casos permite la determinación de la presencia o ausencia de un gen concreto con una precisión que es prácticamente del 100%.

Hay dos estrategias principales para la estimación del riesgo mediante el análisis del RNA. El primer método es la **detección directa de la mutación** en el DNA genómico del paciente o de alguno de sus familiares. Métodos como la reacción en cadena de la polimerasa seguida de secuenciación, o las técnicas de oligonucleótidos con especificidad de alelo (ASO, *allele-specific oligonucleotide*), poseen una gran rapidez y precisión, y se aplican con facilidad sobre tejidos como los obtenidos mediante el raspado de la mucosa oral o las muestras de sangre (v. cap. 4). Obviamente, las pruebas directas sólo se pueden utilizar cuando se conocen el gen o bien (en el caso del método ASO) la mutación o las mutaciones responsables de un trastorno concreto. El segundo es el método de los **marcadores flanqueantes** que están **ligados** con el locus de la enfermedad (v. cap. 10).

Detección directa de las mutaciones

Distrofia muscular de Duchenne

Aproximadamente, el 60% de los pacientes con DMD presenta deleciones en el gen y un 6% adicional muestra duplicaciones (v. cap. 12). En épocas anteriores, la inmunotransferencia Southern con una sonda de detección de un fragmento de restricción (constituido por la unión de los segmentos de DNA a cada lado de la deleción o la duplicación [fragmentos «de la unión»]) demostraba los fragmentos que presentaban una alteración de su tamaño, en comparación con el fragmento normal; este método permitía por tanto el diagnóstico de las deleciones y las duplicaciones. Sin embargo, la selección de la sonda correcta para detectar el fragmento de unión correcto no siempre es sencilla. En el momento presente, las deleciones se detectan con mayor frecuencia mediante un conjunto de reacciones en cadena de la polimerasa dirigidas hacia la amplificación de las partes del gen que muestran característicamente deleción en los pacientes afectados (v. fig. 12-21). En la figura 19-12A, si el paciente con DMD (II-4) mostrara una deleción identificable, sería posible el estudio directo del DNA del feto (obtenido mediante amniocentesis o biopsia de vellosidades coriónicas, tal como se describe en el cap. 15) para determinar la presencia o la ausencia de la deleción, con establecimiento de un diagnóstico de certeza.

La detección de una duplicación mediante la reacción en cadena de la polimerasa en un hombre afectado es mucho más difícil; en ausencia de un fragmento de unión detectable, el diagnóstico se fundamenta en la cuantificación de un cambio de 1 a 2 en el número de copias del segmento afectado (duplicado), no en la ausencia completa de un fragmento delecionado. Para determinar el número de copias en el DNA se puede usar una técnica de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real cuantitativa (qPCR, *quantitative real-time polymerase chain reaction*) (v. cap. 4), un método que se ha aplicado con algún resultado a este problema.

La qPCR también se está utilizando en el problema más complejo de la detección de portadores en individuos de sexo femenino. Una mujer heterocigota para una deleción en el gen de la distrofina (III-1 en la figura 19-12A) muestra una diferencia de 1:2 en el número de copias del segmento delecionado. Todavía es más difícil el diagnóstico del portador de una duplicación cuando el cociente del número de copias es de tan sólo 3:2 en el portador, en comparación con un segmento de DNA normal que sirve como control. Finalmente, en ausencia de un fragmento de unión, la identificación de los portadores en los familiares de sexo femenino todavía se puede llevar a cabo de manera indirecta mediante el uso de marcadores genéticamente relacionados (fig. 19-12B).

En la tercera parte de los casos de DMD debida a mutaciones puntuales, la determinación del estado de portador también puede depender de los marcadores ligados genéticamente, a menos que en el probando se haya realizado el intenso trabajo de secuenciación necesario para detectar la mutación patogénica.

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

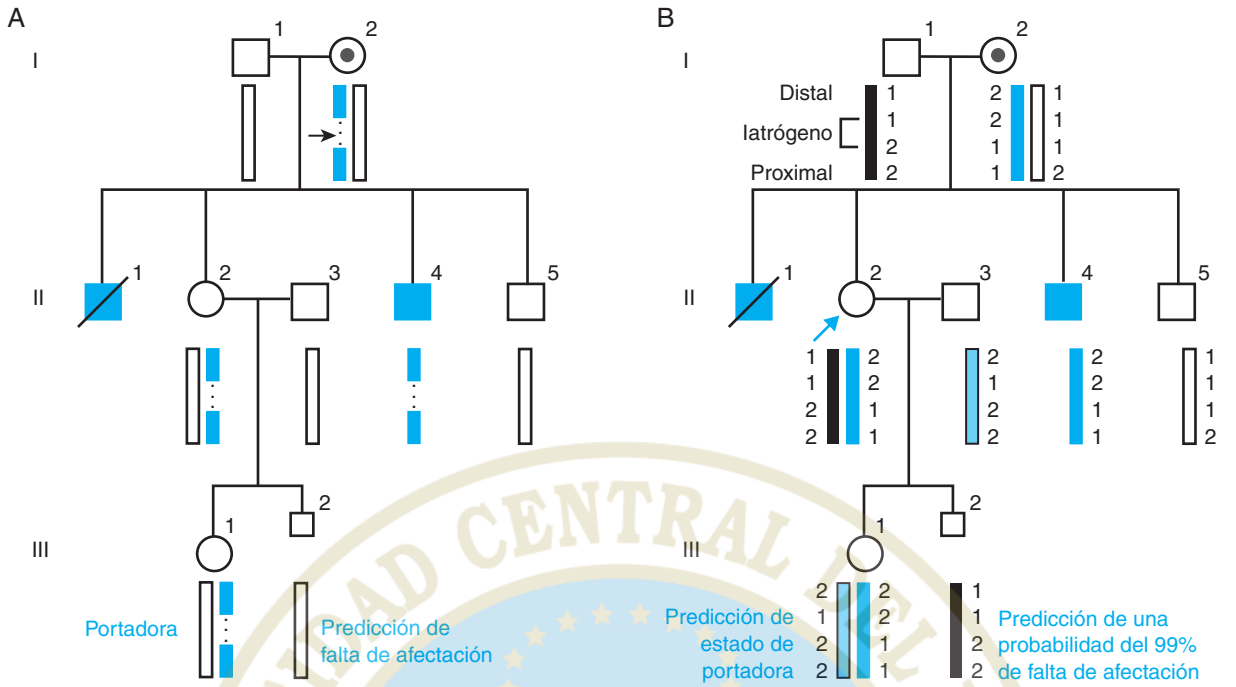


Figura 19-12 ■ Uso de los métodos de la detección directa de la mutación y del análisis de ligamiento genético en el consejo genético de una familia con DMD. **A:** El probando presenta una mutación con deleción *(barra azul fragmentada)*. Los genes *DMD* normales están indicados por barras blancas. **B:** La mutación es desconocida en el probando. Se evaluaron cuatro marcadores polimorfos, dos en el interior del gen *DMD* (intragénicas) y uno en cada uno de los colindantes del mismo. La frecuencia global de recombinaciones entre los marcadores más alejados es del 2%. Se muestran los haplotipos observados en la familia. El haplotipo indicado en azul oscuro contiene el alelo *DMD* mutante. Los genotipos esperados en el locus *DMD* de la hija de la consultante y del feto de sexo masculino están fundamentados en los haplotipos marcador.

Fibrosis quística

La mayor parte de las mutaciones que aparecen en la fibrosis quística (FQ) son mutaciones puntuales de una única base o bien deleciones o duplicaciones de un pequeño número de nucleótidos en el gen *CFTR* (v. cap. 12). La detección de los portadores y el diagnóstico prenatal en la FQ hacen uso de la enorme cantidad de información que se ha acumulado respecto a los tipos de mutaciones que causa la enfermedad. En el gen *CFTR* se han descrito más de 1.000 mutaciones diferentes. Algunas de ellas son infrecuentes y sólo se han observado en unas pocas familias. Otras son mucho más comunes, pero su frecuencia puede presentar variaciones enormes en los distintos grupos étnicos. Tal como se expone en el capítulo 12, aproximadamente el 70% de las mutaciones FQ en los individuos de origen europeo nórdico se debe a una deleción de tres pares de bases que elimina la fenilalanina de la posición 508 (ΔF508). La mutación ΔF508 es menos frecuente o incluso totalmente inexistente en otros grupos étnicos, en los que aparecen otras mutaciones distintas de la ΔF508. A medida que se empezaron a identificar mutaciones adicionales en pacientes diferentes, los laboratorios comenzaron a ofrecer una batería de pruebas de detección de mutaciones mediante las cuales se pueden identificar docenas de las más habituales. La reacción en cadena de la polimerasa y la hibridación con oligonucleótidos específicos para la mutación son métodos utilizados para identificar con facilidad y rapidez los portadores heterocigotos y los fetos homocigotos afectados. En lo que se refiere a la pequeña proporción de familias en las que las mutaciones son desconocidas, existen marcadores de DNA muy estrechamente relacionados con el locus FQ que se pueden utilizar para el diagnóstico mediante el análisis de ligamiento genético.

Uso de marcadores de ligamiento genético en el diagnóstico molecular

La detección directa de las mutaciones responsables de una enfermedad genética no siempre es posible en todos los casos, debido a las razones siguientes.

1. Algunas enfermedades, como la distrofia muscular de Duchenne (DMD), la neurofibromatosis tipo 1 (NF1) y la osteogénesis imperfecta (OI) muestran una heterogeneidad alélica sustancial. Puede ser necesaria una secuenciación intensiva para detectar los alelos mutantes responsables en un probando.
2. El problema de la heterogeneidad alélica se agrava cuando los genes son grandes y poseen muchos exones, tal como el gen de la distrofina en la DMD, el gen de la neurofibromina en la NF1 y el gen del colágeno I en la OI. En concreto, la detección de las mutaciones con cambio de sentido y sin sentido es difícil si no se realiza una secuenciación directa del gen afectado.
3. Las limitaciones de tiempo impuestas por un embarazo en desarrollo pueden dificultar la realización de la detallada secuenciación necesaria para detectar los alelos mutantes y para aplicar dicha información en el contexto del diagnóstico prenatal.

La aproximación de los métodos de ligamiento genético a la detección es *indirecta*. Realmente, no se está detectando el alelo mutante en sí mismo, sino que se están utilizando marcadores genéticamente ligados que se sitúan en las zonas colindantes del locus de la enfermedad, con objeto de realizar un seguimiento de la herencia de un gen conocido en un árbol familiar portador de una mutación causante de la enfermedad. A pesar de que es indirecto, el método del ligamiento genético es adecuado si se cumplen los requisitos siguientes:

1. Hay un ligamiento genético fuerte entre la mutación y el marcador, de manera que es poco probable la recombinación.
2. La familia es «informativa»; es decir, es posible estudiar a miembros clave de la familia y se demuestra que son heterocigotos para los marcadores.
3. La fase de ligamiento genético es conocida o puede ser inferida razonablemente.
4. No se ha producido ninguna forma de recombinación entre los marcadores evaluados y el gen de la enfermedad. Si tiene lugar la recombinación en el locus de la enfermedad, en algún punto entre los marcadores colindantes con un ligamiento genético fuerte, estos marcadores van a alertar al especialista respecto al hecho de que se ha producido un entrecruzamiento, de manera que los resultados pueden no ser fiables.

En lo relativo a los genes pequeños, como el de la β-globina, un marcador genéticamente relacionado existente en el gen muestra una frecuencia de recombinación despreciable con una mutación localizada en cualquier punto del gen. Sin embargo, incluso con el uso de un marcador genéticamente relacionado como éste, la existencia de una familia informativa con una fase de ligamiento genético conocida es clave para el diagnóstico molecular indirecto mediante el uso de marcadores de ligamiento genético (fig. 19-13).

La precisión del diagnóstico con marcadores de ligamiento genético se puede incrementar de manera importante mediante el uso de dos marcadores genéticos informativos que son colindantes al gen de la enfermedad. En este caso, la posibilidad de un diagnóstico erróneo se reduce debido a que este tipo de diagnóstico sólo se va a producir si tienen lugar *dos* entrecruzamientos, uno a cada lado del gen causante de la enfermedad. El conocimiento de los marcadores colindantes a los genes de las enfermedades, con los que están genéticamente relacionados de manera estrecha, es sólo uno más de los avances aportados por el Proyecto Genoma Humano.

Análisis de ligamiento genético en la distrofia muscular de Duchenne

El hipotético árbol genealógico DMD que se muestra en la figura 19-12B ilustra el uso de los marcadores de ligamiento genético para detectar un portador y para diagnosticar un feto en la fase prenatal. En esta familia, la abuela materna I-2 es claramente portadora debido a que tiene dos hijos de sexo masculino afectados. Su mutación es desconocida. Esta mujer es informativa respecto a los marcadores de cadena colindantes al gen DMD y respecto a uno de los dos marcadores existentes en el interior de este gen de gran tamaño. La fase de ligamiento genético en la abuela materna se puede inferir a través de sus dos hijos de sexo masculino vivos (II-4 y II-5), debido a que cualquier fase

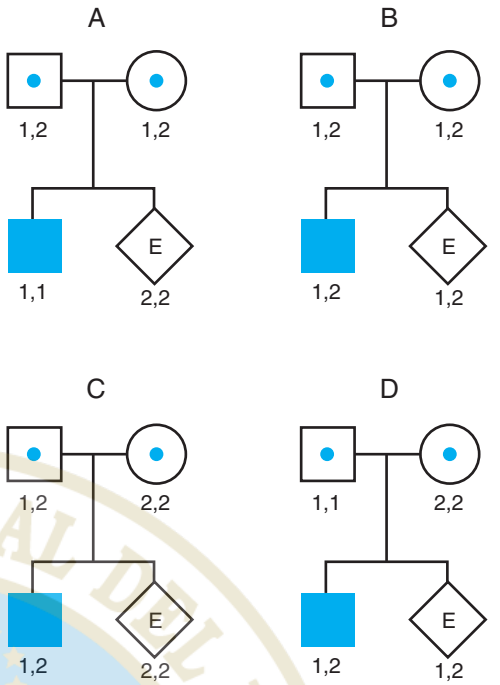


Figura 19-13 ■ Ejemplos de diagnóstico molecular en la β-talasemia, con polimorfismo en el locus de la β-globina, en el segundo embarazo (E) de una pareja que ya tiene un hijo afectado. La probabilidad de recombinación entre el marcador polimorfo y la mutación se considera despreciable. En la familia **A**, la fase de ligamiento genético se puede determinar a partir del hermano afectado y es posible establecer el diagnóstico de que el feto no está afectado. En la familia **B**, no se puede determinar la fase de ligamiento genético y no es posible el diagnóstico de que el feto vaya a estar afectado (probabilidad del 50%) o de que no vaya a estarlo (probabilidad del 50%). En la familia **C**, no es posible determinar la fase de ligamiento genético de manera completa en ambos progenitores, pero es posible establecer el diagnóstico de que el feto no va a estar afectado por la β-talasemia, aunque podría ser portador de la misma. En la familia **D**, no es posible ningún tipo de diagnóstico; es una familia no informativa.

distinta de la indicada en la figura 19-12B requeriría dos eventos de recombinación (es decir, en las meiosis que dieron lugar a sus dos hijos vivos y afectados). La consultante (II-2) ha heredado el mismo haplotipo materno que su hermano afectado. Los marcadores de su padre (I-1) son conocidos y la propia consultante es informativa en los cuatro loci. Su fase de ligamiento genético es conocida con toda certeza y la posibilidad de que pueda transmitir el alelo mutante se determina mediante el seguimiento de la herencia de los marcadores de ligamiento genético. El riesgo de que se produzca una recombinación en una meiosis de la consultante es de aproximadamente el 2%, lo que no es despreciable en lo que se refiere a un gen de tamaño tan grande como el de la distrofina. La presencia de una recombinación se podría detectar con facilidad debido a que el niño podría heredar una parte del gen *DMD* de su madre (aunque no necesariamente la mutación en sí misma) y una porción del gen *DMD* de su padre. Dado que se conocen los marcadores del marido de la consultante, también se puede determinar que su hija (III-1) ha heredado el gen *DMD* mutante y que, por tanto, es portadora.

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

RIESGOS DE RECURRENCIA EMPÍRICOS

Orientación respecto a los trastornos complejos

Los especialistas en consejo genético deben evaluar muchas enfermedades que no son trastornos monogénicos. Así, estos profesionales pueden tener que ofrecer estimaciones del riesgo en trastornos con rasgos complejos que presentan un componente genético fuerte y un intenso agrupamiento familiar, tal como ocurre con el labio y el paladar hendidos, las cardiopatías congénitas, el meningomielocele, las enfermedades psiquiátricas y la coronariopatía (v. cap. 8). En estas situaciones, el riesgo de recurrencia en los familiares en primer grado de los individuos afectados puede aumentar en relación con la incidencia básica de la enfermedad en la población general, aunque no hasta el nivel esperado en el caso de los trastornos autosómico dominantes o recesivos. En estas situaciones, los riesgos de recurrencia se estiman de manera empírica mediante el estudio de la mayor cantidad posible de familiares que sufre la enfermedad, con observación de la frecuencia con la que recurre el trastorno. La frecuencia observada de una recurrencia es el **riesgo de recurrencia empírico**.

Los especialistas en consejo genético deben ser prudentes en el ofrecimiento de las cifras de riesgo empírico a una familia concreta. En primer lugar, las estimaciones empíricas son valores promedio sobre lo que es indudablemente un grupo de trastornos heterogéneos con mecanismos distintos de herencia. En cualquier familia, el riesgo real de recurrencia puede ser superior o inferior al promedio. En segundo lugar, en las estimaciones empíricas del riesgo se utiliza la historia clínica para efectuar predicciones respecto a los casos futuros; si las causas biológicas subyacentes presentaran modificaciones con el transcurso del tiempo, los datos del pasado pueden no ser precisos respecto al futuro. Finalmente, las cifras se obtienen en un grupo de población concreto, de manera que los datos extraídos en un grupo étnico, una clase socioeconómica o una localización geográfica concretos pueden carecer de precisión respecto a un individuo que procede de un contexto diferente. En cualquier caso, estas cifras son útiles cuando los pacientes solicitan a los especialistas en consejo genético una estimación del riesgo de recurrencia de los trastornos con herencia compleja.

Por ejemplo, los defectos del tubo neural (mielomeningocele y anencefalia) se observan en aproximadamente el 0,3% de los recién nacidos en la población de raza blanca estadounidense. Sin embargo, si una pareja tiene un hijo con un defecto del tubo neural, el riesgo de recurrencia en el siguiente embarazo es del 4% (13 veces mayor; v. tabla 8-9). Si estas cifras del riesgo se calculan para los diferentes sexos, son todavía más sorprendentes: la hermana de una niña con un defecto del tubo neural tiene una probabilidad del 6% de sufrir también un defecto del tubo neural. Los riesgos siguen siendo elevados, en comparación con el riesgo existente en la población general, respecto a los individuos relacionados genéticamente de manera más remota; un familiar en segundo grado (como un nieto o un sobrino) de un individuo con un defecto del tubo neural tiene una probabilidad del 1,7% de sufrir este mismo problema. Sin embargo, por efecto de la suplementación con folato antes de la fecundación y durante las primeras etapas del embarazo, estas cifras de riesgo de recurrencia disminuyen espectacularmente (v. cap. 8).

Tabla 19-4

Incidencia de malformaciones congénitas en los hijos de progenitores que no presentan consanguinidad y de progenitores que son primos hermanos entre sí

	Incidencia de una malformación congénita en el primer hijo (por 1.000)	Incidencia de recurrencia de cualquier malformación congénita en hijos posteriores (por 1.000)
Matrimonio entre primos hermanos	36	68
Matrimonio no consanguíneo	15	30

Datos tomados de Stoltenberg C, Magnus P, Skrondal A, Lie RT: Consanguinity and recurrence risk of birth defects: a population-based study. Am J Med Genet 82:424-428, 1999.

Consejo genético respecto a la consanguinidad

Las parejas consanguíneas solicitan en ocasiones consejo genético antes de tener hijos, debido a que casi todo el mundo sabe que la descendencia en estos casos muestra un aumento en el riesgo de malformaciones congénitas. En ausencia de antecedentes familiares de un trastorno autosómico recesivo conocido, utilizamos las cifras empíricas de riesgo en la descendencia de las parejas consanguíneas, en función de los estudios efectuados sobre población general de las malformaciones congénitas en hijos de parejas que son primos hermanos, en comparación con los hijos de las parejas que no presentan consanguinidad (tabla 19-4).

Estos resultados ofrecen cifras empíricas del riesgo en el contexto del consejo genético de los primos hermanos. Aunque el riesgo relativo de que los descendientes presenten alteraciones es mayor que el correspondiente a los padres sin consanguinidad, todavía sigue siendo muy bajo: aproximadamente el doble en los descendientes de primos hermanos, en comparación con las cifras de riesgo de cualquier forma de alteración del 1,5-3% en los hijos de personas que no mantienen relación de consanguinidad. Este aumento del riesgo no es exclusivo para las enfermedades monogénicas autosómico recesivas, sino que se refiere a todo el espectro de trastornos monogénicos y con rasgos complejos. No obstante, cualquier pareja con o sin consanguinidad que tiene un hijo con una malformación congénita muestra un aumento en el riesgo de tener otro hijo con un problema de este tipo en un embarazo subsiguiente.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Baker DL, Schuette JL, Uhlmann WR: A Guide to Genetic Counseling. Nueva York, Wiley, 1998.

Harper PS: Practical Genetic Counseling, 6.ª ed. Oxford, England, Butterworth-Heinemann Medical, 2001.

Kessler S: Genetic Counseling: Psychological Dimensions. Londres, Academic Press, 1979.

Mahowald MB, Verp MS, Anderson RR: Genetic counseling: clinical and ethical challenges. Annu Rev Genet 32:547-549, 1998.

Weil J: Psychosocial Genetic Counseling. Nueva York, Oxford University Press, 2000.

Young ID: Introduction to Risk Calculation in Genetic Counseling, 2.ª ed. Nueva York, Oxford University Press, 1999.

BIBLIOGRAFÍA ESPECÍFICA

Gardner RJM, Sutherland GR: Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling, 3.ª ed. Nueva York, Oxford University Press, 2003.

Hodge SE: A simple, unified approach to bayesian risk calculations. J Genet Counsel 7:235-262, 1998.

Stoltenberg C, Magnus P, Skrondal A, Lie RT: Consanguinity and recurrence risk of birth defects: a population-based study. Am J Med Genet 82:424-428, 1999.

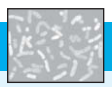
DIRECCIONES DE INTERNET

Genetic Alliance. *http://www.geneticalliance.org/* Organización internacional de consumidores, profesionales, laboratorios, hospitales, compañías y fundaciones sin ánimo de lucro, dedicada a mejorar la calidad de vida de las personas afectadas por una enfermedad genética.

GeneClinics. *http://www.geneclinics.org/* Sitio *web* respaldado por el Gobierno Federal de Estados Unidos, y gestionada por la Universidad de Washington y el Hospital Pediátrico de Chicago; proporciona información sobre diagnóstico, tratamiento y asesoramiento en enfermedades específicas.

National Society of Genetic Counselors. *http://www.nsgc.org/* Organización estadounidense de consejeros genéticos profesionales. Contiene *links* a sitios *web* sobre consejo genético.

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. *http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM* Base de datos *online* de genes y enfermedades genéticas del ser humano, gestionada por la Facultad de Medicina de la Johns Hopkins University y respaldada por la National Library of Medicine y los National Institutes of Health.



PROBLEMAS

1. A su consulta llega una pareja, Dorothy y David, que le cuenta lo siguiente: el abuelo materno de Dorothy, Bruce, sufre ceguera nocturna estacionaria congénita que también afecta al tío materno de Bruce, Arthur. En otras palabras, la historia familiar parece ajustarse a un patrón ligado al cromosoma X. (También existe una forma autosómica dominante.) Se desconoce el estado de la enfermedad en la madre de Bruce. Dorothy y David tienen tres hijos no afectados: una niña, Elsie, y dos niños, Edward y Eliot. Elsie quiere tener hijos en un futuro cercano. Dorothy no sabe si debería avisar a Elsie sobre el riesgo de que pueda ser portadora de un grave trastorno ocular. Dibuje la genealogía y conteste las preguntas siguientes:
   a) ¿Cuál es la probabilidad de que Elsie sea heterocigota?
   b) Un oftalmólogo hace una historia familiar más detallada y descubre que, en esta genealogía, el trastorno no es ligado al cromosoma X sino autosómico dominante. No hay evidencia de que la madre de Dorothy, Cecile, estuviese afectada. Según estos datos, ¿cuál es la probabilidad de que Elsie sea heterocigota?

2. Un niño que ha fallecido, Nathan, era el único miembro de su familia con DMD. Tiene dos hermanas vivas, Norma (que tiene una hija, Olive) y Nancy (que también tiene una hija, Odette). Su madre, Molly, tiene dos hermanas, Maud y Martha. Martha tiene dos hijos no afectados y dos hijas, Nora y Nellie. Maud tiene una hija, Naomi. No es posible un análisis de portadores porque se desconoce la mutación del niño afectado.
   a) Dibuje la genealogía y calcule los riesgos posteriores de todas estas mujeres utilizando la información contenida en este capítulo.
   b) En muchos laboratorios de diagnóstico molecular sólo se hacen análisis de DNA para diagnóstico prenatal a mujeres con un riesgo superior al 2% de tener un hijo con DMD. ¿En cuáles de estas mujeres no se haría el análisis?

3. Durante el año 1984 nacieron, en un pueblo de Gales 13 niños de sexo masculino consecutivos antes de que naciese una niña. ¿Cuál es la probabilidad de que se produzcan 13 nacimientos consecutivos de varones? ¿Y la probabilidad de 13 nacimientos consecutivos del mismo sexo? ¿Cuál es la probabilidad de que tras 13 nacimientos de varones el número 14 también sea un niño?

4. Consideremos que *H es la frecuencia poblacional de portadores de hemofilia* A. La incidencia de hemofilia A en varones (I) es igual a la probabilidad de que un gen *F8* materno presente una mutación nueva (μ) más la probabilidad de que tenga una mutación preexistente procedente de una madre portadora ($1/2 \times H$). La suma de ambos términos es $I = \mu + (1/2 \times H)$. H es la probabilidad de que un portador herede la mutación a partir de su padre afectado ($I \times f$) *más* la probabilidad de una mutación nueva paterna (μ) *más* la probabilidad de herencia de la mutación a partir de una madre portadora ($1/2 \times H$). Si sumamos estos cuatro términos, tenemos $H = (I \times f) + \mu + \mu + (1/2)H$.
   a) La hemofilia A tiene una eficacia biológica (f) de aproximadamente 0,70, es decir, que los hemofílicos tienen una probabilidad de alrededor de un 70% de tener descendientes afectados, en comparación con los controles. Así, ¿cuál es la incidencia de varones afectados?, ¿cuál la de mujeres portadoras? (Responda en términos de múltiplos de la tasa de mutación.) Si una mujer tiene un hijo con un caso aislado de hemofilia A, ¿cuál es el riesgo de que ella sea portadora?, ¿cuál es la probabilidad de que su próximo hijo esté afectado?
   b) En la DMD, f = 0, ¿cuál es la frecuencia de varones afectados en la población?, ¿cuál la de mujeres portadoras?
   c) Se considera que la ceguera para los colores tiene una eficacia biológica normal (f = 1). ¿Cuál es la incidencia de mujeres portadoras si la frecuencia de varones con ceguera para los colores es del 8%?

(Continúa)

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

PROBLEMAS–continuación

5. Ira y Margie tienen cada una un hijo afectado por fibrosis quística.
   a) ¿Cuáles son sus riesgos previos de ser portadoras?
   b) ¿Cuál es su riesgo de tener un hijo afectado en su primer embarazo?
   c) Ambas han tenido tres hijos no afectados y quieren saber su riesgo de tener un hijo afectado. Utilizando el análisis bayesiano para tener en cuenta que ya han tenido tres hijos no afectados, calcule la probabilidad de que su siguiente hijo esté afectado.

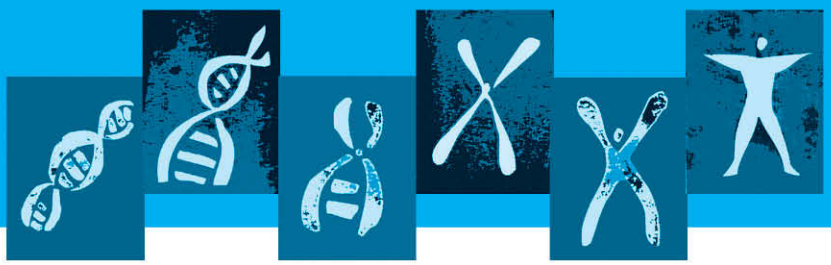
6. Una mujer de 30 años con distrofia miotónica acude a la consulta. Su hijo de 14 años no muestra síntomas, pero ella quiere saber si desarrollará esta enfermedad autosómica dominante en el futuro. Aproximadamente la mitad de los individuos portadores del gen mutante son asintomáticos antes de los 14 años. ¿Cuál es el riesgo de que el hijo desarrolle distrofia miotónica? ¿Se debería analizar en el niño la expansión de la repetición en el gen de la distrofia miotónica?

7. Llega una pareja a su consulta con su hijo de 7 meses, que presenta un moderado retraso del desarrollo desde el nacimiento. La pareja quiere tener más hijos y le preguntan si su hijo puede tener un trastorno genético.
   a) ¿Es posible que así sea?, y –si fuera así– ¿qué modelo o modelos de herencia se ajustan a esta situación?
   b) Al hacer la historia familiar se da cuenta de que las familias de ambos progenitores son del mismo pequeño pueblo del norte de Italia. ¿Cómo influye este hecho en la evaluación del caso?
   c) A continuación se entera de que la madre tiene dos hermanas y cinco hermanos. Ambas hermanas tienen hijos con retraso del desarrollo. ¿Cómo influye esto en la evaluación del caso?

8. Usted asiste a la reunión de una asociación de padres de pacientes con neurofibromatosis. Una mujer gravemente afectada de 32 años comenta que ella no tiene riesgo de transmitir el trastorno porque sus progenitores no están afectados y, por tanto, su neurofibromatosis se debe a una mutación nueva. Coméntelo.

9. Una estrategia alternativa para calcular el riesgo del estado de portador de III-2 en la figura 19-7 es la de dejar aparte el árbol genealógico y realizar los cálculos de manera escalonada, un enfoque denominado **método del consultante simulado**. En vez de calcular las probabilidades conjuntas de las siete situaciones con objeto de determinar la probabilidad posterior de que III-2 sea portadora, III-2 y sus dos hijos son ignorados por el momento y se utiliza a la mujer II-1 como consultante simulada con cálculo del riesgo de que sea portadora sin utilizar la información condicionada proporcionada por III-2. Después, con el dato del riesgo de portador de II-1, se determina la probabilidad previa de que III-2 sea portadora y, finalmente, se condiciona este riesgo mediante la información de que esta persona tiene dos hijos de sexo masculino no afectados. ¿Cómo se compara el riesgo del estado de portador de III-2 calculado mediante el método del consultante simulado con el riesgo calculado mediante el método global que aparece en la tabla 19-3?, ¿cómo se compara con el riesgo de portador de II-1?, ¿cómo se compara el riesgo calculado mediante el método del consultante simulado con el riesgo calculado a través del método complejo de la tabla 19-3?

FUNDADA EN 1620 QUITO



Capítulo 20

Aspectos éticos en genética médica

La genética humana ya ha dado lugar a un impacto importante en muchas áreas de la medicina. En el futuro, el conocimiento obtenido a través del Proyecto Genoma Humano va a revolucionar la medicina clínica de manera tan profunda como lo hizo la demostración inicial de que las reglas de la química son las mismas tanto si la reacción tiene lugar en un tubo de ensayo como si se produce en las células del organismo. El reto al que nos enfrentamos todos nosotros, tanto los futuros profesionales sanitarios como los miembros de la sociedad en su conjunto, es el de conseguir que los avances en el conocimiento y la tecnología de la genética humana se utilicen de manera responsable, limpia y humanitaria.

Hay cuatro principios cardinales que se suelen considerar en cualquier discusión relativa a los aspectos éticos en medicina: el principio del **respeto por la autonomía individual** (la salvaguarda de los derechos que posee el individuo para controlar su propia asistencia sanitaria y la información médica, sin coacciones); el principio de la **beneficiencia** (el hecho de llevar a cabo sólo cosas que vayan en beneficio del paciente); el principio de la **evitación de la maleficiencia** (*primum non nocere*, «lo primero de todo, no causar daño»), y el principio de la **justicia** (garantía de que todos los individuos son tratados con igualdad y de manera justa). Los problemas éticos más complejos se plantean en las situaciones en las que se percibe que estos principios entran en contradicción entre sí. La función de los especialistas en ética que trabajan en la interfaz entre la sociedad y la genética médica es la de valorar y equilibrar las demandas contradictorias, cada una de las cuales reclama legitimidad en función de uno o más de estos principios cardinales.

DILEMAS ÉTICOS EN GENÉTICA MÉDICA

En este apartado se van a exponer algunos de los dilemas éticos que se plantean en la genética médica, dilemas que posiblemente serán cada vez más difíciles y complejos a medida que la investigación genética y genómica amplíe nuestros conocimientos (tabla 20-1). La lista de cuestiones expuestas en este apartado no es de ninguna manera exhaustiva, ni tampoco son necesariamente independientes entre sí las cuestiones abordadas.

Dilemas éticos en las pruebas genéticas

Evaluación genética prenatal

Los especialistas en genética tienen que atender con frecuencia a parejas que utilizan el diagnóstico prenatal o la tecnología de la reproducción asistida, para evitar que sus hijos padezcan algún trastorno hereditario grave. En lo que se refiere a algunas enfermedades hereditarias, el diagnóstico prenatal sigue siendo una medida controvertida, especialmente cuando este diagnóstico ha dado lugar a la decisión de interrumpir el embarazo debido a que se detecta una enfermedad que, a diferencia de lo que ocurre –por ejemplo– con la enfermedad de Tay-Sachs **(Caso 38)**, no es un trastorno infantil mortal o carente de tratamiento. En la comunidad de pacientes con discapacidad y de familias de estos pacientes (p. ej., en las correspondientes a las personas con retraso mental o sordera congénita), hay un debate continuado acerca de la justificación del diagnóstico prenatal y del aborto en el caso de los fetos que sufren estos trastornos. El dilema ético que se plantea es el de intentar equilibrar el respeto por la autonomía de las decisiones de reproducción tomadas por los progenitores con la determinación de la posibilidad de que la interrupción de la vida de un feto afectado por una discapacidad compatible con la vida sea justa para el feto o para la comunidad de personas discapacitadas o que sufren problemas como la sordera congénita.

