



University of Dundee

Berg and Laws Survival Guide to Genetics

Berg, Jonathan; Laws, Eve

DOI:
[10.20933/100001266](https://doi.org/10.20933/100001266)

Publication date:
2023

Licence:
CC BY-NC-ND

Document Version
Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in Discovery Research Portal](#)

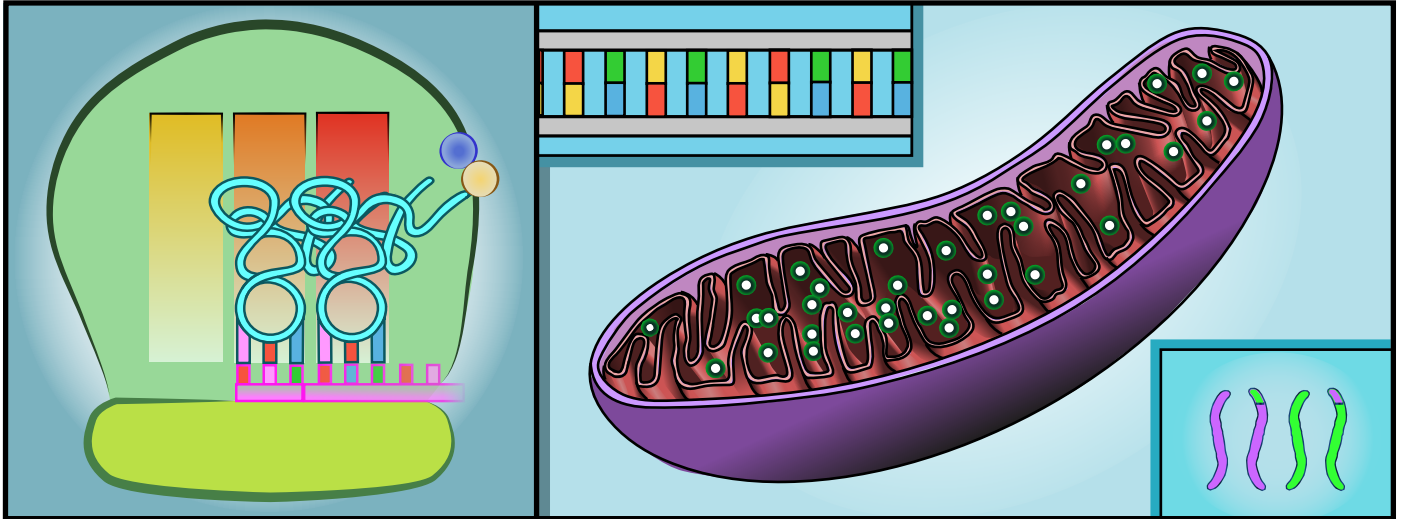
Citation for published version (APA):
Berg, J., & Laws, E. (2023). Berg and Laws Survival Guide to Genetics. University of Dundee.
<https://doi.org/10.20933/100001266>

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in Discovery Research Portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.



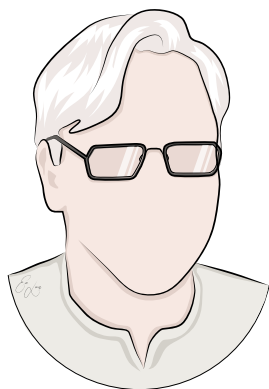
BERG AND LAWS

GUÍA DE SUPERVIVENCIA EN GENÉTICA

This section features a collage of genetic concepts. On the left, a pink DNA ladder is shown. In the center, a pink cell is depicted in the process of mitosis, with blue chromosomes and yellow centrioles. To the right, a long, blue, coiled DNA strand is shown. Further right is a pedigree chart with two columns of symbols: a white square and a red circle in the first row, and a white square, a red circle, and a white circle in the second row. At the bottom right, a blue protein structure is shown with various colored subunits.

University of Dundee

Materiales del año 1



Contenido por:

Dr Jonathan Berg

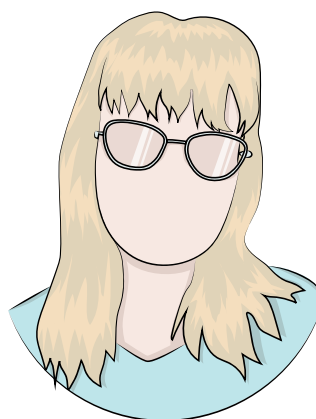
MBChB, MSc, MD, FRCP Edin.

Senior Lecturer and Honorary Consultant
in Clinical Genetics
School of Medicine,
University of Dundee

Arte y diseño de:

Eve Laws

Medical Artist
Technology and Innovation in
Learning Team (TILT)
School of Medicine,
University of Dundee



School of Medicine
University of Dundee

tilt

Technology & Innovation
in Learning Team



Winner of
the Institute
of Medical
Illustrators

Gold Award
2021

Attribution
Non-commercial
No derivatives



European
Reference
Network
for rare or low prevalence
complex diseases
Network
Intellectual Disability
and Congenital
Malformations (ERN ITHACA)

Provided to ERN ITHACA by the
University of Dundee

Adaptado al español por:

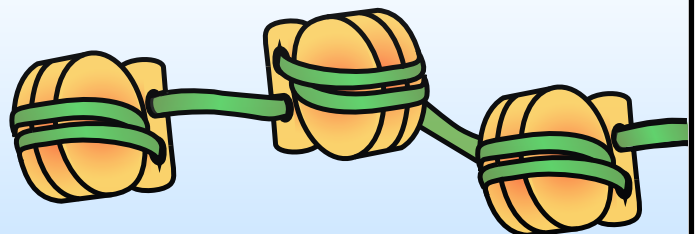
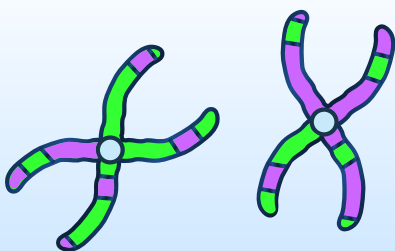
Antonio Martinez-Monseny, Encarna Guillén,
Gema Escribano y Adrian Moreno

DOI

10.20933/100001266

CONTENIDOS

Ácido desoxirribonucleico (ADN)	1	Árbol genealógico	35
Ácido ribonucleico (ARN)	2	Tipos de mutación y nomenclatura	36
Escala del genoma	3	¿De dónde vienen las mutaciones?	39
Estructura del genoma	5	Mutaciones somáticas y cáncer	41
Replicación del ADN	7	Secuenciación de nueva generación	42
Mitosis	8	Filtrado genético	43
Meiosis.....	10	Penetrancia y herencia mendeliana	44
Estructura cromosómica	13	Herencia mitocondrial no mendeliana	50
Desequilibrio cromosómico	15	Metilación del ADN	52
Translocaciones	16	Impronta genómica	54
Deleción cromosómica	17	Herencia multifactorial	56
FISH (Hibridación fluorescente in situ)	18	Variante común de enfermedad común	57
Microarrays cromosómicos.....	19	Riesgo multifactorial de enfermedad común.....	59
Inactivación del X	20	Características del cáncer	62
Transcripción del ADN	23	Hipótesis del doble hit	64
Dogma central	24	Mutación <i>BRAF</i>	65
Splicing (corte y empalme)	25	El cáncer en la vía MAPK.....	65
Traducción	27	Práctica clínica clásica	66
Modificación postraducciona l	30	Integración de la secuenciación de nueva generación	67
Reparación del ADN	31	Pruebas presintomáticas	68
Polimorfismos	33		

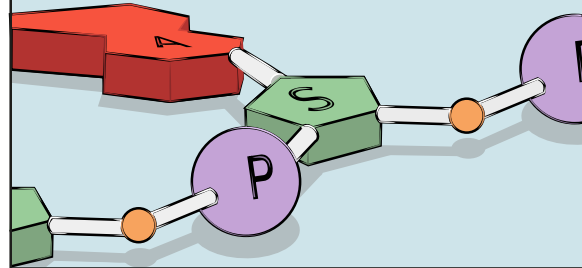
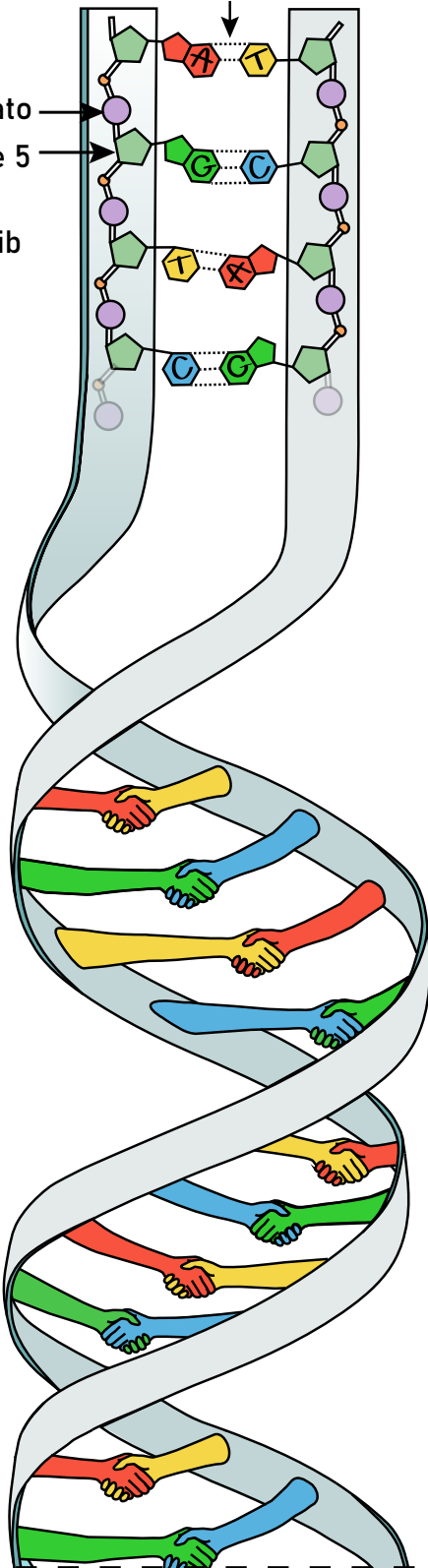


ADN

ÁCIDO DESOXIRRIBONUCLEICO Y EMPAREJAMIENTO DE BASES

Enlaces de hidrógeno

Fosfato
Azúcar de 5 carbonos (Desoxirribosa)



El ácido desoxirribonucleico tiene un esqueleto de azúcar-fosfato, con información contenida en la secuencia de bases.

La doble hélice del ADN se compone de dos hebras que discurren en sentido opuesto.

Los enlaces de hidrógeno entre las bases unen las hebras: la adenina con la timina y la guanina con la citosina.

Purinas

Pyrimidinas

A Adenina

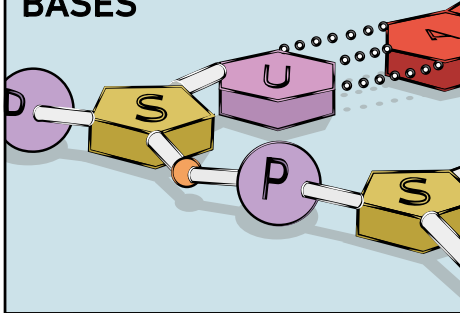
T Timina

G Guanina

C Citosina



ÁCIDO RIBONUCLEICO Y EMPAREJAMIENTO DE BASES

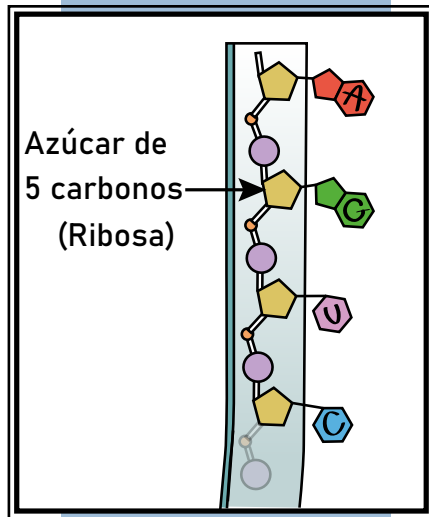


ARN

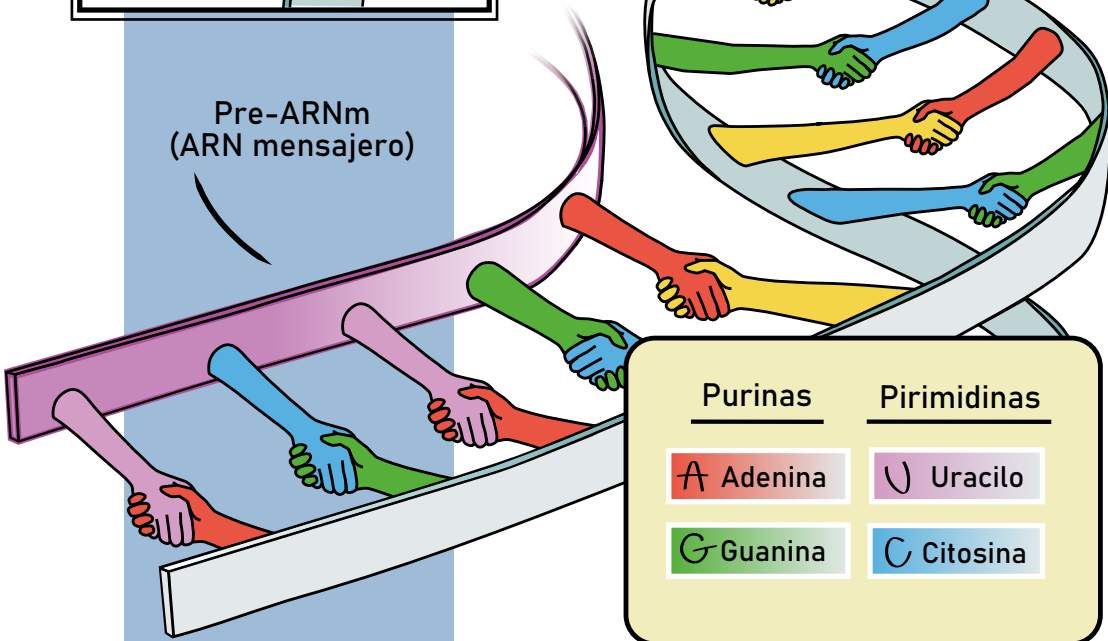
El ácido ribonucleico suele ser una molécula monocatenaria.

Las principales diferencias con el ADN son que el azúcar de la cadena principal es la ribosa y que se utiliza la base uracilo en lugar de timina.

Tiene varias funciones diferentes en la célula.



Pre-ARNm (ARN mensajero)



ESCALA DEL GENOMA



El genoma humano tiene aproximadamente 3.000 millones de bases, aunque sólo una pequeña proporción de ellas (1-2%) codifica genes.

Es aproximadamente la misma longitud que 6.000 copias de "Guerra y paz", escrito por León Tolstoi.

La hélice de ADN se enrolla alrededor de unas proteínas llamadas histonas e interactúa con otras proteínas para formar una estructura dentro del núcleo.

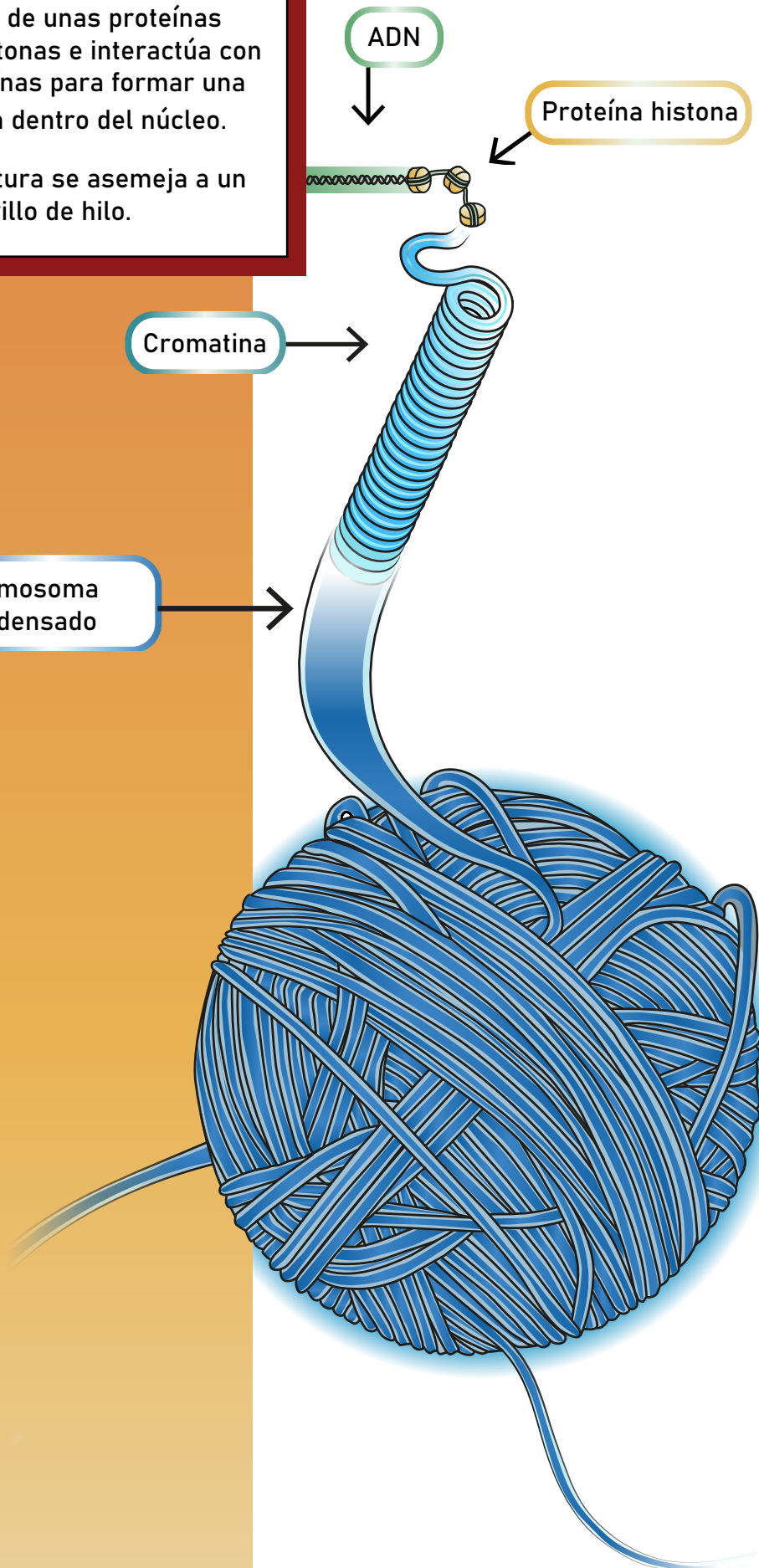
Esta estructura se asemeja a un ovillo de hilo.

ADN

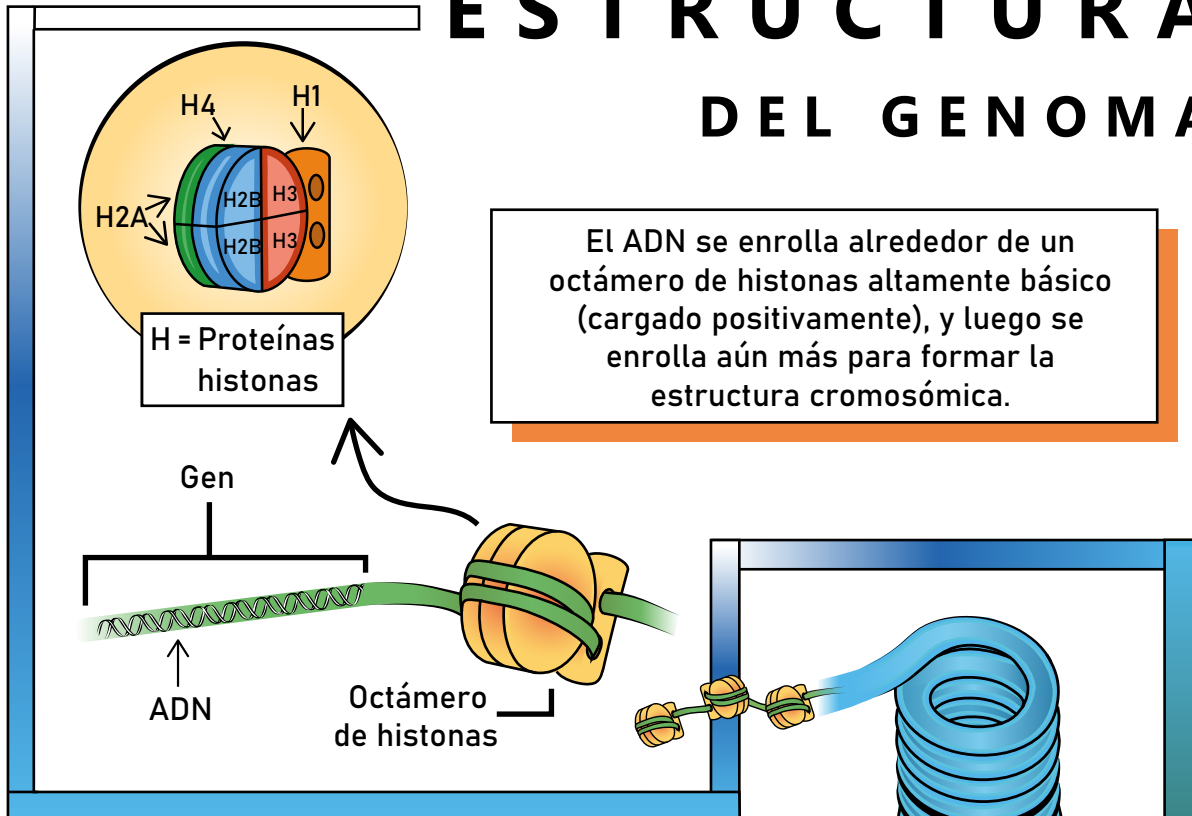
Proteína histona

Cromatina

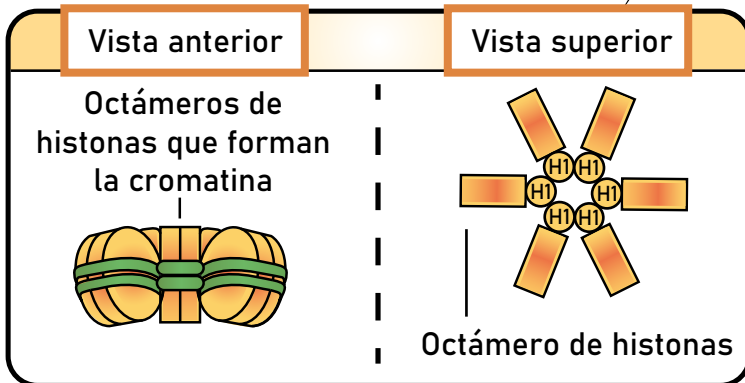
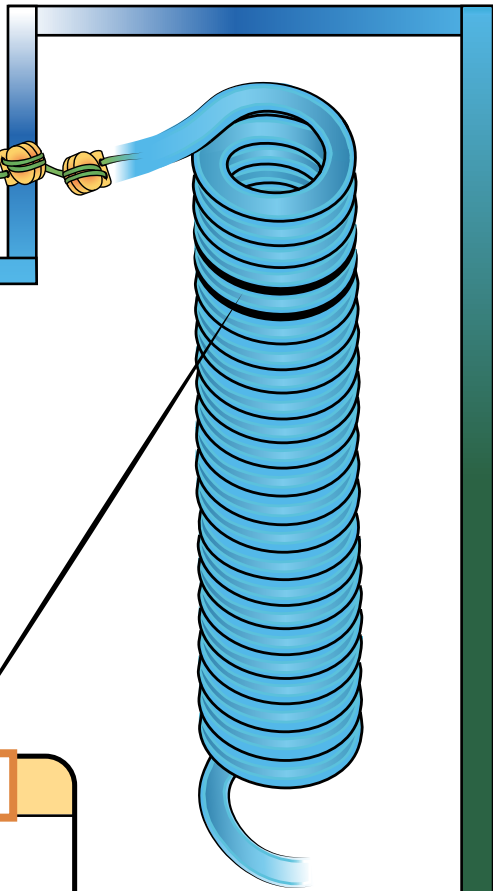
Cromosoma condensado