El dilema también se plantea cuando una pareja solicita el diagnóstico prenatal en un embarazo con riesgo de lo que

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Table 20-1

Principales aspectos éticos en genética médica

TEST GENÉTICOS
Diagnóstico prenatal, especialmente para rasgos no asociados a enfermedad o para determinar el sexo
Pruebas genéticas a adultos asintomáticos en busca de genotipos que predisponen a enfermedades de inicio tardío
Pruebas genéticas a niños asintomáticos en busca de genotipos que predisponen a enfermedades de inicio en la edad adulta
PRIVACIDAD DE LA INFORMACIÓN GENÉTICA
Deber de advertir y permiso para advertir
USO INAPROPIADO DE LA INFORMACIÓN GENÉTICA
Discriminación laboral según el genotipo del trabajador
Discriminación en seguros de vida y seguros sanitarios según el genotipo del trabajador
CRIBADO GENÉTICO
Estigmatización
Privacidad
Coerción

la mayor parte de las personas no consideraría una enfermedad o una discapacidad. La motivación para la solicitud del diagnóstico prenatal podría ser la evitación de la recurrencia de un trastorno asociado a un defecto leve o de tipo estético, o la selección del sexo del hijo. En concreto, el problema de la selección del sexo de los hijos por razones distintas de la reducción del riesgo de enfermedades con limitada a uno de los sexos o ligadas al cromosoma X es muy conflictivo. Muchos profesionales de la genética están preocupados por la posibilidad de que las parejas estén utilizando las tecnologías de la reproducción asistida, como la fertilización *in vitro*, la biopsia del blastómero o la determinación prenatal del sexo y el aborto, para equilibrar los sexos de sus hijos o para evitar tener hijos de uno u otro sexo por razones sociales o económicas prevalentes en su medio social.

En el futuro, será posible la identificación de los alelos y genes concretos que contribuyen a rasgos complejos como la inteligencia, la personalidad, la estatura y otras características físicas. ¿Serán contemplados estos criterios extramédicos como un fundamento justificable para el diagnóstico prenatal? Algunas personas pueden señalar que los padres ya están dedicando esfuerzos y recursos tremendos para mejorar los factores *ambientales* que contribuyen a que sus hijos sean sanos y tengan éxito. Por tanto, podrían preguntarse por qué no se pueden mejorar también los factores *genéticos*. Otras personas consideran que la selección prenatal de los genes especialmente idóneos es una actitud deshumanizadora que considera a los hijos simplemente como mercancías cuyo único objetivo es el beneficio de sus padres. De nuevo, el dilema ético se plantea en el equilibrio entre el respeto de la autonomía de los padres para tomar decisiones sobre su reproducción y la determinación del grado de justicia o de beneficio que conlleva la interrupción de un embarazo cuando el feto presenta un problema estrictamente estético o es portador de lo que se consideran alelos poco deseables, o incluso pertenece al sexo «equivocado». ¿Tiene el profesional sanitario la responsabilidad o el derecho a decidir por una pareja cuando se plantea un problema que carece de la gravedad suficiente como para justificar el diagnóstico prenatal y el aborto, o la reproducción asistida?

Es escaso el consenso entre los especialistas en genética respecto a *dónde* o incluso *si* se debe trazar la línea en la decisión de lo que constituye un rasgo suficientemente grave como para justificar la evaluación prenatal.

Evaluación genética de la predisposición a la enfermedad

Otra área de la genética médica en la que se plantean con frecuencia dilemas éticos es la evaluación genética de los individuos asintomáticos para descartar mediante evaluación molecular el padecimiento de enfermedades que se pueden iniciar en fases posteriores de la vida. Los principios éticos del respeto por la autonomía individual y de la beneficencia son clave en este contexto. En uno de los extremos del espectro está la evaluación de los trastornos neurológicos de inicio en etapas tardías en la vida y de penetrancia elevada, como la enfermedad de Huntington (v. cap. 12 y **Caso 22**). En estas enfermedades, los individuos portadores de un alelo mutante pueden ser asintomáticos, pero casi con toda certeza van a desarrollar una enfermedad de carácter devastador en las fases tardías de su vida, una enfermedad frente a la cual en la actualidad el tratamiento es inútil o inexistente. Con respecto a estos individuos asintomáticos, ¿es más beneficioso que perjudicial, o viceversa, el conocimiento del resultado de la prueba? No hay ninguna respuesta sencilla. En varios estudios se ha demostrado que algunos pacientes con riesgo de enfermedad de Huntington deciden no someterse a la prueba y prefieren no conocer su riesgo, mientras que otros quieren someterse a la prueba y conocer su resultado. Los que deciden realizar la prueba y conocen su resultado positivo pueden pasar por un periodo transitorio de depresión que en algunos casos es una depresión grave; sin embargo, muchas de estas personas señalan un efecto beneficioso y positivo en lo relativo a la ayuda que les ha proporcionado la información para tomar decisiones vitales respecto al matrimonio y a la carrera profesional. Por su parte, las personas que deciden someterse a la prueba y que saben a consecuencia de ello que no son portadoras del alelo de expansión de nucleótidos muestran el efecto beneficioso positivo del alivio, aunque también pueden presentar respuestas emocionales negativas debido a un sentimiento de culpa por no tener riesgo frente a una enfermedad que sí afecta o amenaza a muchos otros familiares cercanos. En cualquier caso, la decisión relativa a la realización de la prueba es muy personal y sólo se debe tomar tras una revisión detallada de todos los aspectos bajo la guía de un profesional de la genética.

¿Se desplaza hacia un lado u otro la decisión de realizar el estudio genético cuando su resultado puede indicar una predisposición, pero no una certeza, respecto al desarrollo en etapas posteriores de la vida de una enfermedad neurológica grave frente a la cual en la actualidad el tratamiento es escaso o nulo, tal como ocurre con la determinación del alelo ε4 del gen *APOE* en la enfermedad de Alzheimer (v. cap. 17 y **Caso 3**)?, ¿qué ocurre si la prueba indica la predisposición para una enfermedad frente a la cual existen formas de intervención y un tratamiento temprano? Por ejemplo, en el cáncer de mama hereditario autosómico dominante, las mujeres portadoras de diversas mutaciones en los genes

BRCA1 o *BRCA2* muestran una probabilidad del 50-90% de desarrollar cáncer mamario u ovárico (v. cap. 16 y Caso 5). La identificación de las portadoras heterocigotas podría ser útil debido a que estas mujeres podrían decidir la realización de programas de vigilancia más intensivos o la aplicación de cirugía preventiva, tal como la mastectomía, la ovariectomía o ambas, teniendo en cuenta que estas medidas pueden reducir el aumento en el riesgo de cáncer (aunque no lo eliminan por completo). ¿Qué ocurriría en el caso de que el programa de vigilancia y las medidas preventivas tuvieran un carácter más definitivo, tal como ocurre en la poliposis adenomatosa familiar, en la que la colectomía profiláctica es una medida preventiva demostrada (v. cap. 16 y Caso 13)? Cuando se someten a la determinación de la predisposición a la mutación genética, los individuos asumen el riesgo de sufrir problemas psicológicos graves, estigmatización en sus ámbitos sociales y discriminación en lo relativo a las pólizas de seguro y a sus posibilidades laborales (v. más adelante). ¿Cómo se pueden equilibrar el principio de la autonomía del paciente, la obligación del médico de no causar daño a su paciente y el deseo del médico de prevenir la enfermedad en estas diferentes situaciones?

Los especialistas en genética están de acuerdo en el hecho de que la decisión de realizar o no una prueba genética no se puede tomar a la ligera. El paciente debe tomar una decisión informada con uso de toda la información existente relativa al riesgo y a la gravedad de la enfermedad, a la efectividad de las medidas preventivas y terapéuticas, y al posible perjuicio que se puede derivar de la realización de la prueba.

Evaluación genética de los niños asintomáticos

La evaluación genética de los niños plantea una complejidad ética adicional debido a que en esta situación es necesaria la aplicación de los principios básicos de la bioética tanto al niño como a sus padres. Hay varias razones por las que los padres pueden desear la evaluación de la predisposición que tienen sus hijos hacia una enfermedad. El estudio de los niños asintomáticos para la detección de los alelos que predisponen a la enfermedad puede ser beneficioso e incluso les puede salvar la vida si existen intervenciones que reducen la morbilidad o incrementan la esperanza de vida. Un ejemplo de ello es el estudio del hermano asintomático de un niño que sufre **deficiencia de acil deshidrogenasa de cadena media** (v. cap. 17). No obstante, algunos especialistas han argumentado que incluso en las situaciones en las que actualmente no existen intervenciones médicas claras que pudieran beneficiar al niño, es obligación de los padres informar y preparar a sus hijos por la posibilidad futura de que desarrollen una enfermedad grave. Los padres también pueden querer esta información para su propia planificación familiar o para evitar lo que algunos progenitores consideran los efectos corrosivos de la ocultación de información importante acerca de sus hijos. Sin embargo, la evaluación genética de los niños conlleva los mismos riesgos de problemas psicológicos graves, estigmatización y discriminación en lo relativo a las pólizas de seguros y al contexto laboral que la correspondiente a los adultos (v. más adelante). En este caso, también hay que equilibrar la autonomía de los niños y su capacidad para tomar decisiones por sí mismos respecto a su propia constitución genética por un lado, con el deseo de los padres de obtener esta información por otro.

Una cuestión distinta, pero relacionada con la anterior, es la evaluación de los niños respecto al estado de portadores de una enfermedad que no amenaza su salud pero que les pone en riesgo de tener hijos afectados. De nuevo, el debate se centra en el equilibrio entre el respeto por la autonomía de los niños respecto a su propia procreación y el deseo de unos padres bien intencionados de educar y preparar sus hijos para las difíciles decisiones relativas a los riesgos que van a tener que adoptar una vez que alcancen la edad fértil.

La opinión predominante entre los especialistas en bioética es la de que, a menos que exista un beneficio claro para la asistencia médica del niño, la evaluación genética de los niños asintomáticos para detectar enfermedades de inicio en la edad adulta o estados de portador solamente se debe llevar a cabo cuando el niño tiene la edad y el grado de madurez suficientes, tal como puede ser en la adolescencia tardía o en la edad adulta, de manera que pueda decidir por sí mismo si desea que se realice este tipo de prueba.

Confidencialidad de la información genética

Obligación de advertir y permiso para advertir

El deseo de un paciente del mantenimiento de la confidencialidad relativa a su información médica es uno de los aspectos del concepto de autonomía del paciente, de manera que los pacientes tienen derecho a tomar sus propias decisiones respecto a la posibilidad de que la información médica individual correspondiente a los mismos pueda ser utilizada o comunicada a otras personas. Sin embargo, con mayor intensidad que en otras ramas de la medicina, la genética está implicada tanto en el paciente como en su familia. Se puede plantear un dilema ético y legal considerable en la práctica de la medicina genética cuando la insistencia de un paciente acerca del mantenimiento estricto de la confidencialidad de la información médica relativa al mismo impide al especialista en genética informar a otros familiares de su riesgo de padecimiento de una enfermedad, incluso en situaciones en las que esta información podría tener utilidad para la salud de los familiares o de los hijos de los familiares (v. recuadro, pág. 526). En esta situación, ¿está obligado de manera estricta el especialista en genética a respetar el principio de autonomía del paciente relativo a la confidencialidad de la información, o bien este especialista está obligado a informar a los familiares del paciente (obligación de advertir)? En este caso, ¿es suficiente para cubrir la obligación del especialista informar al paciente que tiene que informar a su vez a sus familiares, o bien es el especialista de genética quien tiene que informar a los familiares sin autorización del paciente, a pesar de que no se le requiera (permiso para advertir)?

Las directrices de los organismos internacionales, de los grupos de política sanitaria nacionales individuales y de las asociaciones médicas profesionales no son unánimes en esta cuestión. Además, la jurisprudencia estadounidense correspondiente a los procesos judiciales que se han llevado a cabo en tribunales estatales no es congruente con los mandatos legislativos y normativos, especialmente con el reglamento de confidencialidad de la ley Health Insurance Portability and Accountability Act (HIPAA).

Los jueces han dictado sentencias en varios casos judiciales estadounidenses y que se han referido al permiso o in-

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Obligación de advertir: derechos a la autonomía del paciente y a la confidencialidad de su información frente a la prevención de los perjuicios para otras personas

Una mujer inicia una enfermedad autosómica dominante cuando tiene 40 años de edad; se somete a pruebas genéticas y se demuestra que es portadora de una mutación concreta en un gen implicado en dicha enfermedad. La paciente pretende comentar estos resultados con su hija adolescente, pero insiste en que no se diga nada a sus hermanastros (de la paciente) que son ya jóvenes adultos (hijos del segundo matrimonio de su padre, tras divorciarse de su madre) en el sentido de que podrían presentar riesgo de la enfermedad y de que existe una prueba de detección. ¿Cómo puede el especialista en orientación genética conciliar su obligación de respetar el derecho de la paciente a la confidencialidad de la información con su deseo (de la paciente) de no causar perjuicios a sus familiares ocultándoles la información relativa a su riesgo?

Hay preguntas sin respuesta en lo que se refiere a si existe «una amenaza grave para la salud o la seguridad de otra persona» que justifique la divulgación no autorizada del riesgo a un familiar.

Cuestiones clínicas

- ¿Cuál es la penetrancia de la enfermedad, o si dicha penetrancia depende de la edad?, ¿qué gravedad tiene la enfermedad?, ¿puede causar discapacidad o amenazar la vida?, ¿qué variabilidad tiene su expresividad?, ¿existen intervenciones que puedan reducir el riesgo de la enfermedad o prevenirla de manera completa?, ¿es una enfermedad que se pueda identificar en la asistencia médica convencional, una vez que da lugar a síntomas y con el tiempo de antelación como para que sea posible la aplicación de medidas preventivas o terapéuticas?
- El riesgo de los hermanastros de la paciente es del 50% o despreciable, según cuál sea el progenitor que ha transmitido el alelo mutante a la paciente. ¿Qué revelan los antecedentes familiares respecto al progenitor común de la paciente y sus hermanastros?, ¿vive todavía la madre de la paciente y puede ser evaluada?

Cuestiones de orientación

- ¿Fue informada la paciente en el momento en el que se realizó la prueba genética de que sus resultados podrían tener implicaciones en otros familiares?, ¿comprendió la paciente por anticipado que se le podría obligar a advertir o informar a sus familiares?
- ¿Cuáles son las razones para retener la información?, ¿hay cuestiones no resueltas, tal como sentimientos de resentimiento o abandono, o bien un distanciamiento emocional que podrían causar problemas psicológicos que la paciente pudiera aprovechar en su propio beneficio o que la ayudaran a clarificar su proceso de toma de decisiones?
- ¿Hay otros familiares que ya conocen la posibilidad de esta enfermedad hereditaria y que hayan tomado la decisión informada de no ser evaluados genéticamente?, ¿se debería contemplar la advertencia del médico como una intrusión no justificada respecto a una información psicológicamente peligrosa, o bien el conocimiento de su riesgo podría coger completamente por sorpresa a los familiares?

Cuestiones legales y prácticas

- ¿Posee el especialista en orientación genética la información y los recursos necesarios para establecer contacto con los hermanastros de la paciente sin la colaboración de la propia paciente?
- ¿Podría el especialista haber llegado a comprender a la paciente, o incluso a haber establecido un acuerdo formal con ella, antes de que se realizara la prueba, en el sentido de que si era positiva la propia paciente colaboraría en el ofrecimiento de información a sus hermanastros?, ¿se podría considerar la solicitud de un acuerdo de este tipo como una actitud de coacción que podría privar a la paciente de la realización de una prueba que necesita tanto para ella misma como para sus hijos?
- ¿Qué constituye un cumplimiento adecuado de la obligación de advertir por parte del especialista en orientación genética?, ¿es suficiente ofrecer un formulario por escrito a la paciente que ella pueda mostrar a los familiares y en el que se incluya la cantidad mínima de información necesaria para informarles sobre su riesgo potencial?

cluso a la obligación de un especialista en genética de pasar por encima de los deseos de confidencialidad del paciente. El caso que se recoge a continuación no se refería a cuestiones genéticas. En 1976 el Tribunal Supremo de California juzgó el caso *Tarasoff v the Regents of the University of California* y los jueces dictaminaron que un psiquiatra era responsable del fallecimiento de una joven debido a que no había adoptado las medidas adecuadas para advertir a la paciente o a la policía de que la propia paciente había declarado su intención de suicidarse. Los jueces sentenciaron que esta situación no es distinta de la situación en la que los médicos tienen la obligación de proteger a los contactos de un paciente con una enfermedad contagiosa advirtiéndoles de que el paciente sufre la enfermedad, incluso en contra de los deseos expresos del paciente. En el campo de la genética, la obligación de advertir quedó implícita en un caso juzgado en New Jersey, *Safer v Estate of Pack*, en el que un tribunal de tres jueces consideró que un médico tenía la obligación de advertir a la hija de un hombre que sufría poliposis adenomatosa familiar del riesgo que tenía la hija de sufrir cáncer colónico. Los jueces dictaminaron que «no hay ninguna diferencia esencial entre el tipo de amenaza genética en este caso y la amenaza de infección, contagio o lesión física». Además, añadieron que la obligación de advertir a los familiares no se cumple de manera automática diciéndole al paciente que la enfermedad es hereditaria y que es necesario que informe a sus familiares.

Por otra parte, los reglamentos de la HIPAA exigen la autorización del paciente para divulgar la información médica relativa al mismo, incluyendo los resultados de las pruebas genéticas, y se establecen castigos tanto civiles como penales por la divulgación de esta información sin autorización. No obstante, hay excepciones en las que se permite la divulgación de la información sin autorización del individuo, por ciertas «razones de prioridad nacional». Entre las excepciones está la divulgación por razones de salud pública y de seguridad; hay una excepción notable: la amenaza grave para la salud o la seguridad de otra persona. Bajo la HIPAA, un médico puede exponer a otro individuo o a una organización la información sanitaria protegida de un paciente, incluyendo el objeto de la amenaza, sin autorización del paciente solamente si el especialista considera que la divulgación de la información puede prevenir o reducir una amenaza grave e inminente para otra persona o para la sociedad.

Aunque los especialistas en genética están mejor formados en los aspectos clínicos de la enfermedad, las numerosas controversias legales y éticas que rodean a la obligación de advertir indican que es aconsejable la consulta a expertos legales y en bioética siempre que se planteen conflictos sobre la divulgación de la información médica correspondiente a un paciente.

Utilización de la información genética por parte de las empresas y de las compañías de seguros

Un tercer principio ético importante, junto a los de beneficencia y de respeto por la autonomía, es el de la justicia, es decir, la exigencia de que todas las personas puedan aprovechar por igual los avances que se realizan en genética médica. La justicia es una preocupación importante en el contexto del uso de la información genética por parte de las empresas y de las compañías de seguros. ¿Es justo penalizar a las personas en las que, sin ánimo de ocultación por su parte, se demuestra que presentan predisposición genética frente a una enfermedad?

En lo que se refiere a las empresas, ¿pueden los empresarios obtener información genética para tomar decisiones de contratación en los casos en los que esta información les ayuda a seleccionar a los empleados más seguros y sanos, con una tasa menor de absentismo laboral? En concreto, algunos autores han argumentado que los negocios pequeños que financian las pólizas de asistencia sanitaria de sus empleados tienen derecho al acceso a esta información a la hora de tomar decisiones de contratación, de manera que puedan rechazar la contratación de individuos con riesgo de padecer en etapas posteriores de su vida una enfermedad grave que pudiera llevar a la bancarrota a todo el plan de asistencia médica de los empleados.

En el área de los seguros de vida, las compañías aseguradoras insisten en que tienen tanto derecho como el propio individuo al acceso a toda la información genética relativa a dicho individuo. Las compañías de seguros de vida calculan sus primas en función de las tablas actuariales de la supervivencia relacionada con la edad, tomando como promedio las cifras de la población general; las primas no cubren los supuestos contemplados si los individuos que saben que muestran un riesgo elevado frente a una enfermedad ocultan esta información y adquieren pólizas de seguro de vida elevadas o de discapacidad a largo plazo, una práctica que se ha denominado **selección adversa**. Si la selección adversa se extendiera, sería necesario un incremento de las primas a toda la población, de manera que, en esencia, sería toda la población la que estaría subvencionando el incremento de la cobertura de una minoría. Posiblemente, la selección adversa es un fenómeno real en algunas circunstancias; en un estudio efectuado sobre individuos asintomáticos que habían sido evaluados respecto al alelo ε4 del gen *APOE*, los que decidieron conocer la positividad de su resultado presentaron una probabilidad casi seis veces mayor de adquirir pólizas elevadas de seguro de asistencia a largo plazo, en comparación con los que decidieron no conocer su genotipo *APOE*. Sin embargo, el conocimiento del estado de portador del alelo ε4 del gen *APOE* no influyó en la compra de pólizas de seguro de vida, de enfermedad o de discapacidad. En el momento presente, no hay casi evidencia de que las compañías de seguros de vida realicen realmente prácticas discriminatorias en lo relativo a sus pólizas, en función de las pruebas genéticas. No obstante, el temor a esta discriminación, así como el impacto discriminatorio negativo que tendría sobre las personas que se someten a las pruebas clínicas para su propio beneficio así como sobre su voluntad para participar en la investigación genética, han dado lugar a propuestas para prohibir el uso de la información genética en el contexto de las pólizas de seguro de vida. Por ejemplo, en Reino Unido, las compañías de seguros de vida han aceptado voluntariamente una moratoria ampliada sobre el uso de la información genética en la mayor parte de las pólizas de seguro de vida, excepto en las situaciones en las que están implicadas normas legislativas importantes o en el caso de la enfermedad de Huntington, en la que se exige que el paciente informe sobre el resultado positivo de la prueba (en su caso).

La cuestión de la disponibilidad de las pólizas de seguro sanitario respecto a las personas portadoras de alelos de genes que predisponen a la enfermedad es otro problema de gran importancia en las sociedades que carecen de una cobertura universal de la asistencia sanitaria, tal como la estadounidense. Las compañías de seguro sanitario obtienen de manera sistemática los datos de los antecedentes familiares y del consumo de cigarrillos, y solicitan la determinación de la presión arterial, de la concentración sérica de colesterol o del nivel de glucosa en la orina para decidir sobre el ofrecimiento de pólizas y el establecimiento de primas en las pólizas. Las compañías aseguradoras preguntan por qué tienen que estar limitadas en lo relativo a la detección de los genes que incrementan el riesgo de enfermedad. ¿Es la constitución genética de un individuo algo distinto de los datos correspondientes a los antecedentes médicos y al fenotipo? Muchas personas argumentarían que hay una diferencia clara entre lo que ya son manifestaciones fenotípicas de una enfermedad, como la hipertensión, la hipercolesterolemia y la diabetes mellitus, y lo que son alelos de predisposición como las mutaciones *BRCA1* (v. cap. 16) y los alelos ε4 *APOE* (v. caps. 8 y 17), que quizá nunca van a dar lugar a enfermedad en el individuo portador. Algunas leyes y normativas estatales y federales prohíben la discriminación por parte de las compañías de seguro sanitario respeto al ofrecimiento de pólizas de seguro en función de la información genética. Por ejemplo, la normativa HIPAA especifica que la susceptibilidad genética en los casos en los que el solicitante de la póliza no ha sido diagnosticado de la enfermedad, no se puede considerar un trastorno preexistente en función del cual denegar una póliza o elevar las pri-

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

mas. Estas normativas legales ofrecen una cierta protección al aproximadamente 70% de residentes en Estados Unidos que están cubiertos por planes sanitarios de grupo ofrecidos por grandes empresas o por planes de salud con financiación gubernamental (Medicare y Medicaid), pero no al aproximadamente 5-10% de estadounidenses que tienen que costear su propia seguridad sanitaria. Por supuesto, la consideración del impacto de las pruebas genéticas sobre la disponibilidad de las pólizas de seguro sanitario no es un problema grave en las sociedades que ofrecen una cobertura sanitaria universal.

Dilemas éticos en las pruebas de cribado genético

A pesar de que el objetivo último de las pruebas de cribado genético es el de mejorar la salud pública, también se producen consecuencias negativas no intencionadas. De la misma manera que en la evaluación genética, los resultados patológicos del cribado genético pueden dar lugar a estigmatización, consecuencias psicológicas adversas o discriminación en el contexto laboral o en el mercado de las pólizas de seguro. No obstante, los programas de cribado genético tienen problemas especiales adicionales. Debido a que el cribado genético se realiza sobre un elevado número de personas, en este caso el peligro de que no se cumplan los estándares de consentimiento informado es mayor que en el caso de la evaluación genética, así como también que el estudio de cribado genético sea el resultado de una obligación, manifiesta o implícita, de sometimiento a este estudio. El derecho de los individuos a *no* conocer sus genes perjudiciales puede quedar comprometido una vez que se pone en marcha un programa de cribado sobre la población general. Se pueden plantear diversas cuestiones, tal como la de las personas que van a tener acceso a las muestras y los datos, y las relativas a la comprobación de que las muestras (como el DNA) no se van a utilizar para propósitos distintos de las pruebas de cribado por cuyo motivo fueron recogidas y respecto a las que se otorgó el consentimiento. Es evidente que hay que tener en cuenta estas consideraciones en la planificación de los programas de cribado genético, que deben ser revisados desde el punto de vista ético para garantizar que se abordan todas las cuestiones relevantes y que se aplican las salvaguardas apropiadas.

EFECTOS EUGENÉSICOS Y DISGENÉSICOS DE LA GENÉTICA MÉDICA

El problema de la eugenesia

El término **eugenesia**, introducido en 1883 por Francis Galton, primo de Darwin, se refiere a la mejora de una población a través de la selección de sus especímenes «mejores» para la cría. Los criadores de plantas y animales han seguido esta práctica desde la antigüedad. A finales del siglo XIX, Galton y otros investigadores comenzaron a promover la idea de utilizar la cría selectiva para mejorar la especie humana, iniciando así el denominado movimiento eugenésico que fue ampliamente apoyado durante los 50 años siguientes. Las denominadas características ideales que el movimiento eugenésico pretendía promocionar a través del fomento de ciertos métodos de crianza humana estaban en términos generales definidas por prejuicios sociales, étnicos y económicos, y alimentadas por sentimientos de racismo y contra la inmigración en la sociedad. Lo que ahora podríamos considerar una falta de educación se describía entonces como «debilidad mental» familiar; lo que ahora denominamos pobreza rural era considerado por los defensores de la eugenesia como «haraganería» hereditaria. Las dificultades científicas para determinar qué rasgos característicos son hereditarios y hasta qué punto la herencia contribuye a un rasgo fueron groseramente desestimadas dado que la mayor parte de los rasgos humanos, incluso aquellos que presentan cierto componente genético, tienen un patrón de herencia complejo y están influidos fuertemente por los factores ambientales. Así, a mediados del siglo XX muchos científicos comenzaron a darse cuenta de las dificultades teóricas y éticas de la puesta en práctica de los programas de eugenesia. Mucha gente cree que la eugenesia cayó en su principal descrédito cuando fue utilizada por la Alemania nazi como justificación para los asesinatos en masa. Sin embargo, hay que señalar que en Norteamérica y en Europa se ha llevado a cabo la esterilización involuntaria de individuos atendidos en instituciones y considerados mentalmente incompetentes o retrasados bajo las leyes aprobadas en los primeros años del siglo XX en apoyo de la eugenesia, y esta práctica se ha mantenido durante muchos años después de que fuera destruido el régimen nazi.

Orientación genética y eugenesia

La orientación genética con el objetivo de ayudar a los pacientes y a su familia a superar el dolor y el sufrimiento causados por la enfermedad genética no se debe confundir con el objetivo eugenésico de reducir la enfermedad genética o la frecuencia de los alelos considerados perjudiciales en la población. La ayuda a los pacientes y sus familias para que puedan tomar decisiones libres, informadas y sin coacción, especialmente en lo que se refiere a su reproducción, constituye el fundamento del concepto de la orientación no dirigida (v. cap. 19). La orientación no dirigida afirma que los derechos de autonomía y de confidencialidad del paciente tienen una importancia clave y que no se deben subordinar a nada con el objetivo de reducir la carga impuesta por las enfermedades genéticas en la sociedad, ni tampoco a un objetivo teórico de «mejora del *pool* génico» un concepto totalitario que reproduce la doctrina nazi de la higiene racial. Algunos autores han argumentado que el consejo genético no dirigido es un mito en el que a menudo se apoya todo el mundo pero que no se puede alcanzar fácilmente debido a que, en las sesiones de asesoramiento genético, es inevitable que el asesor genético transmita sus actitudes y valores personales. En cualquier caso, a pesar de las dificultades para alcanzar el ideal de la orientación no dirigida, los principios éticos del respeto de la autonomía, de la beneficencia, de la evitación de la maleficencia y de la justicia siguen estando en el centro de toda la práctica de orientación genética, especialmente en el contexto de la toma de decisiones relativas a la reproducción de los individuos.

El problema de la disgenesia

Lo opuesto a la eugenesia es la disgenesia, un deterioro de la salud y el bienestar de la población debido a la realización de prácticas que permiten la acumulación de alelos perjudicia-

les. En este sentido, puede ser difícil determinar el impacto a largo plazo de las actividades de la genética médica que pueden influir en las frecuencias de los genes y en la incidencia de las enfermedades genéticas.

En lo relativo a algunos defectos monogénicos, el tratamiento médico puede dar lugar a un efecto disgenésico al reducir la selección frente a un genotipo concreto, incrementando así la frecuencia de genes perjudiciales y, en consecuencia, de la enfermedad. El efecto de una relajación de la selección posiblemente sea más importante con respecto a los trastornos autosómico dominantes y ligados al cromosoma X que respecto a los trastornos autosómico recesivos, en los que la mayor parte de los alelos mutantes se mantiene en un estado de portador heterocigoto silente. Por ejemplo, si se consiguiera un tratamiento adecuado de la distrofia muscular de Duchenne, la incidencia de la misma aumentaría rápidamente debido a que los genes *DMD* que poseen los individuos de sexo masculino afectados se podrían transmitir a todas sus hijas. El efecto de esta transmisión sería un aumento importante en la frecuencia de portadoras en la población. En comparación, si todas las personas afectadas por la fibrosis quística pudieran sobrevivir y reproducirse de manera normal, la incidencia de esta enfermedad se incrementaría desde aproximadamente un paciente por cada 2.000 personas hasta solamente un paciente por cada 1.550 en el transcurso de aproximadamente 200 años. Las enfermedades genéticas comunes que presentan una transmisión hereditaria compleja (expuestas en el cap. 8) también podrían presentar teóricamente un incremento de su incidencia si se eliminara la selección, aunque es probable que, de la misma manera que ocurre con las enfermedades autosómicas recesivas, la mayor parte de los alelos de susceptibilidad esté distribuida entre individuos no afectados. En consecuencia, la reproducción de las personas afectadas tendría un efecto escaso sobre las frecuencias de los alelos de susceptibilidad.

A medida que el diagnóstico prenatal (v. cap. 15) se aplica con una frecuencia cada vez mayor, también se puede incrementar el número de embarazos en los que el feto sufre un defecto genético hereditario. El efecto sobre la incidencia global de la enfermedad es muy variable. En un trastorno como la enfermedad de Huntington, el diagnóstico prenatal y la interrupción del embarazo tendrían un efecto importante sobre la incidencia del gen responsable. En lo que se refiere a la mayor parte de las demás enfermedades graves ligadas al cromosoma X o de tipo autosómico dominante, se podría producir una cierta reducción, pero la enfermedad seguiría apareciendo debido a las mutaciones nuevas. En el caso de los trastornos autosómico recesivos, el efecto que tendría el aborto en todos los embarazos homocigotos sobre la frecuencia de los alelos mutantes y, en consecuencia, sobre la incidencia de la enfermedad sería pequeño debido a que la mayor parte de estos alelos se mantiene de manera silente en los portadores heterocigotos.

Un aspecto teóricamente preocupante es la intensidad con la que la interrupción del embarazo por razones genéticas se sigue de la **compensación reproductiva**, es decir, del nacimiento de niños adicionales no afectados, muchos de los cuales son portadores del gen perjudicial. Algunas familias con enfermedades ligadas al cromosoma X han decidido interrumpir los embarazos en los que el feto tiene el sexo masculino; sin embargo, por supuesto, las hijas de estas parejas pueden ser portadoras, si bien no padecen la enfermedad. Por tanto, la compensación reproductiva puede dar a largo plazo a la consecuencia de un incremento en la frecuencia del trastorno genético que hizo que se interrumpiera el embarazo de los fetos afectados.

GENÉTICA EN MEDICINA

La segunda mitad del siglo XX será recordada como la época que se inició con el redescubrimiento de las leyes de la herencia de Mendel y su aplicación a la biología humana y la medicina, se continuó con el descubrimiento de la función desempeñada por el DNA en la herencia, y culminó con la finalización del Proyecto Genoma Humano. A comienzos del siglo XXI, la especie humana posee, por primera vez, una secuencia representativa y completa de su propio DNA, un inventario detallado de sus genes, una serie de iniciativas vigorosas para la identificación y caracterización de las mutaciones y las variantes polimorfas en la secuencia de DNA y en el número de copias, y un conocimiento rápidamente creciente de las diferentes enfermedades y de la predisposición a las enfermedades que puede ser atribuida a dichas variantes. Con estos conocimientos se ha conseguido un poder enorme y también se han asumido grandes responsabilidades. En último término, la **genética en la medicina** se refiere al conocimiento no tanto por el propio conocimiento sino para mejorar la salud, aliviar el sufrimiento y salvaguardar la dignidad humana.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Beauchamp TL, Childress JF: Principles of Biomedical Ethics, 5.ª ed. Nueva York, Oxford University Press, 2001.

Kevles D: En: the Name of Eugenics: Genetics and the Uses of Human Heredity. Cambridge, Mass, Harvard University Press, 1995.

BIBLIOGRAFÍA ESPECÍFICA

Birn A-E, Molina N: In the name of public health. Am J Public Health 95:1095-1097, 2005.

Godard B, Hurlimann T, Letendre M, et al: Guidelines for disclosing genetic information to family members: from development to use. Fam Cancer 5:103-116, 2006.

Greely HT: Banning genetic discrimination. N Engl J Med 353:865-867, 2005.

Harper PS: Genetic testing, life insurance, and adverse selection. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 352:1063-1066, 1997.

Lapham EV, Kozma C, Weiss JO: Genetic discrimination: perspectives of consumers. Science 274:621-624, 1996.

Mahowald MB, Verp MS, Anderson RR: Genetic counseling: clinical and ethical challenges. Annu Rev Genet 32:547-549, 1998.

Mayor S: UK insurers postpone using predictive genetic testing until 2011. BMJ 330:617, 2005.

Nowlan W: A rational view of insurance and genetic discrimination. Science 297:195-196, 2002.

Offit K, Groeger E, Turner S: The "duty to warn" a patient's family members about hereditary disease risks. JAMA 292:1469-1473, 2004.

Ossa DF, Towse A: Should genetic information be made available to insurers? Eur J Health Econom 5:116-121, 2004.

Pokorski RJ: Insurance underwriting in the genetic era. Am J Hum Genet 60:205-216, 1997.

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Rothenberg KH, Terry SF: Before it's too late—addressing fear of genetic information. Science 297:196-197, 2002.
Sankar P: Genetic privacy. Annu Rev Med 54:393-407, 2003.
Zick CD, Mathews CJ. Roberts JS, et al: Genetic testing for Alzheimer's disease and its impact on insurance purchasing behavior. Health Affairs 24:483-490, 2005.