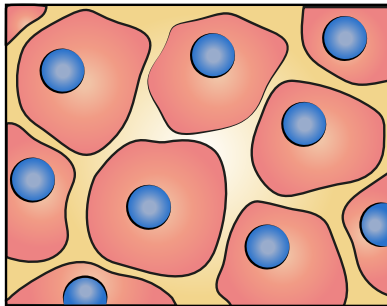
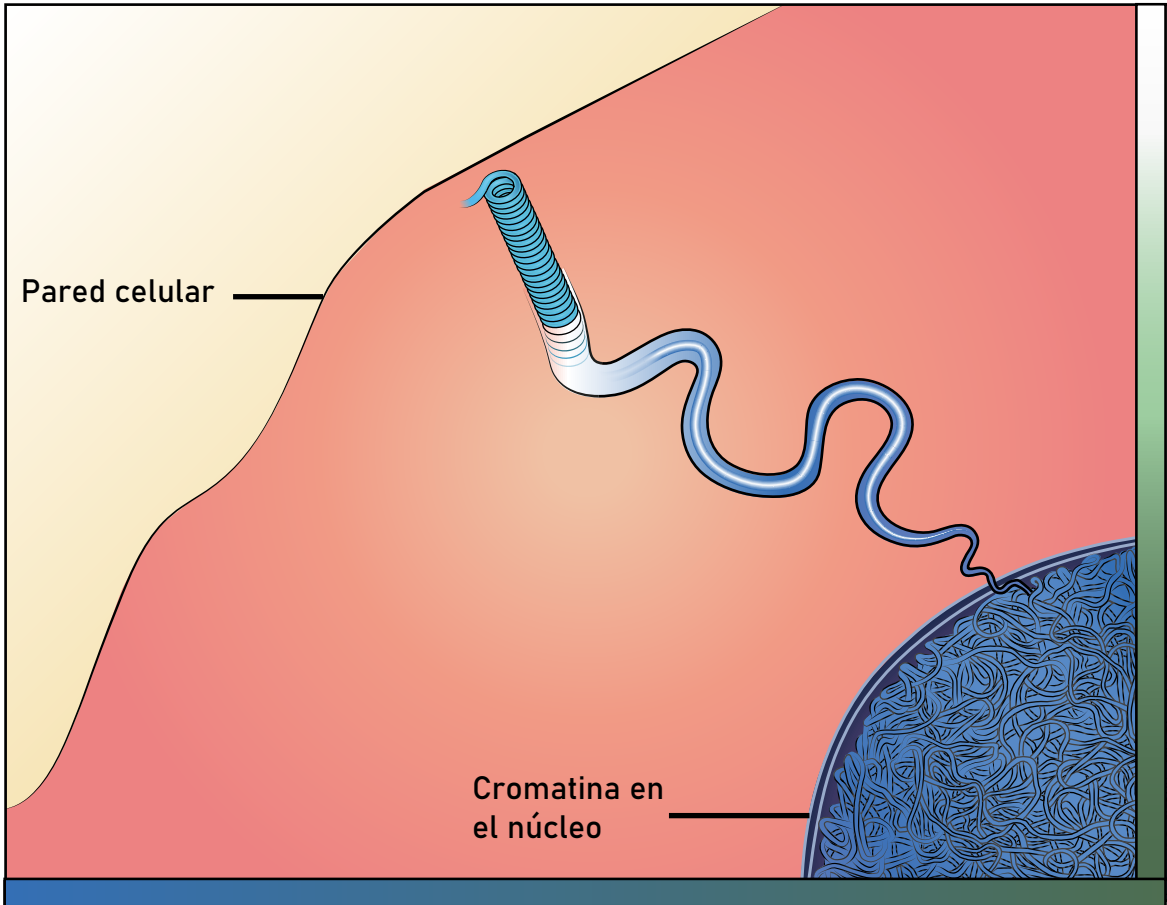


ESTRUCTURA DEL GENOMA

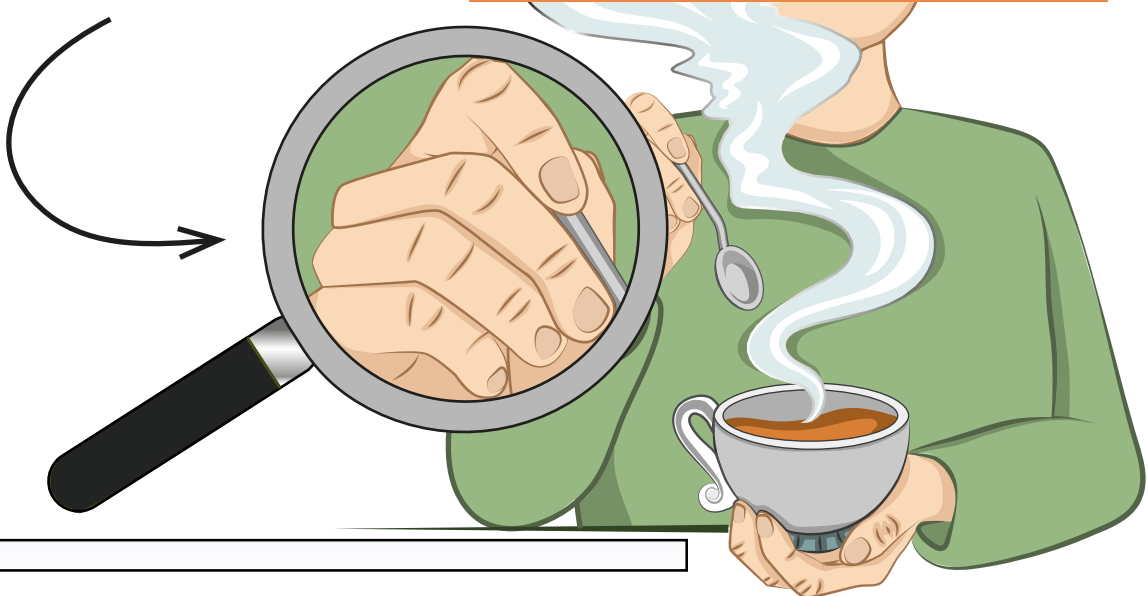


La condensación del ADN controla la función génica. El ADN fuertemente enrollado (condensado) es menos activo desde el punto de vista de la transcripción.





En cada célula hay 22 pares de cromosomas y los cromosomas sexuales.



REPLICACIÓN DEL ADN

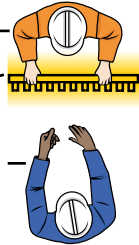
Una cadena de ADN sólo puede replicarse en una dirección. Después de separar y desenrollar las cadenas, una ADN polimerasa añade bases en la dirección 5' a 3' a la cadena principal.

En la cadena rezagada, se sintetizan tramos cortos de ADN a medida que se desenrolla (denominados fragmentos de Okazaki), que se unen mediante una ADN ligasa.

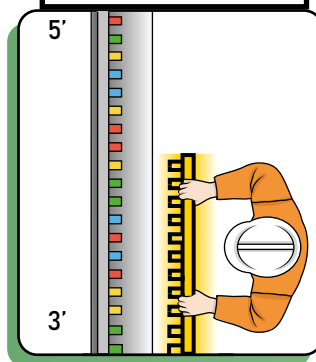
Primasa

Cebador de ARN

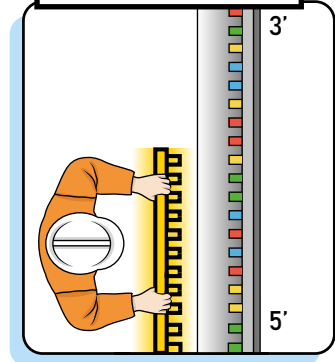
ADN polimerasa



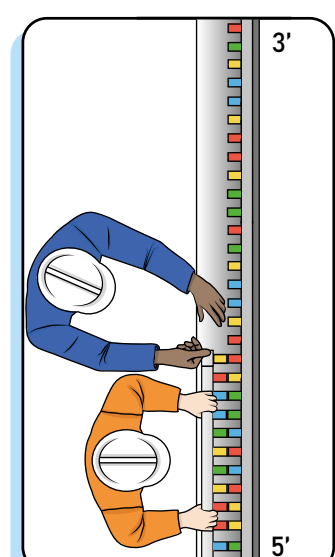
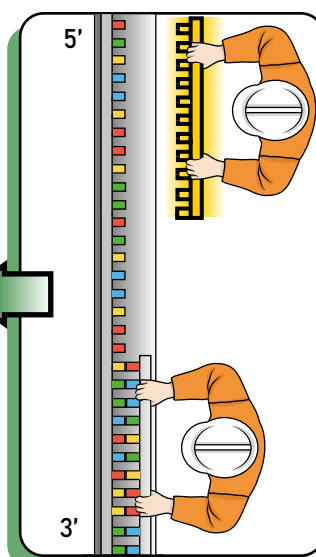
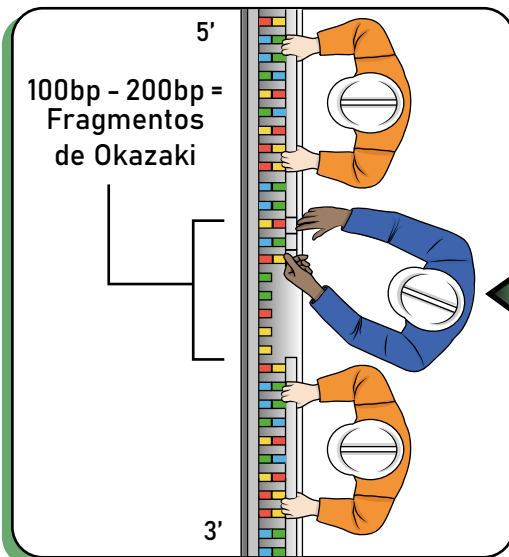
Hebra retardada

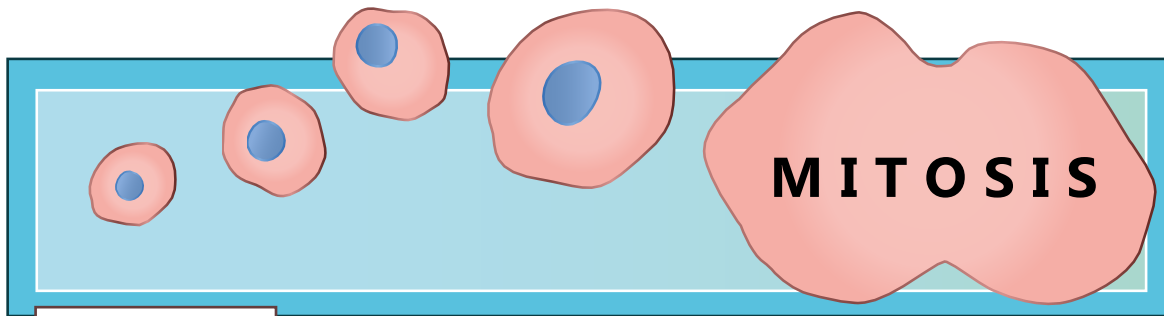


Hebra adelantada



100bp - 200bp =
Fragmentos
de Okazaki

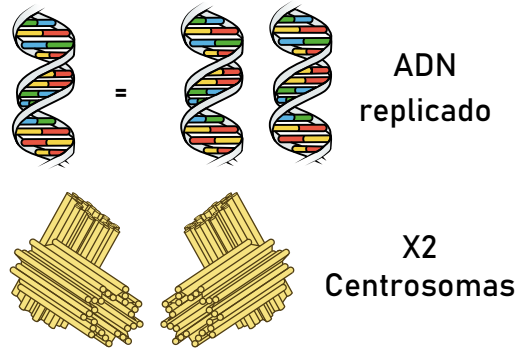




Interfase

La mitosis es el proceso de división de las células somáticas. Una célula progenitora se convierte en dos células hijas casi idénticas genéticamente.

En la interfase, la célula tiene un aspecto normal - la célula puede estar en fase G0, G1 o S en el ciclo celular. El ADN se replica durante la fase S.



ADN en el núcleo

6 bucles = 1 roseta

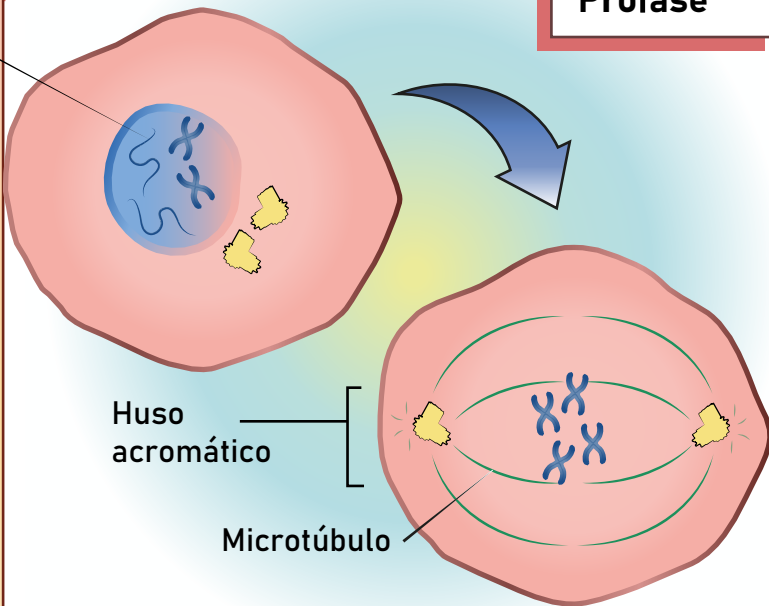
Estructura de esqueleto

30 rosetas = 1 hélice

Varias hélices = Segmento de cromatina

2 cromátidas hermanas = 1 cromosoma metafásico

Etapa 1 - Profase

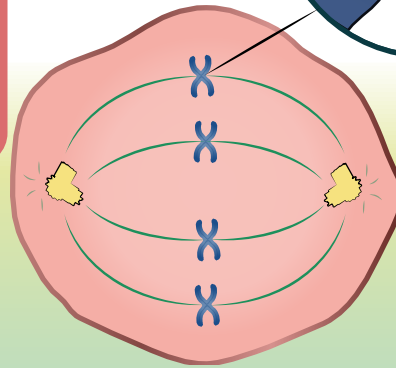
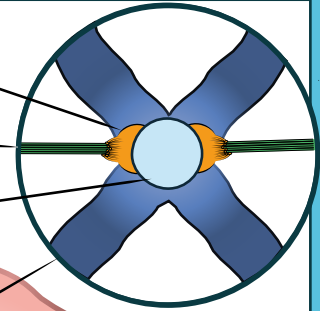


En la profase, los cromosomas se condensan y forman parte del huso mitótico.

Etapa 2 - Metafase

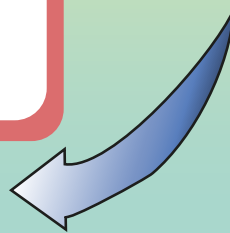
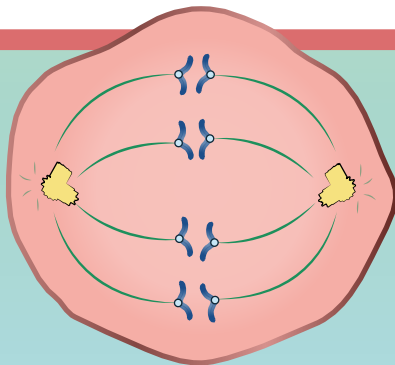
En la metafase, los cromosomas se alinean en el centro de la célula en división. Los microtúbulos están unidos al centrómero de cada cromosoma.

Cinetocho
Microtúbulo
Centrómero



Etapa 3 - Anafase

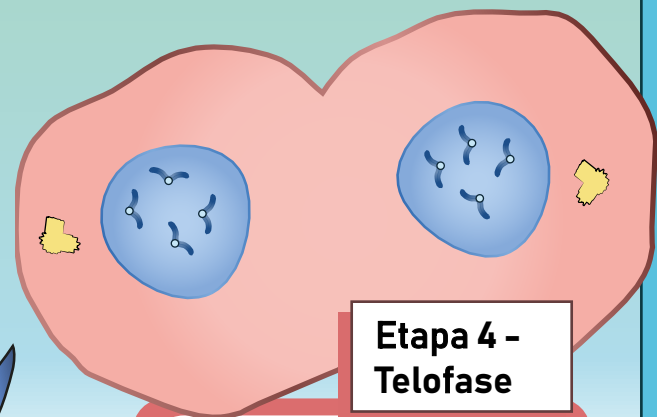
En la anafase, los cromosomas duplicados se separan por contracción de los microtúbulos.



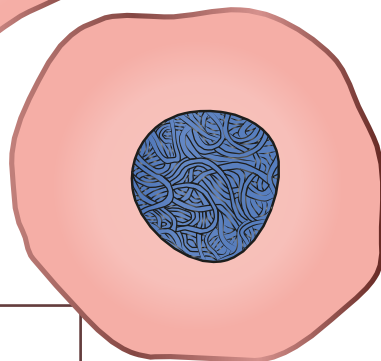
Etapa 4 - Telofase

Durante la telofase, los cromosomas alcanzan los polos de la célula y las dos células se separan (citocinesis).

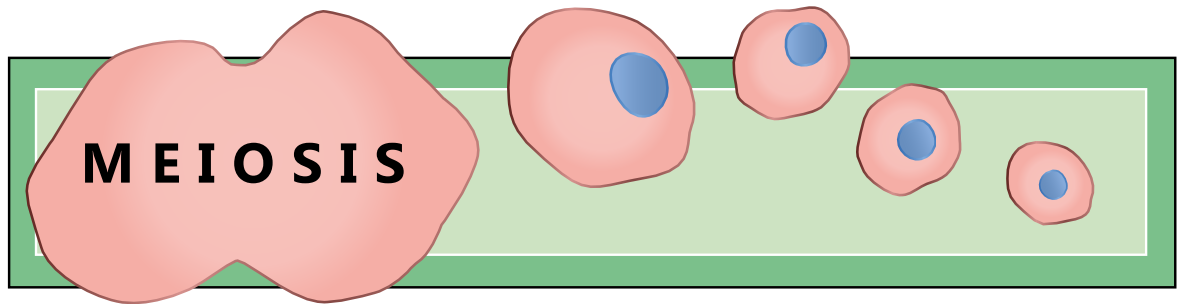
Los cromosomas se descondensan y vuelven a formar parte del núcleo.



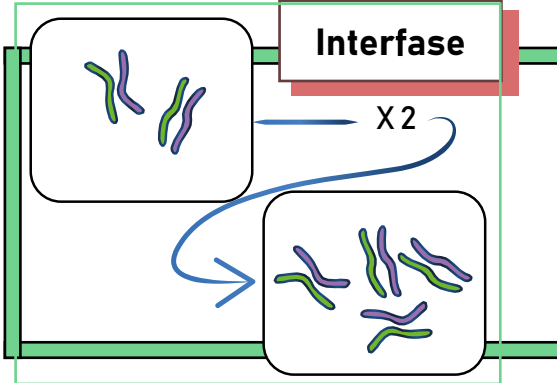
**Citocinesis
(Células hijas)**



MEIOSIS



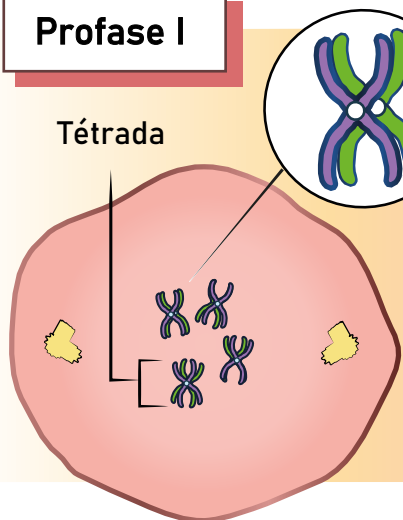
Interfase



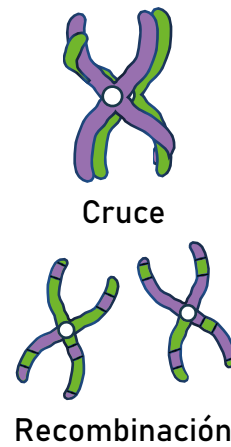
En los seres humanos, la meiosis sólo se produce durante la producción de gametos. Las características clave son que los gametos son haploides y que se produce recombinación entre cromosomas homólogos. Esta recombinación garantiza que las variantes genéticas del mismo cromosoma segreguen de forma independiente.

Meiosis I

Profase I



Cromosomas homólogos

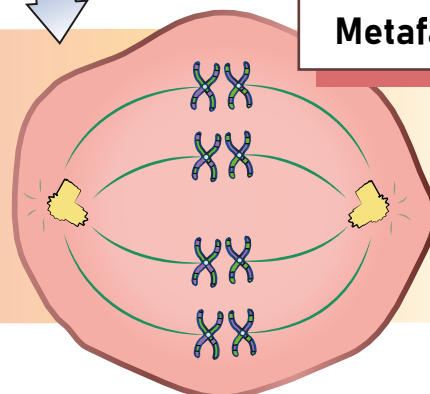


Cruce

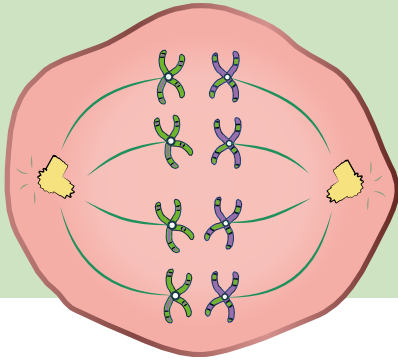
Recombinación

La meiosis se produce en 2 fases, la Meiosis I y la Meiosis II. Durante la profase de la Meiosis I, los cromosomas homólogos se aparean y se produce el entrecruzamiento entre las cromátidas homólogas.

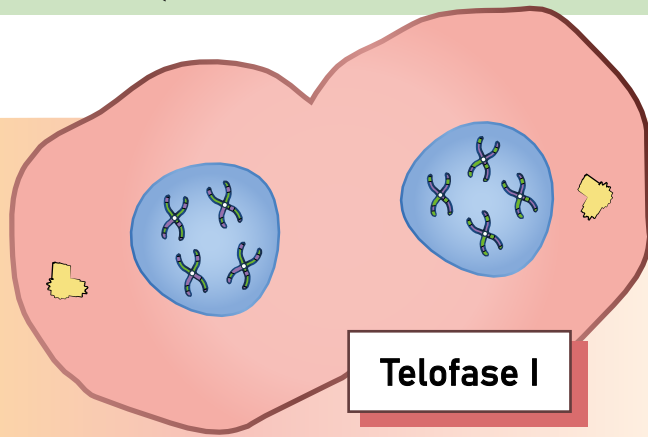
Metafase I



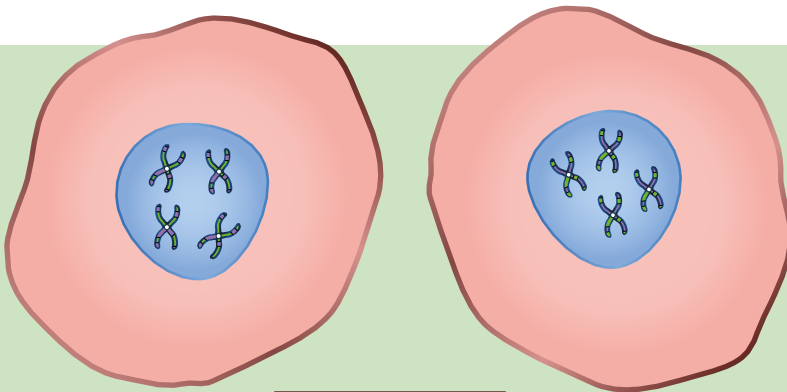
Anafase I



Telofase I

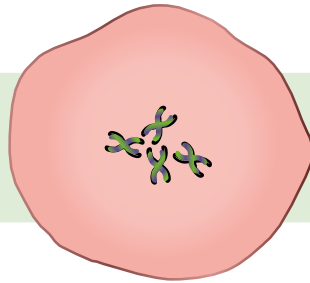


Células hijas

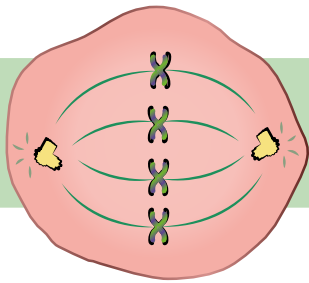
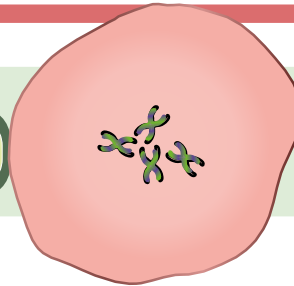


Meiosis II

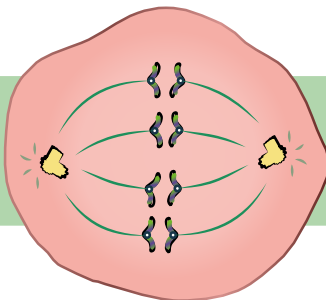
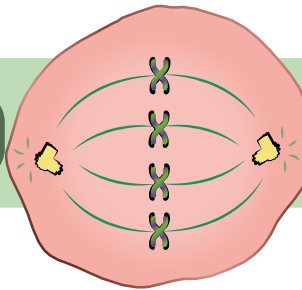
En la Meiosis II, una segunda ronda de división celular deja 4 células hijas haploides.



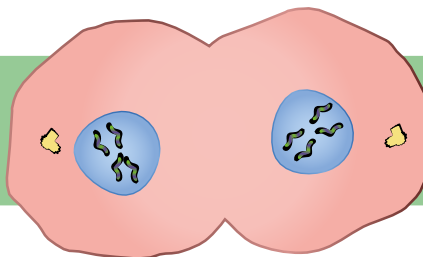
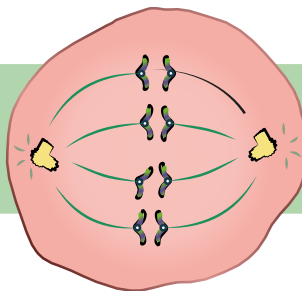
Profase II



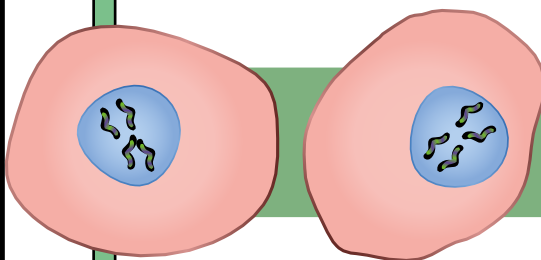
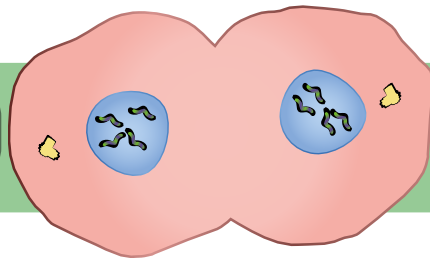
Metafase II



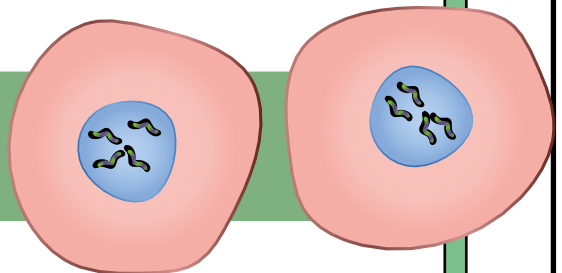
Anafase II



Telofase II



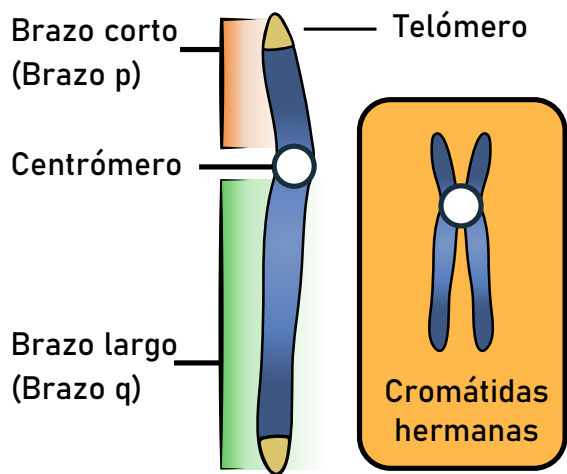
Células hijas



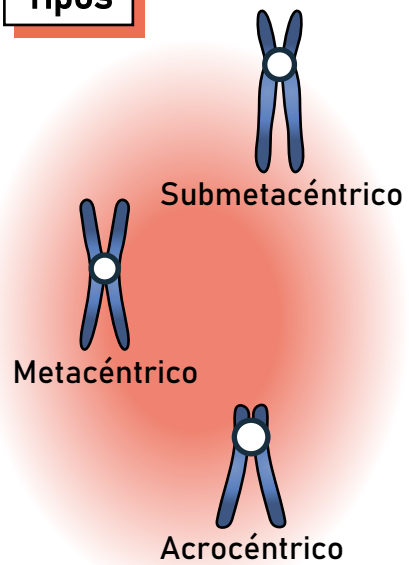
ESTRUCTURA CROMOSÓMICA



Estructura



Tipos



Los cromosomas se reconocen por su tamaño, la posición del centrómero y su patrón de bandas.

Un cromosoma metacéntrico tiene el telómero cerca del centro, con un brazo "p" más corto y un brazo "q" más largo. Un cromosoma acrocéntrico tiene el centrómero en un extremo, con sólo ADN satélite en el brazo "p" corto.

Bandeo

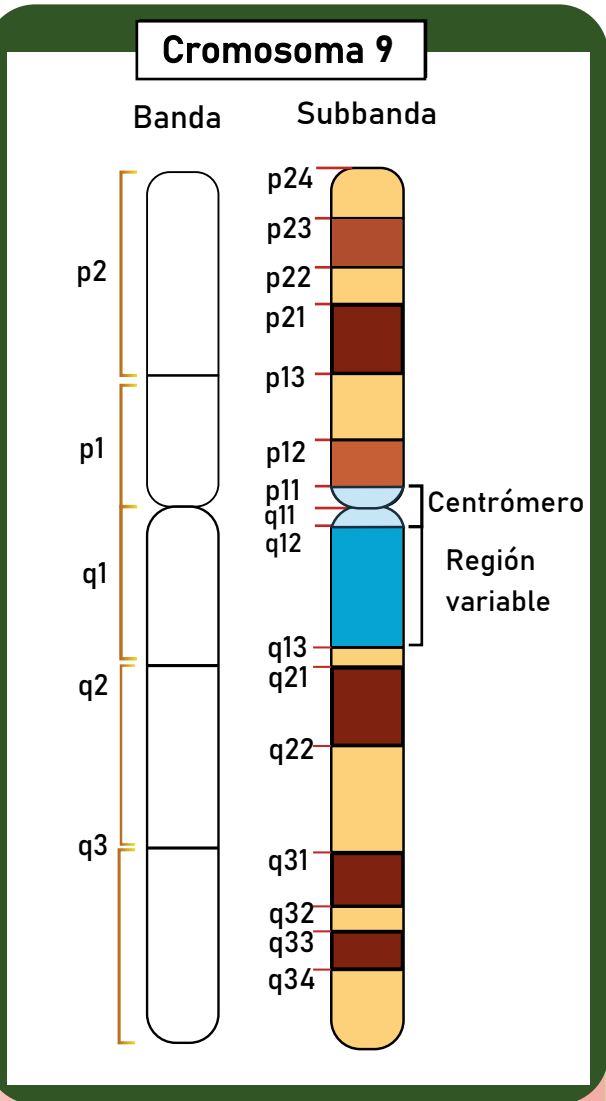
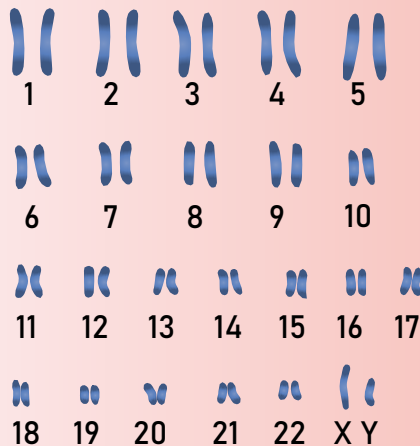
Los cromosomas se visualizan en la metafase de la mitosis. La tinción de Giesma da a cada cromosoma un patrón de bandas característico, con bandas oscuras que muestran las regiones pobres en genes y bandas claras que muestran las zonas ricas en genes.

Tinción de cromosomas

Rico en G/C =
Más genes



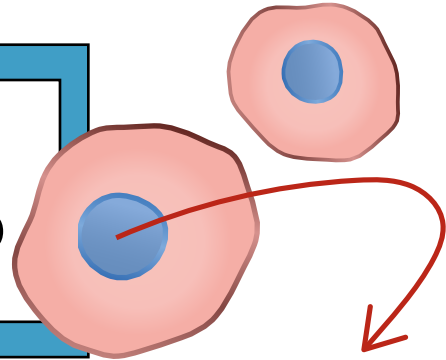
Rico en A/T =
Menos genes



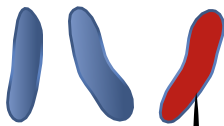
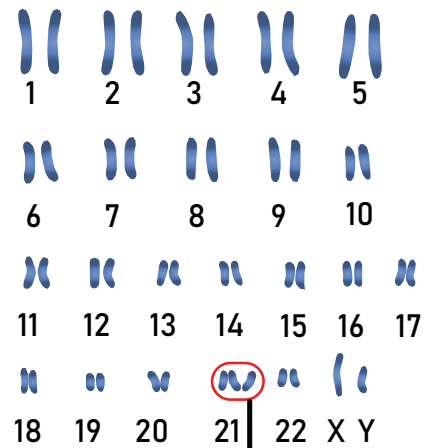
La dotación cromosómica normal es de 22 pares de cromosomas y 2 cromosomas sexuales, ya sean 2 cromosomas X, o un X y un Y, escritos como 46,XX o 46,XY.

Se dice que una dotación cromosómica está equilibrado si hay la cantidad normal de cada cromosoma (tanto si los cromosomas son normales como si hay una reordenación).

DESEQUILIBRIO CROMOSOMICO



Se dice que una dotación cromosómica está desequilibrada si hay material cromosómico de más o de menos. En este caso hay una copia extra del cromosoma 21. Se escribe 47, XY, +21. (47 cromosomas, Hombre y el cromosoma extra es un cromosoma 21).

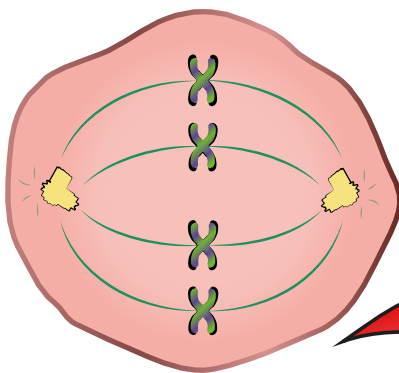


Cariotipo 47,XY,+21
- Síndrome de Down

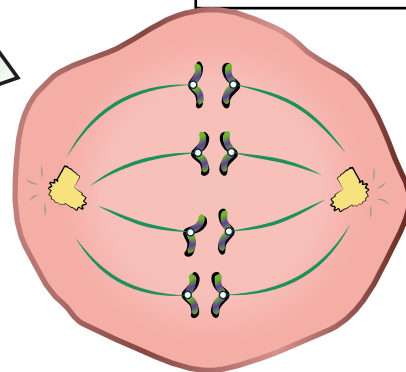
Cromosoma extra

Metafase II

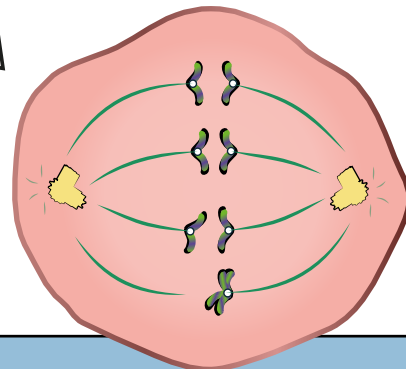
Anafase II



Disyunción correcta



No disyunción

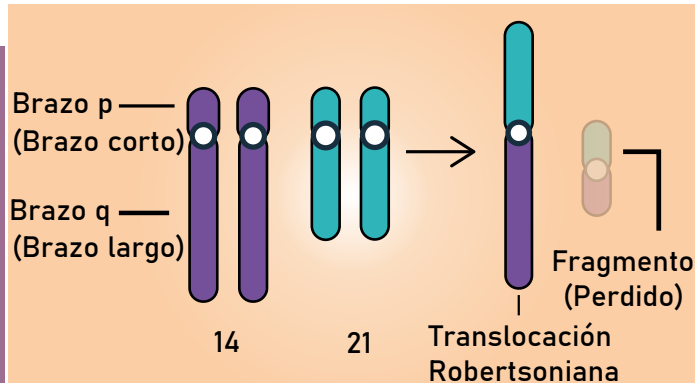


La trisomía 21 causa el síndrome de Down. La causa más frecuente es la no disyunción de los cromosomas 21 en la meiosis.

TRANSLOCACIONES

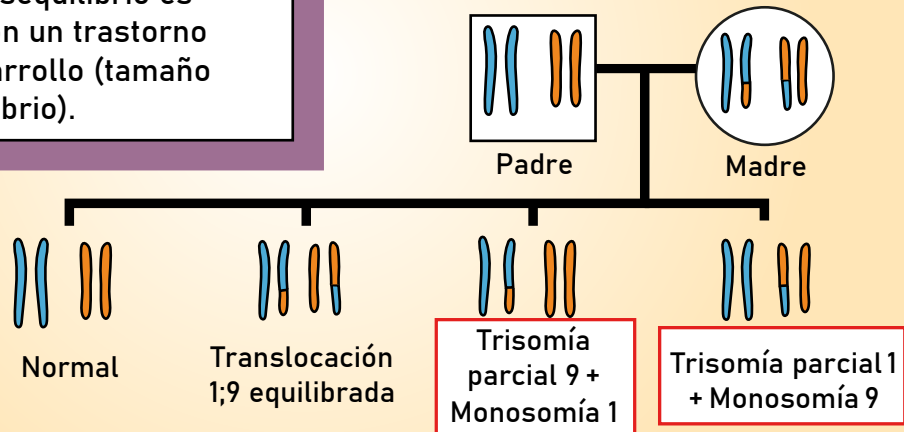
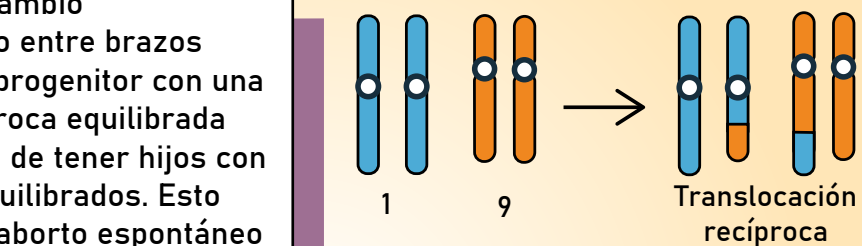
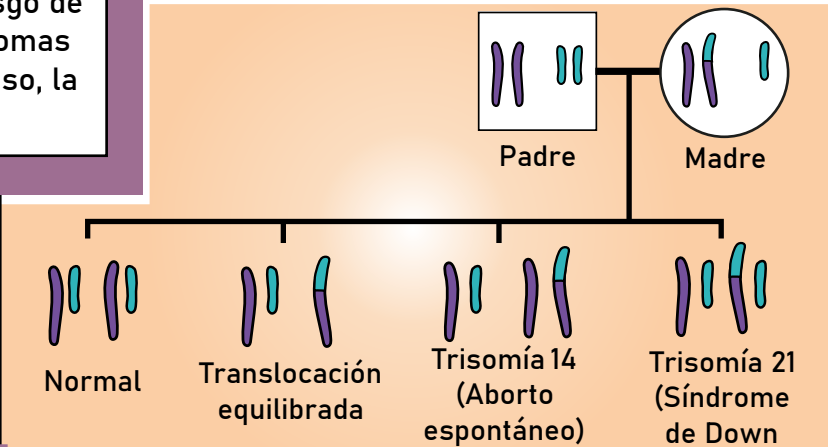
Translocación Robertsoniana

Una translocación robertsoniana se produce cuando dos cromosomas acrocéntricos se unen de extremo a extremo. Los brazos cortos "p" se pierden, pero no contienen genes significativos en los cromosomas acrocéntricos. Si uno de los progenitores presenta una translocación robertsoniana equilibrada, aumenta el riesgo de que el hijo herede cromosomas desequilibrados, en este caso, la trisomía 21.



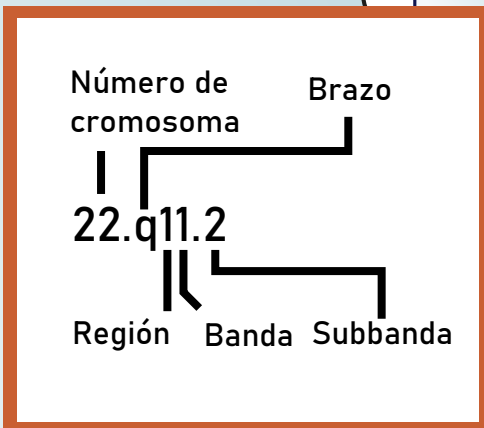
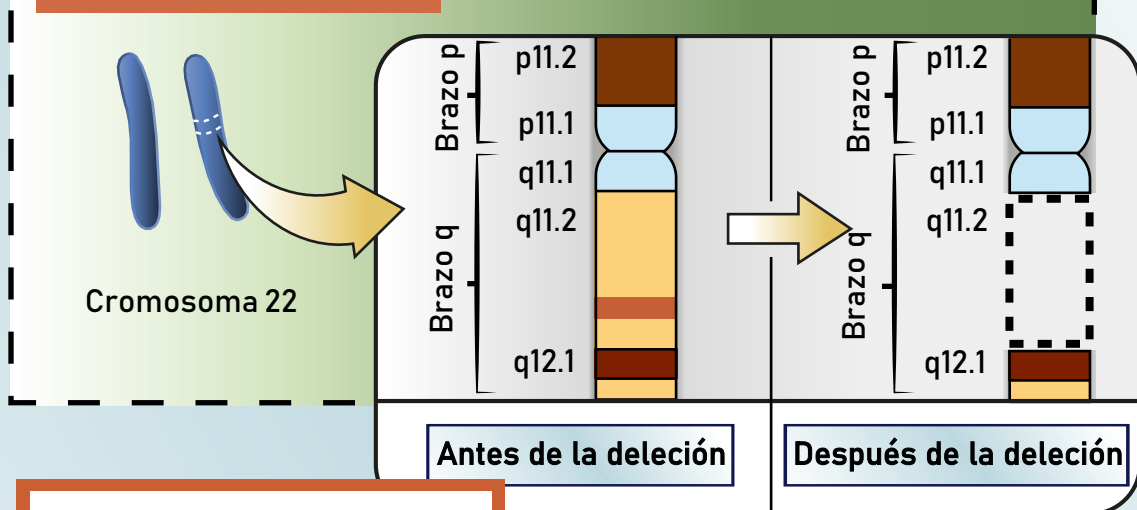
Translocación recíproca

En una translocación recíproca, se ha producido un intercambio de material genético entre brazos cromosómicos. Un progenitor con una translocación recíproca equilibrada corre un alto riesgo de tener hijos con cromosomas desequilibrados. Esto puede provocar un aborto espontáneo (si el tamaño del desequilibrio es mayor) o un niño con un trastorno importante del desarrollo (tamaño menor del desequilibrio).



DELECIÓN CROMOSÓMICA

Síndrome de DiGeorge (Deleción 22.q11.2)

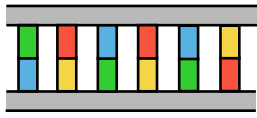


Hay una serie de cambios cromosómicos que pueden causar enfermedades. Pueden producirse deleciones o duplicaciones de material genético. Con el análisis por microscopía, es poco probable que cualquier cambio inferior a 5 millones de pares de bases sea visible.

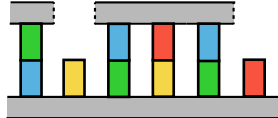
FISH

HIBRIDACIÓN FLUORESCENTE IN SITU

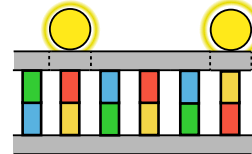
1. Sonda de ADN



Sonda
complementaria
de ADN/ARN



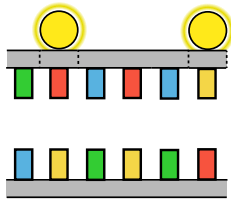
Se crean
rupturas en el
ADN



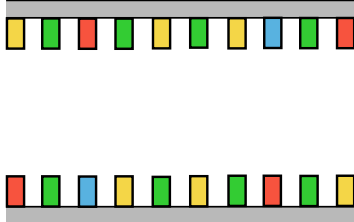
Los nucleótidos con un
fluoróforo unido se
incorporan a la cadena

2. Desnaturalización

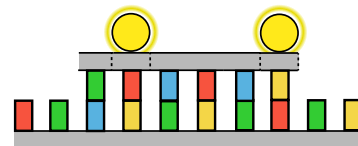
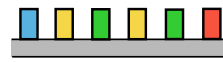
ADN
complementario



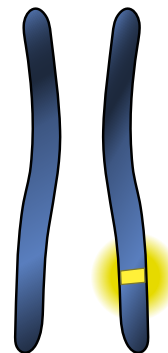
ADN diana
cromosómico



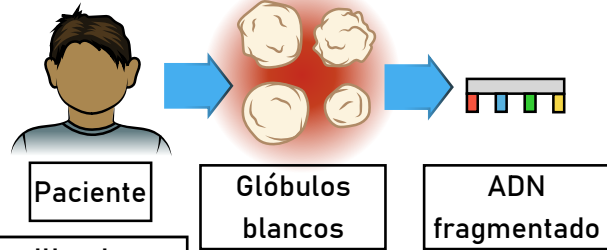
3. Hibridación



La hibridación fluorescente in situ es una técnica que permite buscar la presencia de una región cromosómica específica de más de 500kb. La región se resalta mediante la hibridación de una sonda específica de la región. En la actualidad, esta técnica se utiliza principalmente para detectar anomalías cromosómicas específicas en el cáncer, o para analizar reordenamientos equilibrados en personas de riesgo (progenitores de un niño con un desequilibrio).

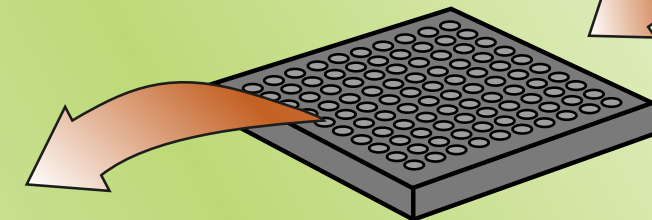
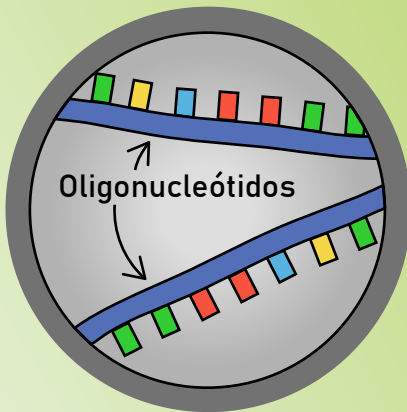


CROMOSÓMICO MICROARRAY

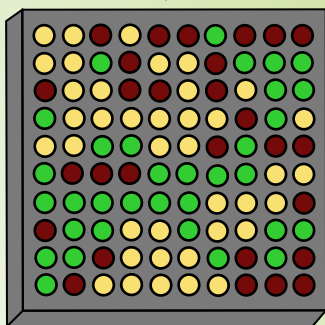


El microarray cromosómico (CMA) utiliza la unión del ADN del paciente a fragmentos específicos de ADN conocidos en una matriz. Esto permite analizar los cromosomas con una resolución mucho mayor que el cariotipo. Incluso pueden identificarse pequeñas deleciones en el genoma, aunque en las resoluciones más altas, la identificación de muchos polimorfismos puede ser un problema, como se comenta en las páginas 33-34.

ADN del paciente

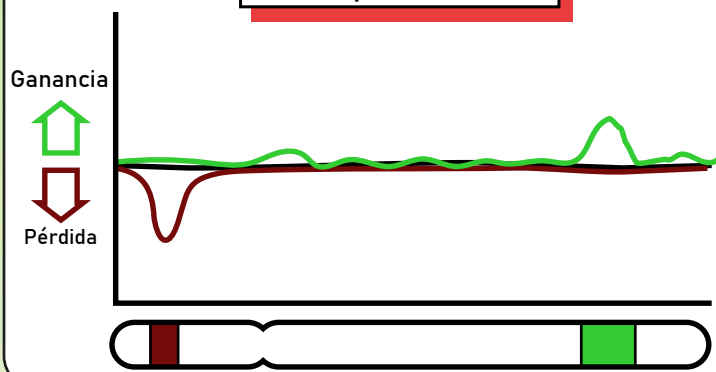


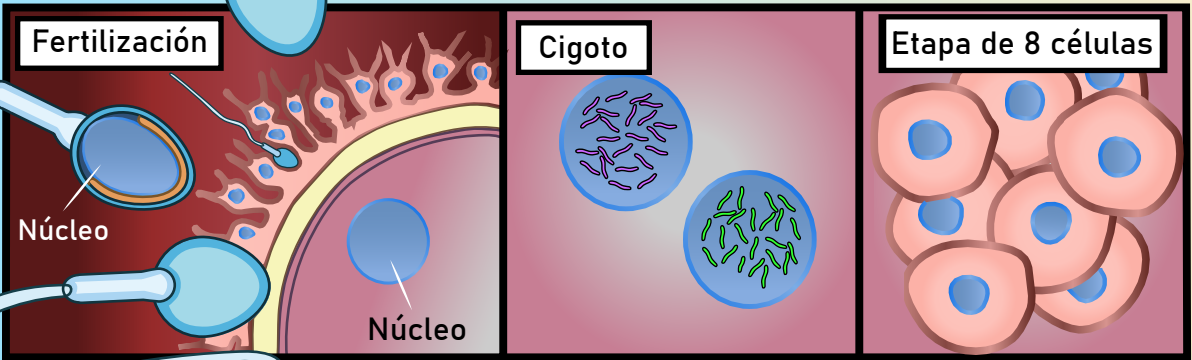
Cada punto de la matriz permite cuantificar el ADN del paciente para ese fragmento de cromosoma. La unión de más ADN del esperado a un punto indica duplicación de un segmento del cromosoma. La unión de menos ADN indica una deleción. Por lo general, el microarray cromosómico sólo puede detectar cromosomas desequilibrados.