DIRECCIONES DE INTERNET

Sitios *web* de la American Society of Human Genetics, el American College of Medical Genetics, la National Society of Genetic Counselors y el National Human Genome Research Institute; todos ellos contienen políticas explícitas sobre diversos aspectos de la genética médica:
http://www.faseb.org/genetics/ashg/ashgmenu.htm
http://www.acmg.net
http://www.nsgc.org/
http://www.nhgri.nih.gov/ELS

PROBLEMAS

1. Una pareja con dos hijos es remitida para consejo genético porque su hijo de 8 años sufre un trastorno del movimiento. Se está considerando la posibilidad de hacerle pruebas de la enfermedad de Huntington juvenil. ¿Qué consideraciones éticas deben ser tenidas en cuenta respecto a las pruebas en esta familia?
2. En un proyecto de investigación son cribados más de 40.000 nacimientos consecutivos no seleccionados para averiguar el número de cromosomas X y la presencia del cromosoma Y y correlacionar el cariotipo de los cromosomas sexuales con el sexo asignado por examen visual en los neonatos. El propósito del proyecto era hacer un seguimiento de los recién nacidos con anomalías de los cromosomas sexuales (v. cap. 6) para detectar dificultades en el desarrollo de forma prospectiva. ¿Qué consideraciones éticas deben tenerse en cuenta en la realización de este proyecto?
3. En el caso descrito en el Recuadro del apartado correspondiente a la obligación de advertir, considere qué podría hacer el lector si fuera el especialista en orientación genética y las enfermedades en cuestión fueran las siguientes: cáncer mamario y cáncer ovárico hereditarios debidos a mutaciones *BRCA1* (v. cap. 16 y Caso 5); hipertermia maligna por mutaciones *RYR1* (receptor rianodina) (v. cap. 18); enfermedad de Alzheimer familiar y de inicio temprano debida a una mutaciones *PSEN1* (presenilina 1) (v. cap. 12 y Caso 3) ; neurofibromatosis debida a mutaciones *NF1* (v. cap. 7 y Caso 29), o diabetes mellitus tipo 2 (v. Caso 30).

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
FUNDADA EN 1620
QUITO

Glosario

Acervo o *pool* génico *(gene pool)*. Todos los alelos presente en un locus o, más ampliamente, en todos los loci de la población.

Ácido desoxirribonucleico. Véase *DNA*.

Ácido ribonucleico. Véase *RNA*.

Acoplamiento. Describe la fase de dos alelos localizadas en dos loci diferentes pero sinténicos, en la que uno de los alelos de uno de los locus *está* en el mismo cromosoma que el alelo del segundo locus. Véanse *Fase* y *Repulsión*.

Acrocéntrico. Tipo de cromosoma con el centrómero cerca de un extremo. Los cromosomas acrocéntricos humanos (13, 14, 15, 21 y 22) tienen brazos cortos con satélites que contienen genes que producen RNA ribosómico.

Aislado *(isolate)*. Subpoblación en la que los apareamientos se producen exclusiva o generalmente con otros miembros de la misma subpoblación.

Alelo. Una de las versiones alternativas de un gen que ocupa un locus determinado.

Alelo nulo. Alelo que produce ausencia total de producto génico o pérdida total de función fenotípica.

Alelo seudodeficiente. Alelo clínicamente benigno que presenta una reducción de su actividad funcional *in vitro*, pero que tiene suficiente actividad para prevenir la haploinsuficiencia *in vivo*.

Alelo silente. Gen mutante sin efecto fenotípico detectable.

Alfafetoproteína (AFP, *alpha-fetoprotein*). Glucoproteína fetal excretada en el líquido amniótico que alcanza concentraciones anormalmente elevadas en el líquido amniótico (y suero materno) cuando el feto presenta ciertas anomalías, especialmente un defecto abierto del tubo neural.

Alogénico. En trasplantes, denota los individuos (o tejidos) que son de la misma especie pero tienen antígenos diferentes.

Amniocentesis. Procedimiento utilizado en el diagnóstico prenatal para obtener líquido amniótico que contiene células de origen fetal que pueden ser cultivadas para ser analizadas. El líquido amniótico es obtenido del saco amniótico mediante punción y aspiración con una jeringa a través de las paredes abdominal y uterina.

Amplificación. En biología molecular, producción de múltiples copias de una secuencia de DNA. En citogenética hace referencia a copias múltiples de una secuencia en el genoma que son detectables mediante hibridación genómica comparativa (CGH, *comparative genomic hybridization*).

Análisis bayesiano. Método matemático ampliamente utilizado en consejo genético para calcular riesgos de recurrencia. Este método combina información de varias fuentes (genética, información genealógica y resultados de pruebas) para determinar la probabilidad de que un individuo desarrolle o transmita un determinado trastorno.

Análisis de ligamiento. Método estadístico en el que se estudian los genotipos y los fenotipos de los progenitores y los hijos de familias para determinar si dos o más loci se separan de manera independiente o muestran ligamiento durante la meiosis.

Análisis de ligamiento con modelo. Análisis de ligamiento basado en la asunción de un determinado modelo de herencia para inferir cuándo se han producido entrecruzamientos entre dos loci. También denominado *Análisis de ligamiento paramétrico*.

Análisis de ligamiento sin modelo. Análisis de ligamiento que no hace asunciones sobre el modelo de herencia. Esta forma de análisis se basa en determinar si la cantidad de alelos compartidos entre individuos emparentados que comparten o no una enfermedad o rasgo se desvía significativamente de lo que se esperaría por azar. Véase *Método del miembro afectado de la genealogía*. También denominado *Análisis de ligamiento no paramétrico*.

Análisis de parejas de hermanos *(sib pairs)*. Forma de análisis de ligamiento no paramétrico en el que se examinan parejas de hermanos concordantes o discordantes para un fenotipo o rasgo para determinar si en alguno de una serie de loci a lo largo del genoma comparten más o menos alelos del 50% esperado.

Análisis de segregación. Un método estadístico que permite evaluar los fenotipos de individuos pertenecientes a distintas familias, con objeto de determinar el modo más probable de herencia de una enfermedad o un rasgo.

Andamio o esqueleto cromosómico *(scaffold)*. Estructura que puede observarse cuando se retiran experimentalmente las histonas de los cromosomas. Se cree que es un componente estructural de los núcleos y los cromosomas.

Aneuploidía. Cualquier número de cromosomas que no es múltiplo exacto del número haploide. Individuo con un número aneuploide de cromosomas. Las formas más comunes de aneuploidía en humanos son la *trisomía* (presencia de un cromosoma extra) y la *monosomía* (ausencia de un cromosoma).

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Aneusomía segmentaria. Pérdida de un pequeño segmento de un cromosoma de un par, que produce hemicigosidad para los genes de ese segmento en el cromosoma homólogo. Véase *Síndrome de genes contiguos*.

Anomalías. Defectos de nacimiento que se deben a malformaciones, deformaciones o desestructuraciones.

Anticipación. Ciertas enfermedades incrementan su edad de aparición y su gravedad en generaciones sucesivas de una misma familia. Este fenómeno es causado por la expansión del número de tripletes repetidos dentro del gen responsable de la enfermedad o asociados al mismo.

Anticodón. Unidad de tres bases de RNA complementaria a un codón del mRNA.

Apareamiento aleatorio. Selección de pareja sin tener en cuenta su genotipo. En una población con apareamientos aleatorios, las frecuencias de los diferentes apareamientos son determinadas únicamente por las frecuencias de los alelos implicados.

Apoptosis. Muerte celular programada caracterizada por un modelo estereotipado de fallo mitocondrial y degradación de la cromatina.

Asociación. En genética humana, describe la situación en la que un determinado alelo se encuentra con más o menos frecuencia en un grupo de individuos afectados de lo que se esperaría basándose en la frecuencia del alelo en la población general de la que se obtienen los individuos afectados. No debe confundirse con *ligamiento*.

Autólogo. Se refiere a los injertos que se realizan en el mismo animal de una parte anatómica a otra, o bien a las células malignas y a las células a partir de las cuales se originan las células malignas en un individuo.

Autosoma. Cualquier cromosoma nuclear a excepción de los sexuales. Existen 22 pares en el cariotipo humano. Una enfermedad causada por una mutación en un gen o un par de genes autosómicos muestra una *herencia autosómica*.

Averiguación *(ascertainment)*. Método de selección de los individuos que son incluidos en un estudio genético.

Bandeo. Una de las varias técnicas que tiñen los cromosomas con un patrón característico que permite la identificación de cada cromosoma, así como de las anomalías estructurales. Véase *Bandas C, G, Q* y *R* en el texto.

Beneficencia. El principio ético referido a un comportamiento que persigue el bienestar de los demás. Véase *Maleficencia*.

Bioinformática. Análisis y almacenamiento informático de datos biológicos y experimentales ampliamente utilizado en estudios de genómica y proteómica.

Biopsia corial o coriónica. Procedimiento utilizado en diagnóstico prenatal por el que se obtiene tejido fetal para el análisis del área de las vellosidades del corion. Puede ser transcervical o transabdominal y siempre bajo guía ecográfica.

Bivalente. Par de cromosomas homólogos en asociación, tal y como se ven en la metafase de la primera división meiótica.

Blastocisto. Una fase de la embriogénesis temprana en la que el conjunto inicial de células derivado del óvulo fecundado (la mórula) segrega líquido y forma una cavidad interna rellena de líquido en cuyo interior se constituye un grupo separado de células, la *masa celular interna*.

Bloqueo del desequilibrio de ligamiento. Un conjunto de marcadores polimorfo cuyos alelos presentan un desequilibrio de ligamiento intenso entre sí. Generalmente ocupa una región del genoma con una longitud que oscila entre unas pocas kilobases y unas pocas docenas de kilobases.

Bucles. Disposición de la cromatina, empaquetada en forma de solenoides, unidos al esqueleto cromosómico. Se consideran unidades estructurales o funcionales de los cromosomas.

Cadena codificante. En el DNA de cadena doble, la cadena que tiene el mismo sentido 5' a 3' y secuencia que el mRNA (excepto por el hecho de que en el mRNA T sustituye a U). La cadena codificante es la que *no* es transcrita por la RNA polimerasa. También denominada *cadena con sentido*.

Cadena con sentido. Véase *Cadena codificante*.

Cadena de DNA antisentido. La cadena de DNA no codificante, complementaria al mRNA que sirve como plantilla para la síntesis de RNA. También denominada *cadena transcrita*.

Cadena no codificante. Véase *Cadena de DNA antisentido*.

Cambio de globinas. Cambio en la expresión de los diferentes genes de la globina durante la ontogenia.

Capa germinal. Una de las tres capas celulares bien diferenciadas que se originan a partir de la masa celular interna, el *ectodermo*, el *mesodermo* y el *endodermo*, cada una de las cuales da lugar al desarrollo de tejidos claramente distintos en el embrión.

Caperuza *(cap)*. Nucleótido modificado que se añade al extremo 5' de una cadena de mRNA en formación, necesario para un normal procesamiento, estabilidad y traducción del mRNA.

Carga genética. Suma total de muertes y defectos causados por genes mutantes.

Cariotipificación o cariotipado espectral (SKY, *spectral karyotyping*). Procedimiento que utiliza la técnica de hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH, *fluorescence in situ hybridization*) para teñir cada uno de los 24 cromosomas humanos de forma diferente.

Cariotipo. La constitución cromosómica de un individuo. El término se utiliza también para denominar la microfotografía de los cromosomas de un individuo ordenados sistemáticamente y para el proceso de preparación de esa microfotografía.

Caso aislado. Individuo que es el único miembro de su familia afectado por un trastorno genético, tanto sea por

azar o por una mutación *de novo*. Véase también *Esporádica*.

Caso índice. Miembro afectado de la familia que es el primero que llama la atención en una genealogía de un trastorno genético. Véase *Probando*.

cDNA. Véase *DNA complementario*.

Cebador. Pequeño oligonucleótido diseñado para hibridarse con una plantilla de DNA de cadena simple y proporcionar un extremo libre de DNA al que la DNA polimerasa puede añadir bases y sintetizar DNA complementario al de la plantilla.

Célula progenitora. Tipo de célula capaz tanto de autorrenovarse como de proliferar y diferenciarse.

Célula progenitora embrionaria. Célula derivada de la masa celular interna que se autorrenueva en cultivo y que, cuando es introducida en la masa celular interna de un blastocisto, puede repoblar todos los tejidos del embrión.

CentiMorgan (cM). Unidad de distancia entre genes a lo largo de los cromosomas, denominada así por Thomas Hunt Morgan. Dos loci se encuentran a 1 cM si se observa recombinación entre ellos en el 1% de las meiosis.

Centrómero. Constricción primaria del cromosoma, donde se fijan las cromátidas hermanas y se forman los cinetocoros. Es necesario para la segregación cromosómica normal en la mitosis y la meiosis.

Centrosomas. Par de centros que organizan el crecimiento de los microtúbulos del huso mitótico y que son visibles en los polos de la célula en división en la profase tardía.

CGH. Véase *Hibridación genómica comparativa*.

CGH sobre matrices. Hibridación genómica comparativa realizada mediante la hibridación sobre un «chip» constituido por vidrio, plástico o silicona, en el que se coloca individualmente un elevado número de muestras diferentes de ácidos nucleicos con una disposición en matriz. Véase *Micromatriz*.

Ciclo celular. Las etapas entre dos divisiones mitóticas sucesivas, denominadas G_1, S, G_2 y M (se describe en el texto).

Cigosidad. Número de cigotos del que se deriva una gestación múltiple. Por ejemplo, los gemelos pueden ser monocigóticos (MZ) o dicigóticos (DZ). Determinar si un cierto par de gemelos es MZ o DZ es averiguar su cigosidad.

Cigoto. Óvulo fecundado.

Cinetocoro. Estructura del centrómero en la que se anclan las fibras del huso.

Cis. Se refiere a la relación entre dos secuencias localizadas en el mismo cromosoma; literalmente, significa «en el lado más cercano a». Compárese con *Trans*.

Citogenética. El estudio de los cromosomas.

Citotrofoblasto. Células fetales de las vellosidades coriónicas que son extraídas para determinar el cariotipo o analizar el DNA.

Clon. **1.** Línea celular derivada por mitosis de una sola célula diploide ancestral. En embriología, linaje celular en el que las células han permanecido geográficamente cercanas unas a otras. **2.** En biología celular, molécula de DNA recombinante que contiene un gen u otra secuencia de DNA de interés.

Clonación molecular. Transferencia de una secuencia de DNA a una célula de un microorganismo, seguido de cultivo del microorganismo para producir grandes cantidades de la muestra de DNA para ser analizado.

Clonación posicional. Clonación molecular de un gen sobre la base de su conocimiento de su posición en el mapa y sin conocimiento previo del producto génico.

CNP. Véase *Variante del número de copias*.

CNV. Véase *Variante del número de copias*.

Cociente de probabilidades *(odds ratio)*. Comparación de las probabilidades de que individuos que comparten un determinado factor (p. ej., un genotipo, una exposición ambiental o un fármaco) desarrollen una enfermedad o rasgo frente a las probabilidades de los individuos que no presentan el factor.

	Afectados	No afectados	Total
Factor presente	a	b	a + b
Factor ausente	c	d	c + d
Total	a + c	b + d	a + b + c + d

Entre los individuos en los que el factor está presente, la probabilidad de presentar afectación es = (a/b). Entre los individuos en los que el factor está ausente, la probabilidad de presentar afectación es = (c/d), y el cociente de probabilidades = (a/b)/(c/d) = ad/bc. [En términos estrictos, esta definición del cociente de probabilidades es realmente el cociente de probabilidades de la **enfermedad**. Un cociente de probabilidades más tradicional utilizado en epidemiología es el cociente de probabilidades de **exposición**, que representa una comparación de la probabilidad de que los individuos afectados por una enfermedad concreta hayan presentado exposición a un factor específico = (a/c) y la probabilidad de que los individuos no afectados presentaran exposición = (b/d), dado un cociente de probabilidades (a/c)/(b/d). Se puede observar que ambas formulaciones dan lugar al mismo cociente = ad/bc. El uso de una formulación del cociente de probabilidades facilita la demostración aritmética de que el cociente de probabilidades de enfermedad se aproxima al cociente de riesgo relativo cuando la enfermedad es infrecuente (c << d y a << b)]. Véase *Riesgo relativo*.

Cociente de riesgo relativo (λ_r). En los trastornos complejos, el riesgo de que aparezca una enfermedad en un familiar de una persona afectada, en comparación con el riesgo de aparición de la misma enfermedad en cualquier persona de la población general.

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Código de histonas. Un patrón de variantes histonas y las modificaciones pos traslacionales que determinan propiedades específicas de la cromatina relacionadas con la epigenética y con la expresión diferencial de los genes.

Código genético. Los 64 tripletes de bases que especifican los 20 aminoácidos que se encuentran en las proteínas (v. tabla 3-1).

Codominante. Si ambos alelos de un par se expresan en el estado heterocigoto, los dos alelos (y los rasgos determinados por ellos) son codominantes.

Codón. Triplete (tres bases) de una molécula de DNA o RNA que especifica un aminoácido.

Codón de terminación. Cada uno de los tres codones (UAG, UAA y UGA) que terminan la síntesis de un polipéptido. También denominado *Codón* stop. (V. tabla 3-1).

Codón *stop*. Véase *Codón de terminación*.

Coeficiente de correlación *(r)*. Medida de la correlación que varía entre 1 cuando la correlación es perfecta y positiva y –1 cuando la correlación entre los pares de mediciones es perfecta y negativa; es 0 cuando no existe ninguna correlación entre los pares de mediciones.

Coeficiente de endogamia (F). Probabilidad de que un individuo homocigoto en un locus haya recibido ambos alelos de un único antecesor (es decir, los alelos son *idénticos por descendencia*).

Colinealidad. Relación paralela entre la secuencia de bases del DNA de un gen (o del RNA transcrito a partir del mismo) y la secuencia de aminoácidos del polipéptido correspondiente.

Compensación de dosis. Como consecuencia de la inactivación del X, la cantidad de producto producida por las dos copias de un gen ligado al X en mujeres es equivalente a la cantidad producida por el gen único en varones. Véase *Inactivación del cromosoma* X.

Complejo mayor de histocompatibilidad (MHC, *major histocompatibility complex*). El locus complejo en el cromosoma 6p que incluye los muy polimórficos genes del antígeno leucocitario humano (HLA, *human leukocyte antigen*).

Complementación. En genética, habilidad de las células de pacientes con dos defectos genéticos diferentes para corregirse unas a otras, lo que demuestra que los defectos no son idénticos. La complementación puede ser intergénica o intragénica.

Complementación genética. La habilidad de un alelo mutante de un locus para corregir la pérdida de función asociada con otro alelo mutante de ese mismo locus, lo que demuestra que las mutaciones no son idénticas. Véase *Complementación*.

Complementación intergénica. La habilidad de células de pacientes con fenotipos similares ocasionados por mutaciones en genes diferentes para corregirse las unas a las otras.

Complementariedad. Naturaleza complementaria del emparejamiento de bases en el DNA.

Compuesto (heterocigoto compuesto). Individuo o genotipo con dos alelos mutantes en el mismo locus. No debe confundirse con *homocigoto,* en el que los dos alelos mutantes son idénticos.

Concordancia. Término que describe a dos parientes en los que (1) ambos tienen un cierto rasgo cualitativo o (2) ambos presentan similares valores de un rasgo cuantitativo. Véase *Discordancia*.

Congénito. Presente en el momento del nacimiento. No necesariamente genético.

Consanguíneo. Relacionado por la descendencia a partir de un ancestro común (el sustantivo es *consanguinidad*).

Consejo genético. Transmisión de información y asistencia a individuos afectados o miembros de su familia sobre un trastorno de posible base genética. La información incluye aspectos como las consecuencias del trastorno, la probabilidad de desarrollarlo o transmitirlo y las formas de prevenirlo o paliarlo.

Constricción primaria. Véase *Centrómero*.

Consultante. En consejo genético, cualquier persona que consulta a un consejero genético en busca de información.

Cordocentesis. Procedimiento utilizado en diagnóstico prenatal para obtener una muestra de sangre fetal directamente de la placenta.

Corpúsculo de Barr. Cromatina sexual tal como se observa en las células somáticas femeninas y que corresponde a un cromosoma X inactivo.

Correlación. Herramienta estadística aplicada a una serie de mediciones emparejadas. La correlación es positiva si cuanto mayor es la primera medición mayor es también la segunda y es negativa si cuanto mayor es la primera medición menor es la segunda.

Cribado en suero materno. Prueba de laboratorio que se basa en la medición de las concentraciones de sustancias, como la alfafetoproteína, la gonadotropina coriónica humana y el estriol no conjugado, en la sangre de mujeres gestantes para cribar fetos afectados de ciertas trisomías o con defectos del tubo neural.

Cribado genético. Cribado poblacional para identificar individuos con riesgo de desarrollar o transmitir un trastorno específico.

Cromátidas. Los dos filamentos paralelos de cromatina que se juntan en el centrómero. Constituyen una unidad cromosómica de síntesis de DNA.

Cromatina sexual. Véase *Corpúsculo de Barr*.

Cromatina. Asociación del DNA y las proteínas que componen los cromosomas. Véase *Nucleosoma*.

Cromosoma. Cada una de las estructuras en forma de hebra contenida en el núcleo celular, formada por cromatina y portadora de la información genética (DNA).

Cromosoma «en anillo». Cromosoma estructuralmente anómalo en el que los telómeros de cada brazo han sido delecionados y los extremos se han juntado para formar un anillo.

Cromosoma Philadelphia (Ph[1]). Un cromosoma 22 estructuralmente anómalo que aparece característicamente en una parte de las células de la médula ósea en la mayor parte de los pacientes con leucemia mieloide crónica. La alteración es una translocación recíproca entre la porción distal de 22q y la porción distal de 9q.

Cromosoma recombinante. Cromosoma resultante del intercambio recíproco de segmentos por entrecruzamiento entre los cromosomas homólogos de los progenitores durante la meiosis.

Cromosomas bacterianos artificiales (BAC, *bacterial artificial chromosomes*). Vectores capaces de contener de 100 a 300 kb de DNA humano clonado. Se propagan en las bacterias y se utilizan para el mapeo génico de alta resolución y la secuenciación de DNA.

Cromosomas hijos. Los dos cromosomas formados cuando un cromosoma compuesto de sus cromátidas emparejadas se separa por el centrómero en anafase del ciclo celular.

Cromosomas homólogos. Par de cromosomas, uno heredado del padre y otro de la madre, que se emparejan entre sí durante la meiosis I, sufren entrecruzamiento y se separan en la anafase I de la meiosis. Los cromosomas homólogos son generalmente del mismo tamaño y forma cuando se observan al microscopio y contienen los mismos loci, excepto los dos cromosomas sexuales en varones (X e Y), que son sólo parcialmente homólogos (v. *Región seudoautosómica*).

Cromosomas sexuales. Son los cromosomas X e Y.

Cuello de botella mitocondrial. Un paso en la ovogénesis en el que solamente pasa a las células hijas una pequeña proporción del número total de mitocondrias existentes en el ovocito precursor, lo que permite una variación significativa en las proporciones de mitocondrias mutantes y naturales heredadas por las células hijas.

Degeneración del código. Se dice que el código genético es degenerado debido a que la mayoría de los 20 aminoácidos son codificados por más de uno de los 64 codones.

Deleción. Pérdida de una secuencia de DNA de un cromosoma. El DNA delecionado puede ser de cualquier longitud, desde una sola base a gran parte del cromosoma.

Deleción en fase, o que respeta el marco de lectura *(in-frame)*. Deleción que no destruye el marco de lectura normal del gen.

Deriva genética. Fluctuación aleatoria de las frecuencias génicas en poblaciones pequeñas.

Desarrollo en mosaico. Desarrollo embrionario en el que diferentes regiones del embrión se desarrollan de forma independiente de las regiones que las rodean. Véase *Desarrollo regulativo*.

Desarrollo regulativo. Etapa del desarrollo en la que la desaparición o destrucción de una determinada región del embrión es compensada por otras regiones, permitiendo un desarrollo normal.

Desemparejamiento por deslizamiento *(slipped misspairing)*. Mecanismo mutagénico que se produce durante la replicación de secuencias del DNA que contienen repeticiones de uno o más nucleótidos. Una repetición en una cadena se desempareja con una repetición similar en la cadena complementaria, generando una deleción o una expansión del número de repeticiones.

Desequilibrio de ligamiento. Aparición de combinaciones específicas de alelos en fase de acoplamiento en dos o más loci ligados con más frecuencia de lo que se esperaría por azar en función de la frecuencia de los alelos en la población.

Desnaturalización (del DNA). Conversión del DNA en estado de doble cadena al de cadena simple, generalmente mediante calor que destruye los enlaces químicos implicados en el emparejamiento de bases.

Destino *(fate)*. La estructura o tejido en el que generalmente se convierte una región específica de un embrión. El *mapa de destinos* embrionarios es una descripción completa de los destinos de todas las diferentes partes del embrión.

Determinación. **1.** Durante el desarrollo, la segunda etapa del cometido, en la que la célula sigue su programa de desarrollo aunque sea trasplantada a una región diferente del embrión. **2.** Transición de una célula embrionaria desde la pluripotencialidad a su destino específico *(commitment)*.

Diagnóstico preimplantacional. Tipo de diagnóstico prenatal en el que se extrae una célula de un embrión multicelular generado por fecundación *in vitro* para determinar si es portadora de una mutación deletérea.

Dicéntrico. Cromosoma estructuralmente anómalo con dos centrómeros.

Dictioteno. Etapa de la primera división meiótica en la que permanece el ovocito humano desde la etapa fetal tardía hasta la ovulación.

Diferenciación. Proceso por el que una célula adquiere un patrón de expresión génica y de proteínas específico de tejido y un fenotipo característico.

Diminutos dobles *(double minutes)*. Cromosomas accesorios muy pequeños, una forma de amplificación génica.

Diploide. El número de cromosomas contenidos en la mayoría de células somáticas, que es el doble del número de cromosomas existente en los gametos. El número diploide de cromosomas en humanos es 46.

Discordancia. Situación en la que (1) un miembro de un par de individuos presenta un rasgo cualitativo determinado y el otro miembro no, o (2) los miembros del par tienen valores de un rasgo cuantitativo que se sitúan en los extremos opuestos de la distribución de valores del rasgo. Véase *Concordancia*.

Dismorfismo. Anomalías del desarrollo morfológico que se producen en muchos síndromes de origen genético o ambiental.

Disomía. Véase *Disomía uniparental*.

Disomía uniparental. Presencia en el cariotipo de dos copias de un cromosoma específico, ambas heredadas de

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

un progenitor y sin representante del cromosoma del otro progenitor. Si están presentes los dos homólogos del par de un progenitor se denomina *heterodisomía*, mientras que si sólo está presente uno de los dos homólogos por duplicado se denomina *isodisomía*. Véanse *Síndrome de Prader-Willi* y *Síndrome de Angelman* en el texto.

Disrupción. Defecto congénito causado por destrucción de tejido. Puede originarse por oclusión vascular, un teratógeno o rotura del saco amniótico con estrangulamiento.

División reduccional. La primera división meiótica, denominada así porque el número de cromosomas por célula se reduce de diploide a haploide.

DNA (ácido desoxirribonucleico). La molécula que codifica los genes responsables de la estructura y la función de los organismos vivos y permite la transmisión de información genética de generación en generación.

DNA complementario (cDNA). DNA sintetizado a partir de una plantilla de mRNA por la enzima transcriptasa inversa. Véase *DNA genómico*.

DNA de copia única. Tipo de DNA del que está compuesto la mayor parte del genoma.

DNA genómico. La secuencia de DNA cromosómico de un gen o segmento de un gen, incluidas las regiones no codificantes y las codificantes. También, DNA aislado directamente de células o cromosomas o copias clonadas de todo o parte de ese DNA.

DNA intergénico. El DNA no transcrito, de función desconocida y que constituye una gran proporción del DNA total del genoma.

DNA ligasa. Una enzima que puede establecer un enlaces fosfodiéster entre los esqueletos de desoxirribosa de dos cadenas de DNA. Véase *Ligamiento*.

DNA mitocondrial (mtDNA). El DNA del cromosoma circular de la mitocondria. El DNA mitocondrial está presente en muchas copias por célula, se hereda de la madre y se desarrolla entre cinco y diez veces más rápidamente que el DNA genómico.

DNA polimerasa. Enzima que puede sintetizar una nueva cadena de DNA utilizando una cadena de DNA previamente sintetizada como plantilla.

DNA repetitivo (repeticiones). Secuencias de DNA presentes en múltiples copias en el genoma.

DNA satélite. DNA que contiene muchas repeticiones en tándem de una unidad básica corta. No debe confundirse con los *satélites cromosómicos*, cromatina que existe en el extremo distal de los brazos cortos de los cromosomas acrocéntricos.

Dominante. Un rasgo es dominante si es expresado fenotípicamente por los heterocigotos. Si los heterocigotos y los homocigotos para el alelo variante presentan el mismo fenotipo, el trastorno es dominante puro (infrecuente en genética humana). Si los homocigotos presentan un fenotipo de mayor gravedad que los heterocigotos, el trastorno se denomina *semidominante* o *incompletamente dominante*.

Dominante negativo. Alelo causante de enfermedad o el efecto de ese alelo, que interfiere en la función del alelo natural en la misma célula.

Dominio. Región de la secuencia de aminoácidos de una proteína que puede ser asignada a una función determinada.

Dosis génica. Número de copias de un gen presentes en el genoma.

Duplicación segmentaria. Véase *Aneusomía segmentaria*.

Ecografía. Técnica que utiliza ondas de sonido de alta frecuencia para examinar las estructuras internas del cuerpo. Es útil en el diagnóstico prenatal.

Ectodermo. Una de las tres hojas primarias de las etapas tempranas del embrión. Comienza siendo la hoja más alejada de la vesícula vitelina y finalmente da lugar al sistema nervioso, la piel y los derivados de la cresta neural, como las estructuras craneofaciales y los melanocitos.

Efecto fundador. Una frecuencia elevada de un alelo mutante en una población fundada por un pequeño grupo ancestral, cuando uno o más de los fundadores era portador de un alelo mutante.

Eficacia biológica *(fitness)* (*f*). Probabilidad de transmitir los propios genes a la siguiente generación comparada con la probabilidad media de la población.

Empalme. Empalme de los exones en el proceso de corte empalme *(splicing)* en la generación de mRNA maduro procedente del transcrito primario.

Emparejamiento (o unión) dirigido. Selección de una pareja con preferencia de un genotipo determinado, es decir, emparejamiento no aleatorio. Generalmente es positivo (preferencia por una pareja del mismo genotipo) y con menos frecuencia es negativo (preferencia por una pareja de genotipo diferente).

Endodermo. Una de las tres hojas primarias de las etapas tempranas del embrión. Da lugar al intestino, el hígado y determinadas partes del sistema urogenital.

Endogamia. El apareamiento de individuos que presentan entre sí una relación genética estrecha. Se dice que la progenie de estas personas es *endogámica*. (Algunas personas consideran que el término *endogamia* es peyorativo cuando se aplica a la población humana.)

Endonucleasa de restricción (enzima de restricción). Enzima bacteriana que puede reconocer una determinada secuencia de DNA y cortar la molécula de DNA por el lugar de reconocimiento o por un lugar cercano.

Enfermedad sensible a cofactor. Enfermedad genética en la que una anomalía bioquímica específica que afecta a una proteína mutante (generalmente una enzima) es corregida mediante la administración de dosis farmacológicas del cofactor específico de la proteína mutante (p. ej., la homocistinuria sensible a la vitamina B_6).

Entrecruzamiento *(crossing-over)*, cruzamiento. El intercambio recíproco de segmentos entre las cromátidas de cromosomas homólogos, una característica de la profase de la primera división meiótica. Véase también *Recom-*

binación. El entrecruzamiento desequilibrado entre cromátidas con alineación incorrecta puede dar lugar a una duplicación del segmento afectado en una de las cromátidas, con deleción en la otra, lo que representa una causa frecuente de mutación.

Enzimopatía. Trastorno metabólico producido por una deficiencia o anomalía de una determinada enzima.

Epidemiología genética. Una rama de la investigación de salud pública implicada en la caracterización y definición de la influencia de las variaciones genéticas existentes en la población sobre la incidencia, la prevalencia y la causa de la enfermedad.

Epigenético. Un término que se refiere a cualquier factor que pueda influir en la función de un gen sin modificar el fenotipo. Algunos factores epigenéticos típicos conllevan alteraciones en la metilación del DNA o en la estructura de la cromatina, modificaciones en las histonas y uniones de factores de transcripción que modifican la estructura del genoma y que alteran la expresión génica sin modificar la secuencia primaria del DNA.

Episoma. Un elemento de DNA que puede existir en forma de una secuencia con replicación autónoma en el citoplasma o bien que se puede integrar en el DNA cromosómico. Los vectores víricos asociados a adenovirus, utilizados en terapia génica, son episomas que existen en el citoplasma durante largos periodos de tiempo y que, aunque de manera infrecuente, se pueden insertar en el genoma nuclear.

Error congénito del metabolismo. Trastorno bioquímico determinado genéticamente en el que el defecto de una proteína específica produce un bloqueo metabólico que puede tener consecuencias patológicas.

Error positivo de replicación. Fenotipo de células cancerosas en las que la pérdida de función de genes reparadores de emparejamiento anómalo causa errores (p. ej., al no reparar un desemparejamiento por deslizamiento) cuando se replican secuencias micro-satélites. Estos errores producen mosaicismo tisular, de forma que parece que el cáncer contiene más de dos alelos en muchos loci polimórficos de tándem corto de repetición.

Especificación. Primera etapa del cometido, en la que una célula seguirá su programa de desarrollo si se separa del embrión, pero que puede aún ser reprogramada a un destino diferente si se trasplanta a una parte diferente del embrión.

Especificidad. Frecuencia con la que una prueba diagnóstica es negativa cuando el trastorno no está presente.

Esporádica. En genética médica, una enfermedad que no se debe a la herencia de un alelo causante de la enfermedad a partir de un progenitor. A menudo, el resultado de una nueva mutación germinal o somática.

Estratificación. Situación en la que una población contiene una serie de subgrupos cuyos miembros no se emparejan libre y aleatoriamente con los miembros de otros subgrupos.

Estructura primaria. La secuencia de aminoácidos de un polipéptido.

Estructura terciaria. Configuración tridimensional.

Estudio de casos y controles. Método epidemiológico en que los pacientes enfermos (casos) se comparan con individuos sin enfermedad elegidos con respecto a la frecuencia relativa de varios supuestos factores de riesgo (controles).

Eucariota. Organismo unicelular o multicelular en el que sus células tienen núcleo con membrana nuclear y otras características específicas. Compárese con *Procariota*.

Eucromatina. El componente más abundante de la cromatina. Se tiñe de claro en las bandas G y se descondensa durante la interfase. Compárese con *Heterocromatina*.

Eugenesia. Incremento de la prevalencia de rasgos deseables en una población haciendo descender la frecuencia de alelos deletéreos en loci relevantes mediante reproducción controlada y selectiva. Lo opuesto es la *disgenesia*.

Euploide. Cualquier número cromosómico que es múltiplo exacto del número haploide de un gameto (n). La mayoría de células somáticas son diploides (2n). Compárese con *Aneuploide*.

Evolución clonal. Proceso de sucesivos cambios genéticos que se producen en una población celular de un tumor en desarrollo.

Exclusión alélica. En inmunogenética, observación de que en cada célula solamente se expresa uno del par de alelos de los progenitores para cada cadena H y L de la molécula de inmunoglobulina.

Exón. Región transcrita de un gen que está presente en el mRNA maduro.