- Duplicación - Unión fuerte al ADN del paciente
- Cantidad normal de ADN
- Weak Patient DNA Binding - Deletion

Análisis informático del perfil CMA



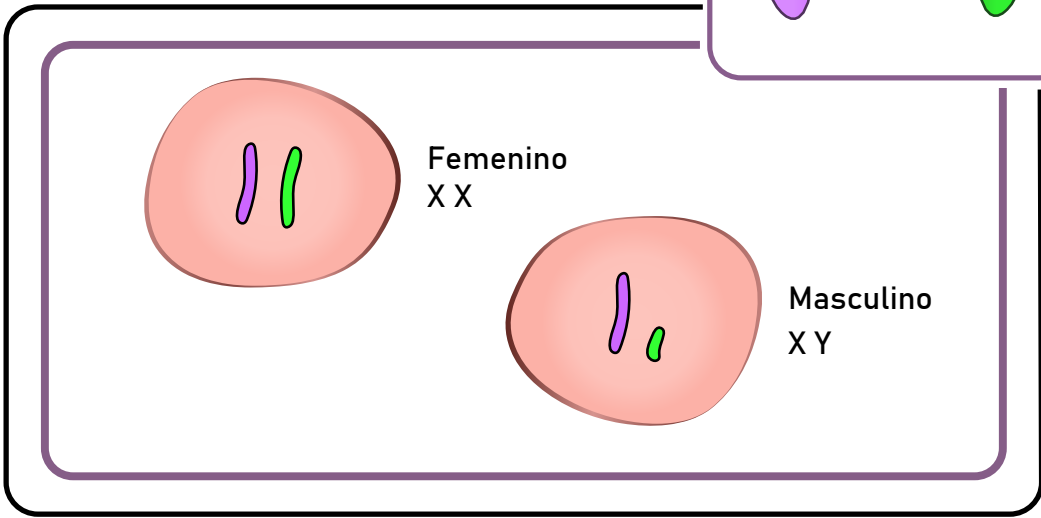
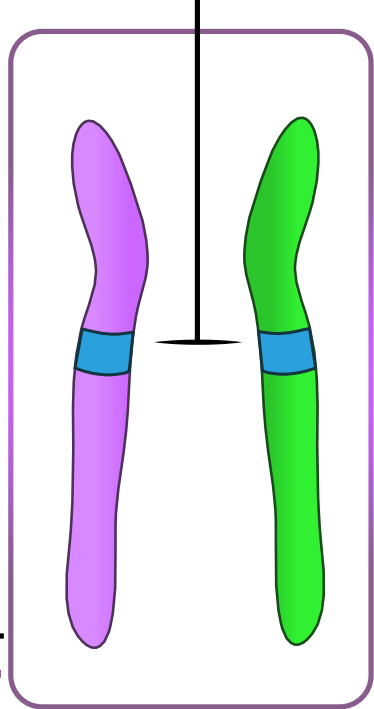


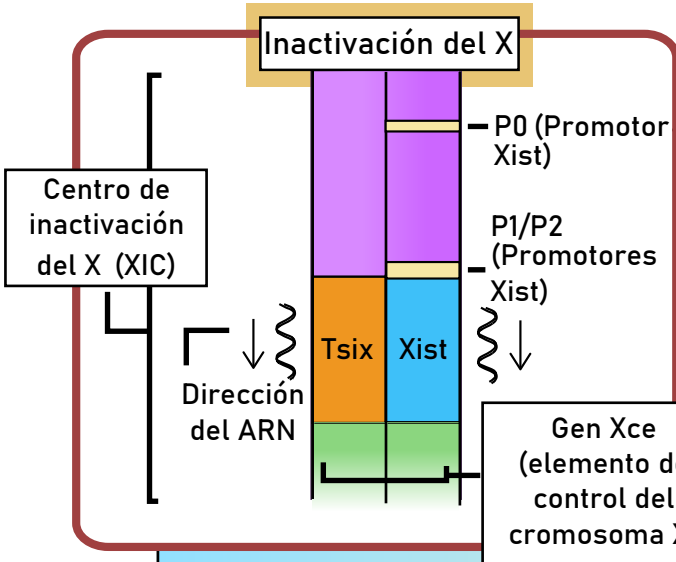
INACTIVACIÓN DEL X

Centro de Inactivación del X (situado en la banda Xq13)

Fase 1 - Regulación

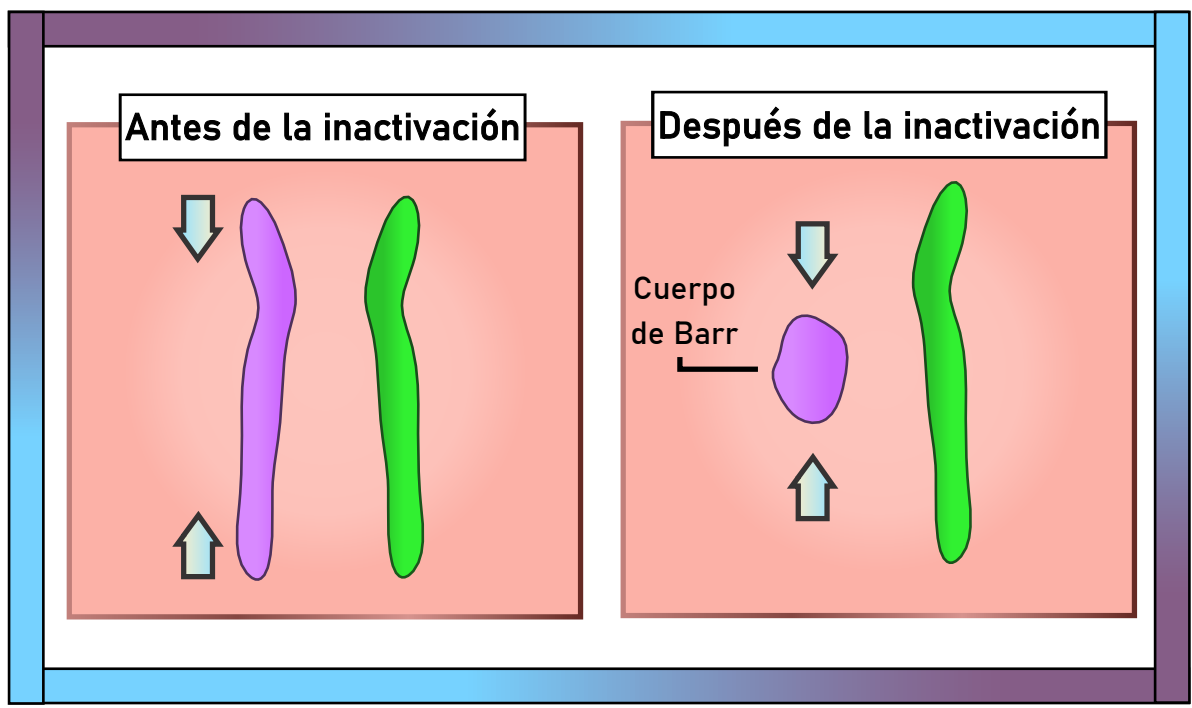
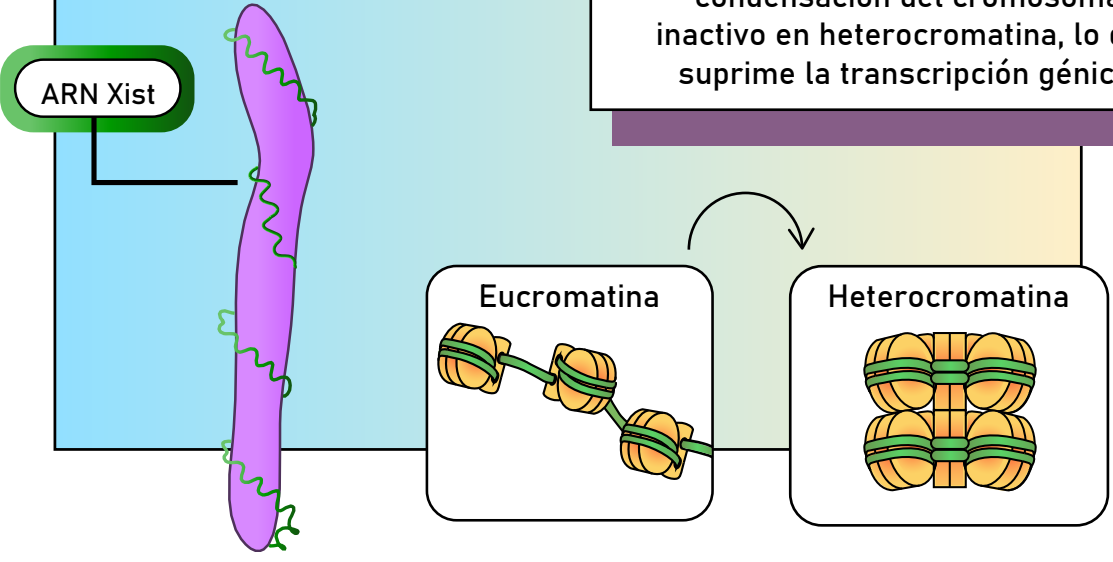
Las mujeres tienen 2 cromosomas X, pero los hombres sólo tienen 1. En las mujeres, un cromosoma X tiene que inactivarse. Esto ocurre en las primeras fases del desarrollo embrionario, y normalmente un cromosoma X de cada núcleo se inactiva al azar, permaneciendo el otro activo.



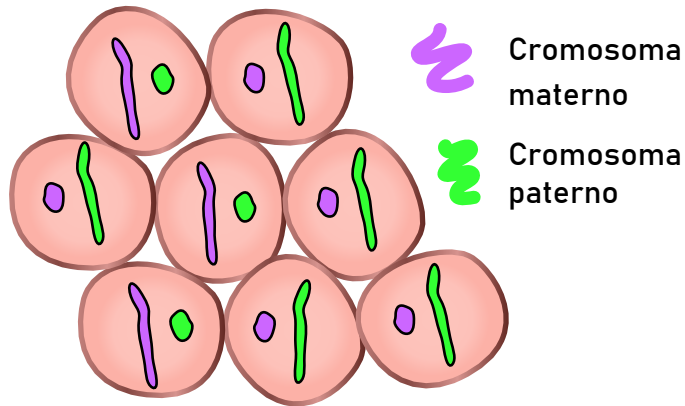


Fase 2 - Propagación

La inactivación del X comienza en el gen Xist de uno de los dos cromosomas X de una célula. Éste expresa una molécula de ARN de gran tamaño que recubre el cromosoma, seguida de la condensación del cromosoma inactivo en heterocromatina, lo que suprime la transcripción génica.



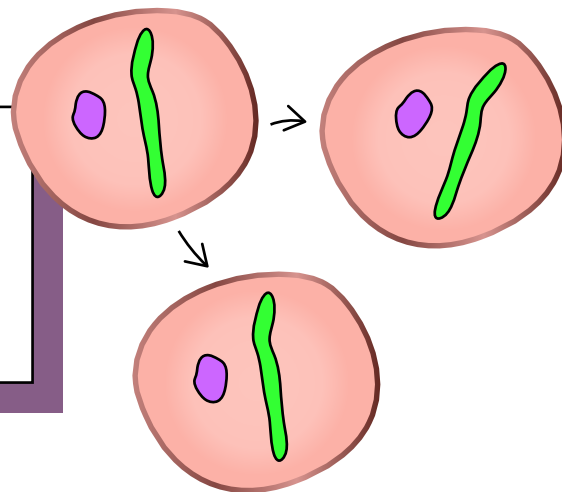
Inactivación aleatoria del cromosoma X



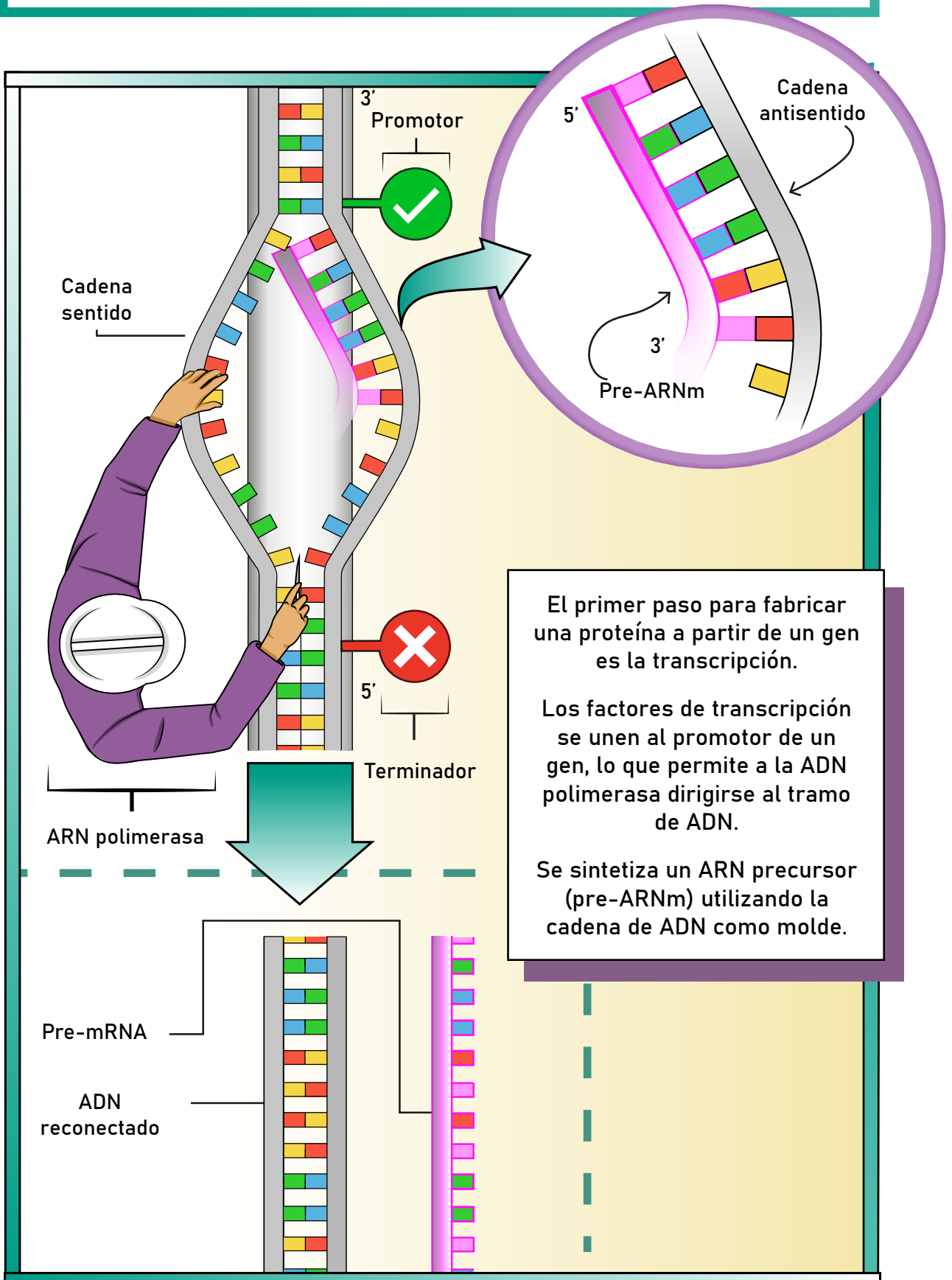
Por término medio, en las hembras, el 50% de los núcleos tendrá activo el cromosoma X de origen materno y el otro 50% tendrá activo el cromosoma X de origen paterno.

Fase 3 - Mantenimiento

El patrón de inactivación del X permanece constante durante toda la vida de la célula y se mantiene durante la división celular. Sólo se elimina en la formación de células germinales.



TRANSCRIPCIÓN DEL ADN



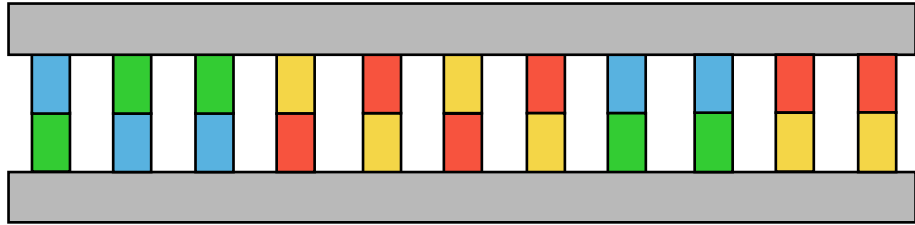
El primer paso para fabricar una proteína a partir de un gen es la transcripción.

Los factores de transcripción se unen al promotor de un gen, lo que permite a la ADN polimerasa dirigirse al tramo de ADN.

Se sintetiza un ARN precursor (pre-ARNm) utilizando la cadena de ADN como molde.

DOGMA CENTRAL

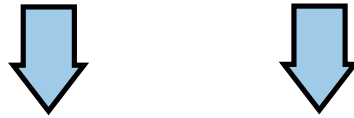
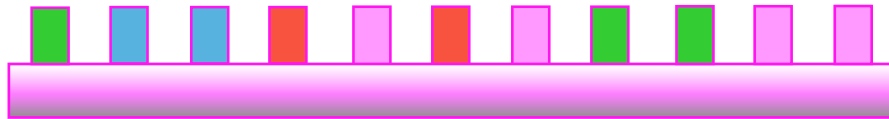
ADN



Transcripción



Pre-ARNm



Eliminación de intrones



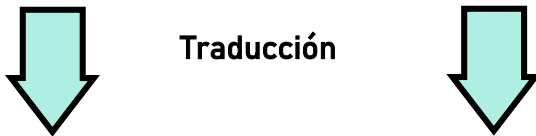
Empalme



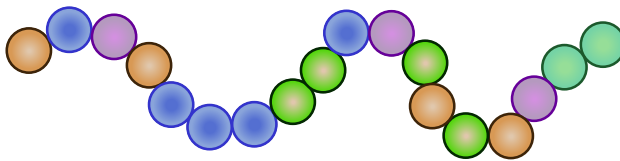
ARNm



Traducción

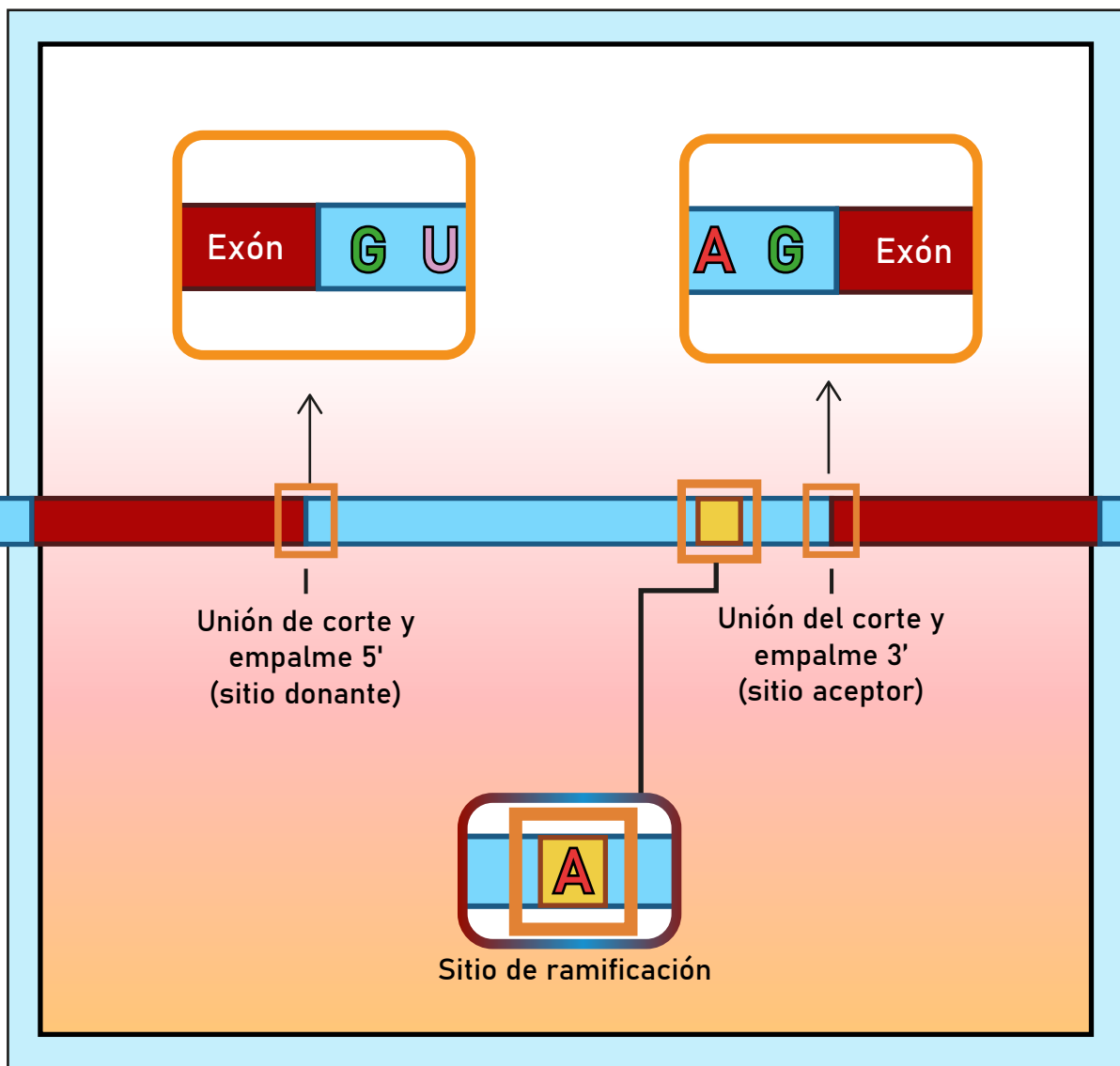
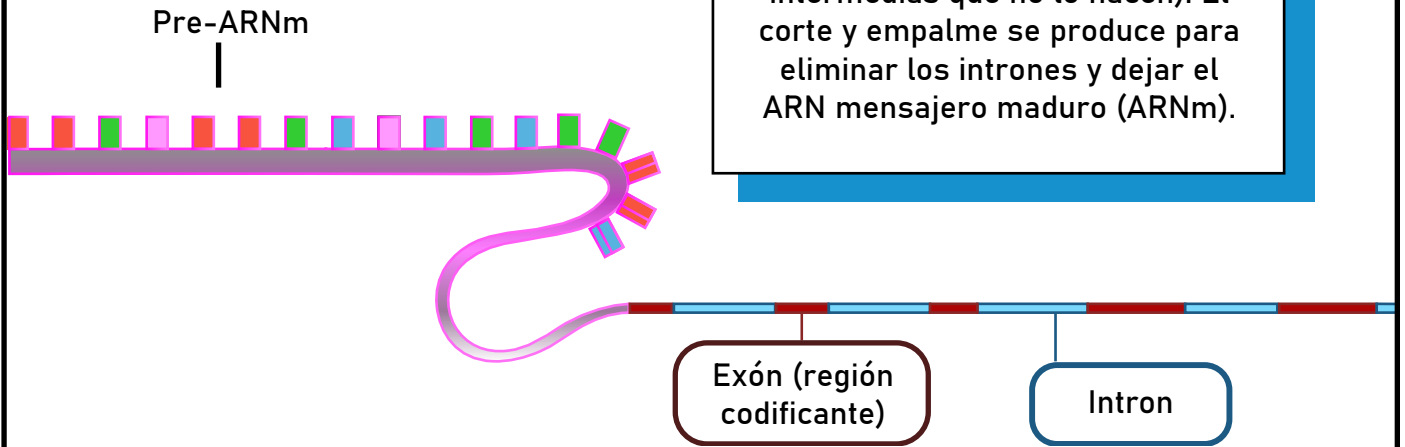


Proteína



EMPALME

El ARN precursor incluirá secuencias de los exones del gen (que codifican proteínas) y los intrones (las secuencias intermedias que no lo hacen). El corte y empalme se produce para eliminar los intrones y dejar el ARN mensajero maduro (ARNm).



Paso 1 -

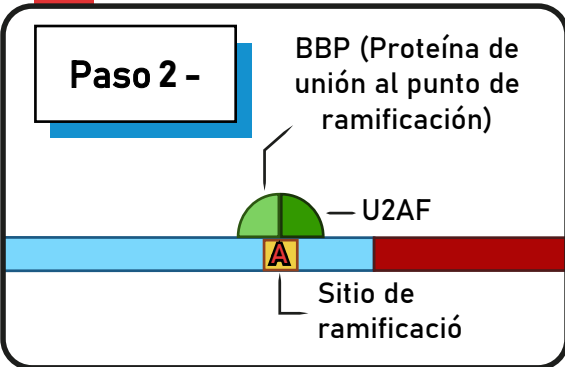


Paso 2 -

BBP (Proteína de unión al punto de ramificación)

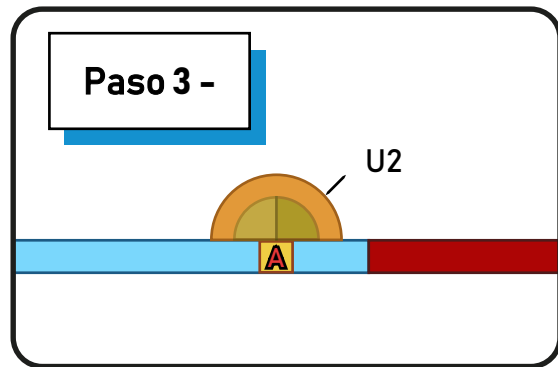
U2AF

Sitio de ramificació



Paso 3 -

U2



Paso 4 -

Formación de Lariat

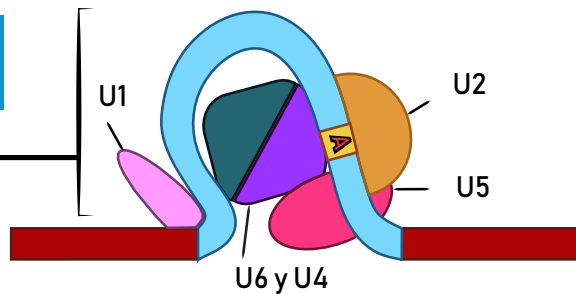
U1

U2

U5

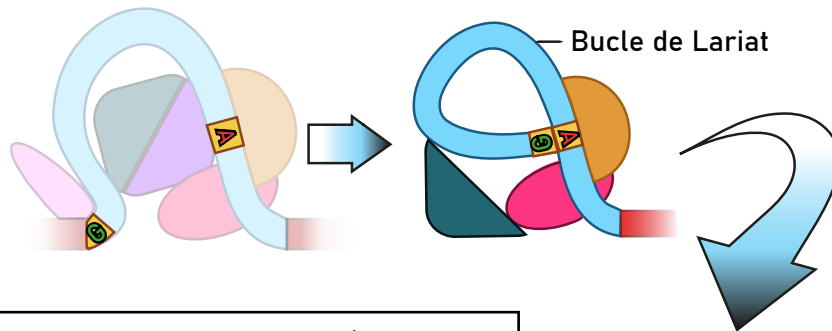
U6 y U4

Espliceosoma



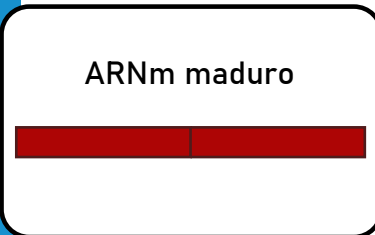
Paso 5 -

Bucle de Lariat



El corte y empalme se produce en el núcleo. Las ribonucleoproteínas nucleares pequeñas (SNRP) reconocen secuencias específicas de ARN (denominadas motivos), incluidas las secuencias aceptoras de corte y empalme, donadora de corte y empalme y lariat, formando un spliceosoma. El spliceosoma contiene pequeños ARN nucleares (U1 - U6). Se elimina el intrón y sólo queda la secuencia del exón en el ARNm maduro.

ARNm maduro



TRADUCCIÓN

Paso 1 -

La traducción se produce en el ribosoma. Este ribosoma tiene 2 subunidades que están formadas por una combinación de ARN y proteínas.

Ribosomas

ARNm

Paso 2 -

Membrana celular

A

Anticodón del ARNt

Anticodón del ARNm

Subunidad ribosómica pequeña

Los ARN de transferencia (ARNt) transportan un aminoácido y se unen al ARNm. Para la mayoría de las secuencias de 3 bases en el ARNm (un codón) existe un ARNt con un anticodón correspondiente, que se une a un aminoácido específico. Por tanto, el codón de 3 bases especifica qué aminoácido debe incluirse a continuación en la cadena peptídica.

B

Emparejamiento de bases complementarias

Aminoácido

ARNt

Paso 3 - Elongación de la traducción

El ARNm se desplaza a lo largo del ribosoma incluyendo un nuevo aminoácido en la cadena peptídica por cada codón de 3 bases.