Expansión binomial. Cuando existen dos formas alternativas, una con probabilidad p y la otra con probabilidad $1 - p = q$, las frecuencias de las combinaciones posibles de p y q en una serie de n ensayos es $(p + q)^n$.

Expresión discrónica. Expresión de un gen en un momento en que normalmente no se expresa.

Expresión ectópica. Expresión de un gen en lugares donde normalmente no se expresa.

Expresividad. Intensidad con la que se expresa un defecto genético. Si la expresividad es variable, el rasgo puede variar de leve a grave, pero nunca deja de expresarse en los individuos que tienen el genotipo correspondiente. Compárese *con Penetrancia*.

Extensión cromosómica. Los cromosomas de una célula en división tal y como se ven al microscopio en metafase o prometafase.

Factores de transcripción. Gran grupo de proteínas que regulan la transcripción formando complejos entre sí y la RNA polimerasa. Estos complejos se enlazan a regiones reguladoras de genes para iniciar o inhibir la transcripción.

Familia de genes. Serie de genes que contienen exones relacionados, lo que indica que han evolucionado de un único gen ancestral por duplicación y posterior divergencia.

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Familia L1. Véase *secuencias LINE*.

Familiar. Cualquier rasgo que es más común en parientes de un individuo afectado que en la población general, ya sea por causa genética, ambiental o ambas.

Farmacocinética. La velocidad con la que el organismo absorbe, transporta, metaboliza o elimina un fármaco o sus metabolitos.

Farmacodinámica. Los efectos de un fármaco y de sus metabolitos sobre la función fisiológica y las vías metabólicas.

Farmacogenética. Área de la genética bioquímica relacionada con el efecto de la variación genética en la respuesta frente a los medicamentos y en el metabolismo de éstos.

Farmacogenómica. Aplicación de la información o los métodos de la genómica a los problemas de la farmacogenética.

Fase. En un individuo heterocigoto para dos loci sinténicos, designación de qué alelo del primer locus y cuál del segundo locus están en el mismo cromosoma. Véase *Acoplamiento* y *Repulsión*.

Fase fetal. Etapa del desarrollo intrauterino correspondiente a las semanas 9 a 40.

Fecundación *in vitro*. Técnica reproductiva en la que espermatozoides fecundan óvulos en cultivo y los óvulos fecundados son introducidos en el útero para su implantación.

Fenocopia. Situación en la que un fenotipo, que generalmente está determinado por un genotipo concreto, es producido por la interacción de algún factor ambiental con un genotipo normal.

Fenotipo. Las características bioquímicas, fisiológicas y morfológicas observadas de un individuo, determinadas por su genotipo y el ambiente en el que se expresa. También, en un sentido más limitado, las anomalías resultantes de un determinado gen mutante.

Fetoscopia. Técnica para la visualización directa del feto.

FISH. Hibridación *in situ* con fluorescencia. Véase *Hibridación* in situ.

Flujo génico. Difusión gradual de genes de una población a otra a través de una barrera. La barrera puede ser física o cultural y puede superarse por migración o mezcla.

Fracción de recombinación (θ). La proporción de descendientes de un progenitor heterocigoto en dos loci que han heredado un cromosoma portador de una recombinación entre esos loci.

Gameto. Célula reproductiva (óvulo o espermatozoide) con el número haploide de cromosomas.

Gemelos dicigóticos (DZ). Gemelos producidos por dos óvulos. También denominados *Gemelos fraternales*.

Gemelos monocigóticos (MZ). Gemelos derivados de un solo cigoto y, por tanto, genéticamente idénticos. También denominados *gemelos idénticos*.

Gen. Una unidad hereditaria; en términos moleculares, una secuencia de DNA cromosómico necesario para la producción de un producto funcional.

Gen de supresión tumoral. Gen normal implicado en la regulación de la proliferación celular. Ciertas mutaciones recesivas pueden desencadenar el desarrollo de tumores, como en el gen del retinoblastoma o en el gen p53. Compárese con *Oncogén*.

Gen estructural. Cualquier gen que codifica un RNA o una proteína.

Gen *homeobox*. Gen que contiene una secuencia conservada de 180 pares de bases en su región codificante, denominada *homeobox*, que codifica un sector de una proteína conocido como homeodominio. Los 60 aminoácidos del homeodominio constituyen un sector de enlace con DNA, lo cual concuerda con el papel de las proteínas homeodominio en la regulación de la transcripción de los genes implicados en el desarrollo.

Gen modificador. Gen que altera el fenotipo asociado con mutaciones en un gen no alélico.

Gen regulador. Gen que codifica un RNA o una proteína que regula la expresión de otros genes.

Genealogía. En genética médica, historia familiar de un trastorno hereditario o diagrama de una historia familiar en el que se indican los miembros de la familia, su parentesco con el probando y su estado con respecto a un trastorno hereditario.

Genealogía extensa *(kindred)*. Una familia muy extensa.

Genes cuidadores. Genes de supresión tumoral que están indirectamente implicados en el control de la proliferación celular porque reparan errores en el DNA y mantienen la integridad genómica. De este modo protegen a protooncogenes y genes guardianes de genes supresores de tumor de la producción de mutaciones que podrían producir cáncer.

Genes de mantenimiento *(housekeeping)*. Genes que se expresan en la mayoría o todas las células debido a que sus productos realizan funciones básicas.

Genes homólogos. Genes de una misma especie o de especies diferentes que tienen secuencias similares de DNA, que pueden tener funciones bioquímicas relacionadas y que provienen de un gen ancestral común. Los genes ortólogos y parálogos son tipos de genes homólogos, pero su definición es más restrictiva.

Genético. Determinado por genes. No debe confundirse con *congénito*.

Genocopia. Genotipo que determina un fenotipo muy similar a otro determinado por un genotipo diferente.

Genoma. La secuencia completa de DNA, que contiene toda la información genética de un gameto, un individuo, una población o una especie.

Genómica. Campo de la genética concerniente a los estudios sobre la estructura y función del genoma.

Genoteca. En biología molecular, colección de clones recombinantes que contienen una muestra aleatoria del DNA o el RNA (como cDNA) de un tejido.

Genotipo. **1.** Constitución genética de un individuo, que puede distinguirse a partir del fenotipo. **2.** Más específicamente, los alelos presentes en un locus.

Grado de relación genética. La distancia entre los individuos de un árbol genealógico. Los familiares en primer grado son los padres, los hermanos y los hijos. Los familiares de segundo grado son las tías y tíos, las sobrinas y los sobrinos, los abuelos y los nietos.

Grupo sanguíneo. Fenotipo producido por antígenos genéticamente determinados en un glóbulo rojo. Los antígenos formados por un grupo de genes alélicos constituyen un sistema de grupo sanguíneo.

Haploide. El número de cromosomas de un gameto normal, que tiene un solo miembro de cada par cromosómico. El número haploide en el ser humano es 23.

Haploinsuficiencia. Causa de enfermedad genética en la que la contribución de un alelo normal no es suficiente para prevenir la enfermedad, que es producida por una mutación de pérdida de función en el otro alelo.

Haplotipo. Grupo de alelos en acoplamiento en loci estrechamente ligados que generalmente se heredan como una unidad.

HapMap. Un conjunto de haplotipos definidos por los *tag SNP*, distribuidos en todo el genoma y utilizados en estudios de asociación.

Hemicigótico. Término para denominar el genotipo de un individuo con un solo representante de un cromosoma o de un segmento cromosómico en lugar de los dos normales. Hace referencia especialmente a los genes ligados al X en el varón, pero también se aplica a genes de cualquier segmento cromosómico que esté delecionado en el cromosoma homólogo.

Heredabilidad *(h^2)*. Fracción de la variancia fenotípica total de un rasgo cuantitativo que es debida a diferencias genotípicas. Puede considerarse como una estimación estadística de la contribución hereditaria de un rasgo cuantitativo.

Herencia compleja. Modelo de herencia no mendeliana. Un rasgo con herencia compleja suele implicar la presencia de alelos en más de un locus que interactúan con factores ambientales.

Herencia materna. Transmisión de información genética sólo a través de la madre.

Herencia mitocondrial. La herencia de un rasgo codificado en el genoma mitocondrial. Debido a que el genoma mitocondrial es heredado de la madre, la herencia mitocondrial tiene lugar únicamente por línea femenina.

Herencia multifactorial. Tipos de herencia no mendeliana de los rasgos que son determinados por una combinación de múltiples factores, genéticos y ambientales. También denominada *Herencia compleja*.

Hermandad *(sibship)*. Todos los hermanos y hermanas de una familia.

Heterocigota manifiesta. Mujer heterocigota para un trastorno ligado al X en la que, debido a una inactivación no aleatoria del cromosoma X, el rasgo se expresa clínicamente con aproximadamente el mismo grado de gravedad que en los varones hemicigotos afectados.

Heterocigoto. Individuo o genotipo con dos alelos diferentes en un locus determinado de un par de cromosomas homólogos.

Heterocigoto doble. Individuo heterocigoto en dos loci diferentes.

Heterocigoto obligado. Individuo que puede estar clínicamente no afectado pero que, según el análisis genealógico, debe ser portador de un determinado alelo mutante.

Heterocromatina. Cromatina que se tiñe de oscuro a lo largo de todo el ciclo celular, incluida la interfase. En general, se cree que se replica de forma tardía y que es genéticamente inactiva. El DNA satelital de las regiones centroméricas, los brazos cortos de los cromosomas acrocéntricos, las regiones 1qh, 9qh, 16qh y Yqh constituyen la *heterocromatina constitutiva*, mientras que la cromatina del cromosoma X inactivado se denomina *heterocromatina facultativa*. Compárese con *Eucromatina*.

Heterodisomía. Véase *Disomía uniparental*.

Heterogeneidad alélica. En una población puede haber varios alelos mutantes diferentes en un locus. En un individuo, el mismo o similar fenotipo puede ser causado por diferentes alelos mutantes más que por alelos idénticos del mismo locus.

Heterogeneidad clínica. Este término describe la existencia de fenotipos clínicamente diferentes derivados de mutaciones en el mismo gen.

Heterogeneidad de locus. Producción de fenotipos idénticos por mutaciones en dos o más loci diferentes.

Heterogeneidad genética. Producción de fenotipos idénticos o similares por diferentes mecanismos genéticos. Véanse *Heterogeneidad alélica*, *Heterogeneidad clínica* y *Heterogeneidad de* locus.

Heteromorfismo. Variante de tinción de un cromosoma morfológicamente normal.

Heteroplasmia. Presencia de más de un tipo de DNA mitocondrial en las mitocondrias de un individuo. Compárese con *Homoplasmia*.

Heteroploide. Cualquier número de cromosomas diferente del normal.

Hibridación. **1.** En biología molecular, el enlace de dos moléculas de ácido nucleico de cadena simple complementarias de acuerdo con las reglas de emparejamiento de bases. **2.** En genética de células somáticas, fusión de dos células somáticas, a menudo de organismos diferentes, para formar una célula híbrida que contiene la información genética de ambos tipos de células.

Hibridación de ácidos nucleicos. Véase *Hibridación*.

Hibridación genómica comparativa (CGH). Una técnica de hibridación fluorescente utilizada para comparar dos muestras diferentes de DNA con respecto a su contenido relativo en uno o varios segmentos concretos de DNA. La CGH se puede utilizar junto con la hibridación *in situ* fluorescente (FISH, *fluorescence in situ hybridization*)

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

sobre cromosomas de metafase, o bien con la hibridación de un elevado número de fragmentos de DNA que se mantienen fijos sobre un soporte sólido (*CGH sobre matriz*).

Hibridación *in situ*. La localización de un gen o de un segmento de DNA en un extendido cromosómico o en un núcleo de células, sobre un portaobjetos, con uso de una secuencia marcada de DNA como sonda correspondiente al gen o al segmento de DNA que se debe localizar. Generalmente, conlleva el uso de sondas fluorescentes, en cuyo caso se denomina hibridación *in situ* fluorescente (FISH, *fluorescence in situ hybridization*).

Histocompatibilidad. Un huésped aceptará un determinado injerto sólo si es histocompatible, es decir, si el injerto no contiene antígenos de los que carezca el huésped.

Histonas. Proteínas asociadas con el DNA en los cromosomas. Son ricas en aminoácidos básicos (lisina y arginina) y prácticamente no han variado a lo largo de la evolución de los eucariotas.

Holoenzima. Compuesto funcional formado por el enlace de una apoenzima y su coenzima correspondiente.

Homocigoto. Individuo o genotipo con alelos idénticos en un locus determinado de un par de cromosomas homólogos.

Homoplasmia. Presencia de solamente un tipo de DNA mitocondrial en la mitocondria de un individuo. Compárese con *Heteroplasmia*.

Huésped. En genética molecular, el organismo en el que se aísla y crece una molécula de DNA recombinante, generalmente *Escherichia coli* o una levadura.

Idénticos por descendencia. Dos individuos de una familia que tienen el mismo o los mismos alelos debido a que los han heredado de un antecesor común. Véase *Coeficiente de endogamia*.

Impronta. El fenómeno de la diferente expresión de alelos dependiendo del progenitor de origen. Como ejemplo, véanse los *Síndromes de Prader-Williy Angelman* en el texto.

Inactivación del cromosoma X. Inactivación de genes de un cromosoma X en células somáticas de hembras de mamíferos que se produce al principio de la vida embrionaria, hacia el momento de la implantación. Véase *Lyonización*.

Incompletamente dominante. Un rasgo que se hereda de manera dominante pero que es más grave en los homocigotos que los heterocigotos (un sinónimo es *semidominante*).

Indel. Un polimorfismo definido por la presencia o ausencia de un segmento de DNA, cuya longitud oscila entre una sola base y unos cuantos centenares de pares de bases. Incluye los polimorfismos indel simples, de microsatélites y de minisatélites.

Individualidad química. Un término acuñado por Archibald Garrod para describir las diferencias naturales en la constitución genética y bioquímica de cada individuo.

Inducción. La determinación del destino de una región del embrión por señales extracelulares de una segunda región, generalmente colindante.

Influido por el sexo. Rasgo no ligado al X en su patrón de herencia, pero que se expresa de forma diferente, ya sea en su grado o en su frecuencia, en varones y mujeres.

Inserción. Anomalía cromosómica en la que un segmento de DNA de un cromosoma se inserta en otro cromosoma.

Inserto. En biología molecular, fragmento de DNA de otro organismo clonado en un vector.

Interacción gen-ambiente. La acción combinada de los alelos en uno o más loci y diversos factores extragenéticos, como las exposiciones ambientales y los acontecimientos aleatorios, en lo relativo a la etiología de una enfermedad compleja.

Intercambio de cromátidas hermanas. Intercambio de segmentos de DNA entre cromátidas hermanas, tanto en el estado de cuatro cadenas de la meiosis como en mitosis. Se produce con una frecuencia particularmente elevada en el síndrome de Bloom.

Interfase. Etapa del ciclo celular entre dos mitosis sucesivas.

Intrón. Segmento de un gen que es inicialmente transcrito, pero que después es eliminado de la transcripción primaria de RNA al cortarse y empalmarse (*splicing* en inglés) las secuencias existentes a cada lado (exones).

Inversión. Reordenación cromosómica en la que un segmento de un cromosoma se invierte. Si se incluye el centrómero en la inversión, ésta se denomina *pericéntrica;* si no, *paracéntrica*.

Isla CG (o CpG). Cualquier región de genoma que contenga una concentración inusualmente elevada de la secuencia de dinucleótidos 5'-CG-3'.

Isocromosoma. Cromosoma anómalo en el que un brazo se duplica (formando dos brazos de igual longitud con los mismos loci en secuencia invertida) y el otro brazo se pierde.

Isodisomía. Véase *Disomía uniparental*.

kb (kilobase). Unidad de 1.000 bases en la secuencia de DNA o RNA.

Letal genético. Un alelo mutante o un rasgo genéticamente determinado que da lugar a la imposibilidad de reproducción, aunque no necesariamente causa el fallecimiento antes del inicio de la etapa de reproducción.

Ley de Hardy-Weinberg. Ley que relaciona la frecuencia génica con la frecuencia genotípica. Se utiliza en genética de poblaciones para determinar las frecuencias alélica y de heterocigotos cuando se conoce la incidencia de un trastorno.

Ligada al cromosoma X. Denominación del modelo de herencia de los alelos de los loci del cromosoma X que no sufren recombinación (entrecruzamiento) durante la meiosis del varón.

Ligado al sexo. Antigua denominación de ligado al cromosoma X que, en la actualidad, se utiliza poco debido a que no distingue entre el ligamiento al cromosoma X y el ligamiento al cromosoma Y.

Ligados al Y. Genes del cromosoma Y o rasgos determinados por esos genes.

Ligamiento. **1.** Los genes que están en el mismo cromosoma están ligados si se transmiten juntos en meiosis con más frecuencia de lo que se espera por azar. Compárese con *Sintenia*. **2.** En biología molecular, proceso de juntar dos moléculas de DNA de doble cadena para formar una molécula de DNA recombinante con enlaces fosfodiéster mediante la enzima DNA ligasa.

Limitado por el sexo. Rasgo que sólo se expresa en un sexo, aunque el gen que lo determina no esté ligado al X.

Linaje. Progenie de una célula, generalmente determinada mediante el marcado experimental de la célula para poder identificar a sus descendientes. Véase *Clon*.

Línea germinal. Línea celular de la que se derivan los gametos.

Locus. Posición ocupada por un gen en un cromosoma. El locus puede estar ocupado por diferentes formas del gen *(alelos)*.

Lugar aceptor de *splicing* (sitio de corte y empalme). Lugar de unión entre el extremo 3' de un intrón y el extremo 5' del exón siguiente. También llamado *lugar de splicing o de empalme 3'*.

Lugar de poliadenilación. En la síntesis de mRNA maduro, lugar en el que se añade una secuencia de 20 a 200 adenosinas (la cola poliA) al extremo 3' de un RNA transcrito para ayudar a transportarlo fuera del núcleo y darle estabilidad.

Lugar de restricción. Secuencia corta de DNA que puede ser reconocida y cortada por una determinada endonucleasa de restricción.

Lyonización. Término utilizado para el fenómeno de la inactivación del cromosoma X, que fue descrita inicialmente por la especialista en genética Mary Lyon. Véase *Inactivación del cromosoma X*.

Maleficencia. Comportamiento que lesiona a los demás. La evitación de la maleficiencia es uno de los principios básicos de la ética. Véase *Beneficencia*.

Mapa de ligamiento. Mapa cromosómico efectuado por análisis de ligamiento que muestra las posiciones relativas de genes y otros marcadores del DNA en los cromosomas.

Mapa de restricción. Secuencia lineal ordenada de los lugares de corte del DNA por varias endonucleasas de restricción.

Mapa físico. Mapa que muestra el orden de los genes y marcadores a lo largo de un cromosoma y las distancias entre ellos en unidades, como bandas citogenéticas o pares de bases. El mapeo físico se realiza con técnicas como el mapeo híbrido con radiación, la hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH, *fluorescence in situ hybridization*) y la secuenciación de nucleótidos, pero no con información del análisis de ligamiento. Compárese con *Mapa genético*.

Mapa genético. Posiciones relativas de los genes en los cromosomas, como puede observarse por análisis de ligamiento. Compárese con *Mapa físico*.

Marcador genético. Locus con alelos fácilmente clasificables que puede ser utilizado en estudios genéticos. Puede ser un gen o un sitio de una enzima de restricción, o cualquier característica del DNA que permita distinguir diferentes versiones de un locus (o su producto) y seguirlo a lo largo de familias. Véase *Polimorfismo*.

Marcador microsatélite. Véase *Polimorfismo de secuencias repetitivas en tándem (STRP)*.

Marco de lectura. Una de las tres posibles formas de leer una secuencia de nucleótidos como series de tripletes. Un *marco de lectura abierto* no contiene codones de terminación y, por tanto, es potencialmente traducible a proteína.

Marco de lectura abierta. El intervalo entre los codones de inicio de interrupción de una secuencia de nucleótidos que codifica una proteína.

Masa celular interna. Pequeño grupo de células del embrión de los mamíferos en la etapa preimplantación, que dará lugar al ectodermo primitivo (epiblasto) tras la implantación y después al embrión propiamente dicho, y no a la placenta.

Mb (megabase). Una unidad de 1.000.000 de bases o de pares de bases en el DNA genómico.

Medicina genómica. La práctica de la medicina basada en información genómica a gran escala, tal como la definición del perfil de expresión para caracterizar tumores o para definir el pronóstico en el cáncer; el genotipado de variantes en los genes implicados en el metabolismo o la acción de los medicamentos para determinar una dosis terapéutica correcta en un individuo, o el análisis de múltiples biomarcadores proteicos para vigilar un tratamiento o para conseguir información predictiva en los individuos presintomáticos.

Meiosis. Tipo de división celular que ocurre en las células germinales, por medio de la cual se producen gametos con el número haploide de cromosomas a partir de células diploides. Se producen dos divisiones meióticas: meiosis I y meiosis II. La reducción en el número de cromosomas se produce durante la meiosis I.

Mendeliano. Un patrón de herencia que sigue las leyes clásicas de Mendel: autosómico dominante, autosómico recesivo y ligado al cromosoma X. Véase *Trastorno monogénico*.

Mesodermo. La hoja germinal intermedia del embrión incipiente. En ella se producen células que darán lugar a los huesos, los músculos, el tejido conjuntivo, el corazón, el sistema hematopoyético, los riñones y otros órganos.

Metacéntrico. Tipo de cromosoma con centrómero en la parte media y brazos de similar longitud aparente.

Metafase. Etapa de la mitosis o la meiosis en la que los cromosomas han alcanzado su máximo grado de con-

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

densación y se alinean en el plano ecuatorial de la célula, adosados a las fibras del huso. Es la etapa en la que los cromosomas pueden ser más fácilmente estudiados.

Metahemoglobina. Forma oxidada de la hemoglobina que contiene hierro en forma férrica en lugar de ferrosa y es incapaz de enlazar oxígeno.

Metástasis. Diseminación de células malignas a otros lugares del cuerpo.

Metilación del DNA. En los organismos eucariotas, la adición de un residuo metilo a la posición 5 del anillo de pirimidina de una base de citosina en el DNA, para formar 5-metilcitosina.

Método del miembro afectado de la genealogía. Método no paramétrico de análisis de ligamiento que mide de forma sistemática si los parientes afectados por una enfermedad comparten alelos de un determinado locus con más frecuencia de lo que se esperaría por azar basándose en su relación familiar. Si los parientes son hermanos se denomina análisis de ligamiento *del tipo de las parejas de hermanos afectos (affected sippair)*.

Microdeleción. Deleción cromosómica que es demasiado pequeña para ser vista a través del microscopio. Véase también *Síndrome de genes contiguos*.

Micromatriz. Una plataforma o «chip» en miniatura constituida por vidrio, plástico o silicona, en la que se coloca un elevado número de ácidos nucleicos distintos, dispuestos de manera individual. Véanse también *CGH*, *Perfil de expresión*.

microRNA. Una clase particular de RNA no codificante que es procesado en pequeños RNA de interferencia cortos (siRNA), que son RNA de cadena doble con una longitud aproximada de 22 nucleótidos, que influye en la estabilidad o la traducción del mRNA. Los siRNA están implicados en la regulación genética del desarrollo y la diferenciación.

Minisatélite. Véase *VNTR*.

Mitosis. Proceso común de división celular que resulta en la formación de dos células genéticamente idénticas a la célula original.

Modelo de dos mutaciones *(two-hit)*. Hipótesis que refiere que algunos tipos de cáncer pueden iniciarse cuando ambos alelos de un gen de supresión tumoral son inactivados en la misma célula.

Mola hidatídica. Anomalía de la placenta, que crece hasta parecer un quiste hidatídico o un racimo de uvas. Se asocia con un desarrollo fetal muy alterado, asociada a un desarrollo muy anómalo del feto. En una *mola completa* el cariotipo es 46,XX por duplicación de los cromosomas del espermatozoide y sin contribución materna. Una *mola parcial* es triploide, generalmente con un complemento cromosómico paterno completo extra.

Monosomía. Constitución cromosómica en la que se ha perdido un miembro de un par cromosómico, como en el síndrome de Turner 45,X.

Morfogénesis. El proceso por el que el embrión alcanza estructura tridimensional a través de cambios en el tamaño, cohesión, movimiento y número de las células.

Morfógeno. Sustancia producida durante el desarrollo en una región localizada del organismo, que se difunde para formar un gradiente de concentración y conduce a las células hacia dos o más vías de desarrollo dependiendo de su concentración.

Mosaicismo confinado a placenta. Mosaicismo detectado en una biopsia de vellosidades coriónicas (CVS) obtenida de la placenta, pero que no está presente en el feto.

Mosaicismo de línea germinal. Presencia en un individuo de dos o más tipos genéticamente diferentes de células de la línea germinal, resultado de una mutación durante la proliferación y diferenciación de la línea germinal.

Mosaico. Individuo o tejido con al menos dos líneas celulares diferentes en su genotipo o cariotipo derivadas de un solo cigoto. No debe confundirse con *Quimera*.

Multiplex. Un árbol genealógico en el que hay más de un caso de un trastorno concreto.

Mutación. Cualquier cambio permanente heredable en la secuencia del DNA genómico.

Mutación de cambio de marco de lectura *(frameshift)*. Mutación por deleción o inserción que afecta a un número de pares de bases no múltiplo de 3 y que, por tanto, cambia el marco de lectura del gen en la dirección 3' de la mutación.

Mutación de cambio de significado. Mutación que cambia un codón específico de un aminoácido por otro que especifica otro aminoácido.

Mutación de ganancia de función. Mutación asociada con un incremento de una o más de las funciones normales de una proteína. Debe distinguirse de la *adquisición de propiedad nueva*.

Mutación de pérdida de función. Mutación asociada con reducción o pérdida de una o más de las funciones normales de una proteína.

Mutación de propiedad nueva. Mutación que confiere una propiedad nueva a la proteína.

Mutación de terminación de cadena o de *stop*. Mutación que genera un codón de terminación impidiendo la síntesis del resto de la cadena de polipéptido.

Mutación por transición. Sustitución de una purina por otra purina o de una pirimidina por otra pirimidina.

Mutación puntual. Cambio en un solo par de bases nucleotídicas del DNA.

Mutación sin sentido *(nonsense)*. Sustitución de una base en el DNA que produce un codón de terminación de cadena.

Mutación somática. Mutación en una célula somática.

Mutágeno. Agente que incrementa la tasa de mutación espontánea causando cambios en el DNA.

Mutante. Gen alterado por mutación. También se utiliza para referirse a un organismo no humano portador de un gen mutado.

Neoplasia. Crecimiento anormal producido por un desequilibrio entre la proliferación celular normal y el colapso celular normal. Puede ser benigno o maligno (cáncer).

No disyunción. Error en la separación de los dos miembros de un par cromosómico durante la meiosis I, o de las dos cromátidas de un cromosoma durante la meiosis II o la mitosis, de manera que ambos(as) pasan a una de las células hijas mientras que la otra célula hija no recibe ninguno(a).

Nucleosoma. Unidad estructural primaria de cromatina, de 146 pares de bases de DNA envuelta dos veces alrededor de un núcleo de ocho moléculas de histonas.

Nucleótido. Molécula compuesta por una base nitrogenada, un azúcar de cinco carbonos y un grupo fosfato. Un ácido nucleico es un polímero de muchos nucleótidos.

Oligonucleótido. Molécula corta de DNA (generalmente de 8 a 50 pares de bases) sintetizada para ser utilizada como sonda o en la reacción en cadena de la polimerasa.

Oligonucleótido con especificidad de alelo (ASO, *allele-specific oligonucleotide*). Sonda de oligonucleótido sintetizada para emparejarse con una secuencia específica de DNA que permite discriminar alelos que difieren en una única base.

Oncogén. Gen que se comporta de forma dominante implicado en la ausencia de regulación del crecimiento y proliferación celulares, responsable del desarrollo de tumores. La mutación, sobrexpresión o amplificación de los oncogenes en células somáticas puede producir transformación neoplásica. Compárese con *Protooncogén* y con *Gen de supresión tumoral*.

Ontogenia. Historia del desarrollo de un organismo.

Ortólogo. Referido a genes en especies diferentes que son similares en su secuencia de DNA y que también codifican proteínas con la misma función (al menos bioquímicamente). Los genes ortólogos se originan del mismo gen en un ancestro común. Compárese con *Parálogo*.

p. **1.** En citogenética, el brazo corto de un cromosoma (del francés *petit*). **2.** En genética de poblaciones, la frecuencia del alelo más común de un par. **3.** En bioquímica, abreviatura de *proteína* (p. ej., p53 es una proteína de 53 kD de tamaño).

PAC (cromosomas artificiales PI, *P1 artificial chromosomes*). Vectores capaces de clonar insertos de DNA de 100 a 300 kb de tamaño, utilizados en mapeo de alta resolución y secuenciación de genes.

Palíndromo. En biología molecular, serie de nucleótidos en la que la secuencia 5' a 3' de una cadena de un segmento de DNA es la misma que la de su cadena complementaria. Los sitios de las enzimas de restricción suelen ser palíndromos.

Par de bases (pb). Par de bases nucleotídicas complementarias de la doble cadena o de la doble hélice de DNA. Se utiliza como unidad de medida de la longitud de una secuencia de DNA.

Parálogo. Referido a dos o más genes de la misma especie que son similares en su secuencia de DNA y que probablemente codifican proteínas con funciones similares y quizá superpuestas, pero no idénticas. Es probable que los genes parálogos se hayan originado de un mismo gen ancestral común. Por ejemplo, los genes de las globinas α y β.

PCR. Véase *Reacción en cadena de la polimerasa*.

Penetrancia. Fracción de individuos, con un genotipo del que se sabe que causa una enfermedad, que presentan signos o síntomas de dicha enfermedad. Compárese con *Expresividad*.

Pérdida de heterocigosidad (LOH). Pérdida de un alelo normal de una región de un cromosoma de un par, lo que permite que se manifieste clínicamente un alelo anormal en el cromosoma homólogo. Característica de muchos casos de retinoblastoma, cáncer de mama y otros tumores debidos a mutaciones en genes de supresión tumoral.

Perfil de expresión. Una valoración cuantitativa del mRNA presente en un tipo celular, un tejido o un tumor. A menudo se utiliza este término para caracterizar una célula, un tejido o un tumor en comparación con el perfil de expresión de otra célula, otro tejido u otro tumor.

Plásmidos. Moléculas de DNA circular extracromosómico, existentes en bacterias y levadura, que se replican de manera independiente. Se utilizan en biología molecular como vectores de segmentos de DNA clonado.

Pleiotropismo. Efectos fenotípicos múltiples de un solo gen o de un par de genes homólogos. El término se utiliza especialmente cuando los efectos no están claramente relacionados.

Pluripotente. Término para designar las células embrionarias capaces de dar lugar a diferentes tipos de tejidos o estructuras diferenciadas dependiendo de su localización y de las influencias ambientales.

Poligénica. Herencia determinada por muchos genes en diferentes loci con pequeños efectos aditivos. No debe confundirse con la herencia *compleja (multifactorial)*, en la que pueden estar implicados factores genéticos y ambientales.

Polimorfismo. Presencia en una población de dos o más genotipos alternativos, cada uno de los cuales presenta una frecuencia mayor que la que podría ser mantenida sólo por mutación recurrente. De forma arbitraria, se considera polimórfico cualquier locus cuyo alelo menos frecuente tenga una frecuencia de al menos 0,01, de manera que la frecuencia de heterocigotos sería de 0,02. Cualquier alelo menos frecuente se considera una *variante rara*.

Polimorfismo de longitud de fragmento de restricción (RFLP). Diferencia polimórfica en la secuencia de DNA entre individuos que puede ser reconocida por endonucleasas de restricción. Véase *Polimorfismo*.

Polimorfismo de nucleótido único (SNP). Polimorfismo en la secuencia de DNA que consiste en la variación de una sola base.

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Polimorfismo de secuencias repetitivas en tándem (STRP, *Short tandem repeat polymorphism*). Locus polimórfico formado de un número variable de unidades bi, tri o tetranucleotídicas repetidas en tándem como, por ejemplo, $(TG)_n$, $(CAA)_n$ o $(GATA)_n$; los distintos alelos están constituidos por diferente número de unidades. También denominado *Marcador microsatélite*.

Polimorfismo equilibrado. Polimorfismo que se mantiene en la población debido a la ventaja del heterocigoto, que permite que un alelo persista con una frecuencia relativamente elevada en la población aunque sea deletéreo en estado homocigótico.

Poliploide. Cualquier múltiplo del número cromosómico haploide excepto el diploide, es decir, 3n, 4n, etc.

Portador. Individuo heterocigoto para un determinado alelo mutante. Este término se utiliza para referirse a heterocigotos de alelos autosómicos recesivos, mujeres heterocigotas de alelos ligados al X y, con menos frecuencia, individuos heterocigotos para un alelo autosómico dominante que no se expresa (p. ej., un heterocigoto para un alelo de la enfermedad de Huntington en estadio presintomático).

Potenciador. Secuencia de DNA que actúa en *cis* (es decir, en el mismo cromosoma) para incrementar la transcripción de un gen cercano. El potenciador puede situarse en dirección a los extremos 5' o 3' del gen, y puede estar en la misma orientación o en la contraria. Compárese con *Silenciador.*

Premutación. En trastornos por repetición de tripletes (p. ej., el síndrome del cromosoma X frágil), expansión moderada del número de repeticiones de tripletes sin efecto fenotípico, pero que incrementa el riesgo de sufrir una futura expansión durante la meiosis y causar la expresión del trastorno en la descendencia. Las tres mutaciones pueden ser asintomáticas, tal como en la enfermedad de Huntington, o bien se pueden asociar a un síndrome específico, tal como ocurre en el *síndrome de temblor/ataxia asociado al cromosoma X* frágil en individuos con expansiones con repetición de triples en su gen *FMR1*, en el rango de premutación.

Probabilidad *(odds)*. Un cociente de probabilidades o riesgos. A menudo se calcula en forma del cociente entre la probabilidad de que tenga lugar un evento y la probabilidad de que no se produzca dicho evento, como forma de determinar la posibilidad relativa de dicho evento. La posibilidad puede tener un valor entre cero e infinito.

Probabilidad condicional. **1.** En análisis bayesiano, probabilidad de que se produzca un cierto resultado teniendo en cuenta que el individuo que consulta tiene un genotipo dado. El producto de la probabilidad *a priori* y la probabilidad condicional es la probabilidad conjunta. **2.** De manera más general, sinónimo de *análisis bayesiano*.

Probando. El miembro afectado de la familia a través del cual se detecta a la familia. También denominado *Propositus* o *Caso índice*.

Procariota. Organismo unicelular simple sin núcleo separado. Véase *Eucariota*.

Profase. Primera etapa de la división celular, durante la que se hacen visibles los cromosomas como estructuras aisladas para posteriormente engrosarse y acortarse. La profase de la primera división meiótica se caracteriza por el posterior apareamiento (sinapsis) de los cromosomas homólogos.

Programa de desarrollo. Proceso por el que una célula del embrión alcanza su destino.

Promotor. Secuencia de DNA, localizada en el extremo 5' de un gen, en la que se inicia la transcripción.

***Propositus*.** Véase *Probando*.

Proteína estructural. Proteína que desempeña un papel estructural en el cuerpo, como el colágeno.

Proteínas de mantenimiento. Proteínas que se expresan prácticamente en todas las células y que desempeñan papeles fundamentales en el mantenimiento de la estructura y función celular (comparar con *Proteínas especializadas*).

Proteínas dedo de cinc *(zinc finger)*. Factores de transcripción que contienen segmentos repetidos en tándem en forma de bucle que se enlazan con átomos de cinc.

Proteínas especializadas. Proteínas que se expresan en uno o unos pocos tipos de células, con funciones únicas que contribuyen a la individualidad de las células en las que se expresan. Compárese con *Proteínas de mantenimiento*.

Proteoma. Conjunto de todas las proteínas presentes en una célula, un tejido o un organismo en un momento concreto. Se debe comparar con *transcriptoma*, el conjunto de todos los transcritos de RNA, y con *genoma,* que es el conjunto de toda la secuencias de DNA.

Proteómica. Campo de la bioquímica que abarca el análisis y la catalogación exhaustiva de la estructura y función de todas las proteínas presentes en una determinada célula o tejido (v. *Proteoma*). Se desarrolla de forma paralela a la *genómica,* campo asimismo de análisis exhaustivo de la secuencia de DNA y la expresión de mRNA.

Protooncogén. Gen normal implicado en algunos aspectos de la división y la proliferación celular que puede activarse por mutación u otros mecanismos para convertirse en un oncogén.

Proyecto Genoma Humano. Un proyecto de investigación de gran envergadura y de alcance internacional que se llevó a cabo durante el periodo 1990-2003, y que permitió la secuenciación de un genoma humano representativo, así como de los genomas de muchos organismos modelo.

Punto de control. Momento del ciclo celular, generalmente entre las etapas G_1 y S o entre G_2 y M, en las que se determina si la célula continúa a la siguiente etapa del ciclo.

Puntuación LOD *(LOD score)*. Método estadístico que utiliza los marcadores genéticos en familias para determinar si dos loci están ligados. El *LOD score* es el

logaritmo de la probabilidad a favor del ligamiento. Por convención se acepta que una *LOD score* de 3 (probabilidad de 1.000:1 a favor) es prueba de ligamiento y una *LOD score* de –2 (100:1 en contra) es prueba de que los loci no están ligados.

q. **1.** En citogenética, el brazo largo de un cromosoma. **2.** En genética de poblaciones, la frecuencia del alelo menos frecuente de un par.

Quiasma. Literalmente, cruce. Este término hace referencia al entrecruzamiento de cromátidas de cromosomas homólogos, que puede verse en el diploteno de la primera división meiótica. Se cree que los quiasmas son la evidencia del intercambio de material cromosómico entre cromosomas homólogos.

Quimera. Individuo compuesto por células derivadas de dos cigotos genéticamente diferentes. En humanos se producen quimeras de grupo sanguíneo por intercambio intrauterino de células progenitoras hematopoyéticas entre gemelos dicigóticos. Las *quimeras dispérmicas*, que son muy raras, se producen por fusión de dos cigotos que dan lugar a un solo individuo. El quimerismo es también el resultado inevitable de los trasplantes.

Rasgo cualitativo. Rasgo que un individuo posee o no. Compárese con *Rasgo cuantitativo*.

Rasgo cuantitativo. Rasgo que puede medirse, cuya cantidad difiere entre individuos diferentes y suele distribuirse en la población siguiendo una distribución normal. Compárese con *Rasgo cualitativo*.

Reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Técnica de genética molecular mediante la que una pequeña secuencia de DNA o RNA es amplificada en grandes cantidades mediante dos oligonucleótidos cebadores colindantes utilizados en repetidos ciclos del método de extensión con cebador y síntesis de DNA con DNA polimerasa.

Receptor del antígeno del linfocito T (TCR, *T-cell antigen receptor*). Receptor en la superficie de los linfocitos T, genéticamente codificado, que reconoce moléculas de antígeno específicas.

Recesivo. Rasgo que se expresa sólo en homocigotos, heterocigotos compuestos o hemicigotos.

Recombinación. Formación de una nueva combinación de alelos en acoplamiento por entrecruzamiento entre sus loci.

Recombinante. Individuo con una nueva combinación de alelos no presente en sus progenitores.

Redistribución somática. Redistribución de secuencias de DNA en los cromosomas de células precursoras de linfocitos, que genera diversidad de anticuerpos y de receptores de los linfocitos T.

Redundancia. Situación en la que algunos genes (generalmente parálogos) presentan funciones superponibles.

Región de control del locus (LCR, *locus control region*). Dominio de DNA situado fuera de un conjunto de genes estructurales, responsable de que la expresión de los genes del conjunto sea la apropiada.

Región reguladora de un gen. Segmento de DNA, como el promotor, el potenciador o la región de control del locus, dentro de o cercano a un gen y que regula su expresión.

Región seudoautosómica. Segmentos de los cromosomas X e Y, localizados en la parte más distal de sus respectivos brazos p y q, en los que se produce entrecruzamiento durante la meiosis del varón. Los rasgos determinados por alelos en loci seudoautosómicos se heredan como si fueran rasgos autosómicos, a pesar de su localización en los cromosomas sexuales.

Regiones de tinción homogénea (HSR, *homogeneously staining regions*). Regiones cromosómicas que se tiñen de manera uniforme y que representan copias amplificadas de un segmento de DNA.

Reordenamiento. Fragmentación cromosómica seguida de reconstitución en una combinación anómala. Si es desequilibrada, el reordenamiento puede dar lugar a un fenotipo anómalo.

Repartición. Distribución aleatoria de diferentes combinaciones de los cromosomas de los progenitores en los gametos. Los genes no alélicos se reparten de manera independiente, a no ser que estén ligados.

Repeticiones en tándem. Presencia de dos o más copias de la misma (o muy similar) secuencia de DNA ordenada en una sucesión de cabeza a cola a lo largo de un cromosoma.

Repulsión. Describe la fase de dos alelos en dos loci diferentes pero sinténicos, en la que un alelo de uno de los locus *no* está en el mismo cromosoma que el alelo del segundo locus. Véanse *Fase* y *Acoplamiento*.

Retrovirus. Virus con genoma de RNA que se propaga convirtiendo el RNA en DNA mediante la enzima transcriptasa inversa.

RFLP. Véase *Polimorfismo de longitud de fragmento de restricción*.

Ribosoma. Orgánulo citoplasmático, compuesto por RNA ribosómico y proteínas, en el que se sintetizan los polipéptidos a partir del RNA mensajero.

Riesgo. Probabilidad de que ocurra un acontecimiento. Con frecuencia se calcula dividiendo el número de veces que ocurre un acontecimiento por el número total de oportunidades que tiene el acontecimiento de producirse. Como todas las probabilidades, el riesgo varía entre 0 y 1.

Riesgo de recurrencia. Probabilidad de que un trastorno genético presente en uno o más miembros de una familia se produzca en otro miembro de la misma o sucesivas generaciones.

Riesgo empírico. En genética humana, la probabilidad de que un rasgo familiar aparezca o recurra en un miembro de la familia. El cálculo de esa probabilidad se basa en las proporciones observadas de individuos afectados y no afectados en estudios familiares, y no en el conocimiento del mecanismo causal.

Riesgo relativo. Comparación del *riesgo* de padecer una enfermedad o presentar un rasgo en individuos que

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

comparten un determinado factor (como el genotipo, una exposición ambiental o un fármaco) frente al riesgo en individuos sin ese factor.

	Afectados	No afectados	Total
Factor presente	a	b	a + b
Factor ausente	c	d	c + d
Total a + b + c + d	a + c	b + d	

El riesgo de estar afectado en individuos con el factor es = (a/a + c), el *riesgo* de estar afectado en individuos sin el factor es = (b/b + d), y el riesgo relativo = (a/a + c)/(b/b + d) = a(b + d)/b(a + c). Nótese que el riesgo relativo es aproximadamentre ad/bc, el cociente de probabilidad, cuando la enfermedad es relativamente rara (b < < d y a < < c). Véase *Cociente de probabilidades*.

RNA (ácido ribonucleico). Ácido nucleico, formado según un molde de DNA, que contiene ribosa en lugar de desoxirribosa. El *RNA mensajero (mRNA)* es la plantilla sobre la que se sintetizan los polipéptidos. El *RNA de transferencia (tRNA)*, junto con los ribosomas, incorpora los aminoácidos activados en sus posiciones a lo largo de la plantilla de mRNA. El *RNA ribosómico (rRNA)*, un componente de los ribosomas, actúa como lugar no específico de síntesis de polipéptidos.

RNA de transferencia (tRNA). Véase *RNA*.

RNA mensajero (mRNA). Un tipo de RNA que se transcribe desde el DNA del núcleo y que determina la secuencia de aminoácidos del polipéptido codificado.

RNA polimerasa. Enzima que sintetiza RNA según un molde de DNA.

RNAi. RNA de interferencia. Un sistema para la regulación de la expresión genética en el que segmentos cortos de RNA (con una longitud aproximada de 22 bases) forman estructuras de cadena doble con un mRNA y las dirigen hacia la destrucción o el bloqueo de su traducción. (Véase *microRNA*.) Los científicos han aprovechado este sistema endógeno normal de la regulación de los genes para diseñar nuevas y potentes técnicas de silenciamiento génico con el uso de secuencias RNAi aportadas de manera exógena.

Satélite cromosómico. Pequeña masa de cromatina situada en el extremo de los brazos cortos de cada cromátida en los cromosomas acrocéntricos y que contiene genes de RNA ribosómico. No debe confundirse con *DNA satélite*.

Secuencia. **1.** En genómica y genética molecular, el orden de los nucleótidos en un segmento de DNA o RNA. **2.** En genética clínica, patrón reconocible de características dismórficas causado por varias etiologías. Se debe distinguir de los *Síndrome malformativo*.

Secuencia colindante. Región de un gen que precede o sigue a la región transcrita.

Secuencia de consenso. En genes o proteínas, secuencia teórica en la que cada base o aminoácido corresponde al que se encuentra con más frecuencia en cada posición cuando se comparan muchas secuencias reales; por ejemplo, la secuencia de consenso de los lugares de empalme donante y aceptor.

Secuencia intermedia. Véase *Intrón*.

Secuencia repetitiva *Alu*. En el genoma humano, alrededor del 10% del DNA está formado por una serie de alrededor de un millón de secuencias dispersas, cada una de las cuales tiene alrededor de 300 pares de bases. Se denominan así debido a que son escindidas por la enzima de restricción *Alu*I.

Secuencia TATA. Secuencia de consenso en la región del promotor de muchos genes que se localiza a 25 pares de bases aproximadamente del lugar de inicio de la transcripción y que determina este lugar.

Secuenciación Sanger. En la actualidad es el método más utilizado para determinar la secuencia de nucleótidos de una molécula de DNA. El DNA cuya secuencia se debe determinar se utiliza como plantilla para una polimerasa que amplía un cebado complementario en presencia de cuatro disesoxinucleótidos diferentes (nucleótidos «de terminación de cadena») correspondientes a las cuatro bases (ACGT) existentes en el DNA. La longitud de las cadenas producidas se corresponde con la del disesoxinucleótido incorporado cuya reacción de extensión se interrumpe, por lo que también se corresponde con la existente en la plantilla de dicho sitio en la molécula (v. fig. 4-11).

Secuencias LINE. Una clase de DNA repetitivo constituido por elementos nucleares largos e interpuestos, con una longitud de hasta 6 kb, que aparece en varios centenares de miles de copias en el genoma (también denominada *Familia L1*).

Segregación. En genética, la disyunción de los cromosomas homólogos en meiosis.

Segregación cromosómica. Separación de los cromosomas o de las cromátidas que se produce en la división celular, de manera que cada célula hija obtiene un mismo número de cromosomas.

Segregación replicativa. Distribución aleatoria de las mitocondrias en las células hijas.

Selección. En genética de poblaciones, acción de fuerzas que determinan la eficacia biológica *(fitness)* relativa de un genotipo en la población, lo que afecta a la frecuencia del gen en cuestión.

Selección adversa. Un término utilizado en la industria de las compañías de seguro para describir la situación en la que las personas que tienen conocimiento de que presentan un aumento en el riesgo de enfermedad, discapacidad o fallecimiento adquieren pólizas de un precio desproporcionadamente elevado en comparación con las personas que presentan un riesgo menor. A consecuencia de ello, las primas de estas pólizas, que están fundamentadas en el riesgo promedio existente en la población, son inadecuadas para la cobertura de reclamaciones futuras.

Sensibilidad. Frecuencia con la que una prueba diagnóstica es positiva cuando el trastorno está presente.

Sesgo de averiguación *(ascertainment bias)*. La diferencia en la probabilidad de identificación de los familiares afectados de personas afectadas, en comparación con la probabilidad de identificación de familiares afectados de personas no afectadas (controles). Una posible fuente de error en los estudios familiares.

Sesgo de transmisión parental. Un fenómeno que se observa en la herencia de mutaciones con expansión repetitiva inestable en las que las expansiones de la repetición tienen lugar preferencialmente cuando la mutación se transmite por un progenitor u otro.

Seudogén. **1.** Gen inactivo de una familia de genes derivados por mutación de un gen ancestral activo, que suele localizarse en la misma región cromosómica que su equivalente activo *(seudogén no procesado)*. **2.** Copia de DNA de un mRNA creada por retrotransposición e insertada aleatoriamente en el genoma *(seudogén procesado)*. Probablemente, los seudogenes procesados no son funcionales.

Seudomosaicismo. Presencia de una sola célula citogenéticamente anómala en el análisis citogenético de una biopsia de corion o una amniocentesis. En general, se considera un artefacto sin importancia clínica.

Silenciador. Secuencia de DNA que actúa en *cis* (es decir, en el mismo cromosoma) para disminuir la transcripción de un gen cercano. El silenciador puede localizarse hacia los extremos 5' o 3' del gen, y puede estar en la misma orientación o en la contraria. Compárese con *Potenciador*.

Simpolidactilia. Una malformación congénita de las manos y los pies caracterizada por la presencia de dedos extra y por la fusión de los dedos adyacentes.

Sinapsis. Estrecho emparejamiento de los cromosomas homólogos en la profase de la primera división meiótica.

Síndrome. Conjunto de anomalías característico con un origen presumiblemente común.

Síndrome de genes contiguos. Síndrome que resulta de una *microdeleción* de DNA cromosómico que abarca dos o más loci contiguos. También denominado *Aneusomía segmentaria*.

Síndrome deformativo. Patrón reconocido de anomalías dismórficas causadas por factores extrínsecos que afectan al feto intraútero.

Síndrome malformativo. Un patrón reconocible de características dismórficas que tienen una causa única, genética o ambiental.

Sintenia. Presencia en el mismo cromosoma de dos o más loci, estén o no lo suficientemente cercanos como para poder demostrar su ligamiento.

Sitio de empalme *(splicing)* críptico. En el proceso de corte y empalme *(splicing)* de los intrones se refiere a una secuencia de DNA similar al sitio de empalme consenso, que normalmente no se utiliza. Se usa cuando el sitio de empalme normal queda alterado por una mutación, o bien cuando una mutación del sitio crítico incrementa su uso por parte del aparato de empalme. Se puede localizar en una secuencia codificante o no codificante.

Sitio de empalme *(splicing)* donante. Límite entre el extremo 3' de un exón y el extremo 5' del exón siguiente. También denominado *Sitio de empalme 5'*.

Sitio frágil. Segmento de la cromatina de un cromosoma en metafase que no se tiñe como el sitio frágil en Xq27 en el síndrome del X frágil.

SKY. Véase *Cariotipificación espectral*.

SNP. Véase *Polimorfismo de nucleótido único*.

Solenoide. Fibra compuesta de cuerdas compactas o nucleosomas que forma la entidad fundamental de la organización de la cromatina.

Sonda de pintado cromosómico. Sonda multilocus diseñada para hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH) que se hibrida con un cromosoma o un brazo de un cromosoma específico.

Sonda. En genética molecular, secuencia de DNA o de RNA marcada que se utiliza para detectar la presencia de una secuencia complementaria por hibridación molecular. También, reactivo capaz de reconocer un determinado clon entre una mezcla de muchas secuencias de DNA o RNA. Además, el uso de este tipo de molécula.

Submetacéntrico. Tipo de cromosoma con brazos de tamaño diferente.

Superfamilia de genes de inmunoglobulina. Familia de genes relacionados evolutivamente y compuesta por los genes de las clases I y II del antígeno leucocitario humano (HLA, *human leukocyte antigen*), los genes de la inmunoglobulina, los del receptor de células T y otros genes que codifican moléculas de superficie celular.

Tag SNP. Un subconjunto mínimo y seleccionado de todos los SNP existentes en una región genómica, seleccionados debido a que mantienen un desequilibrio de ligamiento entre sí en la población. Los tag SNP son útiles debido a que constituyen un conjunto mínimo de SNP cuyos alelos forman haplotipos capaces de representar todos los haplotipos comunes en esta región. Véase *HapMap*.

Tasa de mutación (μ). Frecuencia de mutación en un locus dado, expresada en número de mutaciones por locus por gameto (o, lo que es lo mismo, por generación).

Tecnología del DNA recombinante. Tecnología mediante la que se construye una molécula de DNA *in vitro* a partir de segmentos de más de una molécula de DNA de los progenitores.

Telofase. Etapa de la división celular que comienza cuando los cromosomas hijos alcanzan los polos de la célula en división y que termina cuando las dos células hijas entran en la interfase.

Telomerasa. Transcriptasa inversa de ribonucleoproteína que utiliza su propia plantilla de RNA para añadir hexámeros específicos de especie a los telómeros (como TTAGGG en el ser humano).

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Telómero. Parte final de los brazos de los cromosomas. Los telómeros humanos terminan en copias en tándem de la secuencia $(TTAGGG)_n$, necesaria para la adecuada replicación de los extremos de los cromosomas.

Terapia génica (terapia de transferencia génica). Tratamiento de una enfermedad mediante introducción de secuencias de DNA que tienen un beneficio terapéutico.

Teratógeno. Agente que produce malformaciones congénitas o incrementa su incidencia.

Tipo salvaje. Término utilizado para indicar el alelo normal (a menudo simbolizado con un signo +) o el fenotipo normal.

Traducción. Síntesis de un polipéptido a partir de su plantilla de mRNA.

Trans. Se refiere a la relación entre dos secuencias situadas una a través de la otra en los dos cromosomas homólogos, o bien a las interacciones entre una proteína y un locus cromosómico. Literalmente, significa «a través de». Compárese con *Cis*.

Transcripción. Síntesis de una molécula de RNA de cadena simple a partir de una plantilla de DNA en el núcleo celular y catalizada por RNA polimerasa.

Transcriptasa inversa. DNA polimerasa dependiente de RNA que cataliza la síntesis de DNA a partir de una plantilla de RNA.

Transcrito primario. El RNA transcrito inicial no procesado de un gen, que es colineal con el DNA genómico y contiene intrones y exones.

Transferencia *Northern*. Técnica análoga a la transferencia *Southern* para la detección de moléculas de RNA por hibridación con una sonda de DNA complementario.

Transferencia *Southern*. Técnica inventada por el bioquímico británico Ed Southern que utiliza un filtro en el que se coloca DNA que es digerido con enzimas de restricción y, posteriormente, se somete a electroforesis en gel para separar las moléculas de DNA por tamaño. Después pueden detectarse moléculas específicas de DNA por hibridación a sondas marcadas.

Transferencia *Western*. Técnica análoga a la transferencia Southern, utilizada para la detección de proteínas, en general mediante métodos inmunológicos.

Transformación. Fenómeno por el que ciertas líneas celulares, como células cancerosas, son capaces de crecer indefinidamente en cultivo. En términos más generales, el proceso *in vivo* por el que una célula normal de un tejido se convierte en neoplásica.

Translocación. Transferencia de un segmento de un cromosoma a otro cromosoma. Si dos cromosomas no homólogos intercambian trozos, la translocación es *recíproca*. Véase también *Translocación robertsoniana*.

Translocación robertsoniana. Translocación entre dos cromosomas acrocéntricos por fusión en o cerca de los centrómeros, con pérdida de los brazos cortos.

Translocación X; autosoma. Translocación recíproca entre un cromosoma X y un autosoma.

Translucencia nucal. Hallazgo ecográfico de un espacio sin eco entre la línea de la piel y el tejido blando que recubre la columna cervical en el tejido subcutáneo del cuello fetal. Se asocia a aneuploidía fetal.

Transmisión varón-varón. Modelo de herencia de un rasgo de un padre a todos sus hijos varones y a ninguna de sus hijas (también denominada herencia *holándrica)*.

Transversión. Mutación causada por sustitución de una purina por una pirimidina, o viceversa.

Trastorno autoinmune. Enfermedad caracterizada por una respuesta inmunológica anómala aparentemente dirigida contra antígenos de los tejidos del propio individuo. Se cree que está relacionada con la variación de la respuesta inmunológica resultante de polimorfismos en los genes del sistema inmunitario.

Trastorno cromosómico. Cuadro clínico causado por una constitución cromosómica anormal en la que existe duplicación, pérdida o reestructuración del material cromosómico.

Trastorno ecogenético. Trastorno resultante de la interacción de una predisposición genética a padecer una enfermedad específica con un factor ambiental.

Trastorno genético. Un defecto causado total o parcialmente por una alteración genética.

Trastorno monogénico. Trastorno debido a uno de un par de alelos mutantes en un locus.

Trastornos causados por expansión de repeticiones inestables. Pueden aparecer enfermedades cuando un gen contiene unidades de repetición en tándem constituidas por unos pocos nucleótidos y algunas de estas unidades se incrementan por encima de un valor umbral interfiriendo con la expansión o la función del gen. Lo más habitual es que la unidad nucleotídica implicada en la expansión contenga tres nucleótidos *(expansión con repetición de triplete)*, tal como CAG en la enfermedad de Huntington o CGG en el síndrome del cromosoma X frágil.

Triploide. Célula con tres copias de cada cromosoma, o individuo constituido por esas células.

Trisomía. Estado de posesión de tres representantes de un determinado cromosoma en lugar del par usual, como en la trisomía 21 (síndrome de Down).

tRNA. RNA de transferencia. Véase *RNA*.

Utilidad clínica. Cuando se refiere a una prueba de laboratorio efectuada en el contexto clínico, capacidad de dicha prueba para mejorar la asistencia prestada a un individuo.

Validez analítica. En referencia a una prueba de laboratorio en el contexto clínico, la capacidad de dicha prueba para determinar aquello que se pretende determinar.

Validez clínica. Cuando se refiere a una prueba de laboratorio efectuada en el contexto clínico, la capacidad de dicha prueba para detectar la enfermedad para cuya detección ha sido diseñada.

Valor predictivo negativo. Con respecto a una prueba clínica de una enfermedad, el grado con el que un

resultado negativo indica que el individuo evaluado no sufre ni va a sufrir la enfermedad.

Valor predictivo positivo. Con respecto a la prueba clínica de una enfermedad, el grado con el que la positividad en dicha prueba indica que el individuo sufre o va a sufrir la enfermedad.

Variante del número de copias (CNV, *copy number variant*). Una variación en la secuencia del DNA definida por la presencia o ausencia de un segmento de DNA con una longitud de 200 bp a 2 Mb. Las variantes en el número de copias también pueden tener alelos que son duplicaciones en tándem de dos, tres, cuatro o más copias de un segmento de DNA. Si una variante muestra una frecuencia de alelo > 1%, se denomina polimorfismo en el número de copias (CNP, *copy number polymorphism*).

Vector. En genética molecular, molécula de DNA en la que se ha clonado un gen o un fragmento de DNA capaz de replicarse en un huésped determinado y, por tanto, replicar también el segmento de DNA clonado. Entre los vectores se incluyen los plásmidos, el bacteriófago *lambda*, los cósmidos y los cromosomas artificiales bacterianos y de levadura.

Vector de expresión. Un vector de relación modificado para facilitar la transcripción y la traducción de un inserto de DNA clonado, de manera que el huésped portador del vector produce la proteína codificada por el inserto.

VNTR (repeticiones en tándem de número variable, *variable number of tandem repeats*). Tipo de polimorfismo del DNA originado por una reorganización en tándem de múltiples copias de secuencias cortas de DNA. Es muy polimórfico y se utiliza en estudios de ligamiento y de «huella» genética para pruebas de paternidad y en medicina forense.

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Índice alfabético

Nota: Los números de página seguidos de la letra r se refieren a recuadros; f, a figuras; t, a tablas.

A

ABO, grupos sanguíneos, 187t, 186
Aborto
  espontáneo, alteraciones cromosómicas, incidencia, 75-76
  voluntario, en la prevención de enfermedades, 453
Ácido
  desoxirribonucleico. V. *DNA*
  fólico, en la dieta materna, defectos del tubo neural, 168
  ribonucleico. Véase *RNA*
Ácidos nucleicos, herramientas de genética molecular para el análisis, 48-50
  sondas de oligonucleótidos con especificidad de alelo, 48-50, 51f, 53r
  transferencia
    Northern (RNA), 50
    Southern, 48, 49f, 50f
Acil CoA deshidrogenasa de cadena
  corta, deficiencia, 485-486
  media, deficiencia, 485-486
Acondroplasia, 128, 128f, 230-231, 323
  etiología, 230
  fenotipo y evolución, 230
  incidencia, 180, 181t
  mosaicismo en las células germinales, 137
  mutaciones, 183
  patogenia, 230
  riesgo de transmisión hereditaria, 231
  señales intercelulares, 432
  tratamiento, 230-231
Acoplamiento, 209, 219
Adenina, 7, 7f
Adenomatosis endocrina múltiple, tipo 2, 460-461
  clonalidad y especificidad tisular, 461
Adenosina desaminasa, deficiencia
  inmunodeficiencia combinada grave, terapia génica, 412
  tratamiento, 399, 399f
Adenovirus, como vectores en la terapia génica, 410
Aflatoxina, carcinoma hepatocelular, 479
AFP. Véase *α-fetoproteína*
Agotamiento, en el tratamiento de las alteraciones metabólicas, 395
Agregación familiar
  de las enfermedades, 152-153
    medición, 152-153, 153t
  de los rasgos cuantitativos, 157, 157f
  limitaciones de los estudios, 158-159
Agrupamiento, en la creación de firmas, 475
Aislados genéticos, trastornos recesivos infrecuentes, 126
Aislamiento, 196
Albright, osteodistrofia hereditaria, impronta genómica, 137-138, 138f, 138t
Alelos, 2, 6-7. Véanse también los alelos específicos
  codominantes, 119
  compartidos entre familiares, 153-154, 154f, 154t
  comunes, 116
  de tipo natural, 116
  dominantes negativos, 372
  en *loci*
    de cromosomas diferentes, agrupamiento independiente, 206-207, 207f
    del mismo cromosoma, agrupamiento independiente, 207, 208f
  heterogeneidad, variación del fenotipo, 343t, 343-344
  mutantes, 116
  negativos dominantes, 372
  segregación, 20r
  tipo natural (comunes), 116
  variantes, 116
Alteraciones
  cromosómicas, 2, 64-65, 65t, 66t, 67-76
    abreviaturas, 66t
    antecedentes familiares, análisis cromosómico, 60
    de la estructura de los cromosomas, 68-75, 69f
      reordenamientos
        desequilibrados, 68-71, 70f, 87f
          cromosomas dicéntricos, 71
          cromosomas marcadores y en anillo, 70-71
          deleciones, 69-70, 87f, 88f
          duplicaciones, 70
          isocromosomas, 71
        equilibrados, 68, 71-75
          inversiones, 66t, 72f, 72-73, 73f
          translocaciones, 73-75, 74f
    del número de cromosomas, 65, 67-68
      aneuploidía, 67f, 67, 68f
      tetraploidía, 65, 67
    incidencia, 75-76, 76t, 77t
      en los abortos espontáneos, 75-76
      en los nacidos vivos, 75
    mosaicismo, 75
  metabólicas
    diagnóstico prenatal, análisis bioquímicos, 452t, 451-452
    errores congénitos del metabolismo, con respuesta a las vitaminas, tratamiento, 396-398, 397f, 397t
    tratamiento, 392, 394t, 394-395
      agotamiento, 395
      desviación, 394f, 394-395, 395f
      inhibición, 395
      restricción alimentaria, 392, 394
      sustitución, 394
Alu, familia, 13
Alzheimer, enfermedad de, 234-235, 373-377
  etiología e incidencia, 234
  factores ambientales, 164-166, 165t
  fenotipo y evolución, 234-235
  genética, 164-166, 165t, 373-379
    gen
      APOE, 164-166, 165t, 376t, 377
      del péptido precursor del amiloide, 373-375, 374t, 375f, 376f
    genes de las presenilinas 1 y 2, 375-376
    susceptibilidad a, 376t, 377
  patogenia, 234, 373-374
  pruebas de susceptibilidad, 491
  riesgo de transmisión hereditaria, 235
  tratamiento, 235
Aminoacidopatías, 345-347
  hiperfenilalaninemias, 345-347, 345f
Amioplasia, 417f
Amniocentesis, 439, 441-443, 442f, 442t
Amniótica, disrupción, 416, 417f
Anafase
  de la meiosis, 17-18
  de la mitosis, 14
Análisis
  bayesiano, 507
  bioquímicos prenatales, enfermedades metabólicas, 452t, 451-452
  cromosómico
    aplicaciones, 5
    citogenético. Véase *Citogenética*
  de asociación, 205, 221-223
    comparación con el análisis de ligamiento, 224r
    puntos fuertes y puntos débiles, 222-223
  de complementación, 351
  de ligamiento
    no paramétrico, 220-221
    sin modelo, 220
de secuencias de DNA, 52, 54-55, 54f

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Anemia
de células falciformes, 122, 306-307, 321, 323, 327-328, 485
características clínicas, 327-328
diferencias de población en la incidencia, frecuencia de genes y la frecuencia de heterocigotos, 200t
etiología e incidencia, 306
fenotipo y evolución, 306
formación de los eritrocitos falciformes y sus consecuencias, 328-329, 329f
orígenes de la mutación Hb S, 329, 330f
patogenia, 306
patología molecular, 328-329
riesgo de transmisión hereditaria, 307
tratamiento, 307
de Fanconi, genes cuidadores, 471
deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, 498
hemolítica, 327-330
deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, 498
Anencefalia, factores genéticos y ambientales, 166-168, 167f
Aneuploidía, 65, 67f, 67-68, 68f, 86f, 87f, 175. Véase también los trastornos específicos
cribado prenatal, 444-446
en el cáncer, 474
Aneusomía
en el cáncer, 474
segmentaria, 87f, 88f, 95-96, 96t, 144-145
Angelman, síndrome, 96t
impronta genómica *(imprinting)*, 77-78, 80f, 80t, 137
Aniridia, tasa de mutaciones, 181t
Antecedentes familiares
como medicina genética personalizada, 147, 481-483, 482r, 482f
de las alteraciones cromosómicas, análisis cromosómico, 60
positivos, 153
Anticipación, 139, 140, 383
Anticodón, 32
Anticoncepción, para evitar la recurrencia de enfermedades genéticas, 504
Antígeno leucocitario humano, 189-191, 190f
asociación con enfermedades, 189-191, 190t
trasplante de tejidos, 191
Antígenos de grupo sanguíneo, 187
enfermedad hemolítica del recién nacido, 187-188
sistema
ABO, 186, 187t
Rh, 187
α_1-antitripsina, deficiencia, 343-344, 354-355, 354f, 355f
como enfermedad ecogenética, 355
diferencias de población en la incidencia, frecuencia de genes y frecuencia de heterocigotos, 200t
tratamiento, 398
APC, gen, 256-257, 469-470, 471, 472
Apert, síndrome de, mutaciones, 183
Aplasia renal, 421
APOE, gen, en la enfermedad de Alzheimer, 164-166, 165t, 376t, 377
Apoproteína B-100, hipercolesterolemia familiar, 357t
Apoptosis, 13, 423, 435
en el linfoma de linfocitos B folicular, 463
Árboles genealógicos, 116, 117f, 118
con fase conocida, 219
y con fase desconocida, análisis de ligamiento, 218f, 219-220, 219t
de fase conocida, 219
determinación de la fase, 219
historia clínica, 146
patrones, 119-121
edad de inicio, 120
infrecuentes de herencia debidos a impronta genómica, 137-139, 138f, 138t
penetrancia y expresividad, 119-120, 119f-121f
ARH, proteína adaptadora, hipercolesterolemia familiar, 357t
Aril hidrocarburo hidroxilasa, 479
Artritis reumatoide juvenil, alelos HLA, 190t
Artrogriposis, 416, 417f
Asociación
con la totalidad del genoma y el mapa de haplotipo, 223
de enfermedades, 221-223
Aspectos éticos, 523-526
disgenesia, 524-525
en la evaluación genética, 519-520
en los niños asintomáticos, 521
para determinar la predisposición a la enfermedad, 520-521
prenatal, 519-520
en la terapia génica, 411
en las pruebas de cribado genético, 524
eugenesia, 524
principios, 519
privacidad de la información genética, 521-524
obligación de advertir y permiso para advertir, 521-524, 522r
uso de la información genética por parte de empresas y compañías de seguros, 523-524
Ataxia
de Friedreich, 140t, 144, 383, 384f
patogenia, 385
espinocerebelosa, emparejamiento erróneo por deslizamiento, 383, 384f, 385
síndrome de temblor/ataxia asociado al cromosoma X frágil, 143
patogenia, 386
Ataxia-telangiectasia, genes cuidadores, 471
Aterosclerosis
factores genéticos y ambientales, 171f, 172
placas, patogenia, en la hipercolesterolemia familiar, 360
Atresia duodenal, prevalencia, 448t
Atrofia
con superficie irregular, 201
espinocerebelosa, 383
muscular espinobulbar, 142
ATRX, gen, 110, 332-333
Ausencia de segmentos cromosómicos, inversiones pericéntricas que causan, 72-73
Autismo, cociente de riesgo relativo, 153t
Autonomía individual, 519
Autosomas, 6, 118
Azoospermia, 96t

B

BCR-ABL, oncogén, 246-247, 462
Becker, distrofia muscular, 364-368
fenotipo clínico, 364, 365f
transmisión hereditaria, 364-365, 367
Beckwith-Wiedemann, síndrome de, 78, 236-239
etiología e incidencia, 236
fenotipo y evolución, 237
incremento del riesgo, tecnologías de reproducción asistida, 237
patogenia, 236-237
riesgo de recurrencia, 237
tratamiento, 237
Beneficencia, 519
Berg, Paul, 25
Biología del desarrollo, 415-440
conceptos centrales, 422-431
desarrollo embriológico, 422-426
células
germinales, 424
progenitoras, 424, 425f, 426
del ser humano, 424, 425f, 427f
procesos celulares durante, 422-426, 424f
destino, especificación y determinación, 426-428
desarrollo
de mosaico, 428
regulativo y de mosaico, 426
y gemelaridad regulativos, 426-428, 427f, 428f, 429
dismorfología clínica, 415-418
causas genéticas y ambientales de las malformaciones, 417f, 417-418
malformaciones, deformaciones e disrupciones, 416f, 416-417, 417f
pleiotropismo, 418, 419f, 420f
especificación de ejes y formación de patrones, 428-431
sistema de genes *HOX*, 429-431, 430f
evolución, 418-420, 421f
interacción de los mecanismos del desarrollo en la embriogénesis, 436-438
miembros como modelo de organogénesis, 436-438, 437f
mecanismos celulares y moleculares, 431-435
configuración y organización celulares, 433-434, 434f
migración celular, 434-435, 435f, 436f
morfógenos y señales intercelulares, 432-433, 433f
muerte celular programada, 435
regulación de los genes mediante factores de transcripción, 431-432, 431f, 432f