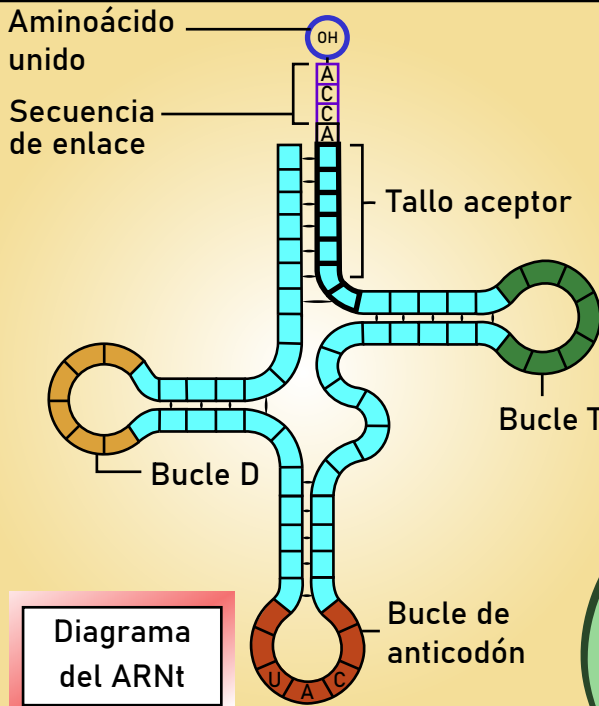
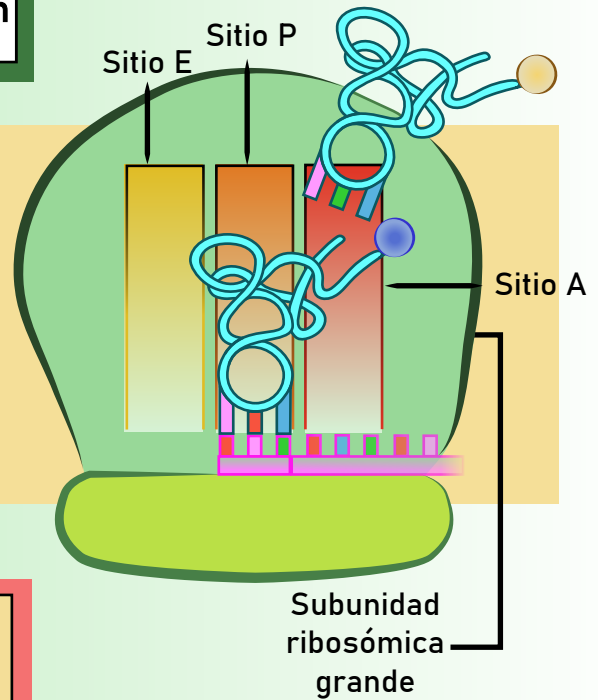
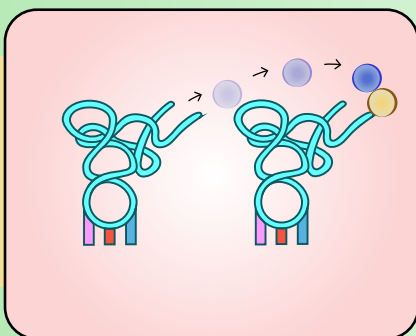
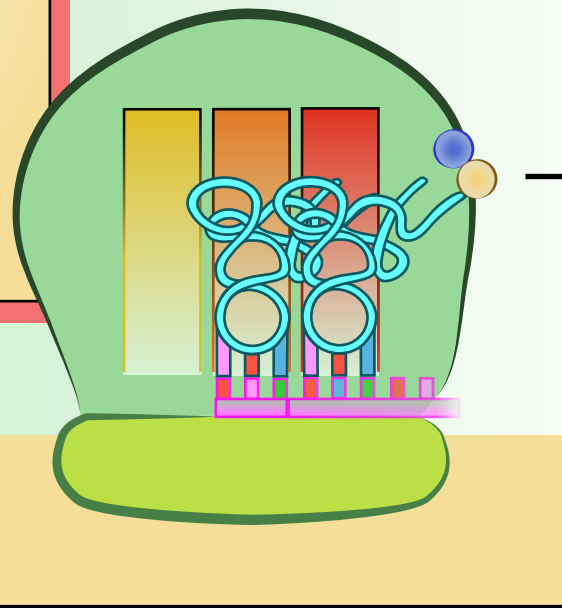
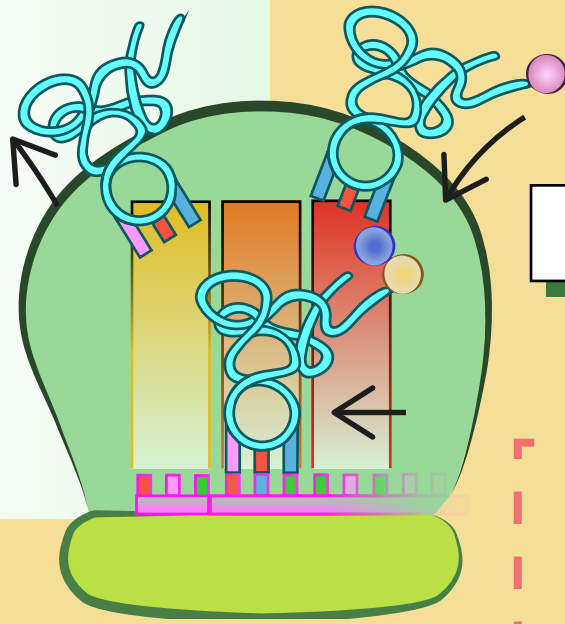


Diagrama del ARNt

Paso 4 -

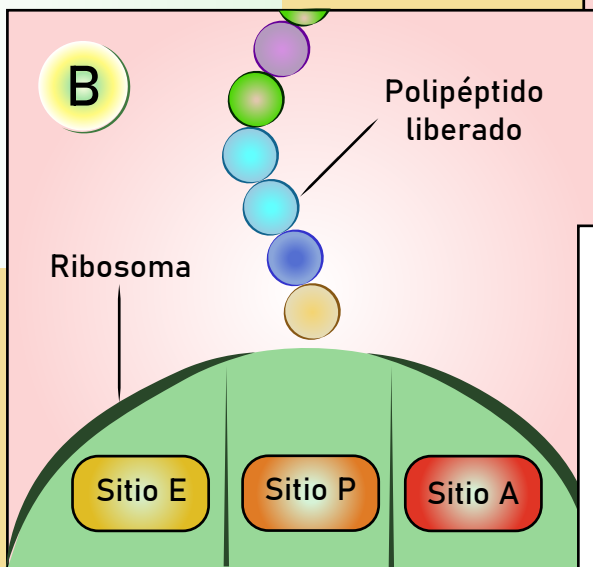
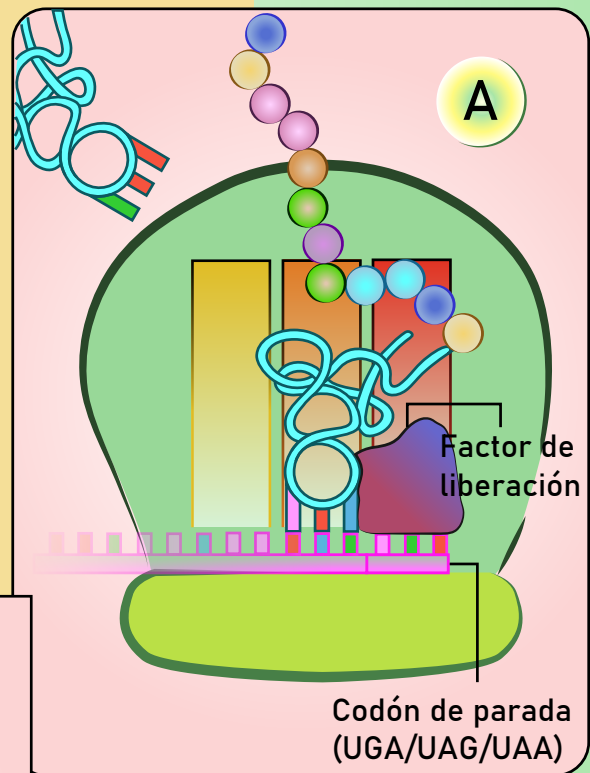


Aminoácido unido



Paso 5 -

Paso 6 - Terminación de la traducción



Hay 3 codones que no codifican un aminoácido: UGA, UAG y UAA. Cuando se alcanza uno de estos codones "Stop", un factor de liberación se une al ribosoma y provoca la liberación del péptido para su posterior procesamiento.

MODIFICACIÓN POSTRADUCCIONAL

Direccionamiento de proteínas

Proteínas no unidas a endomembrana

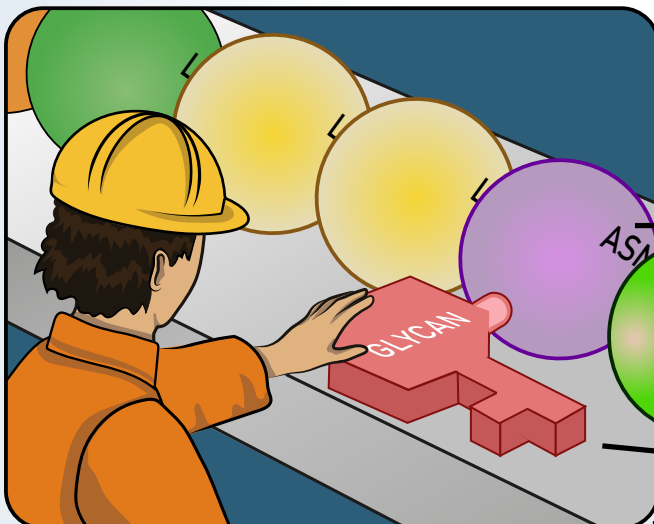
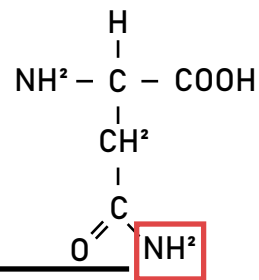


A continuación, la cadena polipeptídica completa sufre modificaciones postraduccionales y es transportada. Esto puede incluir el plegamiento del péptido, la adición de cadenas laterales adicionales a aminoácidos específicos y el transporte del péptido a su localización subcelular específica. También puede asociarse con otros péptidos.

Glicosilación N-ligada

Enlace glucosídico en el nitrógeno de la asparagina

Asparagina

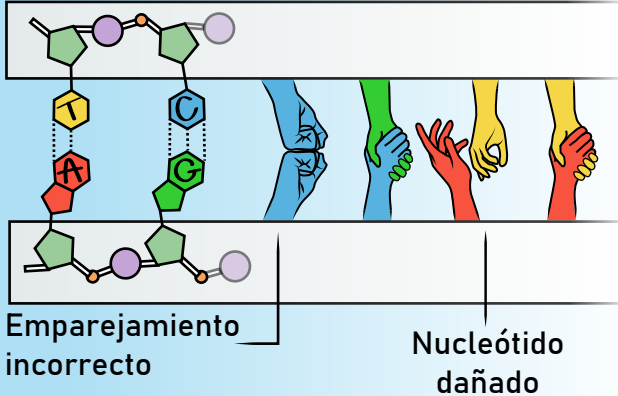


Asparagina

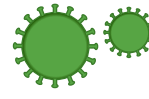
Cadena de aminoácidos

Glicano/
Polisacárido

Daños endógenos



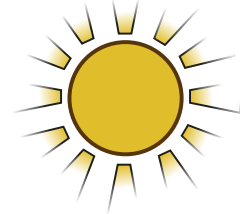
REPARACIÓN DEL ADN



Virus



Toxinas



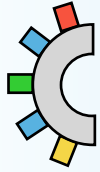
Exposición UV

Daños exógenos

Reparación de una sola cadena



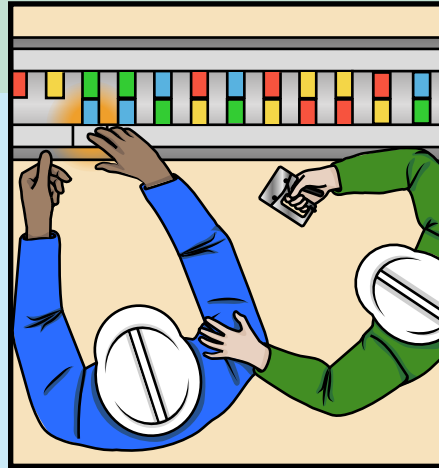
Reparación por escisión de bases



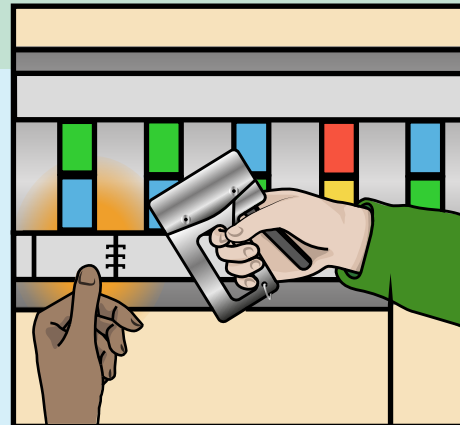
Reparación por escisión de nucleótidos



Reparación de errores de emparejamiento



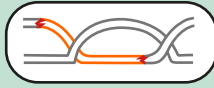
El ADN puede dañarse de varias formas, incluyendo enlaces cruzados químicos, las roturas de una o dos cadenas y la incorporación de bases mal apareadas. Existen varias vías de reparación específicas para este tipo de daños, como la reparación por escisión de bases, la reparación por escisión de nucleótidos y la reparación de errores de emparejamiento



ADN polimerasa

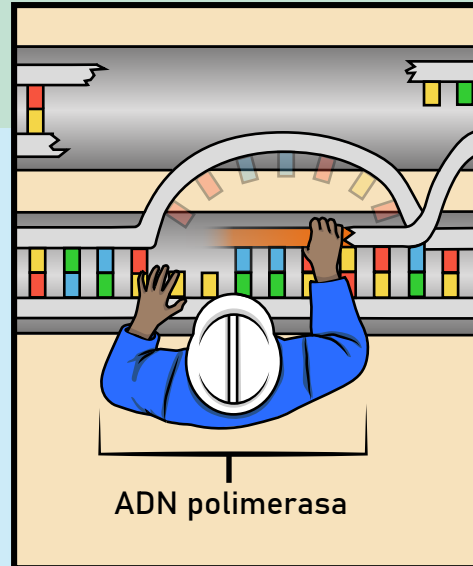
ADN ligasa

Daños de doble cadena

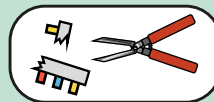


Reparación por recombinación homóloga (HRR)

La reparación por recombinación homóloga repara las roturas de doble cadena en el ADN utilizando el otro alelo como plantilla. La unión de extremos no homólogos (NHEJ, por sus siglas en inglés) une directamente las cadenas rotas, con el riesgo de unir cadenas de ADN incorrectas.



ADN polimerasa



Unión de extremos no homólogos (NHEJ)



Artemisa elimina el exceso de ADN

Varias enfermedades humanas pueden estar causadas por mutaciones en genes implicados en la reparación del ADN. Entre ellas se encuentran la sensibilidad extrema a la luz ultravioleta, como ocurre en el xeroderma pigmentoso, causado por la pérdida de la reparación por escisión de nucleótidos. Otro ejemplo son las mutaciones en el gen BRCA1, implicado en la reparación por recombinación homóloga, que conlleva un alto riesgo de cáncer de mama.

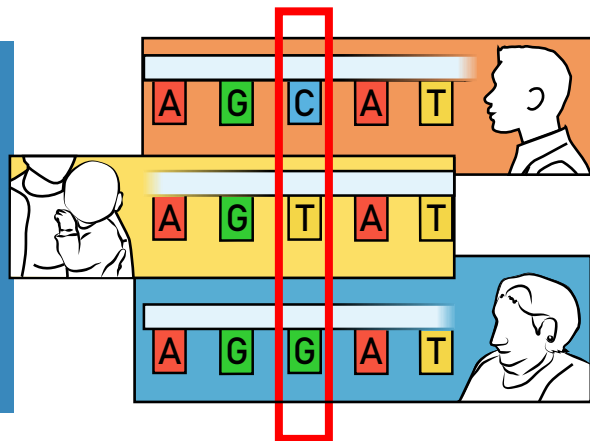
POLIMORFISMOS

Los polimorfismos pueden ser de distintos tamaños. Los más pequeños son cambios individuales en la secuencia de bases (polimorfismos de nucleótido único o SNPs, por sus siglas en inglés). También pueden ser polimorfismos las deleciones y duplicaciones de ADN, que pueden ir desde una sola base hasta grandes segmentos genómicos de más de un millón de bases (descritos como variantes en el número de copias -CNV- o variaciones estructurales -SV-).



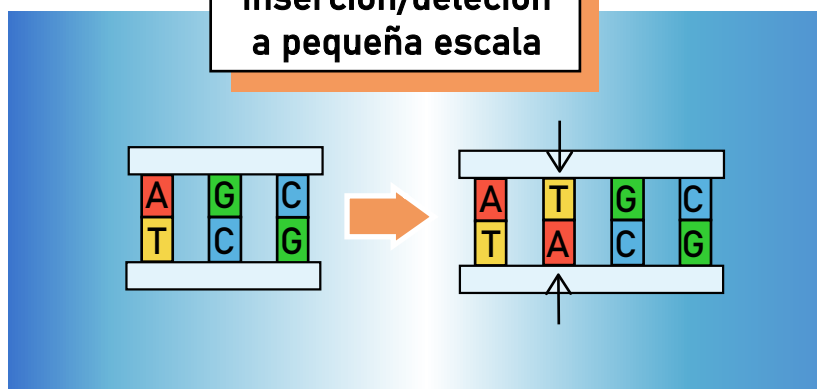
Polimorfismos de nucleótido único (SNP)

Los polimorfismos de nucleótido único (SNP) están distribuidos por todo el genoma. Pueden encontrarse tanto en regiones codificantes como no codificantes del ADN. Cualquier persona tendrá más de 3.000.000 de SNP, es decir, variaciones con respecto a la secuencia de referencia del genoma humano.



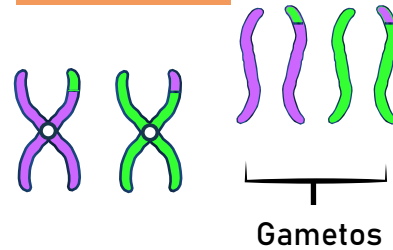
Algunos SNPs situados en exones pueden afectar a la secuencia peptídica, aunque muchos no lo hacen. Otros SNPs se encuentran en secuencias reguladoras cercanas a los genes y pueden influir en su regulación. La mayoría de los SNP no tienen ningún efecto.

Inserción/delección a pequeña escala

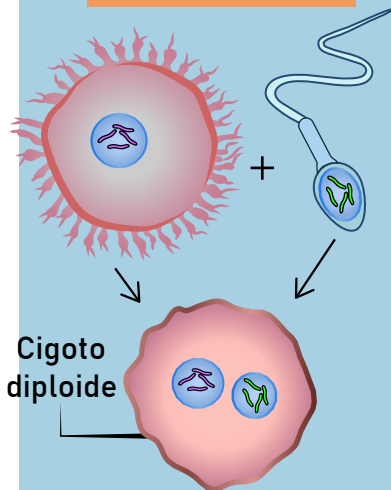


La idea de una secuencia genómica "normal" no tiene sentido, ya que cada ser humano tendrá una secuencia genómica diferente. Para poder describir de manera eficaz la variación genética presente en un individuo, se utiliza una secuencia de referencia definida por el Consorcio de Referencia del Genoma (GRC, por sus siglas en inglés).

Cruce

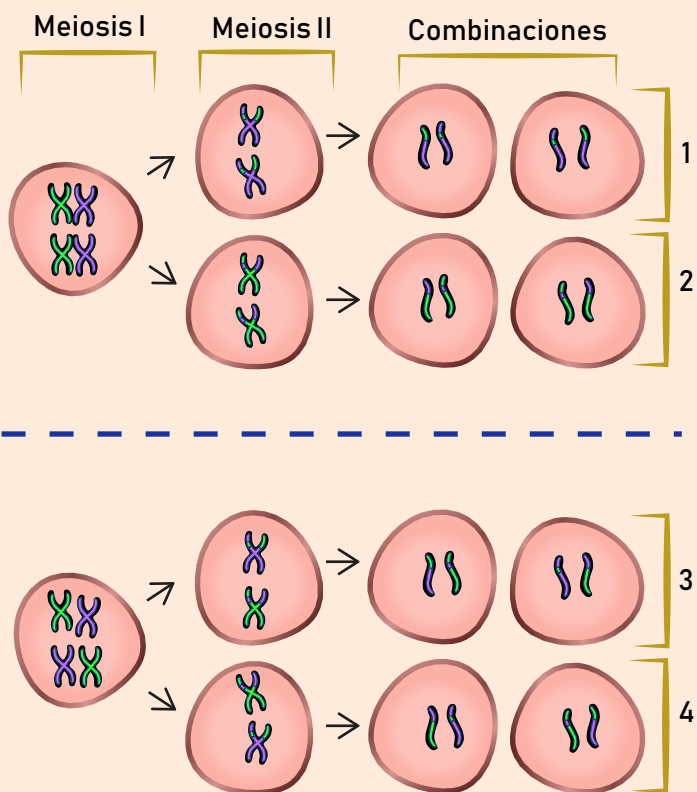


Fertilización



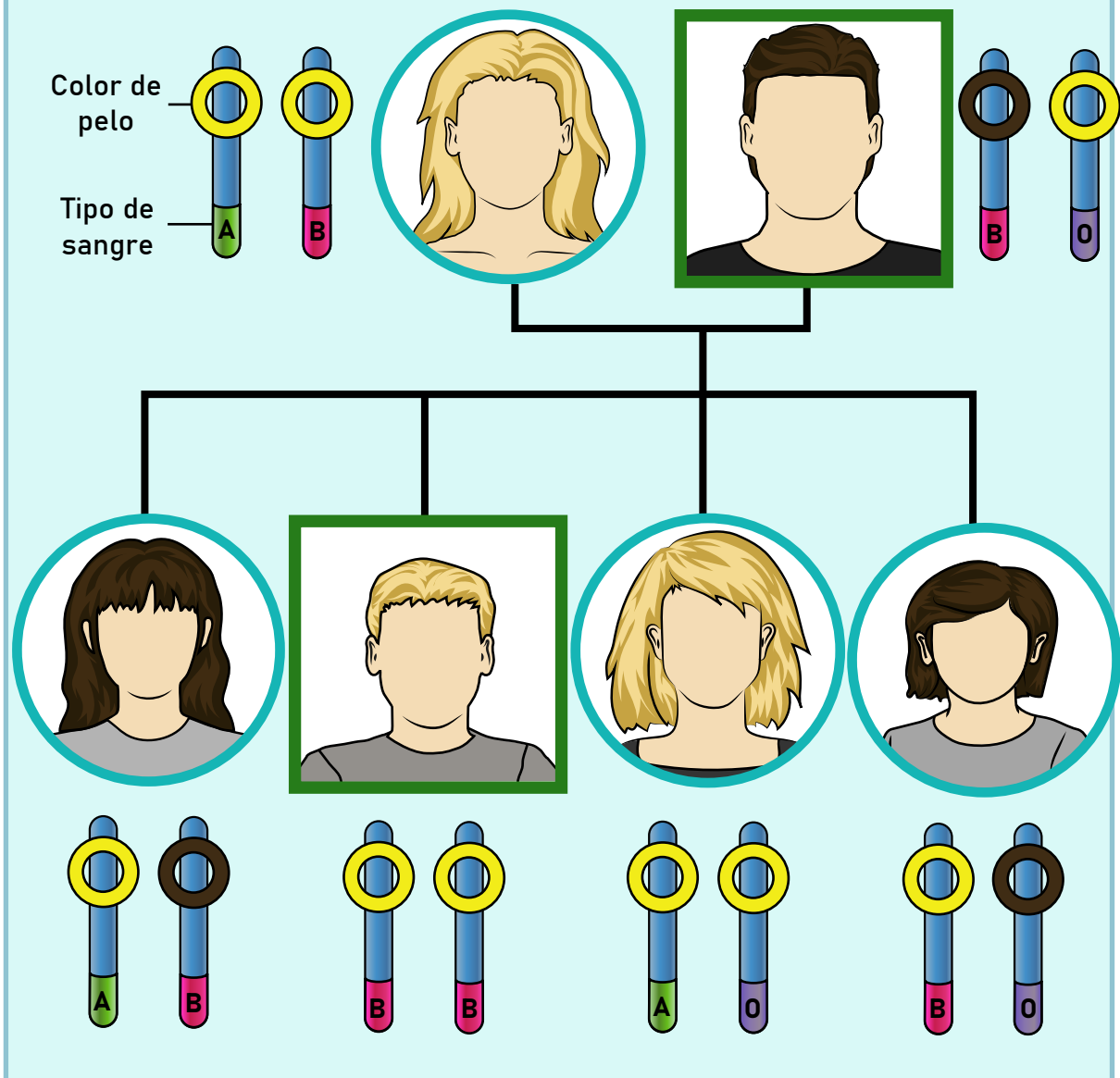
Cada copia del genoma humano es diferente. Los polimorfismos no suelen tener ningún efecto, pero una parte de ellos son responsables de las diferencias entre individuos.

Distribución independiente



En la meiosis, estos polimorfismos se segregan de manera independiente en los gametos. Es la ley de Mendel de la segregación independiente. La recombinación en la meiosis I lo garantiza.

ÁRBOL FAMILIAR



Cuando dibujamos un árbol genealógico, tradicionalmente los hombres se dibujan como cuadrados y las mujeres como círculos. En este árbol genealógico, un hombre y una mujer tienen 4 hijos en común. Bajo cada símbolo se muestran genes ubicados en el mismo cromosoma que controlan el color del pelo y el grupo sanguíneo. La recombinación garantiza que estas características se segreguen de forma independiente.