Biología del desarrollo *(cont.)*
procesos del desarrollo, 420-422
factores ambientales, 421-422
probabilidad, 421
repercusión de los defectos congénitos en el contexto de la salud pública, 415
terminología, 422-423r
Biotinidasa, deficiencia, prueba de cribado en los recién nacidos, 484-486
Blastocisto, 424
definición, 422r
Bloom, síndrome, genes cuidadores, 471
Brazos *p* y *q* de los cromosomas, 15
BRCA1, gen, 29f
BRCA1/BRCA2
estudio de las mutaciones en las células germinales, 473
mutaciones, 240-241, 468f, 468-469, 469f
penetrancia, 469, 469f
genes, 464t, 468-469, 472
BRCA2, gen, 464t, 472
Bucles, de los solenoides, 10
Burkitt, linfoma
diagnóstico, perfilado de la expresión genética, 476-477
translocación cromosómica, 462t, 462-463

C

C, bandas, 62
CACNL1A3, gen, 498
Cambio de de globinas, 325, 326f
Cambios epigenéticos, 426, 464
Canal iónico cardíaco, gen, mutaciones del, 280-282
Cáncer, 457-480. Véase también los tipos y localizaciones específicos
ambiente, 478-480
carcinógenos químicos, 479-480
radiación, 479
análisis citogenético, 82
base genética, 457-460, 458r, 458f, 459f
citogenética, 5, 82
colorrectal no asociado a poliposis hereditaria, 268-269
estudio de las mutaciones en las células germinales, 473-474
etiología e incidencia, 268
fenotipo y evolución, 268-269
genes cuidadores, 470-471, 471f
patogenia, 268
riesgo de transmisión hereditaria, 269
tratamiento, 269
de colon. Véase también *Carcinoma colorrectal; Poliposis colónica familiar; Cáncer colorrectal no asociado a poliposis hereditaria*
esporádico, pérdida de la función de los genes guardianes y cuidadores, 472f, 471-472
de mama
diagnóstico, 478f, 477
familiar
estudio de las mutaciones en las células germinales, 473
genes cuidadores (*caretakers* o de mantenimiento), 468f, 468-469, 469f
por mutaciones *BRCA1/BRCA2*, 468f, 468-469, 469f
hereditario, 240-241
etiología e incidencia, 240
fenotipo y evolución, 240
patogenia, 240
riesgo de transmisión, 241
tratamiento, 240
pérdida
de la función de los genes guardianes y cuidadores, 471-472
de la heterocigosidad, 466t
en las familias, 459-460
esporádico, 457-459
oncogenes activados, 461-463
activación por translocación cromosómica, 461t, 461-463, 462f, 462t
telomerasa como oncogén, 463
pérdida de la función de los genes guardianes y cuidadores, 471-472
etapas de la evolución, 459, 459f
genes de supresión tumoral. Véase *Genes de supresión tumoral*
hipótesis del origen a partir de dos eventos, 463-464
iniciación, 458r
oncogenes, 460f, 460-463
activados
en el cáncer esporádico, 461-463
en los síndromes de cáncer hereditario, 460-461
progresión tumoral, 458r, 475
tratamiento, determinación del patrón de expresión génica y agrupamiento para su individualización, 475-478, 476f
Capacidad reproductiva, 118, 196
en la herencia autosómica dominante, 128-129
Capas germinales, 424
definición, 422r
Cara, en la anomalía conotruncal, 97-98
Carcinógenos químicos, 479-480
Carcinoma, 457
colorrectal, pérdida de la heterocigosidad, 466t
hepatocelular, aflatoxinas, 479
pulmonar microcítico, pérdida de la heterocigosidad, 466t
renal papilar hereditario, clonalidad y especificidad tisular, 461
CARD15, gen, clonación, 225-226
Cardiopatías
congénitas
factores genéticos y ambientales, 169-170, 169t, 170f
protección frente a, mediante las variantes de la secuencia de la proteasa PCSK9, 359-360, 360t
prevalencia, 448t
Cariotipado espectral, 55, 85f
Cariotipo, 5
análisis, 59
desequilibrado, en nacidos vivos, directrices de orientación, 65r
en el ser humano, 15-16, 16f-18f
Caso índice, 116, 117f, 118
Casos
aislados, 116, 118
esporádicos, 116, 118
CCR5, gen, resistencia frente al HIV, 192
cDNA
definición, 42
genotecas, 46, 46f
Cebadores para la reacción en cadena de la polimerasa, definición, 42
Ceguera para los colores verde y rojo, ley de Hardy-Weinberg, 194, 194t
Células
diploides, 13
embrionarias primarias
definición, 422r
tecnología, 429, 429f
fetales, para el análisis citogenético, 60
germinales
línea, 6
transmisión de información genética, 424
haploides, 13
objetivo, en la terapia génica, 408, 409
progenitoras
corneales, 403
definición, 424, 426
del cáncer, 459
hematopoyéticas, 403
de la médula ósea, trasplante, 403-404, 404f, 405f
de la sangre del cordón umbilical, trasplante, 404, 405f
mantenimiento de la capacidad regenerativa en los tejidos, 424, 425f, 426
somáticas, 6-7, 6f
totipotentes, definición, 422r
CentiMorgans, 210-211
Centro activo de la cromatina, 325-326
Centrómero, 13, 14, 14f
posición, 61
Centrosomas, 14
CFTR, gen, 122, 123-124, 250-251, 361, 362f, 490
clonación, 224-225, 225r
modificadores genéticos y ambientales, 159
mutaciones, 362-363
Charcot-Marie-Tooth, enfermedad, 96t, 97
tipo 1A, 242-243, 323
etiología e incidencia, 242
fenotipo y evolución, 242-243
patogenia, 242
riesgo de transmisión hereditaria, 243
tratamiento, 243
CHARGE, síndrome, 244-245
etiología e incidencia, 244
fenotipo y evolución, 244
patogenia, 244
riesgo de transmisión hereditaria, 245
tratamiento, 245
CHD7, gen, 244-245
Childs, Barton, 483
Ciclo celular, 13-14, 14f
Cifras de riesgo obtenidas por métodos empíricos, 151-152
Cigoteno, 16, 19f

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cigoto, 13, 22
definición, 422r
Cirugía cardiotorácica, riesgo genotípico de resultados adversos después de, 499-500
Cistationina sintetasa, deficiencia, 352, 352f
Citocinesis, 14
Citocromo P450, variación en la respuesta farmacocinética, 493-498, 498f-496f, 495t
Citogenética, 5, 59-83
alteraciones cromosómicas, 64-65, 65t, 66t, 67-76. Véase también *Alteraciones cromosómicas*
efectos progenitor, 76-81
impronta genómica, 76-78, 78f, 79f
mola hidatidiforme y citogenética del teratoma ovárico, 79, 81
mosaicismo limitado a la placenta, 81
en el cáncer, 5, 82
en el diagnóstico prenatal, 449-451
problemas, 449-451
tras la ecografía, 449
en los trastornos mendelianos, 81-82, 82f
estudios de los cromosomas en la meiosis, 81
hibridación
genómica comparativa, 55-56, 56f, 64f, 64
in situ fluorescente, 55, 62f, 62-64
indicaciones, 60
métodos de identificación de los cromosomas, 60-64
bandas
C, 62
de alta resolución, 62, 63f
Q, 60
R, 61f, 60-61, 62f
loci frágiles, 62
molecular, 62
Citosina, 7, 7f
Clonación
molecular, 41, 43f
posicional, 206
de las enfermedades complejas, mediante
asociación en todo el genoma, 226
mapeo con ligamiento sin modelo, 225-226
en los trastornos
autosómicos recesivos, mediante mapeo con ligamiento basada en modelo, 224-225
de herencia compleja, mediante asociación en todo el genoma, 226
mediante mapeo con ligamiento sin modelo, 225-226
reproductiva, 405
terapéutica, 402
Clones, 41
definición, 42
genotecas, 45-47
cribado, 47, 47f
de genotecas mediante hibridación de ácidos nucleicos, 46-47, 47f
genómico, 45f, 45-46
genotecas de DNA complementario, 46, 46f
oligonucleótidos, 47
Cociente
de posibilidades, 222
de riesgo
en los familiares, 222
relativo, 152-153, 153t
Código genético, 27, 31
degenerado, 31
Codones, 31, 32t,
de terminación, 31
expansión repetida, enfermedades debidas a, 386
Coeficiente
de correlación, 157
de endogamia, 124-125, 125t
Cofactores
alteraciones en la unión, 352, 352f
metabolismo, alteraciones, 352-354
Cojinetes endocárdicos, 435
Colágeno
alteraciones moleculares, en la osteogénesis imperfecta, 370, 372f
genes estructurales, en la osteogénesis imperfecta, 368-370, 368f, 370f-371f, 371t, 372-373
tipo I, producción disminuida, en la osteogénesis imperfecta, 370
tipos II, III, y IV, en la osteogénesis imperfecta, 370
Colesterol, captación por el receptor LDL, 357-358, 359f
Colinesterasa, polimorfismo, parálisis postoperatoria prolongada, 497-498
Colitis ulcerosa, clonación posicional, mediante mapeo con ligamiento sin modelo, 225-226
Combinación independiente, recombinación homóloga, en la meiosis, 206f, 206-207
de los alelos en los loci de cromosomas diferentes, 206-207, 207f
en mismo cromosoma, con cruzamiento en cada meiosis, 207, 208f
Compañías de seguros, uso de la información genética, 523-524
Compensación reproductiva, 525
Complejo
principal de histocompatibilidad, 188f, 188-191, 188, 189f
clase
I, 188
II, 188
diabetes mellitus, tipo 1, 163-164
sinaptonémico, 16, 19f
Complementación genética, 351
Comprobación, 156
en la población, 156
en voluntarios, 156
Concordancia, 152
en gemelos
criados por separado, 155
dicigóticos, en comparación con los monocigóticos, 155, 155t
monocigóticos, 154-155
entre los familiares, 153-154, 154f, 154t
limitaciones de los estudios, 158-159
Conductos
deferentes, ausencia
bilateral congénita, 361
congénita, 343
mesonéfricos, desarrollo, 99
paramesonéfricos, desarrollo, 99
Configuración y organización celulares, 433-434, 434f
Consanguinidad, 116, 118, 124f, 124-125
determinación, 124-125, 125f, 125t
ley de Hardy-Weinberg, 195-196
riesgo de recurrencia, consejo genético, 516
Consejo genético, 503-505, 505r
aspectos psicológicos, 504-505
en el diagnóstico prenatal, 454
en la consanguinidad, 516, 516t
en las familias con rasgos multifactoriales, 172-173r
en los cariotipos desequilibrados, 65r
en los trastornos de herencia compleja, 516
indicaciones, 503-504, 504t
obligación de advertir, 522r
profesionales, 505
riesgo de recurrencia, 504
Constricción primaria, 15
Consultantes, 116, 117f, 120
Controles familiares no emparentados, 154
Corion
definición, 422r
frondoso, 443
simple, 443
Coroideremia, efecto fundador, 201, 201f
Coronariopatía, factores genéticos y ambientales, 171f, 172
Correlación
coeficiente, 157
de los rasgos cuantitativos, 157, 157t
negativa, 157
positiva, 157
CpG, islas, 35
Craneosinostosis
mutaciones, 183
señales intercelulares, 432
CREB, proteína de unión, 438
Crecimiento, 424
trastornos, análisis cromosómico, 60
Cresta neural, enfermedades derivadas de las alteraciones, 270-271
etiología e incidencia, 270
fenotipo y evolución, 270
patogenia, 270
riesgo de transmisión hereditaria, 271
tratamiento, 270-271
Cribado
de la genoteca, 47, 47f
genético, 483-486
dilemas éticos, 524
ecografía, 446, 445f
en la población general, en la fibrosis quística, 363
en las genotecas de clones, 46-47, 47f
mediante hibridación de los ácidos nucleicos, 46-47, 47f
en los recién nacidos, 484t, 484-486
en la fenilcetonuria, 345-346, 484-486
espectrometria de masas en tándem, 486t, 485-486
estriol no conjugado, 446, 445t

Cribado *(cont.)*
para la determinación de la susceptibilidad genética a la enfermedad, 487-491
basada en el genotipo, 488f, 487-488
cribado de heterocigotos, 490r, 490-491
epidemiología genética, 487r, 487
utilidad clínica, 488-490
prenatal, 486
en el síndrome de Down, 444-446, 445f, 445t, 446t
en las aneuploidías, 444-446, 445f, 446f, 446t
en las deleciones, 453
en las duplicaciones, 453
en los defectos del tubo neural, 444, 444f, 444t
gonadotropina coriónica humana, 445, 445t
inhibina A, 446, 445t
proteína plasmática A asociada al embarazo, 445, 445t
validez y utilidad clínica, 483
Crick, Francis, 7
Crohn, enfermedad de, 248-249
clonación posicional, mediante mapeo con ligamiento sin modelo, 225-226
cociente relativo de riesgo, 153t
etiología e incidencia, 248
fenotipo y evolución, 249
patogenia, 248
riesgo de transmisión hereditaria, 249
tratamiento, 249
Cromátidas hermanas, 14, 14f
intercambio, 81, 82f
Cromatina, 8
Cromosoma(s), 5. Véase también *Alteraciones cromosómicas*
acrocéntrico, 61
adicionales estructuralmente alterados, 71
artificiales, 410
brazos, 15
cariotipo, 15-16, 16f-18f
deleciones, 69-70, 87f, 88f
intersticiales, 69-70
derivados, 66t
dicéntricos, 66t, 71
duplicaciones, 70
locus frágil, 66t
en anillo, 66t, 70-71
en la meiosis, estudios citogenéticos, 81
estructuralmente alterados, adicionales, 71
hibridación *in situ* fluorescente, 55, 62f, 62-64, 85f-88f
hijo, 14, 15f
homólogos, 6-7
distribución aleatoria, 20r
identificación, métodos, 60-64
bandas
C, 62
de alta resolución, 62, 63f
Q, 60
R, 61f, 60-61, 62f
loci frágiles, 62
Cromosoma(s)
inserciones, 66t, 75
inversiones, 66t, 72f, 72-75, 73f
paracéntricas, 72-73
pericéntricas, 72-73, 73f
loci frágiles, 62
marcador, 66t, 70-71
metacéntricos, 61
mitocondriales, 10
mutaciones, 175
frecuencia, 176t
de enfermedades debidas a, 152t
origen, 176
no recombinantes, 207
número
alteraciones, 65, 67-68
aneuploidía, 67f, 67-68, 68f
tetraploidía, 65, 67
reducción, 20r
organización, 8-10, 9f, 11f
pericéntricos, inversiones, 72-73, 73f
recombinantes, 207, 208f
seudodicéntricos, 71
sexuales, 6, 98-109. Véase también *Cromosoma X; Cromosoma Y*
alteraciones citogenéticas, 105t, 105-109, 106t
determinación sexual, 98
región seudoautosómica, 99
submetacéntricos, 61
supernumerarios, 71
telocéntricos, 61
translocaciones, 73-75, 74f
activación de oncogenes, 461t, 461-463, 462f, 462t
en el cáncer, 458r
Cromosoma X, 7, 101-105
inactivación, 101-104, 101t, 102f, 103r, 103f, 130-131, 131f
centro de inactivación del cromosoma X y gen XIST, 103
desequilibrada, 132-133
no aleatoria, 103-104, 104f
sesgada, 133
no aleatoria, 103-104, 104f
Cromosoma Y, 7, 99f, 99-100
embriología del sistema reproductor, 99-100, 100f
espermatogénesis, 101
gen de determinación testicular, 100f, 101
Crouzon, síndrome de, mutaciones, 183
Cuellos de botella genéticos mitocondriales, 146, 379
CYP2C9, genotipo, 499

D

DCC, gen, 464t
Deformaciones, 416-417, 417f
Deformidad de la mano hendida, penetrancia y expresividad, 120, 121f
Degeneración macular asociada a la edad, 232-233
clonación posicional, asociación con el genoma completo, 226
etiología e incidencia, 232
fenotipo y evolución, 232-233
patogenia, 232
riesgo de transmisión hereditaria, 233
tratamiento, 233
Deleción(es), 69-70, 87f, 88f, 177r
centroméricas, 66t
cribado prenatal, 453
cromosómicas, 69-70, 87f, 88f
intersticiales, 69-70
de secuencias del DNA, 178-180
pequeñas, 179, 181r
Denys-Drash, síndrome de, 109
Desarrollo
gonadal, trastornos, 109t, 109-112, 110t
mosaico, 426, 428
regulativo, 424, 426
definición, 422r
gemelaridad, 426-428, 427f, 428f, 429
sexual, trastornos, 109t, 109-112, 110t
Destino, 426-428
definición, 422r
Desviación
en el tratamiento de las alteraciones metabólicas, 394f, 394-395, 395f
estándar, 156, 156f
Detección
cuádruple, 446
triple, 446
Determinación, 424, 426-428
definición, 422r
Diabetes mellitus
tipo 1 (dependiente de la insulina; IDDM)
alelos HLA, 190t
asociación MHC, 163-164
cociente relativo de riesgo, 153t
etiología e incidencia, 276
factores genéticos y ambientales, 163-164
fenotipo y evolución, 277
patogenia, 276-277
riesgo de transmisión hereditaria, 277
tratamiento, 277
tipo 2 (no dependiente de la insulina; NIDDM), 163, 292-293
alelos HLA, 190t
etiología e incidencia, 292
fenotipo y evolución, 293
patogenia, 292-293
riesgo de transmisión hereditaria, 293
tratamiento, 293
Diacinesis, 17
Diagnóstico
preimplantacional, 426-427, 428f, 429, 453, 504
prenatal, 5, 439-440
análisis
bioquímicos, 452t, 451-452
de DNA, 453
citogenética, 450-452
consejo genético, 454. Véase también *Consejo genético*
de la fibrosis quística, 363
de los defectos del tubo neural, 168
de los trastornos
monogénicos, mediante ecografía, 447
multifactoriales, mediante ecografía, 449, 449t
diagnóstico genético preimplantacional, 426-427, 428f, 429, 453, 504

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Diagnóstico *(cont.)*
mediante ecografía, 446, 447f, 448f, 448t
métodos, 441-449, 441t
invasivos, 441-443
indicaciones, 439-440, 440r, 441t
no invasivos, 444-449
prevención y tratamiento de las enfermedades genéticas, 453-454
pruebas de cribado
en las aneuploidías, 444-446, 445f, 445f, 446t
en las duplicaciones o deleciones segmentarias, 453
en los defectos del tubo neural, 444, 444f, 444t
riesgos, 441
Diferenciación, 423
definición, 423r
Diferencias sexuales
en las distancias de mapa, 211
en las tasas de mutación, 182f, 182-183
DiGeorge, síndrome, 96t, 97-98, 170, 170f
esquizofrenia, 170
hibridación *in situ* fluorescente, 87f
muerte celular programada, 435
Diploteno, 16-17
Discondrosteosis, 135, 135f
Discordancia, en los trastornos, 152
Disgenesia, 524-525
gonadal, 109-110
Dismorfología clínica, 415-418
Disomía uniparental, 77-78
Displasia camptomélica, 109
Disrupciones, 416, 417f
Distancia de mapa, 210-211, 211f
diferencias sexuales, 211
Distribución
aleatoria de los elementos homólogos, 20r
Gauss, 156, 156f
normal, 156, 156f
Distrofia
miotónica, 140t, 143, 143f
congénita, 140, 140t
diferencias en la población general en la incidencia, la frecuencia de genes y la frecuencia de heterocigotos, 200t
expansiones con repeticiones inestables y secuencias de trinucleótidos, 383, 384f, 385
patogenia, 385-386
muscular
de Becker, 364-368
fenotipo clínico, 364, 365f
transmisión hereditaria, 364-365
de Duchenne, 254-255
capacidad reproductiva, 135
inactivación del cromosoma X, 130-131, 131f
mosaicismo células germinales, 137
oculofaríngea, 140
Diversidad genética, en el ser humano, 183-184
concepto de polimorfismo genético, 183-184
División
celular, 13-19. Véase también *Meiosis; Mitosis*
cariotipo humano, 15-16, 16f-18f
ciclo celular, 13-14, 14f
de reducción, 16
DMD, gen, 254-255, 364-365, 366f, 367
análisis molecular, 367, 367f
modificación postraslacional del complejo de la distrofina, 367
DMPK, gen, 143, 144
DNA
alteración, mutaciones de genes, 177
análisis prenatal, 452
antisentido (no codificante), 30
bases, 7, 7f, 8f
cariotipo humano, 15-16
clonación. Véase *Clones; Clonación*
complementario
definición, 42
genotecas, 46, 46f
con sentido (codificante), 30
de copia única, 10, 12
deleciones de las secuencias, 178-180
desnudo, 410
empaquetado en los liposomas, 410
en la cromatina, 8-10
errores en la replicación, mutaciones en los genes, 176-177
estructura, 7-8, 7f-9f
genotecas, 45-47
cDNA, 46, 46f
cribado, 47, 47f
definición, 42
genómicas, 45f, 45-46
hibridación genómica comparativa, 55-56, 56f
hipometilación, 401
huellas dactilares, 185
inmunotransferencia Southern, 48, 49f, 50f
inserción de las secuencias, 178-180
ligasa, 43
mitocondrial. Véase *mtDNA*
orígenes de la replicación, 14
polimorfismos
de inserción-deleción, 184-186
microsatélites, 184-185, 185f
minisatélites, 185f, 185, 186f
polimorfismos del número de copias, 186
de nucleótido único, 184
reacción en cadena de la polimerasa, 50-52, 52f
recombinante, 43
relaciones informativas entre el RNA y las proteínas, 27
reparación, mutaciones en los genes, 177
repetitivo, 10, 12-13
enfermedad, 13
α-satélite, 12-13
heteromorfismos, 60
secuencias individuales, herramientas de genética molecular para su análisis, 41-48, 43f
clonación molecular, 41
enzimas de restricción, 41, 43, 44f
genotecas, 45-47
cribado, 46-47, 47f
genómicas, 45f, 45-46
genotecas de DNA complementario, 46, 46f
recursos de bases de datos del genoma, 47-48
vectores, 43-45
plásmidos, 44-45
seudogenes, 30
síntesis
en la meiosis, 16
en las fases del ciclo celular, 13, 14f
sondas de oligonucleótidos con especificidad de alelo, 49-50, 51f, 53r
transferencia celular, vectores no víricos, 410
único, 10
vectores, 43-45
de expresión, 46
definición, 42
plásmidos, 44-45
Down, Langdon, 89-90
DQB1, gen, diabetes mellitus, tipo 1, 163-164
Duchenne, distrofia muscular, 254-255, 364-368
análisis de ligamiento, 515
capacidad reproductiva, 135
determinación directa de las mutaciones, 513, 514f
diagnóstico prenatal y detección de portadores, 368
etiología e incidencia, 254
fenotipo
clínico, 364, 364f
y evolución, 254-255
en las mujeres, 254-255
en los hombres, 254-255
gen *DMD* y su producto, 364-365, 366f, 367
análisis molecular, 367, 367f
modificación postraslacional del complejo de la distrofina, 367
inactivación del cromosoma X, 130-131, 131f
mosaicismo
en las células germinales, 137
materno, 368
patogenia, 254
tasa de mutaciones, 180-181, 181t
terapia génica, 412t
transmisión hereditaria, 364-365, 365t
riesgo, 255
tratamiento, 255, 368
Duplicaciones
cribado prenatal, 453
de los cromosomas, 70
locus frágil, 66t
de los segmentos cromosómicos, inversiones pericéntricas que causan, 72-73
segmentarias, 13
cribado prenatal para demostración, 453

E

Ecocardiografía, fetal, 449, 449t
Ecogenética, 355
Ecografía
cribado prenatal, 446, 445f
diagnóstico prenatal, 446, 447f, 448f, 448t
análisis cromosómico tras, 449

Ecografía *(cont.)*
en los defectos del tubo neural, 168
en los trastornos
monogénicos, 447
multifactoriales, 449, 449t
Ectodermo, 423r
definición, 423r
Edad
de inicio, 120
tardía, probabilidad condicionada en los trastornos, 512, 512f
materna avanzada, estudios citogenéticos, 60
Edema angioneurótico hereditario, tratamiento, 400
Efectos
fundador, 199, 200-201, 201f
multigénicos, 151
poligénicos, 151
progenitor, 76-81
citogenética de la mola hidatidiforme y del teratoma ovárico, 79, 81
impronta genómica, 76-78, 78f, 79f
mosaicismo confinado a la placenta, 81
Ejes
anterior-posterior, 428
craneal-caudal, 428
especificación, 428-429
Elementos reguladores, 28
Ellis-van Creveld, síndrome, 200, 201f
Embarazo
en las mujeres de edad avanzada, análisis cromosómico, 60
interrupción, en la prevención de enfermedades, 453
Embriogénesis
definición, 423r
humana, 424, 425f
interacción de los mecanismos del desarrollo, 436-438
Embriología del sistema reproductor, 99-100, 100f
Embrión
definición, 423r
híbrido (quimera), 429
definición, 423r
EMFRR, 145, 288-289, 380t
etiología e incidencia, 288
fenotipo y evolución, 289
patogenia, 288-289
riesgo de transmisión hereditaria, 289
tratamiento, 289
Emparejamiento
dirigido, ley de Hardy-Weinberg, 195
entre personas relacionadas genéticamente, ley de Hardy-Weinberg, 195
incorrecto por deslizamiento, 139-140
Empresas, uso de la información genética, 523-524
Encefalomiopatía gastrointestinal mitocondrial, 383
Endodermo, 424
definición, 423r
Endogamia, 125-126
coeficiente, 124-125
ley de Hardy-Weinberg, 195-196
Endonucleasas de restricción, 41, 43, 44f
definición, 42
Enfermedad celíaca, alelos HLA, 190t
Enfermedades
con orina de olor a jarabe de arce, pruebas de cribado en el recién nacido, 484-486
dominantes
incompletas, 119
puras, 119
estructurales, 354
hemolítica del recién nacido, 187-188
intestinal inflamatoria, clonación posicional, mediante mapeo con ligamiento sin modelo, 225-226
mental, factores genéticos y ambientales, 170-171, 170t
neurodegenerativas, 373-388
debidas a la expansión de las secuencias repetidas inestables, 383, 384f, 385-386
patogenia, 385-386
enfermedad de Alzheimer. Véase *Alzheimer, enfermedad de*
relacionadas con el mtDNA. Véase *mtDNA*
por acumulación lisosomal, 347-351
enfermedad de Tay-Sachs. Véase *Tay-Sachs, enfermedad de*
tratamiento, 403-404
trasplante
de células progenitoras hematopoyéticas, 403, 404f, 405f
de hematíes del cordón umbilical, 404, 405f
renal poliquística, 434
autosómica dominante, 296-297
etiología e incidencia, 296
fenotipo y evolución, 296
patogenia, 296
riesgo de transmisión hereditaria, 297
tratamiento, 296-297
tipo 1, tasa de mutaciones, 181t
semidominantes, 119
Entrecruzamiento desigual, 179, 180f
Enzima(s)
alteración de la la función proteica por alteración de la modificación postraslacional, 351-352
aminoacidopatías, 345-347
de restricción, 41, 43, 44f
deficiencia de α_1-antitripsina, 354f, 355, 355f
enfermedades
por acumulación lisosomal, 347-351
por alteraciones, 344-356, 353r, 353f
inhibición, en el tratamiento de las alteraciones metabólicas, 395
pérdida de la función proteica debida a la alteración de la unión o el metabolismo de los cofactores, 352-354
porfiria intermitente aguda, 355-356, 356f
Enzimopatías, 395
Epidemiología genética, 159, 487r, 487
Epigenética, 76
Epilepsia, mioclónica, con fibras musculares rojas y desgarradas, 288-289
etiología e incidencia, 288
fenotipo y evolución, 289
patogenia, 288-289
riesgo de transmisión hereditaria, 289
tratamiento, 289
Episomas, 406
Errores congénitos del metabolismo, con respuesta a vitaminas, tratamiento, 396-398, 407f, 407t
Esclerosis múltiple
alelos HLA, 190t
cociente relativo de riesgo, 153t
estudios con diseño de casos y controles, 153
Especialistas en consejo genético, 505
Especificación, 426-428
definición, 423r
Espectrometria de masas en tándem, 486t, 485-486
Espermátides, 20
Espermatocitos
primarios, 20
secundarios, 20
Espermatogénesis, 20, 21f
Espermatogonias, 20
Espermatozoides, 20
con alteraciones cromosómicas, en la infertilidad, 81
hibridación *in situ* fluorescente, 86f
Espina bífida, factores genéticos y ambientales, 166-168, 167f
Espondilitis anquilosante, alelos HLA, 189-191, 190t
Esquizofrenia
cociente de riesgo relativo, 153t
factores genéticos y ambientales, 170-171, 170t
síndrome velocardiofacial, 170
Estados patológicos, fenotipos moleculares que caracterizan, 57
Esterilización para evitar la recurrencia, 504
Estratificación
de poblaciones, 222
asociación en todo el genoma y mapa del haplotipo, 223
ley de Hardy-Weinberg, 195
Estriol no conjugado, en las pruebas de cribado prenatal, 446, 445t
Estructuras
análogas, 419-420
homólogas, 419, 421f
Estudios de casos y controles, de la agregación familiar, 153
Etnia
diferencias en la frecuencia de las enfermedades genéticas, 198-203, 200t
tendencia genética, 199-201
ventaja de los heterocigotos, 201-203
en la medicina personalizada, 500-501
Eucariotas, 26-27
Eugenesia, 524
Euploide, 65
Evaluación genética
aspectos éticos, 519-521
de los niños asintomáticos, 521
para determinar la predisposición a la enfermedad, 520-521
prenatal, 519-520
Evolución
convergente, 420
desarrollo, 418-420, 421f
Exclusión alélica, 38

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Exones, 28
Exónfalo, prevalencia, 448t
Expansiones, 139-140
  con repeticiones inestables, 139-144, 140t
    ataxia de Friedreich, 140t, 144
    distrofia miotónica, 143-144, 143f
    similitudes y diferencias entre los trastornos, 144
    síndrome del cromosoma X frágil, 142-143, 142f, 143f
    trastornos de la poliglutamina, 140-142
      atrofia muscular espinobulbar, 142
      enfermedad de Huntington, 140t, 140-142, 141f
  repetidas inestables, enfermedades debidas a la expansión, 383, 384f, 385-386
    patogenia, 385-386
Expresión genética pleiotrópica, 116
Expresividad, 119-120, 119f-121f
  variable, 119
Extensión cromosómica, 15, 16f

F

F8/F9, genes, 266-267
Factor(es)
  ambientales
    causas de las malformaciones, 417f, 417-418
    en el cáncer, 478-480
      carcinógenos químicos, 478-480
      radiación, 479
    en el desarrollo, 421-422
    en el trastorno bipolar, 170-171, 171t
    en la anencefalia, 166-168, 167f
    en la aterosclerosis, 171f, 173
    en la coronariopatía, 172f, 173
    en la diabetes mellitus de tipo I, 163-164
    en la enfermedad
      de Alzheimer, 164-166, 165t
      de Hirschsprung, 162-163, 163f
    en la espina bífida, 166-168, 167f
    en la esquizofrenia, 170-171, 170t
    en la fibrosis quística, 159
    en las cardiopatías congénitas, 169-170, 169t, 170f
    en las enfermedades mentales, 170-171, 170t
    en los defectos del tubo neural, 166-168, 167f
    en los trastornos
      monogénicos, 159
      multifactoriales. Véase *Trastornos multifactoriales*
    estudios sobre gemelos, 154-156
    interacciones genes-ambiente, 151
  de azoospermia, 101
  de transcripción, 30, 33, 35
    regulación de los genes, 431-432, 432f
  de transformación del crecimiento β, fibrosis quística, 159
  H, del complemento, variantes, 232-233
Falta de disyunción, 67-68, 68f
Familia con elemento nuclear esparcido largo, 12-13
Familiares, 116, 117f, 118. Véase también *Antecedentes familiares; Árboles genealógicos*
  alelos compartidos, 153-154, 154f, 154t
  concordancia, 153-154, 154f, 154t
  de primer grado, 116, 117f
  de segundo grado, 116, 117f, 118
  de tercer grado, 116, 117f
Fanconi, anemia, genes cuidadores, 471
Farmacocinética, 493
  variación
    en la respuesta farmacocinética, 493-500
      citocromo P450, 493-497, 494f-496f, 495t
      en el metabolismo de fase II, 498-499
    y comportamiento farmacodinámico, 498-499
Farmacodinámica, 493
  variación
    en la respuesta farmacodinámica, 498
      deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa y anemia hemolítica, 498
      hipertermia maligna, 498
    en las respuestas farmacocinética y farmacodinámica, 498-499
Farmacogenética, 493-500
  riesgo genotípico de resultados adversos tras la cirugía cardiotorácica, 499-500
  variación
    en la respuesta
      farmacocinética, 493-500
        citocromo P450, 493-497, 494f-496f, 495t
        en el metabolismo de fase II, 498-499
      farmacodinámica, 498
        deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa y anemia hemolítica, 498
        hipertermia maligna, 498
    en las respuestas farmacocinética y farmacodinámica, 498-499
Farmacogenómica, 500
Fase
  detección de eventos de recombinación, 209f, 209, 210f
  fetal del desarrollo, 424
  S del ciclo celular, 13-14, 14f
FBN1, gen, 284-285
Fecundación, 22
  in vitro, diagnóstico genético preimplantacional, 426-427, 428f, 429, 453, 504
Fecundidad, trastornos, análisis cromosómico, 60
Feminización testicular, 111, 111f
  incidencia, 105t
Fenilalanina hidroxilasa, defectos moleculares en las hiperfenilalaninemias, 346f, 346-347
Fenilcetonuria, 322, 342-343
  clásica, 345
  defectos del metabolismo de la tetrahidropterina, 347
  diferencias de población en la incidencia, la frecuencia de genes y la frecuencia de heterocigoto, 200t
  heterocigotos compuestos, 346-347
  ley de Hardy-Weinberg, 194
  materna, 347
  mutación causante, 196
  pruebas de cribado en el recién nacido, 345-346, 484-485
  variante, 346
Fenocopias, 152, 353
Fenotipo(s), 2. Véanse también los trastornos específicos
  clínicos, tratamiento dirigido a, 392
  con positividad para el error de replicación, 470-471
  correlación de los genotipos, 121-122
  cuantitativo, 156, 156f
  definición, 116
  dominantes, 129, 129f, 130f
  genotipo relacionado con, 343-344
  heterogeneidad, 122
  limitados a un sólo sexo, en las enfermedades autosómicas dominantes, 129, 129f, 130f
  moleculares, 57
  positivos para errores de la replicación, 470-471
  variación, 156, 156f
Feto
  definición, 423r
  determinación del sexo, 449
  diagnóstico prenatal. Véase *Diagnóstico prenatal*
  tratamiento prenatal, 453-454
α-fetoproteína
  cuantificación prenatal, 441, 442t
  en el líquido amniótico, 441, 442t
  en el suero materno, 441
    defectos del tubo neural, 444, 444f, 444t
    síndrome de Down, 444f, 444-446
  prenatal, defectos del tubo neural, 168
FGFR3, gen, 230-231
Fibroblastos en el análisis citogenético, 60
Fibrosis quística, 78, 122, 123-124, 250-251, 343, 361-364
  análisis genético de las familias de los pacientes, 363
  clonación posicional mediante mapa con ligamiento basada en modelo, 224-225
  correlaciones genotipo-fenotipo, 363
  cribado en la población general, 363
  desequilibrio de ligamiento, 224-225
  determinación directa de las mutaciones, 514
  diagnóstico prenatal, 363
  diferencias en la población general en la incidencia, la frecuencia de genes y la frecuencia de heterocigotos, 200t
  etiología e incidencia, 250
  evolución, 250-251
  fenotipos, 250-251, 361
  fisiopatología, 361-362
  gen *CFTR* y proteína CFTR, 361, 362f
  genética, 362-363
    correlaciones genotipo-fenotipo, 363