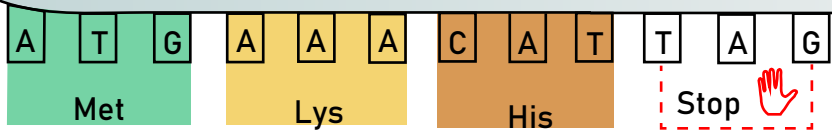
TIPOS DE MUTACIÓN Y NOMENCLATURA

c. = Efecto sobre la secuencia del ARNm/ADNc
 p. = Efecto sobre la secuencia peptídica

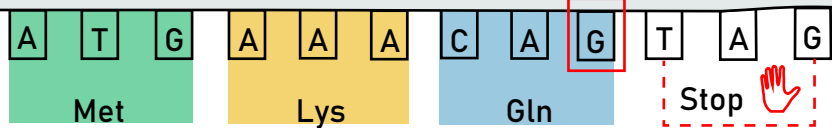
Existe una norma internacional para describir una mutación, establecida por la Human Genome Variation Society (HGVS). La nomenclatura HGVS para una mutación puede expresarse como el cambio en la secuencia de ARNm, dado como "c.", referenciando a la primera base de la secuencia de ADN codificante que haría la primera base del ARNm. El cambio resultante en la secuencia peptídica se referencia al primer aminoácido, y se indica como "p".

Mutación puntual I

Secuencia normal, la más común en la población (tipo salvaje o silvestre)



Secuencia mutante



c. 9T>G -

Tipo salvaje	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	A	T	G	A	A	A	C	A	T
Mutante	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	A	T	G	A	A	A	C	A	G

p. His3Gln -

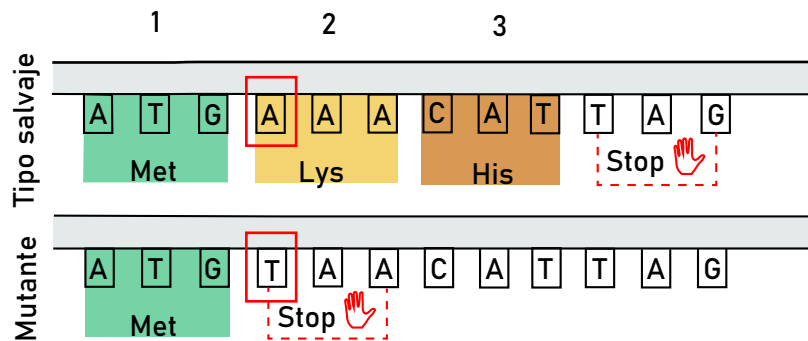
Tipo salvaje	1	2	3
	A T G	A A A	C A T
	Met	Lys	His
Mutante	1	2	3
	A T G	A A A	C A G
	Met	Lys	Gln

En esta secuencia la mutación es de una Timina a una Guanina en la novena base de la secuencia codificante de ADN: c.9T>G. Esto hace que el tercer aminoácido de la cadena de péptidos sea una Glutamina (Gln) en lugar de una Histidina (His): p.His3Gln. Se trata de una típica mutación de sentido erróneo o cambio de sentido (missense).

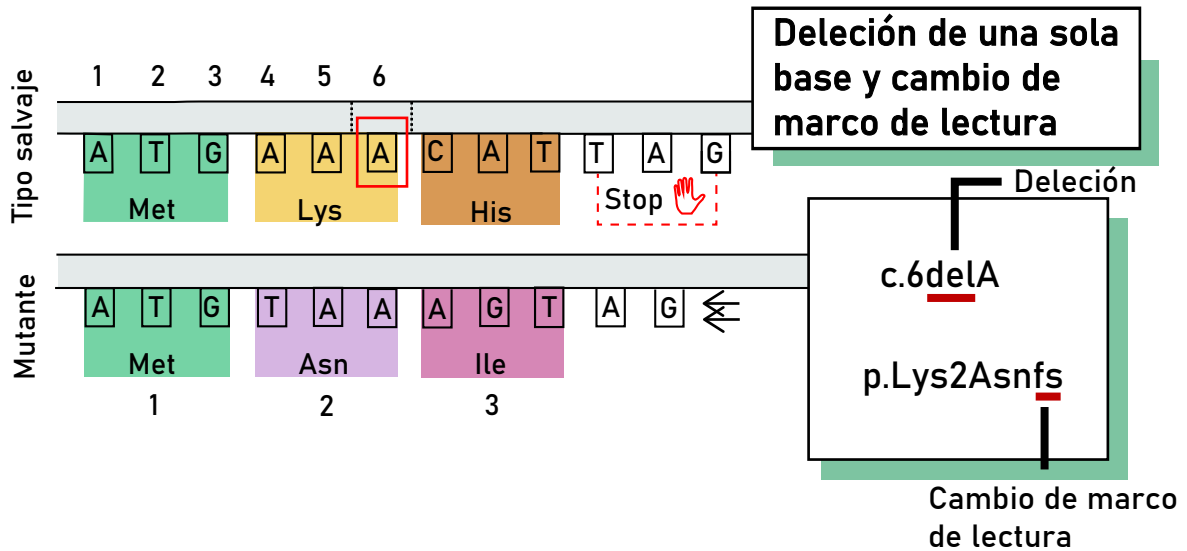
Mutación puntual II

c.4A>T
 p.Lys2Ter
 (p.Lys2*)

Terminar



Un cambio de Adenina a Timina en la posición 4 de la secuencia codificante de ADN, c.4A>T provoca un cambio de un aminoácido Lisina a un codón de parada, que puede escribirse como: p.Lys2Ter o p.Lys2*.



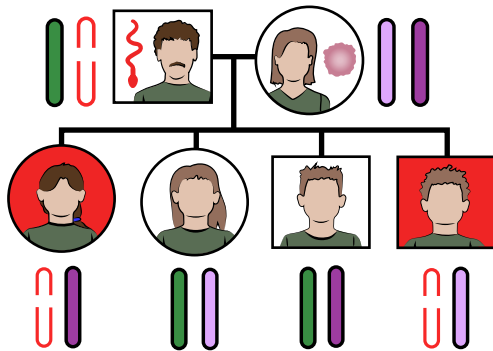
La delección de una sola base en la posición 6, escrita como c.6delA, causa un cambio de aminoácido y luego un **desplazamiento en el marco de lectura (frameshift)** en la traducción, lo que se representa como p.Lys2Asnfs.

Ejemplo	Diagrama	p. Efecto
c.366C>A		p.Ile122Ile Sin efecto
c.164A>G		p.Ile122Val Sentido erróneo
c.360T>A		p.Cys120Ter Parada prematura/ Sin sentido
c.165del		p.Ile122Thrfs La delección causa Ile a Thr y cambio de marco de lectura

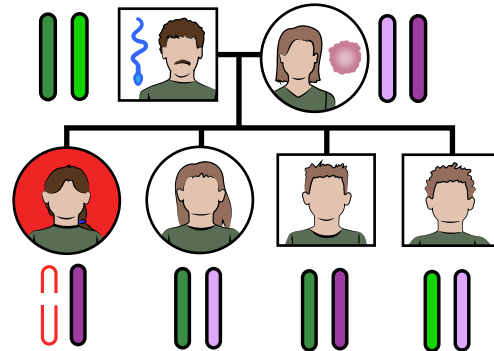
¿DE DÓNDE PROCEDEN LAS MUTACIONES?

Las mutaciones causantes de enfermedades pueden segregarse en familias, heredadas a través de la línea germinal. Las mutaciones también pueden surgir durante la gametogénesis - estas mutaciones de novo son una causa frecuente de trastornos del desarrollo en los niños. Las mutaciones puntuales de novo son más frecuentemente paternas, con un mayor riesgo asociado a la edad avanzada del padre.

Mutación germinal

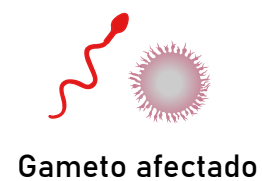
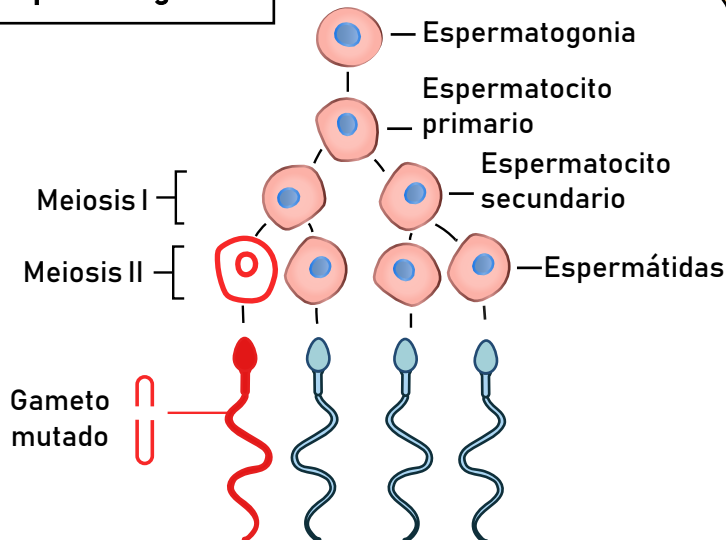


Mutación de novo

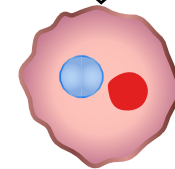


Mutación durante la gametogénesis

Espermatogénesis

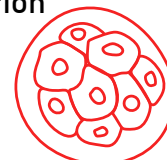


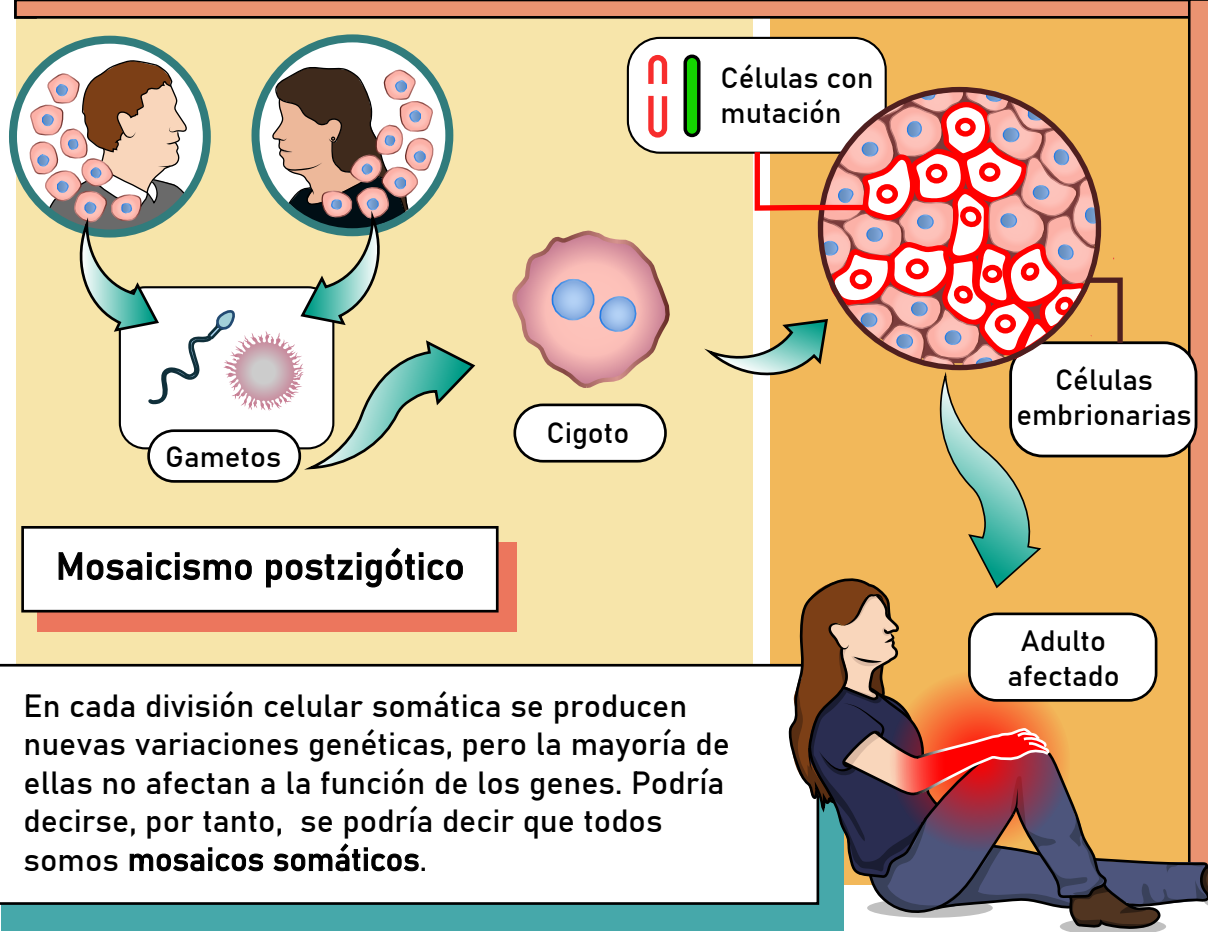
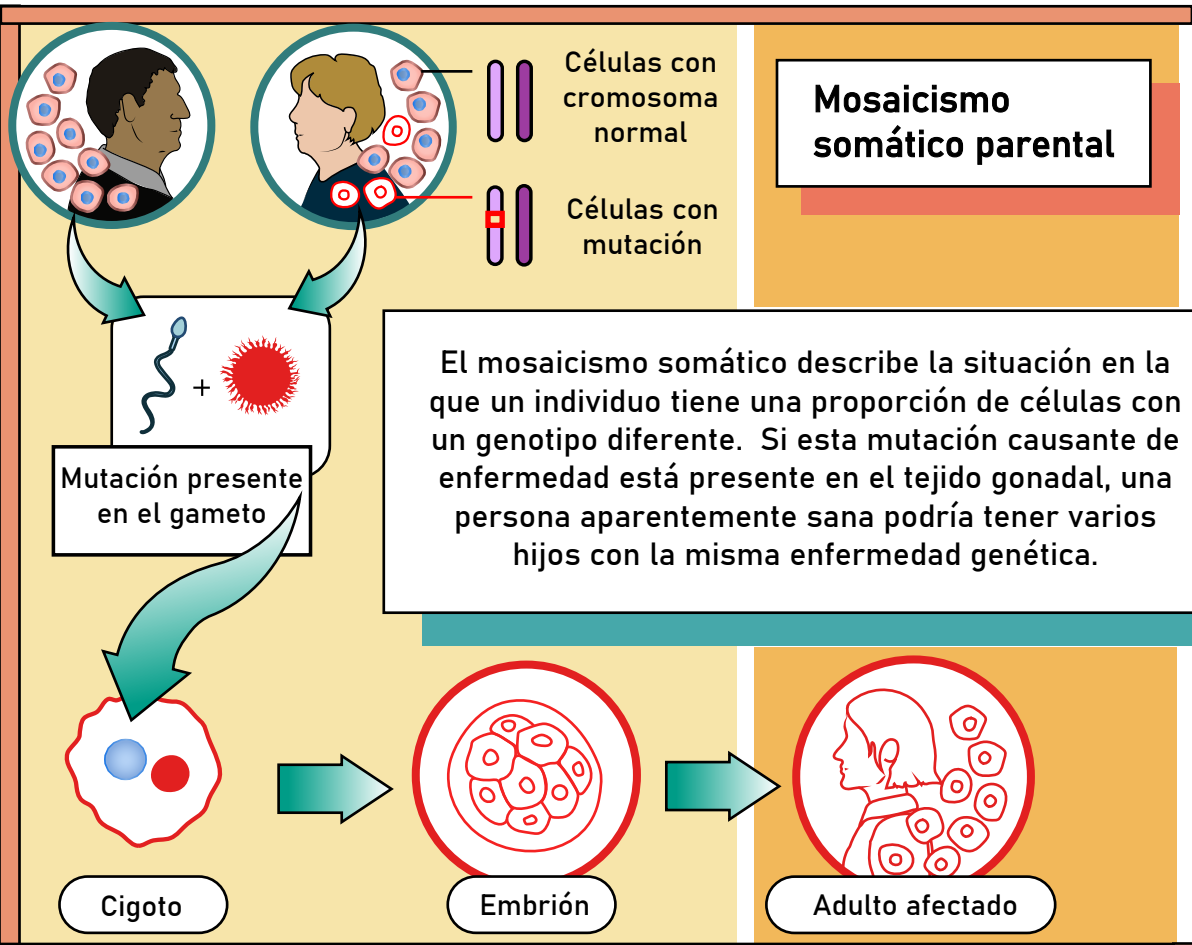
Gameto afectado

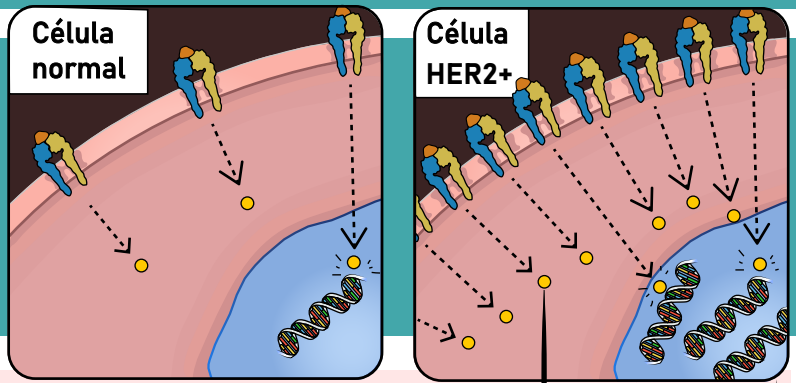
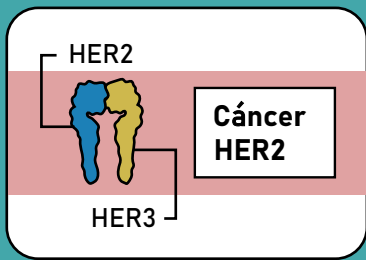


Cigoto

Embrión







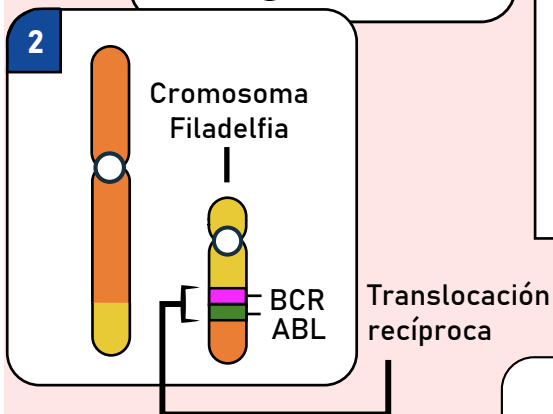
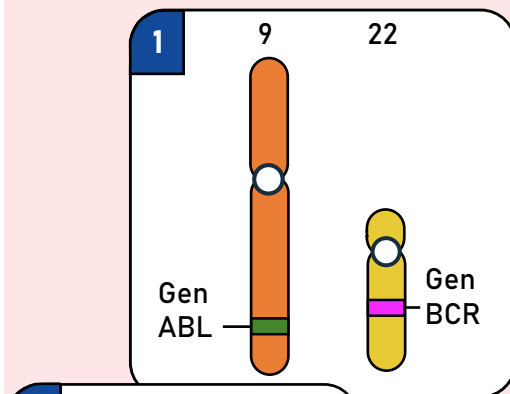
Genes HER2

Vía de señalización

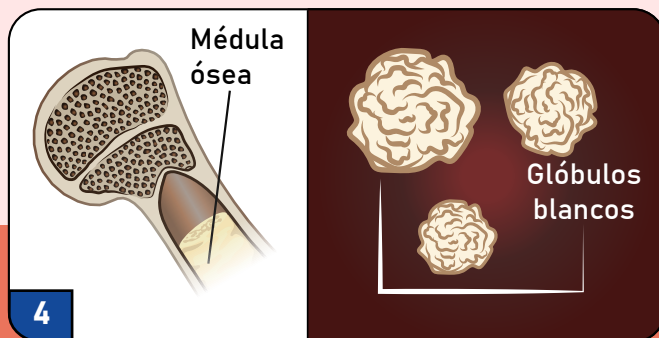
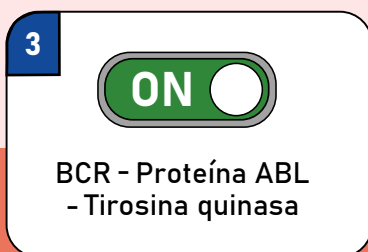
MUTACIONES SOMÁTICAS Y CÁNCER

La formación del cáncer se debe en gran medida a mutaciones somáticas que se acumulan en las células. Estas mutaciones permiten a las células adquirir características como la proliferación incontrolada o la capacidad de metástasis.

Cromosoma Filadelfia



Un ejemplo de mutación somática causante de cáncer es el cromosoma Filadelfia. Se trata de una translocación entre el cromosoma 9 y el cromosoma 22 que activa el oncogén ABL, una de las principales causas de la leucemia mieloide crónica (LMC). El fármaco Imatinib se dirige específicamente al oncogén ABL y es un tratamiento muy específico y eficaz.



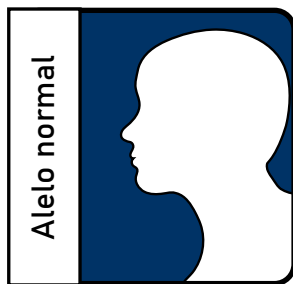
SECUENCIACIÓN DE NUEVA GENERACIÓN

La secuenciación de nueva generación (NGS, por sus siglas en inglés) describe una serie de tecnologías que pueden secuenciar grandes cantidades de ADN. Estas tecnologías permiten secuenciar el genoma completo de un individuo por un coste aceptable y en un corto periodo de tiempo. La mayoría de las tecnologías actuales rompen el ADN genómico en fragmentos y secuencian un gran número de ellos.



Secuencia de referencia

A G C C G A G A T G A C T A C A T C A A G C T



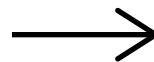
A	T	G	A	C
A	T	G	A	C
A	T	G	A	C
A	T	G	A	C



ATGAC



A	T	C	A	C
A	T	G	A	C
A	T	C	A	C
A	T	G	A	C

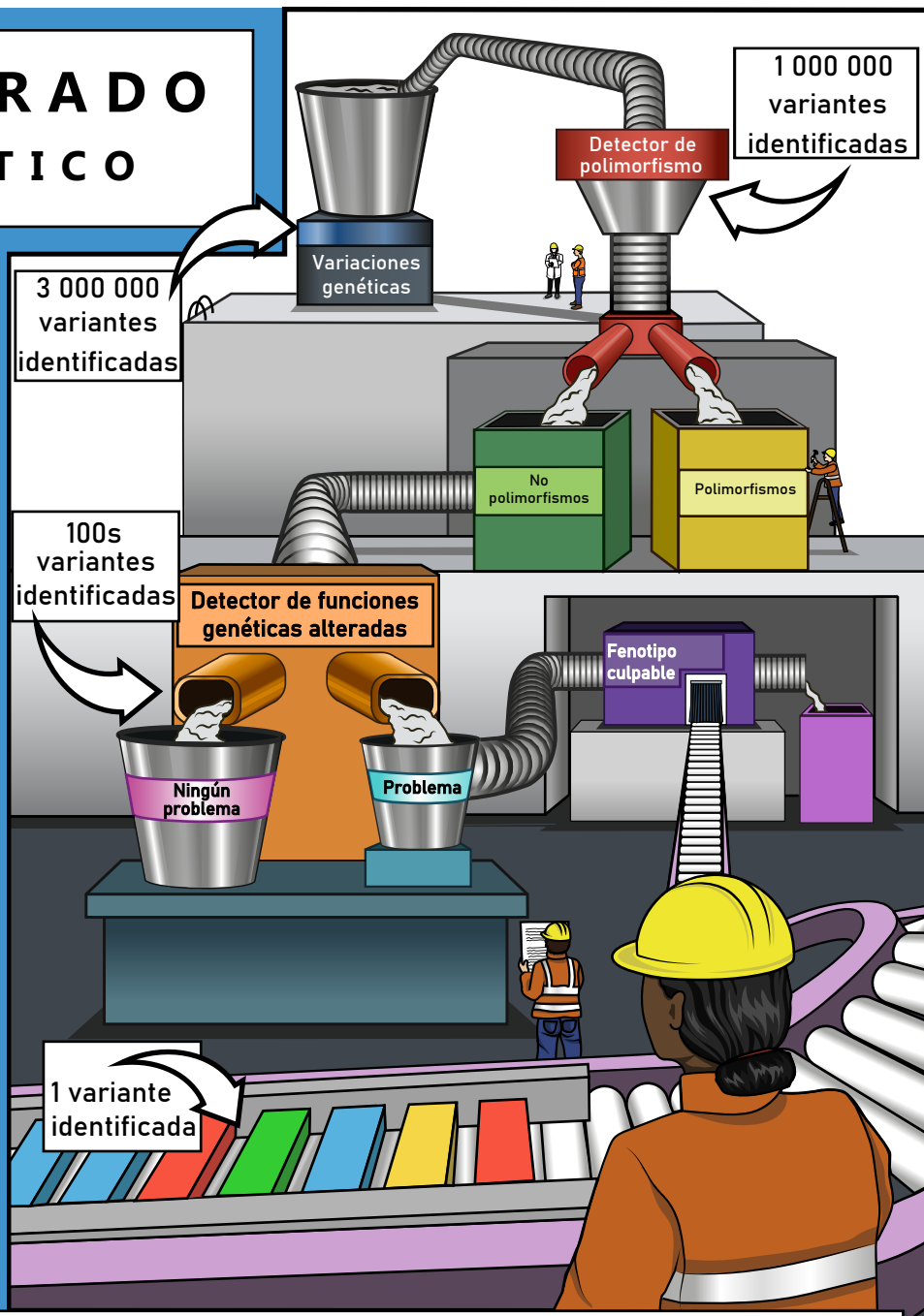


ATCAC

Análisis de datos

Las secuencias de los fragmentos se alinean con una secuencia genómica de referencia. Si hay una variante en una copia del genoma (recordemos que los humanos somos diploides), la mitad de las secuencias mostrarán la variación genética en comparación con la secuencia de referencia.

FILTRADO GENÉTICO

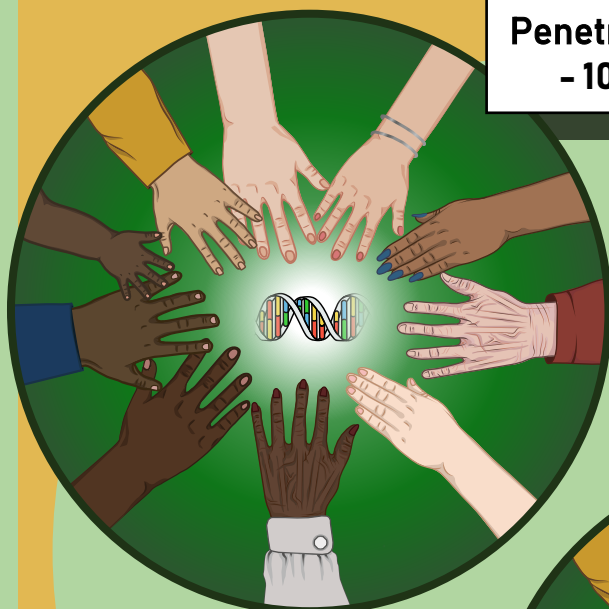


Por término medio, se detectan aproximadamente 3.000.000 de variantes cuando se secuencian el genoma completo de una persona; se trata de polimorfismos. Normalmente buscamos una única variante patogénica (mutación).

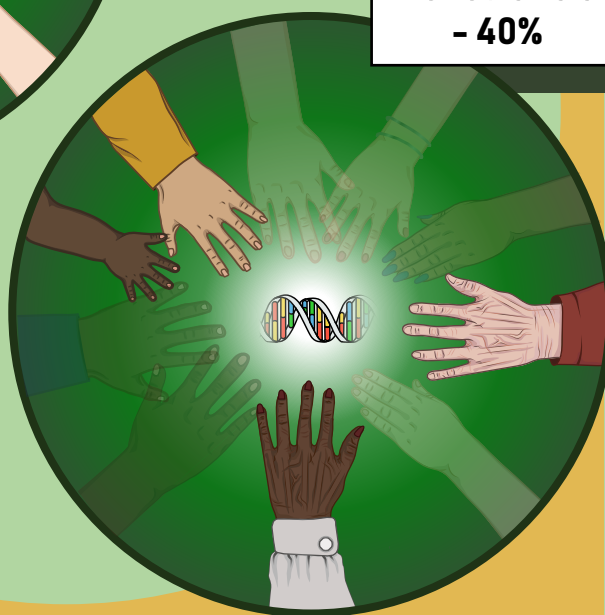
Para identificar esta variante patogénica, la lista de variantes se filtra para eliminar las que tienen pocas probabilidades de causar la enfermedad - por ejemplo, para una enfermedad rara la variante no será un polimorfismo, tendrá un efecto crítico en el gen, y el gen afectado será uno que se sabe que causa el fenotipo.

Si una única variante cumple estos criterios, puede ser la variante causante de la enfermedad en el individuo.

PENETRANCIA Y HERENCIA MENDELIANA



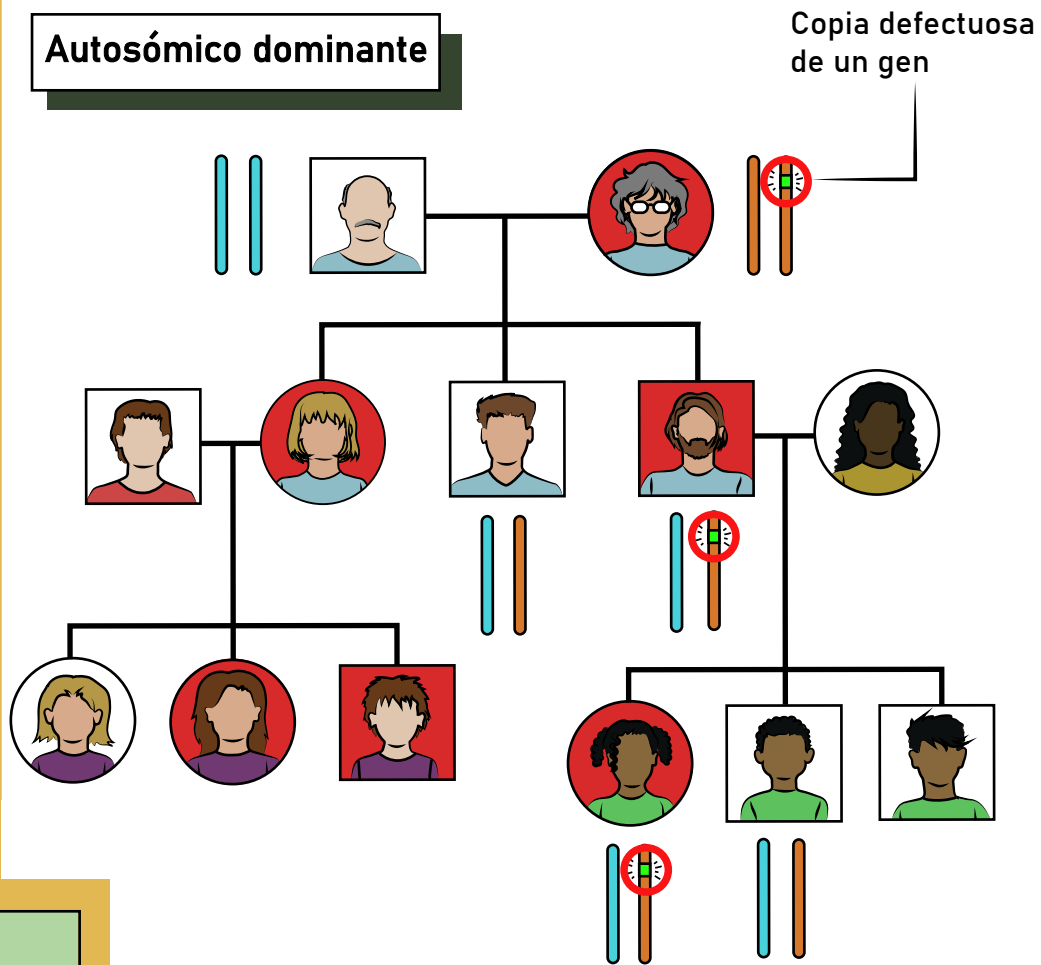
Penetrancia
- 100%



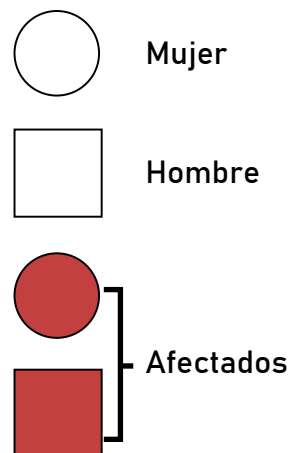
Penetrancia
- 40%

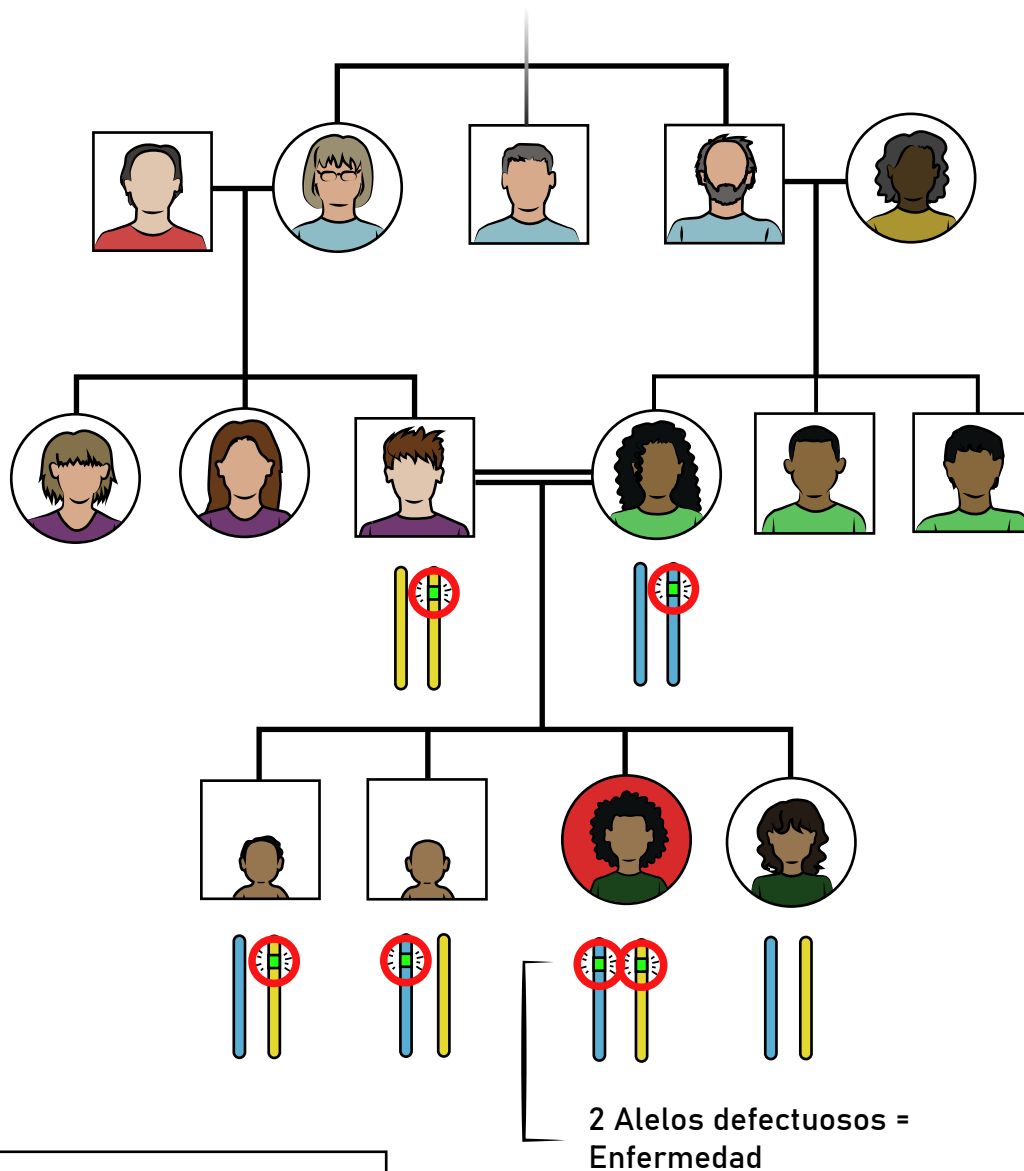
La "penetrancia" de una mutación es la probabilidad de que cause un fenotipo de enfermedad en un individuo. Si la penetrancia de una mutación es del 100%, todas las personas que tengan la variante padecerán la enfermedad. Si la penetrancia es del 40%, sólo el 40% de las personas con la mutación se verán afectadas.

Autosómico dominante



En la herencia autosómica dominante, basta un único alelo defectuoso (copia del gen, descrita como variante patológica) para causar la enfermedad. Una persona afectada tiene un 50% de probabilidades de transmitir la variante patológica a su descendencia. La enfermedad suele aparecer en todas las generaciones, y afecta por igual a hombres y mujeres.

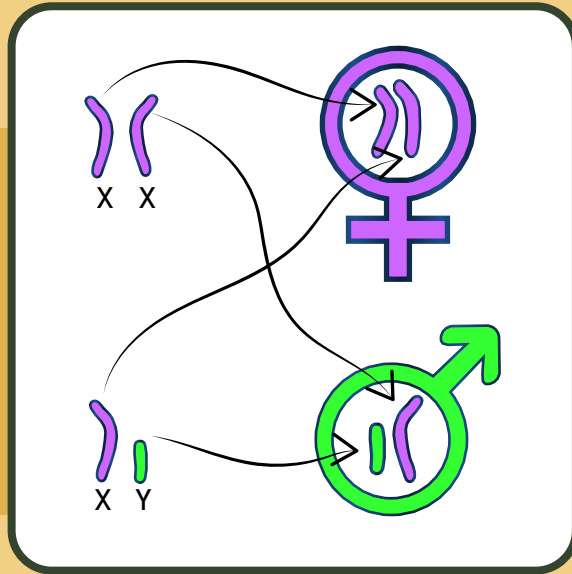
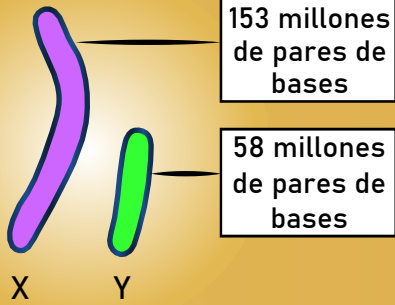




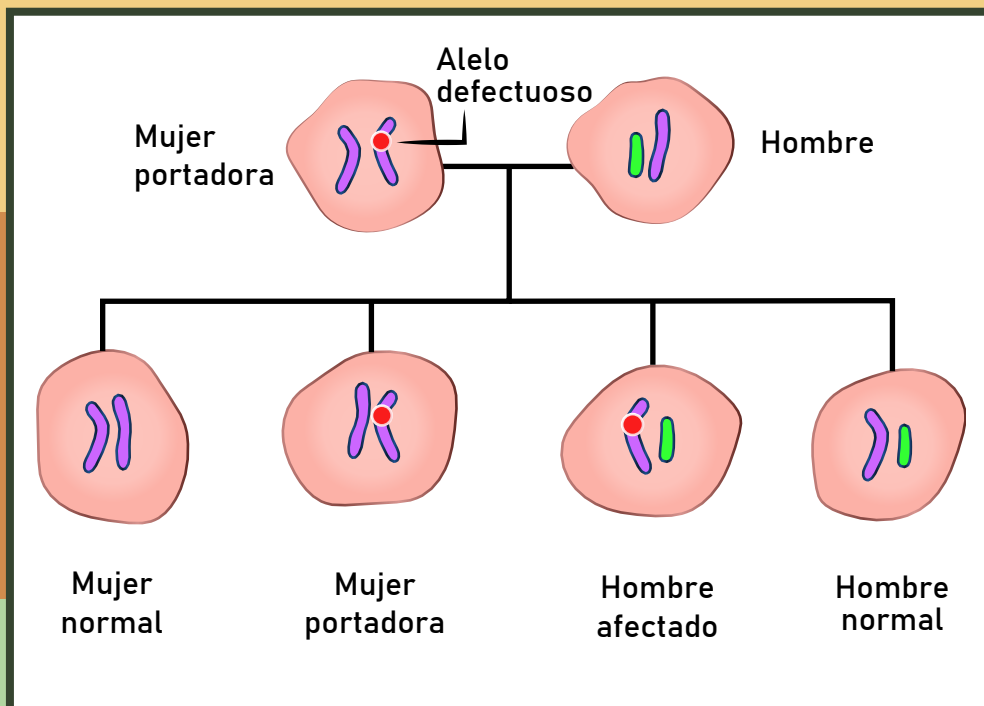
Autosómico recesivo

En la herencia autosómica recesiva, una persona afectada tiene 2 alelos defectuosos (variantes patógenas que afectan a ambas copias del gen). Los padres suelen ser portadores de un alelo defectuoso y otro funcional. Esto ocurre con más frecuencia en padres consanguíneos. El riesgo de que un hijo o hija esté afectado es de 1 entre 4, y la mitad de los niños o niñas serán portadores de una variante patógena.

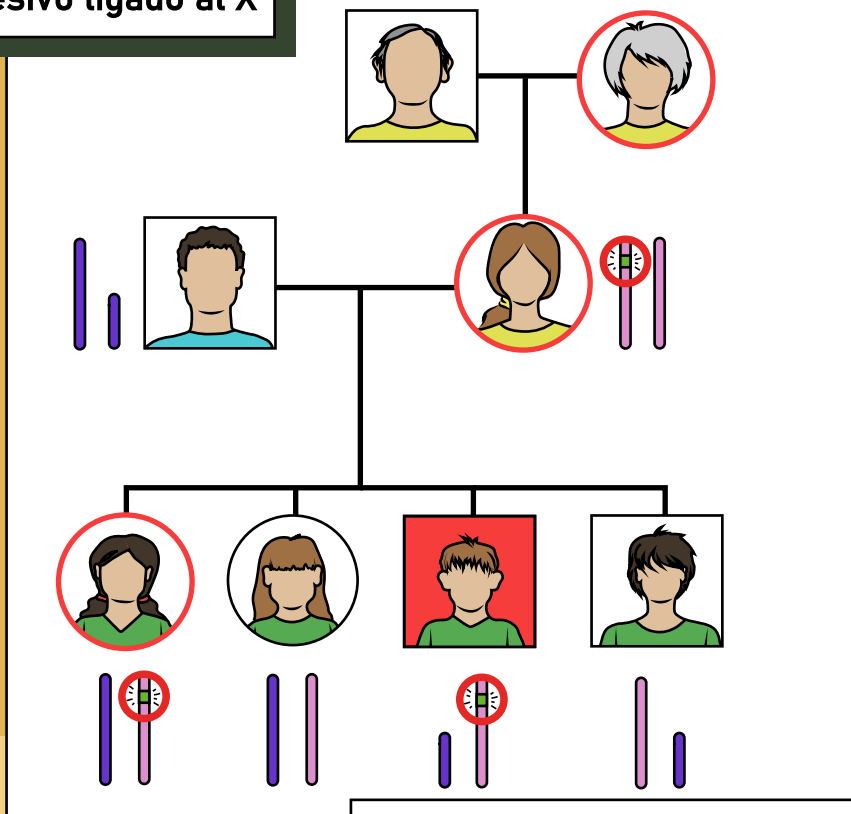
Herencia ligada al X



La herencia ligada al cromosoma X se produce cuando la variante patógena se encuentra en el cromosoma X. La herencia recesiva ligada al cromosoma X describe la situación en la que una mujer con un alelo patogénico y un alelo normal no muestra características clínicas importantes de la enfermedad, pero un varón con un único alelo defectuoso estará totalmente afectado.

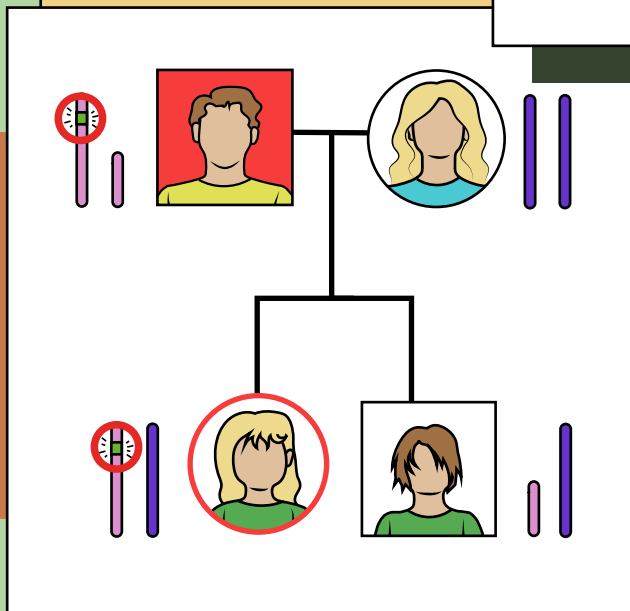


Recesivo ligado al X

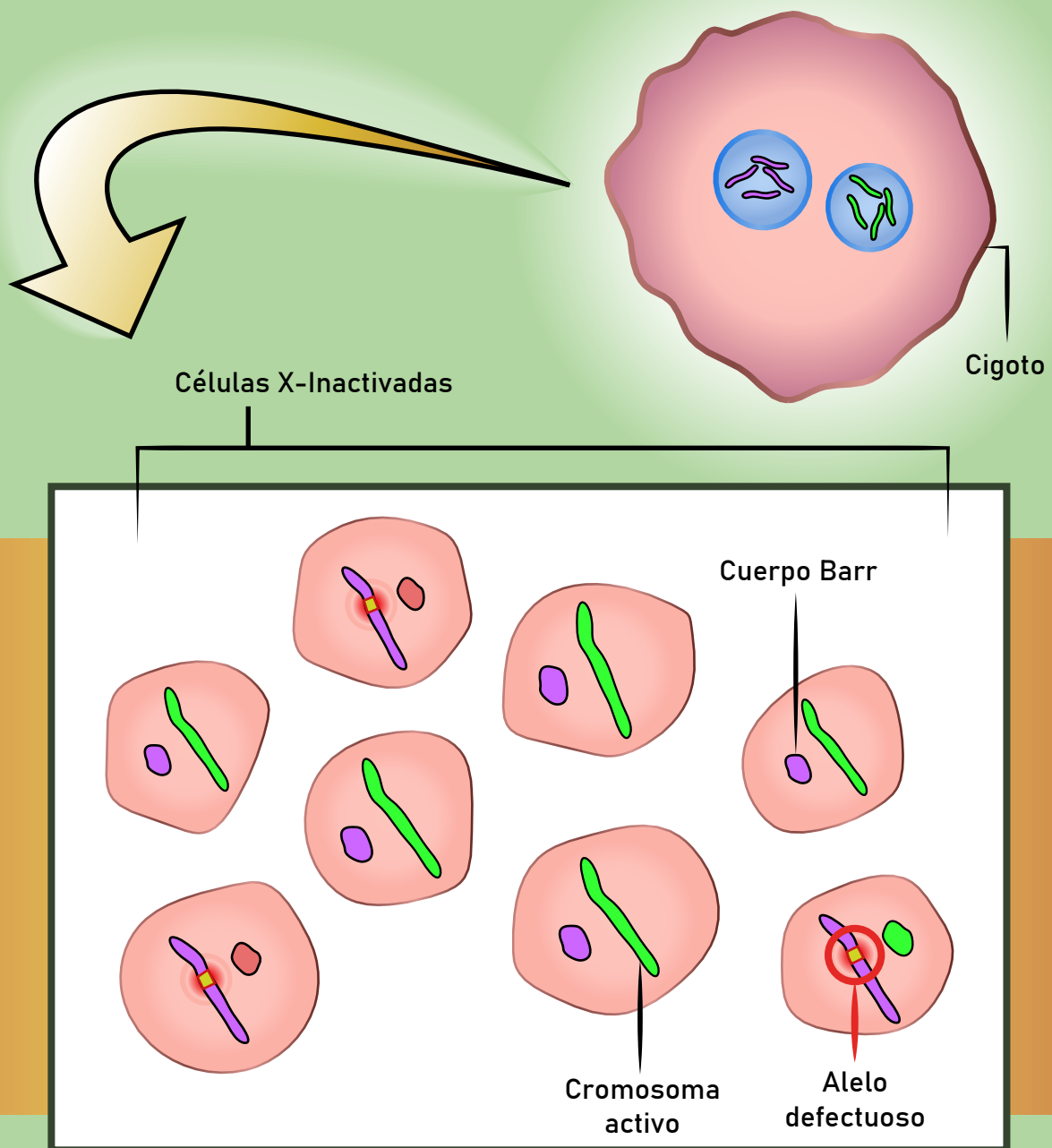


En la herencia ligada al cromosoma X, una mujer portadora puede tener un hijo no afectado (1/4), una hija no afectada (1/4), una hija portadora (1/4) o un hijo afectado (1/4).

Si un varón afectado tiene descendencia, todas sus hijas serán portadoras y todos sus hijos no estarán afectados.



Cuando una mujer tiene una variante patogénica en un cromosoma X, la inactivación del cromosoma X significa que, por término medio, la mitad de sus células tendrán activo el alelo funcional/normal y la otra mitad sólo tendrán activo el alelo patogénico. Esto explica por qué las mujeres portadoras de una variante patógena ligada al cromosoma X pueden presentar rasgos leves o subclínicos de un trastorno ligado al cromosoma X.

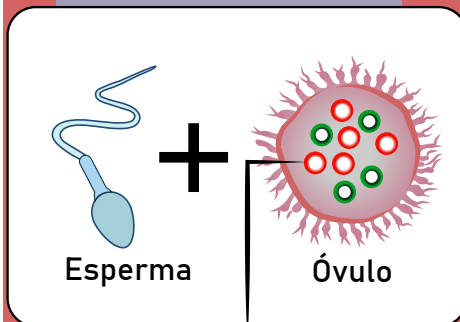


HERENCIA MITOCONDRIAL NO MENDELIANA

Las mitocondrias de la célula tienen su propio genoma de un único bucle de 16.569 pares de bases. Con múltiples mitocondrias en cada célula, hay múltiples copias del genoma mitocondrial en cada célula. En muchos casos, una mutación sólo está presente en una proporción de mitocondrias, y la proporción variará entre las células de un mismo individuo. El ADN mitocondrial sólo se transmite por vía materna, en el óvulo.