Fibrosis quística *(cont.)*
gen *CFTR* en la población general, 363
mutaciones
en el polipéptido CFTR, 362-363
SCNN1 en el gen del canal epitelial del sodio, 363
modificadores genéticos y ambientales, 159
patogenia, 250
riesgo de transmisión hereditaria, 251
tratamiento, 251
Firmas de expresión, 85f, 475
aplicación, 475-478
FISH, 62f, 62-64, 85f-88f
FMR1, gen, 144, 260-261
FMRP, proteína, 385
Formación de patrones, 429-431, 430f
Formaciones cuadrivalentes, 73, 74f
Formin, gen, 421
Fosforilación, oxidativa, enfermedades relacionadas con el mtDNA, 381
FOXL2, gen, 110
Fragmentación
símbolo, 66t
y unión, símbolo, 66t
Frasier, síndrome de, 109
FRDA, gen, 144
Frecuencia de recombinación, 17, 20r, 207, 209-211
como medida de distancia entre dos loci, 207, 209, 209f
desigual, 179, 180f
heterocigosidad y efectos de fase en la detección de eventos de recombinación, 209f, 209-210, 210f
ligamiento y frecuencia de recombinación, 210
mapas genéticos y mapas físicos, 210, 211f
Friedreich, ataxia de, 140t, 144, 383, 384f
patogenia, 385
Función residual, 343
FV, gen, 314-315

G

G bandas, 15, 16f, 60
G proteínas, 461
G_0, fase, del ciclo celular, 14
G_1, fase, del ciclo celular, 13-14, 14f
G_2, fase, del ciclo celular, 14, 14f
G6PD, gen, 262-263
Galactosemia
pruebas de cribado en el recién nacido, 484-486
tratamiento, 391
Galton, Francis, 524
Gametogénesis, 19-20, 21, 21f
Gametos, 13
Ganancia, símbolo, 66t
Gangliosidosis, GM_2. Véase *Tay-Sachs, enfermedad de*
Gardner, síndrome de, genes cuidadores, 469-470
Garrod, Archibald, 481
Gastrulación, definición, 423r
Gaucher, enfermedad de, tratamiento, 399-400, 400f
Gemelos
definición, 423r
desarrollo regulativo, 426-428, 427f, 428f, 429
dicigóticos, 153-154
estudios en gemelos de los factores ambientales y genéticos en las enfermedades, 154-156
dicoriónicos, 426
definición, 423r
efecto de los factores ambientales y genéticos sobre la enfermedad, 154-156
estimación de la heredabilidad, 158
limitaciones, 155-156
monoamnióticos, 426
definición, 423r
monocigóticos, 153, 423r
definición, 423r
estudios sobre gemelos del efecto de los factores ambientales y genéticos sobre las enfermedades, 154-156
unidos (siameses), 428
Gen(es), *5*. Véanse también los genes específicos
amplificación, en el cáncer, 474-475
análisis, aplicaciones, *5*
de determinación testicular, 100-101, 100 f
de homeosecuencia
formación de patrones, 429-431, 430f
simpolidactilia, 431-432, 432f
de reparación de las alteraciones en el emparejamiento del DNA, 268-269
de supresión tumoral, 458r, 463-475, 463t
cambios citogenéticos, 474-475
cuidadores, 458r, 458f, 464t
en los síndromes de cáncer con transmisión autosómica dominante, 468-469
de inestabilidad cromosómica autosómicos recesivos, 471
pérdida en el cáncer esporádico, 471-472
evaluación de las mutaciones en las células germinales causantes de cáncer hereditario, 473-474
guardianes, 458r, 458f, 464t
en los síndromes de cáncer con transmisión autosómica dominante, 464-468
pérdida en el cáncer esporádico, 471-472
hipótesis del origen del cáncer a partir de dos eventos, 463-464
proapoptóticos, linfoma hereditario con pérdida de la expresión, 474
definición molecular, 28
dosificación, hemoglobinopatías, 326-327
en el desarrollo, 420-421
esenciales, inactivación insercional, 411
estructura, 28
expresión, 30-36, 31f. Véanse también los genes específicos
de los genes ligados al cromosoma X, inactivación del cromosoma X, 130-131, 131f
del producto de los genes dominantes mutantes, reducción, 401-402
ectópica, mutaciones asociadas, 323
en el locus no afectado por enfermedades, potenciación, 400-401, 402f
gen de la β-globina, 33, 33f, 34f, 35
heterocrónica, mutaciones asociadas, 323
iniciación de la transcripción, 33, 35
modulación, terapéutica, 400-401
perfil, en la individualización del tratamiento del cáncer, 475-478, 476f
pleiotrópica, 116
poliadenilación, 36
procesamiento postraslacional, 32-33
proceso de corte y empalme *(splicing)* del RNA, 35
alternativo, 35-36
regulación
de genes, 36-38
defectos, 355-356, 356f
relevante desde el punto de vista médico, 38
traducción y código genético, 31-32, 32t
transcripción, 30-31
del genoma mitocondrial, 33
iniciación, 33, 35
familias, 28-30
flujo, 198, 199f
ley de Hardy-Weinberg, 198, 199f
frecuencia, 123-124
herencia monogénica. Véase *Herencia monogénica*
identificación, 224-226
clonación posicional de los trastornos autosómicos recesivos mediante mapeo basada en modelo, 224-225
de herencia compleja y mediante asociación a todo el genoma, 226
mediante mapeo con ligamiento sin modelo, 225-226
ligados al cromosoma
en la espermatogénesis, 100
Y, 101
mapa, *5*, 205-226
combinación independiente y recombinación homóloga en la meiosis, 206f, 206-207
de los alelos en los loci de cromosomas diferentes, 206-207, 207f
en el mismo cromosoma, con recombinación en cada meiosis, 207, 208f
contribución a la genética médica, 206r
en los rasgos complejos, 219-223
análisis de ligamiento sin modelo, 220
asociación en todo el genoma y mapa del haplotipo, 223
de los rasgos
cualitativos, 220-221
cuantitativos, 221
estrategia de asociación de enfermedades, 220-223
puntos fuertes y puntos débiles, 222-223

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Gen(es) *(cont.)*
equilibrio y desequilibrio de ligamiento, 211-214, 212f-213f
frecuencia de recombinación, 207, 209-211
efectos de heterocigosidad y de fase sobre la detección de los eventos de recombinación, 209f, 209, 210f
frecuencia de recombinación como medida de distancia entre dos loci, 207, 209, 209f
ligamiento y frecuencia de recombinación, 210
mapas genéticos y mapas físicos, 210-211, 211f
identificación de genes, 224-226
clonación posicional de los trastornos autosómicos recesivos mediante mapa con ligamiento basada en modelo, 224-225
mapa del haplotipo, 214-215, 215f, 216f
mediante análisis de ligamiento, 215, 217-223
determinación del ligamiento entre dos loci, 215, 217-218
en fase, 218-219
mapeo, identificación de genes, clonación posicional
de las enfermedades complejas mediante asociación con todo el genoma, 226
de los trastornos de herencia compleja mediante mapeo con ligamiento sin modelo, 225-226
microRNA, 30
modificadores, 151-152
variación fenotípica, 344
mutaciones. Véase *Mutación(es)*
nucleares, modificación de los fenotipos de las enfermedades relacionadas con el mtDNA, 385
organización y estructura, 28-30, 29f
patrones de expresión génica, 475-478
región del promotor, 28
regulación, mediante los factores de transcripción, 431-432, 431f, 432f
RNA, no codificadores, 30
superfamilias, 29-30
transcripción, 30-31
variación, 116
Genética
aplicaciones, 1-2
bioquímica, 321
como especialidad médica, 1-2
de poblaciones, 191-198
del gen *CFTR*, 363
diferencias étnicas en la frecuencia de las enfermedades genéticas, 198-203, 200t
tendencia genética, 199-201
efecto fundador, 200-201, 201f
ventaja de los heterocigotos, 101-104
en la enfermedad de Tay-Sachs, 349, 349f
ley de Hardy-Weinberg, 192-193, 193t
en las enfermedades autosómicas recesivas, 194
ligadas al cromosoma X, 194, 194t
factores que alteran el equilibrio de Hardy-Weinberg, 194-198
resistencia frente al HIV, 192, 192t
en medicina, 525
en otras especialidades médicas, 2
líneas futuras, 2-3
molecular, herramientas, 41-57
análisis de secuencias del DNA, 52, 54-55, 54f
en el análisis de los ácidos nucleicos, 48-50
sondas de oligonucleótidos con especificidad de alelos, 48-50, 51f, 53r
transferencia
Northern (RNA), 50
Southern, 48, 49f, 50f
mediante captura de imágenes digitales de nucleótidos marcados con fluorescencia, 55-57
hibridación
genómica comparativa, 55-56, 56f
in situ fluorescente cromosómica, 55
matrices de expresión del RNA, 56-57
para el análisis de secuencias individuales de DNA y RNA, 41-48, 43f
clonación molecular, 41
enzimas de restricción, 41, 43, 44f
genotecas, 45-47
cribado, 47, 47f
de DNA complementario, 46, 46f
genómicas, 45f, 45-46
recursos de base de datos del genoma, 47-48
vectores, 43-45
expresión de vectores, 46
plásmidos, 44-45
reacción en cadena de la polimerasa, 50-52, 52f
cuantitativa, 52, 53f
transferencia Western de las proteínas, 57, 57f
Genocopias, 152
Genoma
cambios en la actividad, 36-38
diversidad de inmunoglobulinas y de receptores de linfocitos T, 36-38, 37f
exclusión alélica, 38
evaluación, 220-221
genotecas, 45f, 45-46
humano, 5, 6f, 6-13, 25-38
contenido de la información, 25-26, 26f, 27f
cromosomas. Véase *Cromosoma(s)*
en la meiosis, 20r
estructura del DNA, 7, 7f-9f
expresión genética, 30-36, 31f, 33f, 34f
variaciones, relevancia para la medicina, 38
mapa de genes. Véase *Genes, mapa de*
organización, 10, 12f, 12-13
y estructura de los genes, 28-30, 29f
regulación y cambios en la actividad de los genes, 36-38
variación, 116
mapa del haplotipo, 214-215, 215f, 216f
matrices, 66t
mitocondrial, 145
homoplasmia y heteroplasmia, 145-146
interacción con el genoma nuclear, 382-383
mutaciones, herencia materna de los trastornos, 146, 146f
segregación replicativa, 145
transcripción, 33
mutaciones, 175-176
frecuencia, 176t
de enfermedades, 152t
origen, 176
nuclear
interacción con el genoma mitocondrial, 382-383
transcripción, 27, 30-31
somático, modificación mediante trasplante. Véase *Trasplante*
Genotecas de cromosomas bacterianos artificiales, 47-48
Genotipo
correlación con el fenotipo, 121-122, 343
definición, 116
fenotipo relacionado, 343-344
pruebas de susceptibilidad basadas en, 488f, 487-488
Giemsa, bandas teñidas con, 60
Gilbert, Walter, 52
GJB2, gen, 252-253
Glioblastoma
multiforme, 459
pérdida de la heterocigosidad, 466t
Globina
α-globina, genes, deleciones, 331-332, 331t, 332f
α-globina/β-globina, deficiencia, 310-311
β-globina. Véase β-*globina*
genes, expresión durante el desarrollo, 325
β-globina
expresión de genes, 33, 33f, 34f, 35-36
empalme de RNA, 35
iniciación de la transcripción, 33, 35
poliadenilación, 36
regulación del desarrollo, 325-326, 327f
mutación Glu6Val, 306-307
β-globulina, mRNA, defectos de caperuza y cola, 336
Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, deficiencia, 262-263
anemia hemolítica, 498
etiología e incidencia, 262
fenotipo y evolución, 262-263
patogenia, 262
tratamiento, 263
Glucosilación
ganancias, 323, 351-352
pérdida, 351
Glucuronidación, polimorfismo, toxicidad por camptotecina, 496, 497t
GNAS, gen, 138t, 139

Gónada(s), embriología, 99-100, 100f
Gonadotropina coriónica humana en las pruebas de cribado prenatal, 445, 445t
Graves, enfermedad de, alelos HLA, 190t
Greig, cefalopolisindactilia, 416, 416f, 437-438
Guanina, 7, 7f

H

Hammersmith, hemoglobina, 328t, 330
Haploinsuficiencia, 69
Haplotipo(s), 116, 189, 190f
  causante de enfermedad, 213f, 214
Hardy, Geoffrey, 193
Hardy-Weinberg, ley de, 192r, 192-198
  en las enfermedades
    autosómicas recesivas, 194
    ligadas al cromosoma X, 194, 194t
  factores que alteran, 194-198
    excepción en poblaciones grandes con emparejamientos aleatorio, 195-196
    excepciones a las frecuencias de alelos constantes, 196-198
HD, gen, 274-275
Health Insurance Portability and Accountability Act, 521
Hedgehog, proteína, 432-433
Hélice doble, del DNA, 8, 8f, 9f
Hemicigosidad, 116
  herencia ligada al cromosoma X, 129-130
Hemocromatosis, 123
  alelos HLA, 190t, 191
  complejo principal de histocompatibilidad, 188
  hereditaria, 264-265
    etiología e incidencia, 264
    patogenia, 264
    pruebas de susceptibilidad, 489
    riesgo de transmisión hereditaria, 265
    tratamiento, 264-265
  tratamiento, 395
Hemofilia, 266-267
  capacidad reproductiva, 135
  etiología e incidencia, 266
  fenotipo y evolución, 266-267
  patogenia, 266
  riesgo de transmisión hereditaria, 267
  tratamiento, 267
Hemofilia A, 131
  mosaicismo en las células germinales, 137
  tasa de mutaciones, 181t
Hemofilia B
  mosaicismo en las células germinales, 137
  mutaciones, 183
  tasa de mutaciones, 181t
  terapia génica, 412t
Hemoglobina
  C, 328t, 329
  con propiedades físicas novedosas, 327-330
  dosificación de genes, ontogenia y enfermedad clínica, 326-327
  E, 328t, 336, 338
  estructura y función, 324f, 324-325
  expresión de los genes de la globina y cambio de globinas durante el desarrollo, 325, 326f
  falciforme, 327, 328t
    orígenes, 329, 330f
    patología molecular, 328-329
  fetal, persistencia hereditaria, 334
  genes de la hemoglobina humana, 325, 326f
  Hammersmith, 328t, 330
  Hyde Park, 328t, 330
  inestable, 330
  Kempsey, 323, 328t, 330-331, 343
  monómeros, 330
  regulación de la expresión de los genes de la β-globina durante el desarrollo, 325-326, 327f
  S, 327, 328t
    orígenes, 329, 330f
    patología molecular, 328-329
  tetrámeros, 330
Hemoglobinopatías, 327-339
  dosificación de genes, ontogenia y enfermedad clínica, 326-327
  talasemia. Véase *Talasemia*
  variantes estructurales de la hemoglobina, 327-331, 328t
    con alteración en el transporte de oxígeno, 330-331
    con fenotipos de talasemia. Véase *Talasemia*
    en las anemias hemolíticas, 327-330
  ventaja de los heterocigotos, 202-203
Heredabilidad, 157-158
  estimación en los estudios sobre gemelos, 158
  estudios, 158-159
Herencia
  autosómica, 122-129
    dominante, 126-129, 127f, 130r
    recesiva, 122-126, 123f
  compleja. Véase *Trastornos multifactoriales; Herencia multifactorial*
  dominante, 118-119
    autosómica, 126-129, 127f, 130r
    de los trastornos ligados al cromosoma X, 131, 133f, 133-135
      características, 133r
      con letalidad de los individuos de sexo masculino, 134f, 134-135
  ligada al cromosoma X, 118, 129-135
    inactivación del cromosoma, 129-130, 131f
  materna, de las enfermedades relacionas con el mtDNA, 377-378
  mendeliana. Véase *Herencia monogénica*
  mitocondrial, 144-146
    características, 146r
    genoma mitocondrial, 145
    herencia materna del mtDNA, 146, 146f
    homoplasmia y heteroplasmia, 145-146
    segregación replicativa, 145
  monogénica, 115-147. Véase también *Trastornos monogénicos*
    antecedentes familiares como medicina personalizada, 147
    árboles genealógicos, 116, 117f, 118
      factores que influyen, 119-121
        edad de inicio, 120
        penetrancia y expresividad, 119-120, 119f-121f
      imprimación, 137-139
        patrones de herencia infrecuentes debidos a, 137-139, 138f, 138t, 139f
    autosómica, 118
    dominante, 118-119
    enfermedades que imitan, 144-145
    fenotipo, 116
      correlación con el genotipo, 121-122
    genotipo, 116
      correlación con el fenotipo, 121-122
    ligada al cromosoma X
    mosaicismo. Véase *Mosaicismo*
    mutaciones en el genoma mitocondrial, trastornos causados por transmisión hereditaria materna, 145-146
    patrones repetidos inestables, 139-144, 140t
      síndrome del cromosoma X frágil, 142-143, 142f, 143f
    recesiva, 118
    secuencias repetitivas inestables
      ataxia de Friedreich, 140t, 144
      distrofia miotónica, 143-144, 143f
      trastornos de la poliglutamina, 140-142
    seudoautosómica, 135, 135f
    similitudes y diferencias entre los trastornos con, 144
    variación en los genes, 116
  multifactorial, 2, 124. Véase *Trastornos multifactoriales*
    características, 159r
    consejo genético, 172-173r
    frecuencia de las enfermedades debidas a, 152t
  recesiva, 118
    autosómica. Véase *Herencia autosómica recesiva*
    de los trastornos ligados al cromosoma X, 131-134, 132r, 132f
      en las mujeres homocigotas afectadas, 132
      heterocigotos con manifestaciones clínicas e inactivación desequilibrada en los trastornos ligados al cromosoma X, 132-133
  seudoautosómica, 135, 135f
Hermafroditismo, 109
Hermanos, 116, 117f, 118
Hernia diafragmática, prevalencia, 448t
Heterocigosidad, 116
  detección de eventos de recombinación, 209f, 209, 210f
  pérdida, 465-467, 466f, 466t
Heterocigotos, 116
  compuestos, 116, 329-330
    en la fenilcetonuria, 346-347
  con manifestaciones clínicas, 131, 132-133
  cribado, 490r, 490-491
  ventaja, 199, 201-203

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Heterocigotos *(cont.)*
en comparación con la tendencia genética, 202-203
hemoglobinopatías, 202-203
malaria, 202-203
Heterocromatina constitutiva, 62
Heterodisomía, 78
Heterogeneidad
alélica, 122
clínica (fenotípica), 122
de locus, 122
genética, 121-122
tratamiento, 392
Heteromorfismos, 60
Heteroplasmia, 378
mitocondrial, 145
Heteroploide, 65
Hex A, alelos de seudodeficiencia, 349-350
HEXA, gen, 308-309
HFE, gen, 123, 264
Hibridación
definición, 42
genómica comparativa, 55-56, 56f, 64f, 64
citogenética, 64f, 64
matrices, 56, 186
in situ, 66t
fluorescente, 55, 62f, 62-64, 85f-88f
matrices, 66t
Hidropesía fetal, 331
Higroma quístico, prevalencia, 448t
HIPAA, 521
Hipercolesterolemia familiar, 126-128, 128f, 258-259, 356-360, 357f, 357t
coronariopatía, 172-173
diferencias en la población general en incidencia, frecuencia de los genes y frecuencia de heterocigotos, 200t
etiología e incidencia, 258
fenotipo y evolución, 258-259
mutaciones en el receptor de las LDL, 356-358
captación de colesterol, 357-358, 359f
clases, 358, 360f
genética, 357, 358f
patogenia, 258
de la placa ateroesclerótica, 360
proteasa PCSK9, 359-360
riesgo de transmisión hereditaria, 259
tratamiento, 259, 394-395, 395f
Hiperfenilalaninemia, 345-347, 345f
defectos en el metabolismo de la tetrahidropterina, 347
fenilcetonuria, 345-346
gen de la fenilalanina hidroxilasa, defectos moleculares, 346f, 346-347
heterogeneidad de locus, 344, 344t
sin fenilcetonuria, 346
variante, 346
Hiperlipoproteinemia, 356-360. Véase también *Hipercolesterolemia familiar*
Hiperornitinemia, con atrofia *girata*, 201
Hiperplasia suprarrenal congénita, 110-111, 110f
alelos HLA, 190t, 191
complejo principal de histocompatibilidad, 188
pruebas de cribado en el recién nacido, 484-486
Hipertermia maligna, 498
Hipoplasia de cartílago-pelo, 382
Hipotiroidismo
congénito, tratamiento, 394
pruebas de cribado en el recién nacido, 484-486
Hirschsprung, enfermedad de, 122, 270-271, 435-436
etiología e incidencia, 270
factores genéticos y ambientales, 162-163, 163f
fenotipo y evolución, 270
patogenia, 270
riesgo de transmisión hereditaria, 271
tratamiento, 270-271
Histonas, código, 9, 76
Historia familiar positiva, 153
HIV, resistencia frente al, factores genéticos, 192, 192t
HLA, 189-191, 190f
asociación de enfermedades, 189-191, 190t
trasplante de tejidos, 191
HLA-DR3, gen, diabetes mellitus tipo 1, 163-164
Holoprosencefalia, 272-273, 433, 433f
etiología e incidencia, 272
fenotipo y evolución, 272
patogenia, 272
riesgo de transmisión hereditaria, 273
tratamiento, 272
Homocigota, 116
Homocistinuria, 352, 352f
pruebas de cribado en el recién nacido, 484-486
tratamiento, 497, 497f
Homólogos, 6
distribución aleatoria, 20r
Homoplasmia, mitocondrial, 145-146
HOX, gen
formación de patrones, 429-431, 430f
simpolidactilia, 431-432, 432f
Huésped, definición, 42
Human Gene Mutation, base de datos, 352
Hunter, síndrome de, 133, 350t, 350-351
Huntington, enfermedad de, 140t, 140-142, 141f, 274-275, 383, 384f
etiología e incidencia, 274
fenotipo y evolución, 274-275
mecanismo de emparejamiento erróneo por deslizamiento, 384f, 385
mutaciones, 179-180
patogenia, 274, 386
riesgo de transmisión hereditaria, 275
tratamiento, 275
Hurler, síndrome de, 350f, 350t, 350-351
Huso mitótico, 14
Hyde Park, hemoglobina, 328t, 330

I

Identidad por ascendencia, 124-125, 125f
Iduronato sulfatasa, deficiencia, 133
Íleo meconial, 361
Impronta
centros, 77
genómica *(imprinting)*, 38, 76-78, 78f, 79f
patrones de herencia poco habituales debidos a, 137-139, 138f, 138t
síndrome
de Angelman, 77-78, 80f, 80t
de Prader-Willi, 77-78, 80f, 80t, 88f
Inactivación
desequilibrada, 133
sesgada, 133
Individualidad química, 186, 481
Infertilidad, espermatozoides con alteraciones cromosómicas, 81
Inhibición en el tratamiento de las alteraciones metabólicas, 395
Inhibina A, en las pruebas de cribado prenatal, 446, 445t
Iniciación tumoral, 458r
Inmunodeficiencia combinada grave, 399, 406
ligada al cromosoma X, terapia génica, 411-412
por deficiencia de adenosina desaminasa, terapia génica, 412
Inmunoglobulinas, reagrupamiento somático, 36-38, 37f
Inseminación artificial, en la prevención de la recurrencia de enfermedades genéticas, 504
Inserciones, 177r
de secuencias de DNA, 178-180
pequeñas, 179, 181r
Inserto, definición, 42
Insuficiencia ovárica prematura, 110, 143
Interacciones
genes-ambiente, 151
gen-gen, 151
Interfase, 10, 13
hibridación *in situ* fluorescente, 87f
Interleucina-6, 499-500
Intervalo crítico, 221
Intrón, 28
Inversión
cromosómica paracéntrica, 72-73
sexual, 304-305
etiología e incidencia, 304
fenotipo y evolución, 304-305
patogenia, 304
riesgo de transmisión hereditaria, 305
tratamiento, 305
Irinotecán, toxicidad por, polimorfismo de la glucuronidación, 496, 497t
Isocromosomas, 66t, 71
Isodisomía, 77-78
Isoniazida, tratamiento, polimorfismo de la *N*-acetiltransferasa, 496-497, 497t

K

Kearns-Sayre, síndrome de, 380t, 381
Kempsey, hemoglobina, 323, 328t, 330-331, 343
Klinefelter, síndrome de, 81, 106f, 106-107
incidencia, 105t
observaciones en el seguimiento, 106t
Krabbe, enfermedad de, tratamiento, 404, 405

L

Labio /paladar hendido no sindrómico, 168, 169
Labio/paladar hendido, 168-169, 169t
  sindrómico, 168-169, 169t
LCGR, gen, 129, 129f, 130f
LD, bloques, 214
LDL, mutaciones en el receptor, hipercolesterolemia familiar debida a, 258-259, 356-358, 357t, 358f
Leber
  amaurosis congénita, terapia génica, 412t
  neuropatía óptica hereditaria, 146, 146f, 380t
Lectina fijadora de manosa, fibrosis quística, 159
Leiden, factor V
  evaluación, recomendaciones de consenso, 162r
  trombosis venosa, 160-162, 161f
Leigh, síndrome de, 380t
Lentivirus, como vectores para la terapia génica, 410
Leptoteno, 16
Letales genéticos, 129, 197
Leucemia
  linfoblástica
    aguda, translocación cromosómica, 462t
    crónica, translocación cromosómica, 462t
  linfocítica aguda, translocación cromosómica, 462t
  mieloblástica crónica, 246-247
    etiología e incidencia, 246
    fenotipo y evolución, 246-247
    patogenia, 246
    riesgo de transmisión hereditaria, 247
    translocación cromosómica, 462, 462t
    tratamiento, 247
  mielocítica aguda, translocación cromosómica, 462t
Leucodistrofia de células globoides, tratamiento, 405
Li-Fraumeni, síndrome de, genes de supresión tumoral guardianes, 467f, 467-468
Ligadura, definición, 42
Ligamiento
  análisis, 205, 215, 217-219
    basado en modelo (paramétrico), en el mapa de rasgos mendelianos, 215, 217-218
    de asociaciones en comparación con, 224r
    determinación del ligamiento de dos *loci*, 215, 217-218
    en la distrofia muscular de Duchenne, 515
    fase, 218-219
      árboles genealógicos de fases conocidas y desconocida, 218f, 218-219, 219t
    identificación de genes, 224-226
      clonación posicional
        de las enfermedades de herencia compleja
          con asociación en todo el genoma, 226
          mediante mapeo con ligamiento sin modelo, 225-226
        de los trastornos autosómicos recesivo mediante mapa con ligamiento, basada en modelo, 224-225
      sin modelo (no paramétrico), en el mapa de rasgos complejos, 220
        de los rasgos cualitativos, 220-221
    desequilibrio, 189, 211-214, 212f-213f
      en la fibrosis quística, 224-225
      bloques de LD, 214
      cuantificación, 214
    equilibrio, 211-214, 212f, 213f
    frecuencia de recombinación, 210
Ligando, 432
LINE, familia, 13
Líneas celulares linfoblastoides, en el análisis citogenético, 60
Linfocitos T, reagrupamiento somático de las inmunoglobulinas, 36-38, 37f
Linfoma de linfocitos B
  difuso, diagnóstico, perfilado de la expresión genética, 476-477
  folicular, translocación cromosómica, 462t, 463
Linfoma(s)
  de Burkitt
    diagnóstico, perfilado de la expresión genética, 476-477
    translocación cromosómica, 462t, 462-463
  de linfocitos B
    difusos, diagnóstico, perfilado de la expresión genética, 476-477
    foliculares, translocación cromosómica, 462t, 463
  diagnóstico, perfilado de la expresión genética, 476-477
  hereditarios, con pérdida de la expresión genética de supresión tumoral, 474
Liposomas, DNA empaquetado, 410
Líquido amniótico
  células en interfase, hibridación *in situ* fluorescente, 87f
  α-fetoproteína, 441, 442t
Lisencefalia, 434
Locus (loci)
  combinación independiente y recombinación homóloga, 206f, 206-207
  de los alelos en los loci
    de cromosomas diferentes, 206-207, 207f
    del mismo cromosoma, con cruzamiento en cada meiosis, 207, 208f
  con ligamiento estrecho, 210
  determinación de las distancias entre, 210-211, 211f
  distancia entre, frecuencia de recombinación como medida, 207, 209, 209f
  estrechamente ligado, 210
  frágiles, 62
    duplicaciones cormosómicas, 66t
    en el síndrome del cromosoma X frágil, 142f
  heterogeneidad, 122
    variación fenotípica, 344, 344t
  mutante, incremento en la expresión de los genes, 400, 401t
    génica, 400, 401t
  natural, incremento en la expresión génica, 400, 401t
  no afectado por la enfermedad, incremento en la expresión génica, 400-401, 402f
  no ligado, 210
  seudoautosómicos, 118
LOD, método de puntuación, 210, 215, 217-221
  combinación de la información de la puntuación a través de las familias, 217-218, 218t
  no paramétrico, 220-221
  paramétrico, 217
Lowe, síndrome de, 417-418
LUC7L, gen, 332, 333f

M

Malaria, ventaja de los heterocigotos frente a, 202-203
Maleficencia, evitación, 519
Malformaciones, 416-417, 416f
  causas genéticas y ambientales, 419f, 417-418
  congénitas
    deformaciones, 416-417, 417f
    disrupciones, 416, 417f
    malformaciones, 416-417, 417f
    multifactoriales, 166t, 166-169
    repercusión en el contexto de la salud pública, 415
Mapas de haplotipos (HapMaps), 214-215, 215f, 216f
  en todo el genoma, análisis de asociaciones, 223
Marcadores
  genéticos, 206
  informativos de ancestralidad, 214
  ligados, en el diagnóstico molecular, 514-515, 515f
Marco de lectura, 32
Marfan, síndrome de, 284-285
  etiología e incidencia, 284
  fenotipo y evolución, 284
  patogenia, 284
  riesgo de transmisión hereditaria, 285
  tratamiento, 285
Masa celular interna, 424
  del blastocisto, 423r
MBL$_2$, gen, modificadores genéticos y ambientales, 159
McKusick, Victor A. , 115
MECP2, gen, 134-135, 302-303
Media, 156, 156f
Medicamentos, metabolismo
  de fase I, 493, 494f, 498
    variaciones, 493, 498, 494f-496f, 495t
  de fase II, 496, 494f
    variaciones, 496-497
  normal, lento y ultrarrápido, 493, 496f
Medicina
  genética personalizada, 481-491

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Medicina *(cont.)*
antecedentes familiares, 481-483, 482f
cribado
genético, 483-486
en los recién nacidos, 484t, 484-486
prenatal, 486
validez y utilidad clínica, 483
para la susceptibilidad genética
frente a las enfermedades, 487-491
basado en el genotipo, 488f, 487-488
cribado de heterocigotos, 490r, 490-491
epidemiología genética, 487r, 487
utilidad clínica, 488-491
etnia y raza, 500-501
molecular, 395-413, 396f. Véase también *Tratamiento molecular*
Médula ósea, análisis citogenético, 60
Meduloblastoma, análisis mediante cariotipificación espectral, 86f
Meiosis, 16-19, 18f
citocinesis, 18, 20f
cruzamiento, 16, 20r
emparejamiento independiente y recombinación homóloga, 206f, 206-207
de los alelos en loci de cromosomas diferentes, 206-207, 207f
en el mismo cromosoma, con cruzamiento en cada meiosis, 207, 208f
genoma humano, 20r
humana, análisis citogenético, 81
importancia biológica, 22
informativa, 210
primera división (meiosis I), 16-18
anafase, 17-18
metafase, 17
profase, 16-17
telofase, 18
segunda división (meiosis II), 18-19
MELAS, 380t, 381
Membranas interfalángicas, 431-432, 432f
MEN, tipo
tipo 2A, 122, 183
tipo 2B, 122, 183
Mendel, Gregor, 115
Mendelian Inheritance in Man (McKusick), 115, 321
6-mercaptopurina, eficacia, polimorfismo, 497
Mesodermo, 423r
definición, 423r
MET, oncogén, 461
Metafase, 59
de la meiosis, 17
de la mitosis, 14
Metahemoglobinas, 330
Metástasis, 457
Metilación, 178
5-metilcitosina, 76
Metionina sintetasa, pérdida de actividad, 353-354
Método
de las bandas con resolución alta, 62, 63f
de las parejas de hermanos muy discordantes, 221
del hermano *(sibpair)* afectado, 220-221
del miembro afecto de la genealogía, 220
MHC. Véase *Complejo principal de histocompatibilidad*
Micobacterias, infección por, susceptibilidad mendeliana, 323, 351-352
Micromatrices
definición, 42
tecnología, 55, 85f
MicroRNA, 459
genes, 30
Microsatélites, 184-185, 185f
Mielodisplasia, asociada a α-talasemia, 333
Miembros
como modelos de la organogénesis, 436-438, 437f
esbozos, 437
Migración, 423
celular, 434-435, 435f, 436f
Miller-Dieker, síndrome de, 286-287, 434
etiología e incidencia, 286
fenotipo y evolución, 286
patogenia, 286
riesgo de transmisión hereditaria, 287
tratamiento, 286
Minicromosomas dobles *(double minutes)* (cromosomas accesorios de tamaño muy pequeño), 474
Minisatélites, 185f, 185, 186f
miRNA, 459
Mitosis, 14-15, 15f
fases, 14-15
importancia biológica, 22
MLH, gen, 470
MLH1, gen, 268-269, 472
MLH1/*MLH2*, genes, 464t
Mola hidatidiforme
citogenética, 79, 81
completa, 79
parcial, 67, 79, 81
Moléculas reguladoras de la transcripción, 431-432
Mongolismo, 90. Véase también *Síndrome de Down*
Monómeros de la hemoglobina, 330
Monosomía
11q, parcial, hibridación in situ fluorescente, 87f, 67
Morfogénesis, 423
definición, 423r
señales intercelulares, 432-433, 433f
Mórula, 423r
definición, 423r
Mosaicismo, 75, 136-137, 136f
con afectación de varias células o colonias de células, 450
confinado a la placenta, 81, 450, 450f
definición, 423r
desarrollo en, 426, 428
definición, 422r
diagnóstico citogenético prenatal, 449-451, 450f
en el síndrome de Down, 92
en las células germinales, 137, 137f
generalizado, con afectación del feto y la placenta, 450f
germinal, 137, 137f
limitado al embrión, 450f
placentario
confinado, 81, 450, 450f
limitado, 81
seudomosaicismo, 450
somático, 136-137
verdadero, 450-451
mRNA, 27, 27f
de la β-globulina, defectos en la caperuza y la cola, 336
deterioro mediado por mutaciones sin sentido, 178, 336
disfuncional, 335, 336
marco de lectura, 32
síntesis, 28
traducción, 30, 31-32
MSH2, gen, 470, 472
MSH6, gen, 470
mtDNA
deleciones, de transmisión autosómica, 383
enfermedades asociadas, 377-381
fenotipos, 381-383
fosforilación oxidativa, 381
interacciones entre los genomas mitocondriales y nucleares, 382-383
modificación por los genes nucleares, 383
mutaciones en los genes tRNA y rRNA del genoma mitocondrial, 381-382, 382f
genética, 377, 378f
mutaciones mtDNA, 378-379, 379f, 380t
herencia materna, 146, 146f
síndrome de agotamiento, 383
Mucopolisacaridosis, 350f, 350t, 350-351
Muerte celular programada, 435
Multiplex, evaluación, 490
Mutación(es), 175-177. Véanse también las mutaciones específicas
análisis molecular, 53r
cáncer, 457-459
capacidad reproductiva, 118
en la herencia autosómica dominante, 128-129
con cambio de sentido, 178
con desplazamiento de marco, 179
con pérdida de función, 118
con procesamiento del RNA, 178
con propiedades nuevas, 323
cromosómicas, 175
frecuencia, 176t
origen, 176
de unión mediante empalme, 335
definición, 116
deleciones, 177r
determinación directa, 513-514
dinámicas, 179-180, 383
en el genoma, 175
frecuencia, 176t
origen, 176
en la unión del empalme, 335
en las β-talasemias, 334-336, 337f
en los genes, 175-176
frecuencia, 176t
origen, 176-177, 177f

Mutación(es) *(cont.)*
frecuencia, 176t
función proteica, 321-323, 322f
mutaciones
asociadas a la expresión genética, heterocrónicas o ectópicas, 323
con ganancia de función, 322-323
con pérdida de función, 321-322
con propiedades nuevas, 323
inserciones, 177r
intrónicas, 335
metaplasia de inserción como de malignización, 410-411
monogénicas, frecuencia de las enfermedades causadas por, 152t
nomenclatura, 180, 181r
nuevas
en la herencia autosómica dominante, 128
en los trastornos
autosómicos, 126
ligados al cromosoma X, 135
origen, 176-177, 177f
puntuales (sustituciones de nucleótidos)
mutaciones
con cambio de sentido, 178
de interrupción de cadena, 178
de procesamiento del RNA, 178
«puntos críticos» de mutaciones, 178
que causan la interrupción de la cadena, 178
selección, ley de Hardy-Weinberg, 196-198
selectivamente neutras, 183
sin sentido (interrupción de cadenas), 178
sinónimas, 335-336
somáticas, 176
tasas
diferencias de sexo, 182f, 182-183
en el ser humano, estimaciones, 180-181, 181t
Mutágenos, 176
Mutantes, tratamiento con moléculas pequeñas para evitar, 398
MYCN, gen, 474-475

N

N-Acetiltransferasa, polimorfismo, tratamiento con isoniazida, 496-497, 497t
Nacidos
muertos, análisis cromosómico, 60
vivos
alteraciones cromosómicas, incidencia, 75
cariotipos desequilibrados, directrices de orientación, 65r
en el síndrome de Down, 90-91
Narcolepsia, alelos HLA, 190t
NARP, síndrome, 380t
Neocentrómeros, 71
Neonatos. Véase *Recién nacidos*
Neoplasia, 457. Véase también *Cáncer*
análisis cromosómico, 60
endocrina múltiple
maligna
hematopoyética, 457
linfoide, 457
metaplasia de inserción como causa, 410-411
tipo 2A, 122, 183
tipo 2B, 122, 183
Neuroblastoma, 478-479
Neurofibromatosis, 96t
segmentaria, 136
tipo 1, 290-291
etiología e incidencia, 290
fenotipo y evolución, 290-291
genes supresores de tumores guardianes, 468
mosaicismo somático, 136-137
patogenia, 290
penetrancia y expresividad, 119f, 119-120, 120f
riesgo de transmisión hereditaria, 291
tasa de mutaciones, 180-181, 181t
tratamiento, 291
Neuromas, en la adenomatosis endocrina múltiple, tipo 2, 460
Neuropatía óptica hereditaria de Leber, 146, 146f, 380t
NF1, gen, 120, 120f, 290-291
NOD2, gen, 248-249
clonación, 225-226
Northern, transferencia, 50
definición, 42
Nuca, edema, prevalencia, 448t
Nucleosomas, 9
Nucleótidos
marcados con sondas fluorescentes, captura de imágenes digitales, 55-57
hibridación
genómica comparativa, 55-56, 56f
in situ fluorescente de los cromosomas, 55
matrices de expresión de RNA, 56-57
sustituciones
mutaciones
con cambio de sentido, 178
con procesamiento del RNA, 178
de interrupción de cadena, 178
«puntos críticos» de mutaciones, 178

O

Obligación de advertir, 521-524, 522r
Oftalmoplejía externa progresiva crónica, 380t, 381
Oligonucleótido(s) (clones de oligonucleótidos), 47
definición, 42
micromatrices, 85f
Oncogenes, 323, 458r, 460f, 460-463
activados
en el cáncer esporádico, 461-463
en los síndromes de cáncer hereditario, 460-461
mediante translocación cromosómica, 461t, 461-463, 462f, 462t
telomerasa, 463
Oncogénesis, 457
Oncomirs, 459
Ontogenia, hemoglobinopatías, 326-327
Organogénesis, 423r, 424
definición, 423r
miembros como modelo, 436-438, 437f
Orientación. Véase *Consejo genético*
Origen
materno, 66t
paterno, 66t
Orígenes de la replicación del DNA, 14
Ornitina transcarbamilasa, deficiencia, 294-295
etiología e incidencia, 294
fenotipo y evolución, 294-295
patogenia, 294
riesgo de transmisión hereditaria, 295
tratamiento, 295
Osteogénesis imperfecta, 136
alteraciones moleculares del colágeno, 370, 372f
control clínico, 373
diagnóstico prenatal, 373
formas novedosas, 370
genes estructurales del colágeno, 368-373, 368f, 370f-371f, 371t, 372-373
genética, 372-373
mosaicismo de células germinales, 137, 137f
Osteosarcoma(s), pérdida de heterocigosidad, 466t
Ovario, cáncer
hereditario, 240-241
etiología e incidencia, 240
fenotipo y evolución, 240
patogenia, 240
riesgo de transmisión hereditaria, 241
tratamiento, 241
pérdida de la función de genes guardianes y cuidadores, 472
Ovocitos primarios, 20-21
Ovogénesis, 20, 22, 21f
Óvulos, 22
donados, para evitar la recurrencia de enfermedades genéticas, 504

P

Palíndromos, 43
Pallister-Hall, síndrome de, 437-438
Pallister-Killian, síndrome de, 70
Paquiteno, 16, 19f
Parálisis postoperatoria prolongada, polimorfismo de la colinesterasa, 497-498
Parkinson, enfermedad de, 381
PCSK9, proteasa
hipercolesterolemia familiar, 357t, 359-360
protección frente a la cardiopatía congénita, 359-360, 360t
Pearson, síndrome de, 380t
Penetrancia, 119-120, 119f-121f
incompleta, probabilidad condicionada en los trastornos con, 511-512, 512f
reducida, 119
Péptido β-amiloide, en la enfermedad de Alzheimer, 373-375
proteína precursora del amiloide, 374-375, 374t, 375f, 376f
Pérdida, símbolo, 66t
Perfil de expresión, individualización del tratamiento del cáncer, 475-478, 476f

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Permiso para advertir, 521-524
Persistencia hereditaria de la hemoglobina fetal, 334
Pfeiffer, síndrome de, mutaciones, 183
Philadelphia, cromosoma, 462
Pirimidinas, 7, 7f
PKD1/PKD2, genes, 296-297
PKU. Véase *Fenilcetonuria*
Plásmidos como vectores, 44-45
Pleiotropismo, 418, 419f, 420f
Plexo coroideo, quistes, prevalencia, 448t
PMP22, gen, 242-243
Poliadenilación, 36
Polidactilia, 416f
Poliglutamina, trastornos relacionados, 140-143
  atrofia muscular espinobulbar, 142
  enfermedad de Huntington, 140t, 140-142, 141f
Polimorfismos, 116, 183-184
  de la colinesterasa, parálisis postoperatoria prolongada, 497-498
  de la *N*-acetiltransferasa, tratamiento con isoniazida, 496-497, 497t
  en el DNA
    de inserción-deleción, 184-186
      microsatélites, 184-185, 185f
      minisatélites, 185f, 185, 186f
      polimorfismos en el número de copias, 186
    de nucleótido único, 184
  en el número de copias, 64, 186
  en la eficacia de la tiopurina metiltransferasa y de la 6-mercaptopurina, 497
  en la glucuronidación, toxicidad de la camptotecina, 496, 497t
  en las poblaciones. Véase *Genética de poblaciones*
  en las proteínas, variación heredada, 186-191
    complejo principal de histocompatibilidad, 188f, 188-191, 189f
    grupos sanguíneos, 186-187
  genéticos
    de inserción-deleción, 184-186
    de nucleótidos únicos, 184
  microsatélites, 184-185, 185f
Poliposis
  adenomatosa familiar, 256-257
    etiología e incidencia, 256
    fenotipo y evolución, 256-257
    genes cuidadores, 469-470
    patogenia, 256
    riesgo de transmisión hereditaria, 257
    tratamiento, 257
  colónica familiar
    genes cuidadores, 469-470, 470f
    pérdida de la heterocigosidad, 466t
Porfiria aguda intermitente, 355-356, 356f
Portadores, 116
  frecuencia, 123-124
Potenciadores, 28, 35
Prader-Willi, síndrome de, 96t, 298-299
  etiología e incidencia, 298
  fenotipo y evolución, 298-299
  impronta genómica *(imprinting)*, 77-78, 80f, 80t, 88f, 137
  patogenia, 298
  riesgo de transmisión hereditaria, 299
  tratamiento, 299
Predisposición a la enfermedad genética, evaluación genética, 520-521
Premutaciones, 141-142
Presenilinas 1 y 2, genes, en la enfermedad de Alzheimer, 3758-376
Prevención de la enfermedad genética, 453
Privacidad de la información genética, 521-524
  obligación de advertir y permiso para advertir, 521-524, 522r
  uso de la información por empresas y compañías de seguros, 523-524
Probabilidad
  condicionada, 507, 507-508
    en los trastornos
      con penetrancia incompleta, 511-512, 512f
      de inicio en edades tardías, 512, 512f
      letales ligados al cromosoma X, 510, 509-511, 511f, 511t
    conjunta, 509
    en el desarrollo, 421
    posterior, 509
    previa, 508, 508r
Probando, 116, 117f
PROC, gen, 314-315
Profase
  de la meiosis I, 16-17
  de la mitosis, 14
Profesionales de enfermería especializados en genética, 505
Prometafase
  bandas, 62, 63f
  de la mitosis, 14
Promotor, regiones, 28
Pronúcleos, 22
Propósito, 116, 117f
Próstata, cáncer, pérdida de la heterocigosidad, 466t
Proteína-DNA, conjugados, 410
Proteína(s)
  análisis mediante transferencia Western, 57, 57f
  biológicamente normales, mutaciones que alteran la formación, 323, 324t
  C reactiva, 499-500
  de mantenimiento *(housekeeping)*, 341-343
  especializadas, 341-343
  estructurales, trastornos, 364-373
    en los genes estructurales del colageno, 368-369, 368f, 370-371, 371t, 372-373
    trastornos relacionados con la distrofina, 364-368
  función
    alterada
      ganancia de la glucosilación, 351-352
      pérdida de la glucosilación, 351
      por la alteración de la modificación postraslacional, 351-353
    con propiedades nuevas, 323
    mutaciones, 321-323, 322f
      expresión heterocrónica o ectópica de genes, 323
      ganancia de función, 322-323
      pérdida de función, 321-322
    pérdida, por alteraciones en el metabolismo de los cofactores, 352-354
  G, 461
  mutantes, tratamiento con moléculas pequeñas para mejorar la función, 396-398
  plasmática asociada al embarazo A, en las pruebas de cribado prenatal, 445, 445t
  polimorfismos, variación heredada, 186-191
    complejo principal de histocompatibilidad, 188f, 188-191, 189f
    grupos sanguíneos, 186-187
  potenciación, 398
  procesamiento postraducción, 32-33
  receptoras, defectos, 356-360
    hipercolesterolemia, 356-360, 357f, 357t
  relaciones informativas entre DNA y RNA, 27
Proteoma, 25
Protooncogenes, 458r
Protrombina, gen, 160-161
Proyecto Genoma Humano, 1, 25, 28
  hibridación genómica comparativa, 64f, 64
  recursos de bases de datos del genoma, 47-48
  secuenciación de DNA, 52, 54-55
Pruebas de susceptibilidad, 487-491
  basadas en el genotipo, 488f, 487-488
  cribado de heterocigotos, 490r, 490-491
  epidemiología genética, 487r, 487
  utilidad clínica, 488-490
Psoriasis vulgar, alelos HLA, 190t
Pubertad precoz limitada al sexo masculino, 129, 129f, 130f
Puntos
  críticos en las mutaciones, 178
  de control, 13
Purinas, 7, 7f

Q

Q, bandas, 60
Quiasmas, 17

R

R, bandas, 61f, 60-61, 62f
Radiación, cáncer asociado a, 479
Rango normal, 156
Raquitismo hipofosfatémico, ligado al cromosoma X (resistente a la vitamina D), 134
RAS
  oncogén, 461
  protooncogén, 472f
Rasgo falciforme, 327

Rasgos
complejos, mapa de genes, análisis de ligamiento sin modelo, 220
de los rasgos
cualitativos, 220-221
cuantitativos, 221
cualitativos, en los trastornos multifactoriales, análisis genético, 152-153
de la agregación familiar, cuantificación, 152-153, 153t
de la concordancia y la discordancia, 152
cuantitativos, de la herencia multifactorial, análisis genético, 156-158
de la agregación familiar, 157, 157f
distribución normal, 156, 156f
heredabilidad, 157-158
rango normal, 156
Raza, en la medicina personalizada, 500-501
RB1, gen, 300-301, 464t, 464-467, 471
RCP. Véase *Reacción en cadena de la polimerasa*
Reacción en cadena de la polimerasa, 41, 50-52, 52f
cuantitativa, 52, 53f
definición, 42
definición, 42
transcriptasa inversa, 51
Reagrupamiento somático, 36-38, 37f
Recién nacidos
cribado, 484t, 484-486
de la fenilcetonuria, 345-346, 484
espectrometría de masas en tándem, 485-486, 486t
enfermedad hemolítica, 187
muerte, análisis cromosómico, 60
Recombinación, 16
deleciones o duplicaciones debidas a, 179, 180f
HapMap, 214-215, 216f
homóloga, combinación independiente, 206f, 206-207
de alelos localizados en loci de cromosomas diferentes, 206-207, 207f
en mismo cromosoma, con cruzamiento en cada meiosis, 207, 208f
Recurrencia
control del riesgo, 504
de los trastornos complejos, consanguinidad, 516, 516t
determinación del riesgo, 506-512, 506f
cuando los genotipos son plenamente conocidos, 506, 506f
cuando son posibles genotipos alternativos, 506-512
genética molecular aplicada, 513-515
detección directa de las mutaciones, 513-515
marcadores ligados, 514-515, 515f
riesgo empírico, 516-517
de los trastornos complejos, 516
Recursos de las bases de datos genómicas, 47-48
5 α-reductasa, 111
Redundancia genética, 343
Regiones
de control de locus, 28, 35, 325-326, 327f
de tinción homogénea, 474
seudoautosómicas, en los cromosomas sexuales, 99
Reiter, síndrome de, alelos HLA, 190t
Repeticiones en tándem con número variable (VNTR), 185f, 185, 186f
RER+, fenotipo, 470-471
Respeto para la autonomía individual, 519
Restricción
alimentaria, en el tratamiento de las alteraciones metabólicas, 392, 394
del crecimiento intrauterino, 278-279
etiología e incidencia, 278
fenotipo y evolución, 278
patogenia, 278
riesgo de transmisión hereditaria, 279
tratamiento, 279
RET, gen, 162-163, 163f, 460, 461
Retinitis pigmentosa, 122
digénica, 159-160, 160f
heterocigosidad y fase, 209, 210f
Retinoblastoma, 300-301, 322, 463-465
etiología e incidencia, 300
fenotipo y evolución, 300
genes de supresión tumoral guardianes, 464-465, 465f
patogenia, 300
pérdida de heterocigosidad, 465-467, 466f, 466t
riesgo de transmisión hereditaria, 301
tasa de mutaciones, 181t
tratamiento, 301, 391-392
Retraso mental ligado al cromosoma X, 104-105
Retrotransposición, 30
Retrovirus como vectores en la terapia génica, 410
Rett, síndrome de, 134f, 134, 302-303
etiología e incidencia, 302
fenotipo y evolución, 302
patogenia, 302
riesgo de transmisión hereditaria, 303
tratamiento, 302-303
Rh, sistema, 187
Ribosomas, 27, 27f
Riesgo
determinación por métodos empíricos, 151-152
evaluación, 505r
relativo, 152, 222
Riñón, prevalencia de las alteraciones, 448t
RNA, 27
de interferencia, 401-402
de transferencia, 27, 27f
empalme, 30
estructura, 27, 27f
genes no codificantes, 30
matrices de expresión, 56-57
aplicaciones clínicas, 57
mensajero. Véase *mRNA*
mutaciones, procesamiento, 178
no codificante, 30, 459
determinación del patrón de expresión, 477-478
perfilado de la expresión, 477-478
proceso de corte y empalme *(splicing)*, 35
alternativo, 35-36
significación médica, 35
relaciones informativas entre el DNA y las proteínas, 27
ribosómico, 27, 27f
secuencias individuales, herramientas de genética molecular para el análisis, 41-48, 43f
clonación molecular, 41
enzimas de restricción, 41, 43, 44f
genotecas, 45-47
cribado, 46-47, 47f
de DNA complementario, 46, 46f
genómicas, 45f, 45-46
recursos de bases de datos genómicas, 47-48
vectores, 43-45
plásmidos, 44-45
síntesis, 27
transcripción, 30-31
transferencia, 27, 27f
Northern, 42, 50
virus, como vectores en la terapia génica, 409-410
Robin, secuencia, 418, 420f
rRNA, 27, 27f
RT-PCR, 51
Rubenstein-Taybi, síndrome de, 418, 419f, 438
RYR1, gen, 498

S

Safer v Estate of Pack, 522
Sanger
Fred, 53
secuenciación, 52, 54-55, 54f
Sarcoma(s), 457
Satélites, 61
Scheie, síndrome de, 350t, 351
SCNN1, gen, mutaciones, 363
Secuencias, definición, 418
Segregación
adyacente-1, 73
adyacente-2, 73
alternante, 73
cromosómica, 14
replicativa, 145, 377
Selección
en las enfermedades recesivas, 196-197
ligadas al cromosoma X, 198
en los trastornos dominantes, 197, 197t
ley de Hardy-Weinberg, 196-198
Señales intercelulares, morfógenos, 432-433, 433f
Sesgo
de comprobación, estudios de casos y controles, 153
de recuerdo, estudios de casos y controles, 153
de transmisión a través de los progenitores, 139-140
Seudogenes, 30
no procesados, 30
procesados, 30
Seudohermafroditismo
femenino, 110-111, 110f
masculino, 111-112, 111f

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Seudohipoparatiroidismo
impronta genómica *(imprinting),* 138, 138t
tipo 1a, impronta genómica *(imprinting),* 138, 138f, 138t
tipo 1b, impronta genómica *(imprinting),* 138t, 139, 139f
Seudomosaicismo, 75
Seudopseudohipoparatiroidismo, impronta genómica *(imprinting),* 138
Sexo
determinación
base cromosómica, 98
fetal, 449
trastornos recesivos autosómicos influidos por, 123
SHOX, gen, 135
Significación de las asociaciones de enfermedades, 222
Silenciadores, 28
Simpolidactilia, 431-432, 432f
Sinapsis, 16
Sindactilia, 416f
Síndrome
ATR-X, 332
de alcoholismo fetal, 422
de Beckwith-Wiedemann, aumento del riesgo, 237
de cáncer hereditario, 457, 459-460. Véanse también los síndromes específicos
oncogenes activados, 460-461
de deleción, 95
de displasia branquio-oto-renal, 418
de Down, 67, 67f, 89-94, 90f, 323
cromosomas, 91-93
etiología, 93
fenotipo, 90, 91f
mosaico, 92
riesgo, 93
de recurrencia, 93-94
supervivencia prenatal y posnatal, 90-91
translocación
21q21q, 92
robertsoniana, 91-92, 92f
trisomía 21 parcial, 93
de genes contiguos, 95-96, 144-145, 180
de inestabilidad cromosómica, 81, 82f
de insensibilidad androgénica, 111, 111f
incidencia, 105t
de ojo de gato, 96t, 98
de temblor/ataxia asociado al cromosoma X frágil, 143
patogenia, 386
definición, 418
del carcinoma basocelular nevoideo, 438
del cromosoma X frágil, 62, 133, 142, 142f, 143f, 260-261, 383, 34f
etiología e incidencia, 260
fenotipo y evolución, 260-261
grave, 140, 140t
mutaciones, 179-180
patogenia, 260, 385
riesgo de transmisión hereditaria, 261
tratamiento, 261
del intervalo QT largo, 280-283
etiología e incidencia, 280
fenotipo y evolución, 280-281
patogenia, 280
riesgo de transmisión hereditaria, 281
tratamiento, 281
del maullido de gato, 95, 96f
linfoproliferativo autoinmunitario, 474
retinoide fetal, 421-422
velocardiofacial, 96t, 97-98, 170, 170f
esquizofrenia, 170
hibridación *in situ* fluorescente, 87f
muerte celular programada, 435
Sistema reproductor, embriología, 99-100, 100f
Sitios de empalme crípticos, 335
Smith-Lemli-Opitz, síndrome de, 417-418
Smith-Magenis, síndrome de, 96t, 97
SNP. Véase *Polimorfismos de nucleótidos únicos*
Solenoides, 10
Sondas
de «pintado» cromosómico, 55, 63f
de hibridación ácidos nucleicos, cribado de genotecas mediante, 46-47, 47f
de oligonucleótidos con especificidad de alelo, 48-50, 51f, 53r
definición, 42
Sonic hedgehog, mutación, 272-273
Sordera/hipoacusia, 380t
congénita, cribado de los recién nacidos, 484-486
no sindrómica, 252-253
etiología e incidencia, 252
fenotipo y evolución, 252
patogenia, 252
tratamiento, 252-253
riesgo de transmisión hereditaria, 253
Sotos, síndrome de, 96t
Southern
inmunotransferencia, definición, 42
transferencia, 48, 49f, 50f
SOX9, gen, 109
SPM, gen, 294-295
SRY, Gen, 100-101, 100f, 304-305
Stickler, síndrome de, 418
Susceptibilidad mendeliana a la infección por micobacterias, 323, 351-352
Sustitución en el tratamiento de las alteraciones metabólicas, 394

T

Tabaquismo, carcinogénesis, 479
Talasemia, 310-311, 327, 331-341
α-talasemia, 321-322, 331-333
deleciones de los genes de la α-globina, 331-332, 331t, 332f
formas, 332, 333f
mielodisplasia asociada a, 333
β-talasemia, 322, 331, 334f, 333-336
base molecular, 334, 335t, 336f, 338
compleja, 334
homocigotos para, 343
simple, 334
base molecular, 334, 335t, 336f, 338
variantes de hemoglobina con fenotipos de talasemia, 336, 338
complejo, 334, 338, 339f
estrategias de salud pública para la prevención, 338-339
etiología e incidencia, 310
fenotipo y evolución, 310-311
menor, 334
patogenia, 310
riesgo de herencia, 311
tratamiento, 311
Talidomida, síndrome, 422
Tarasoff v the Regents of the University of California, 522
TATA, secuencia, 33, 35
Tau, proteína, en la enfermedad de Alzheimer, 373-374
Tay-Sachs, enfermedad de, 126, 308-309, 343, 348f, 348-350, 349t
alelos hex A de seudodeficiencia, 349-350
diferencias de población en la incidencia, la frecuencia de genes y la frecuencia de los heterocigotos, 200t
endogamia, 196
etiología e incidencia, 308
fenotipo y evolución, 308
genética de población, 349, 349f
patogenia, 308
riesgo de herencia, 309
tratamiento, 308-309
Telofase de la mitosis, 14
Telomerasa, 14, 463
Telómeros, 14, 14f, 66t
Tendencia genética
efecto fundador, 199, 200-201, 201f
en las poblaciones de tamaño pequeño, ley de Hardy-Weinberg, 196
ventaja de los heterocigotos respecto a, 202-203
Terapia. Véase también *Tratamiento*
génica, 406-415
células objetivo, 408, 409
consideraciones
éticas, 411
generales, 406, 407f, 408
enfermedades susceptibles, 411-415
estrategias de transferencia de genes, 408, 409f
futuro, 412-413, 412t
requisitos esenciales para, 408r
riesgos, 410-411
vectores
no víricos, 410
víricos, 409-410
Teratomas ováricos, citogenética, 79, 81
Terminal, 66t, 69-70, 88f
Tétradas, 16
Tetrahidropterina, defectos del metabolismo, en las hiperfenilalaninemias, 347
Tetrámeros de la hemoglobina, 330
Tetraploidía, 65, 67
TGFBR2, gen, 471
Timina, 7, 7f
Tiopurina S-metiltransferasa
deficiencia, 312-313
etiología e incidencia, 312
fenotipo y evolución, 312
riesgo de herencia, 312
tratamiento, 312

Tiopurina S-metiltransferasa*(cont.)*
eficacia, polimorfismo, 497
Tiroiditis, subaguda, alelos HLA, 190t
Tirosinemia, tipo I, efecto fundador, 200
TP53, gen, 464t, 471, 479
TPMT, gene, 312-313
Traducción, 27, 27f
código genético, 31, 32t
procesamiento postraducción de las proteínas, 32-33
Transcripción
del genoma
mitocondrial, 33
nuclear, 27, 30-31
iniciación, 33, 35
potenciadores, 35
Transcriptasa inversa, 46, 46f
PCR, 51
Transiciones, 178
Translocación, 66t
recíproca, 66t, 73-74
robertsoniana, 66t, 73, 74-75
en el síndrome de Down, 91-92, 92f
Translucencia nucal, 445, 445f
Transmisión entre individuos del sexo masculino, 133-134
Transporte
de oxígeno alterado, variantes de la hemoglobina, 327
defectos, 361-364. Véase también *Fibrosis quística*
Transversiones, 178
Trasplante
de células progenitoras, de las células de la médula ósea, 403, 404f, 405f
de los hematíes del cordón umbilical, 404, 405f
en las enfermedades
por almacenamiento lisosómico, 403-404
sin almacenamiento, 403
modificación del genoma somático, 402, 403-404
de hematíes del cordón umbilical, en las enfermedades por almacenamiento lisosómico, 404, 405f
de médula ósea, alelos HLA, 191
de tejidos, alelos HLA, 191
modificación del genoma somático, 402-406
problemas y futuro, 406
trasplante
de células progenitoras, 402, 403-404
hepático, 404, 406
nuclear, 402-403
Trastorno(s)
autoinmunitarios, 189-190
autosómicos, 89-98. Véanse también los trastornos específicos
dominantes, 126-129, 127f
capacidad reproductora, 128-129
dominantes incompletos, 127-128, 128f
fenotipo con limitación sexual, 129, 129f, 130f
mutaciones nuevas, 128
síndromes neoplásicos, genes de supresión tumoral
cuidadores, 468-471
guardianes, 464-468
genómicos, 95-98, 96t, 97f, 98f
recesivos, 123-126
clonación posicional mediante el mapeo a través de análisis de ligamiento basada en modelo, 224-225
consanguinidad, 124f, 124-125, 125f, 125t
endogamia, 125-126
frecuencia
de los genes, 123-124
de portadores, 123-124
influido por el sexo, 123
infrecuentes, en los aislados genéticos, 126
ley de Hardy-Weinberg, 194
mutaciones nuevas, 126
síndromes de inestabilidad cromosómica, genes supresores de tumores de mantenimiento, 471
síndromes de deleción, 95
bipolar
cociente relativo de riesgo, 153t
factores genéticos y ambientales, 170-171, 171t
congénitos, 120
del desarrollo, análisis cromosómico, 60
dominantes
autosómicos. Véase *Trastornos autosómicos dominantes*
selección, 197, 197t
esquizoafectivo, 171
genéticos. Véase también *Alteraciones cromosómicas; Trastornos multifactoriales*
clasificación, 2
genómicos, 96t, 97
ligados al cromosoma X
herencia
dominante, 131, 133f, 133-1 35
características, 133r
con capacidad letal en los individuos de sexo masculino, 134f, 134-135
recesiva, 131-134, 132r, 132f
letales, probabilidad condicionada, 510f, 509-511, 511f, 511t
ley de Hardy-Weinberg, 194, 194t
nuevas mutaciones, 135
recesivos, mutación y equilibrio de selección, 198
maníaco-depresivo, cociente de riesgo relativo, 153t
mendelianos, citogenética, 81-82, 82f
mitocondriales, diagnóstico prenatal, 453
monogénicos, 2, 116
diagnóstico prenatal, ecografía, 447
modificadores genéticos y ambientales, 159
tratamiento, 390f, 390-391, 391t
multifactoriales, 151-173, 152t. Véanse también los trastornos específicos
clonación posicional, mediante asociación en todo el genoma, 226
mapeo con ligamiento sin modelo, 225-226
congénitos, 166t, 166-169
contribuciones relativas de los genes y el ambiente
concordancia de los alelos y los alelos compartidos entre los familiares, 153-154, 154f, 154t
determinación, 153-156
estudios sobre gemelos, 154-156
familiares no relacionados como controles, 154
diagnóstico prenatal, ecografía, 449, 449t
ejemplos, en relación con factores genéticos y ambientales conocidos, 159-173
limitaciones en los estudios, 158-159
modificadores genéticos y ambientales, 159
rasgos
cualitativos, análisis genético, 152-153
de agregación familiar, cuantificación, 152-153, 153t
de concordancia y discordancia, 152
cuantitativos, consejo genético, 156-158
de agregación familiar, 157, 157f
distribución normal, 156, 156f
heredabilidad, 157-158
variedad normal, 156
riesgo de recurrencia, consejo genético, 516
tratamiento, 389-390, 390t
recesivos
autosómicos. Véase *Trastornos autosómicos recesivos*
selección, 196-197
ligados al cromosoma X, 198
Tratamiento, 389-415. Véanse también las enfermedades y los tratamientos específicos
de las alteraciones metabólicas, 392, 394t, 394-395
agotamiento, 395
desviación, 394f, 394-395, 395f
inhibición, 395
restricción alimentaria, 392, 394
sustitución, 394
dirigido hacia el fenotipo clínico, 392
enzimático sustitutivo, 399-400
en las enfermedades por acumulación lisosomal, 348
estado actual, 389-391
de las enfermedades genéticamente complejas, 389-390, 390t
monogénicas, 390f, 390-391, 391t
evaluación a largo plazo, necesidad, 391-392
heterogeneidad genética, 392
molecular, 395-415, 396f
a nivel de la proteína, 395-400
potenciación proteica, 398
tratamiento
de sustitución enzimática, 399-400
y prevención con moléculas pequeñas de la función potenciada de la proteína mutante, 396-398
terapia génica. Véase *Terapia génica*
para la modulación de la expresión genética, 400-402

© Elsevier. Es una publicación MASSON. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tratamiento *(cont.)*
prenatal, 453-454
trasplante, 401-406
de células progenitoras, 403-404
hepático, 404, 406
nuclear, 402-403
problemas y futuro, 406
Trinucleótidos, trastornos con repeticiones, 183. Véase también *Expansiones con repeticiones inestables*
Trisomía 13, 89, 94-95, 95f , 16, 81
Trisomía 18, 64f, 67, 89, 94, 94f
Trisomía 21. Véase *Down, síndrome de*
cribado prenatal, 444-446, 445f, 445t, 446t
diagnóstico prenatal, 439-440, 441t
Trisomía 3p, parcial, hibridación *in situ* fluorescente, 87f, 67
Trisomía de rescate, 450
Trisomía X, 107
incidencia, 105t
observaciones en el seguimiento, 106t
tRNA, 27, 27f
en el genoma mitocondrial, 378f, 382f
en los trastornos mitocondriales, 380t, 381
Trombofilia, 314-315
etiología e incidencia, 314
fenotipo y evolución, 314-315
patogenia, 314
riesgo de herencia, 315
tratamiento, 315
Trombosis
arterial placentaria, 161
venosa, 160-162, 161f
cerebral
enfermedades asociadas, 222
idiopática, 160
profunda (TVP), 160-162, 161f
Tubo neural, defectos
ácido fólico, 168
cribado prenatal, 447-448, 448f, 448t
prevención, 168, 448
Tumores, 457
benignos, 457
malignos, 457. Véase también *Cáncer*
Turner, síndrome de, 67, 81, 107-109, 108f, 316-317
etiología e incidencia, 105t, 316
fenotipo y evolución, 316
observaciones en el seguimiento, 106t
patogenia, 316
riesgo de transmisión hereditaria, 317
tratamiento, 316-317

U

Umbral fenotípico, efecto, 381
Urea, trastornos del ciclo, tratamiento, 394, 394f
Utilidad clínica, 483
Uveítis anterior aguda, alelos HLA, 190t

V

Validez
analítica, 483
clínica, 483
Valor predictivo
negativo, 483
positivo, 483
Variancia, 156, 156f
Variante(s), 64
raras, 183
Vectores, 43-45
de cromosomas bacterianos artificiales, 44-45
de expresión, 46
definición, 42
en la terapia génica
no víricos, 410
respuesta adversa, 410
víricos, 409-410
expresión, 46
plásmidos, 44-45
víricos, 409-410
Vellosidades
coriónicas
biopsia, 439, 443, 443f
primarias, 443
secundarias, 443
terciarias, 443
Ventriculomegalia, prevalencia, 448t
VHL, gen, 464t
Vías funcionales, 57
Virus
asociados a adenovirus como vectores en la terapia génica, 410
de la inmunodeficiencia humana, resistencia frente a, factores genéticos, 192, 192t
VKORC1, gen, 499

W

Waardenburg, síndrome de, 435, 434f
Warfarina, tratamiento con, variaciones genéticas en la farmacocinética y la farmacodinámica, 498-499
Watson, James, 7
Weinberg, Wilhelm, 193
Western, transferencia
análisis, 57, 57f
definición, 42
Williams, síndrome de, 96t
WT1, gen, 109

X

Xantomas cutáneos en la hipercolesterolemia familiar, 128, 128f
Xeroderma pigmentoso, 318-319
etiología e incidencia, 318
fenotipo y evolución, 318-319
genes cuidadores, 471
patogenia, 318
riesgo de transmisión hereditaria, 319
tratamiento, 319
XIST, gen, 103
XX, hombres, 100, 100f
incidencia, 105t
XY, mujeres, 100, 100f
incidencia, 105t
46,XY, mujeres con inversión sexual, 109
47,XYY, síndrome, 107
incidencia, 105t
observaciones en el seguimiento de los pacientes con, 106t

Z

α-ZF, deleción, 332, 333f
Zona de actividad polarización, 433, 433f