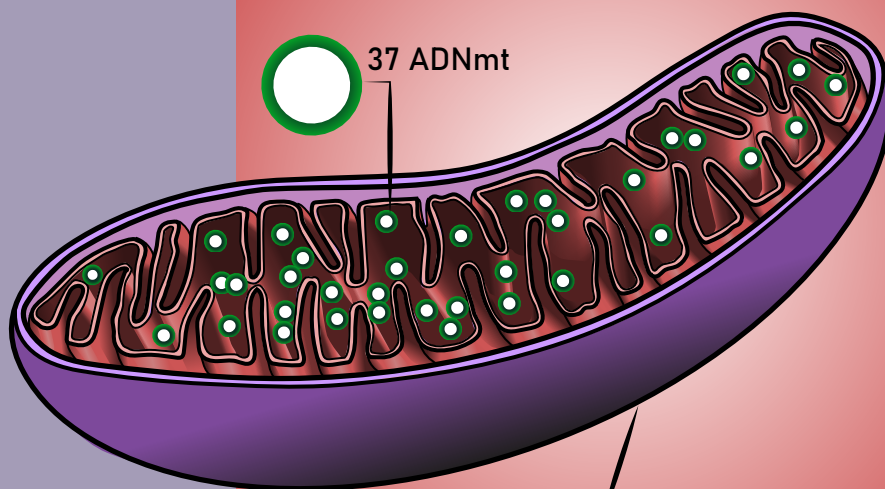
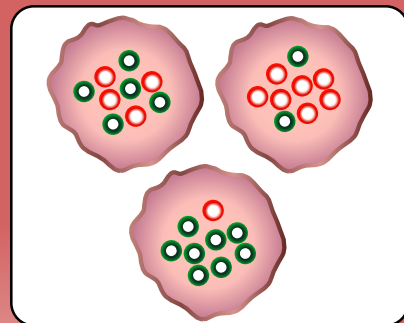
Heteroplasmia

Fertilización

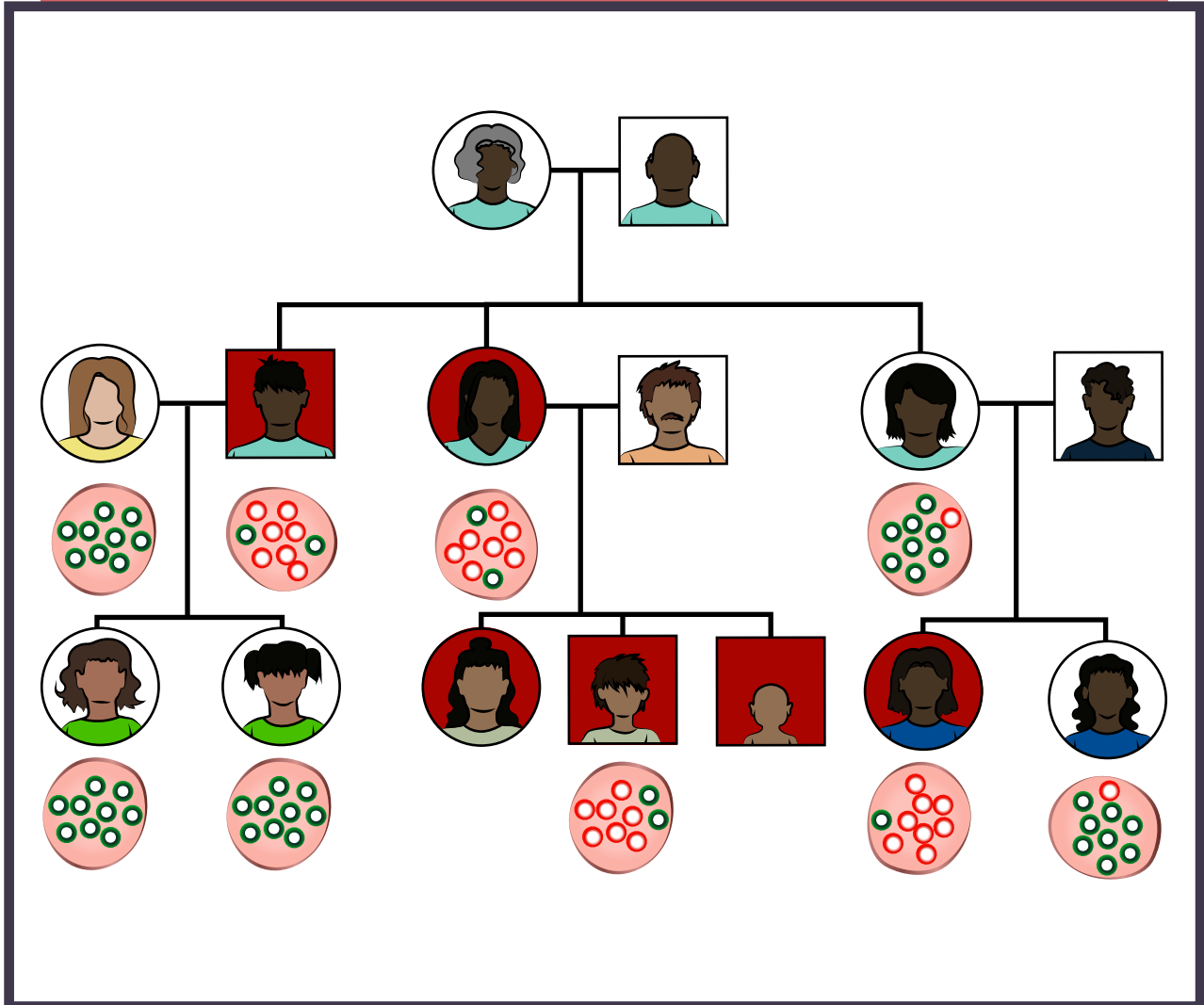


Anillos mutados de ADNmt

Posibles cigotos



Mitocondria



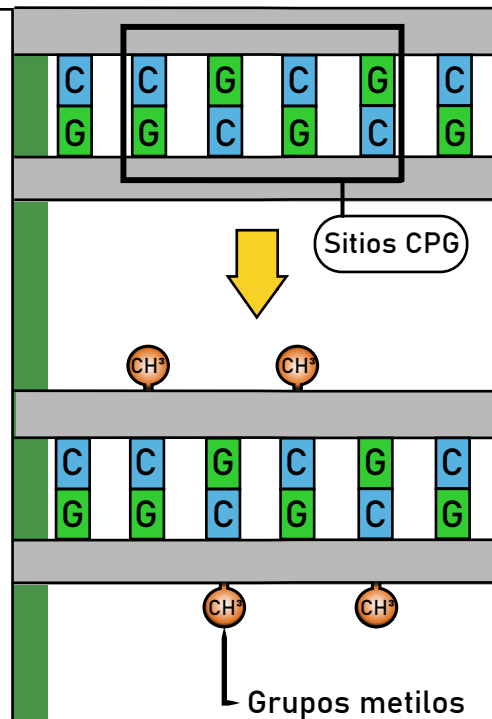
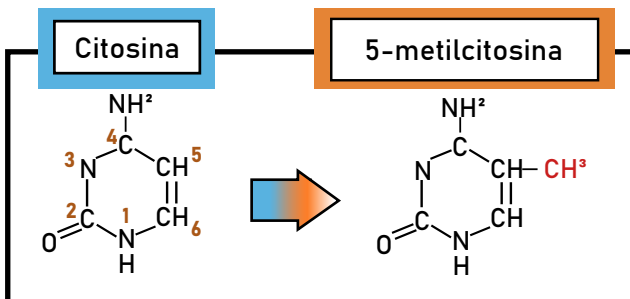
Dado que el ADN mitocondrial sólo se transmite por vía materna, a través del óvulo, la herencia mitocondrial muestra un patrón en el que, por lo general, hombres y mujeres están afectados por igual, pero sólo una madre afectada transmite la enfermedad a sus hijos.

METILACIÓN DEL ADN

Metilación de novo

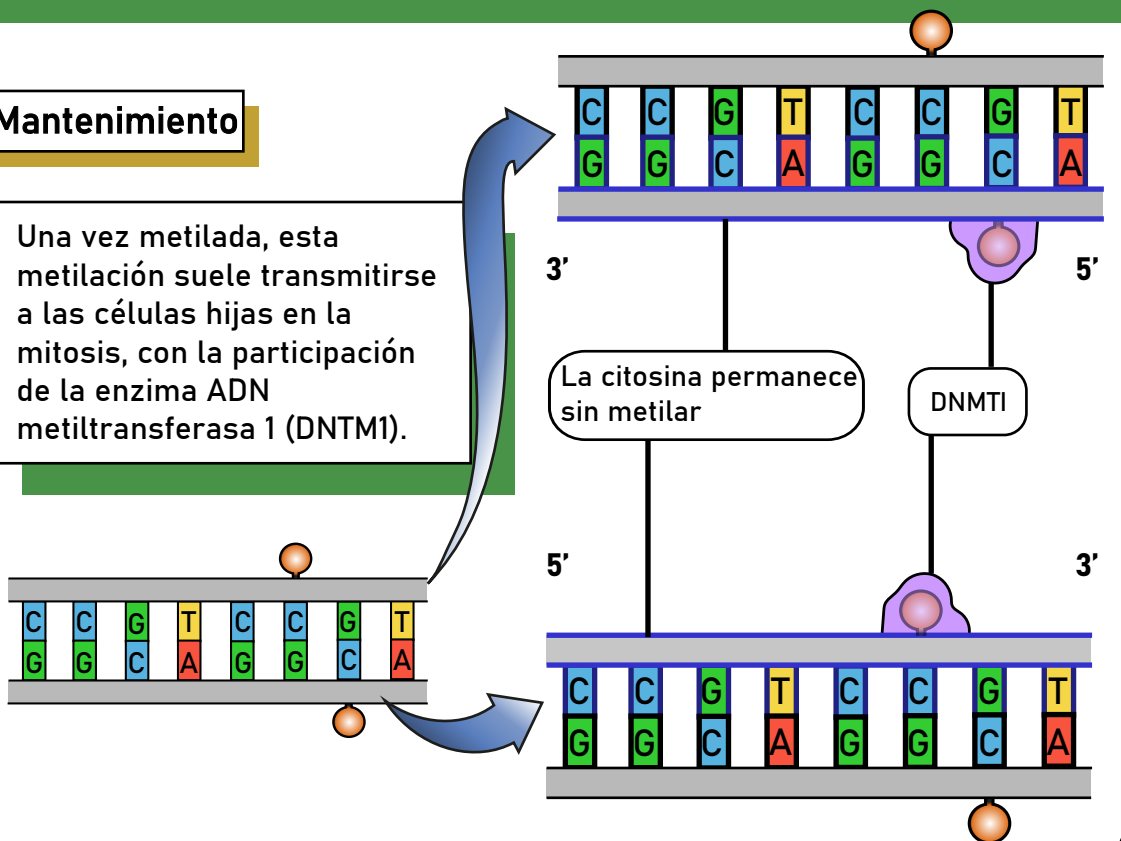
Un mecanismo clave para el control de la expresión génica es la metilación del ADN. Se trata de una modificación epigenética del ADN, que no cambia la secuencia de bases.

Cuando una citosina es adyacente a la guanina en una cadena de ADN, se suele metilar, convirtiéndose en 5 metilcitosina.



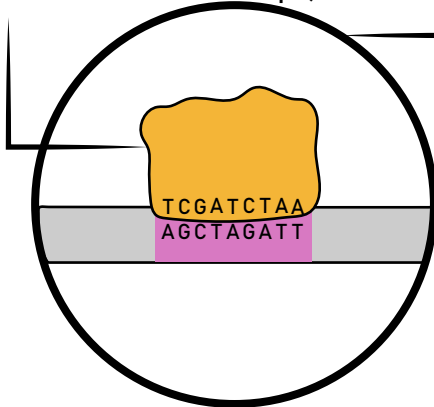
Mantenimiento

Una vez metilada, esta metilación suele transmitirse a las células hijas en la mitosis, con la participación de la enzima ADN metiltransferasa 1 (DNMT1).

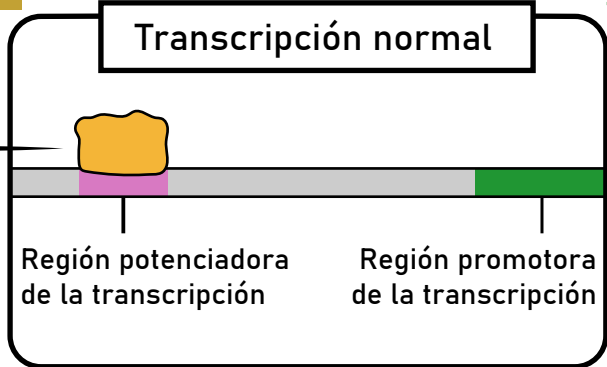


Regulación de la expresión génica

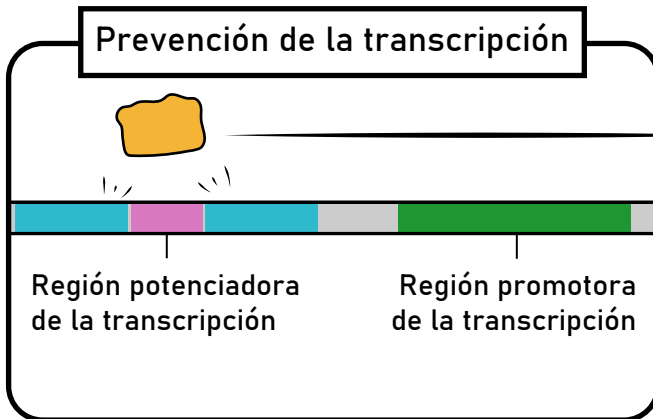
Proteína activadora unida a una región potenciadora (normalmente 50 - 1500 pb)



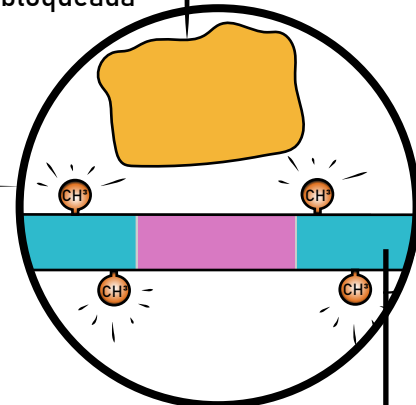
Transcripción normal



Prevención de la transcripción

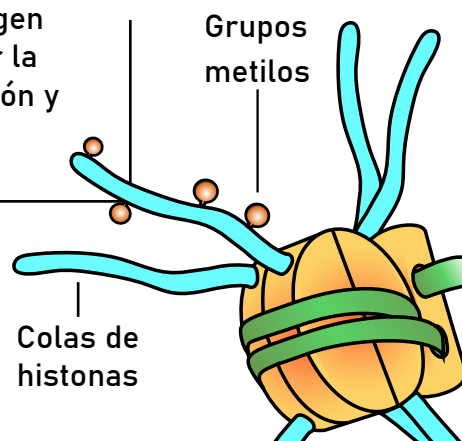


Proteína activadora bloqueada

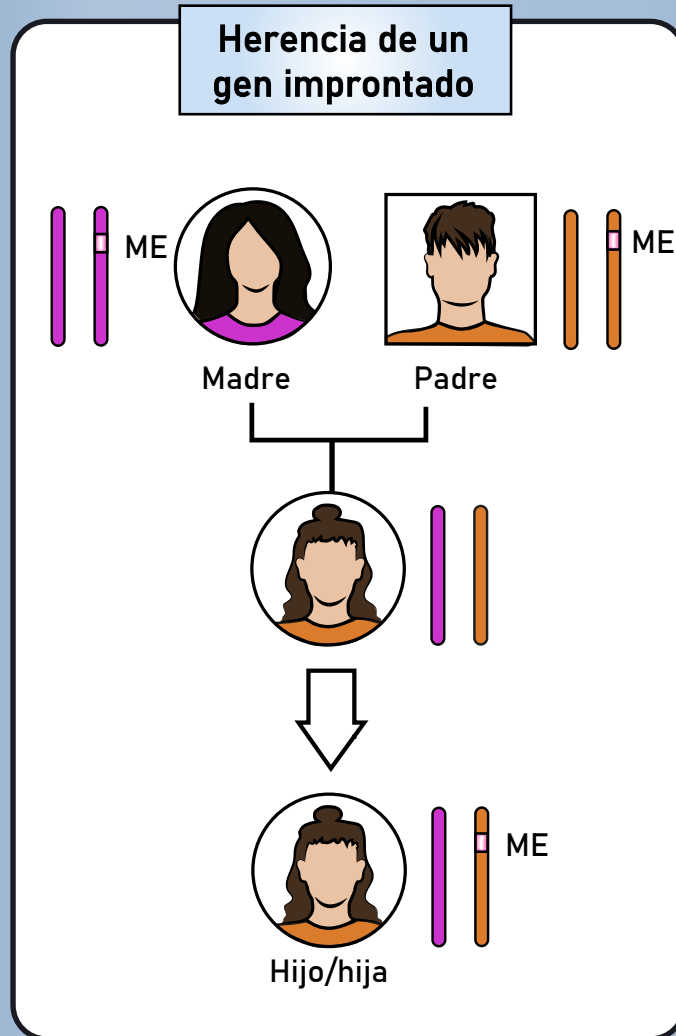


Islas CPG metiladas (300-3000 pb)

La metilación del promotor de un gen impide su transcripción al impedir la unión de los factores de transcripción y provocar indirectamente la desacetilación de las histonas.




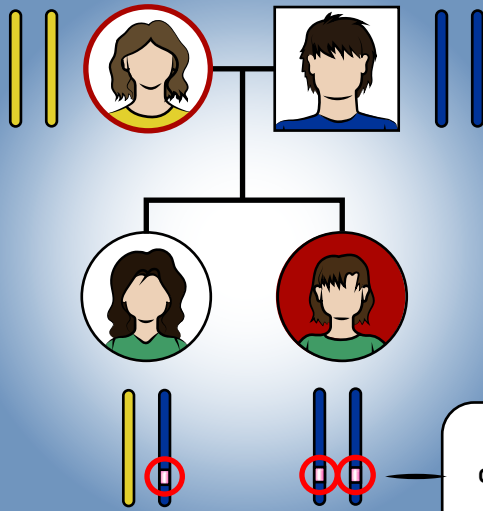
IMPRONTA GENÓMICA



Algunos genes sólo son activos en el alelo heredado de uno de los padres. Esto se denomina "impronta". Un gen con impronta paterna es aquel que sólo se expresa en el alelo heredado de la madre. Un gen con impronta materna es aquel que sólo se expresa en el alelo heredado del padre. Los genes con impronta se encuentran en regiones cromosómicas específicas, por ejemplo en el cromosoma 15q.

Herencia del síndrome de Angelman

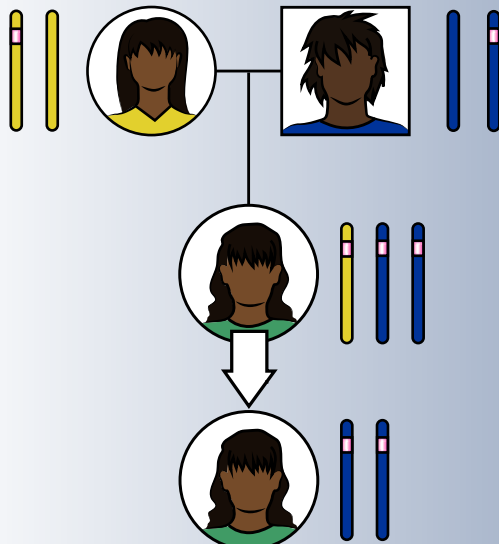
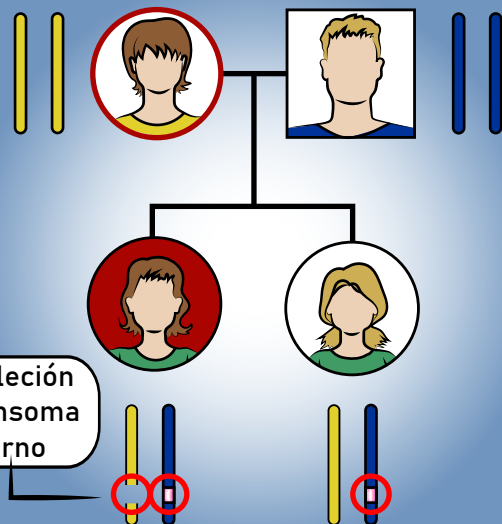
 Región
improntada



El gen UBE3A del cromosoma 15 se hereda por vía paterna y sólo se expresa a partir del alelo materno. Un niño o niña que no tenga un UBE3A funcional padece una enfermedad denominada síndrome de Angelman.

Otros niños o niñas padecen el síndrome de Angelman debido a una mutación, como una deleción de la copia materna del gen en el cromosoma 15.

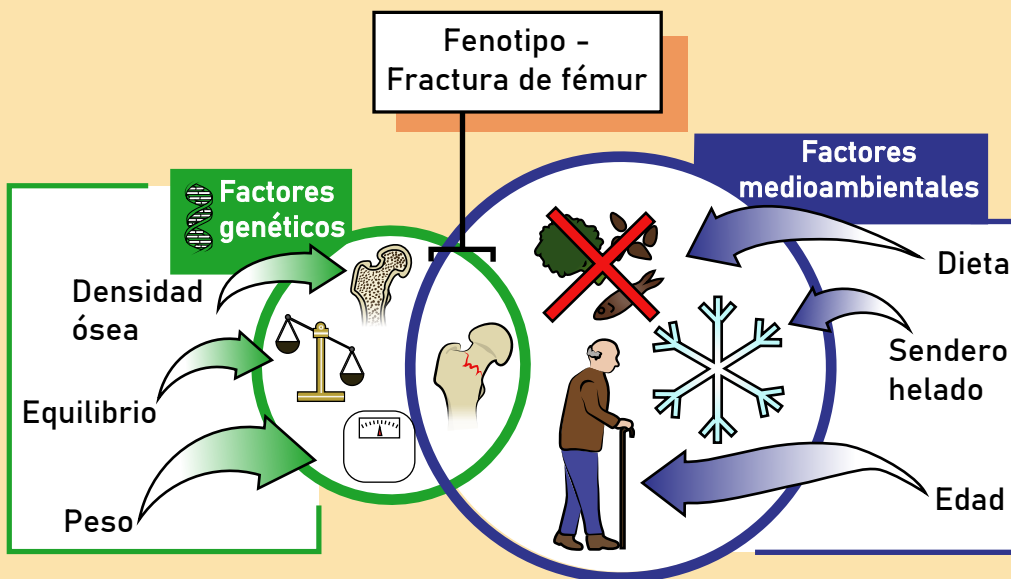
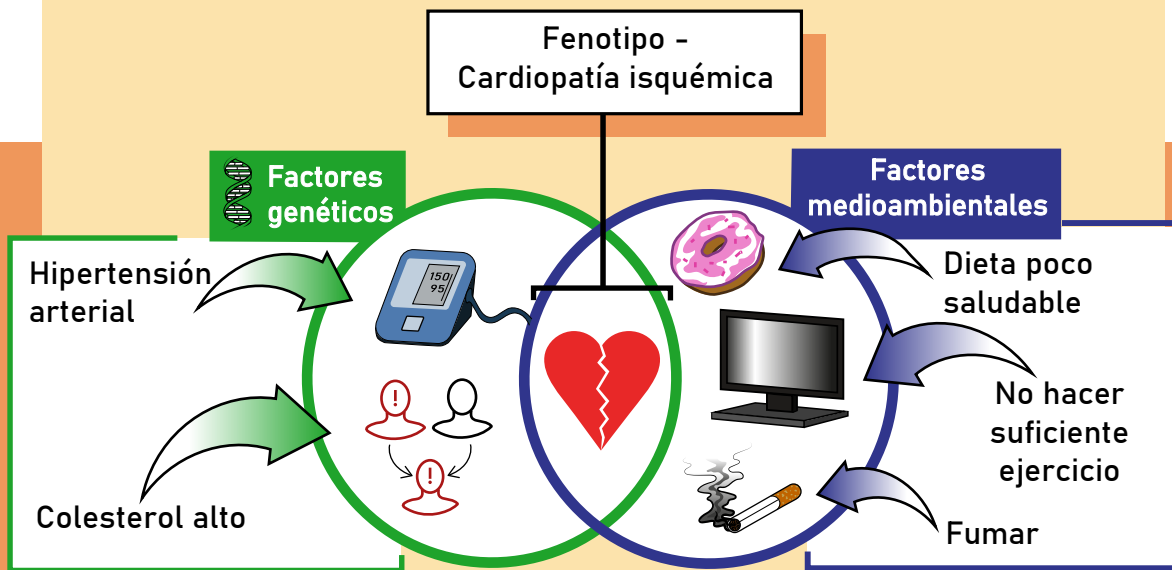
Nueva deleción en el cromsoma 15 materno



Disomía uniparental parental

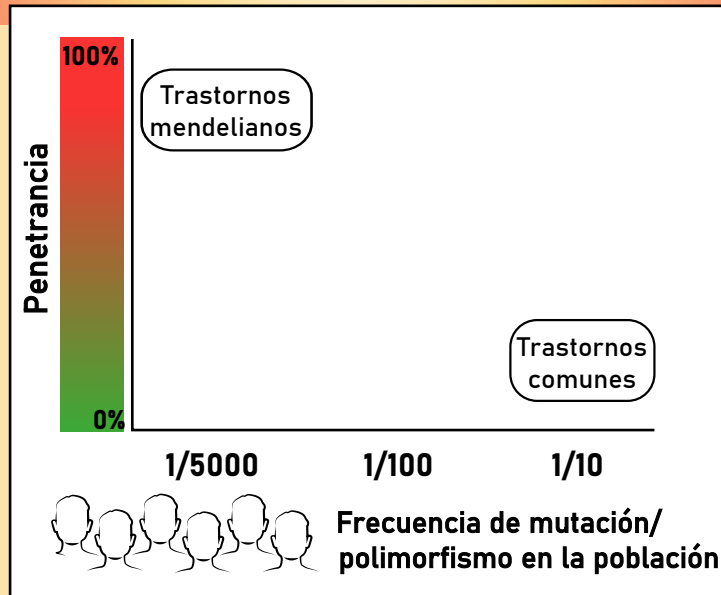
Un niño o niña puede estar afectado porque hereda ambas copias del cromosoma 15 de su padre, lo que se denomina "disomía uniparental".

HERENCIA MULTIFACTORIAL



Casi todas las enfermedades comunes tienen una combinación de causas ambientales y genéticas. En algunas condiciones, los factores ambientales son más importantes, en otras hay un fuerte componente genético.

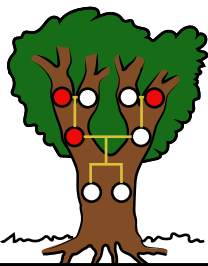
VARIANTE COMÚN ——— ENFERMEDAD COMÚN



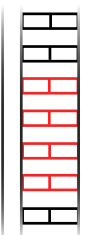
Las variantes genéticas causantes de enfermedades que se heredan de forma mendeliana tienen una penetrancia elevada, pero son poco frecuentes en la población. Las variantes genéticas responsables de la predisposición a enfermedades comunes ("multifactoriales") son más frecuentes en la población, pero tienen una penetrancia (o tamaño del efecto) baja.

En la actualidad, las pruebas genéticas se utilizan ampliamente en los trastornos mendelianos, ya que predicen el desarrollo de la enfermedad. En las enfermedades comunes, las pruebas genéticas son menos útiles y el riesgo se estima a partir de características como los antecedentes familiares y la exposición ambiental.

Trastornos mendelianos = Pruebas genéticas

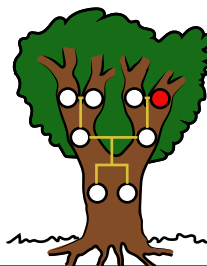


Historia familiar preocupante



Edad más temprana, más casos, presentación inusual

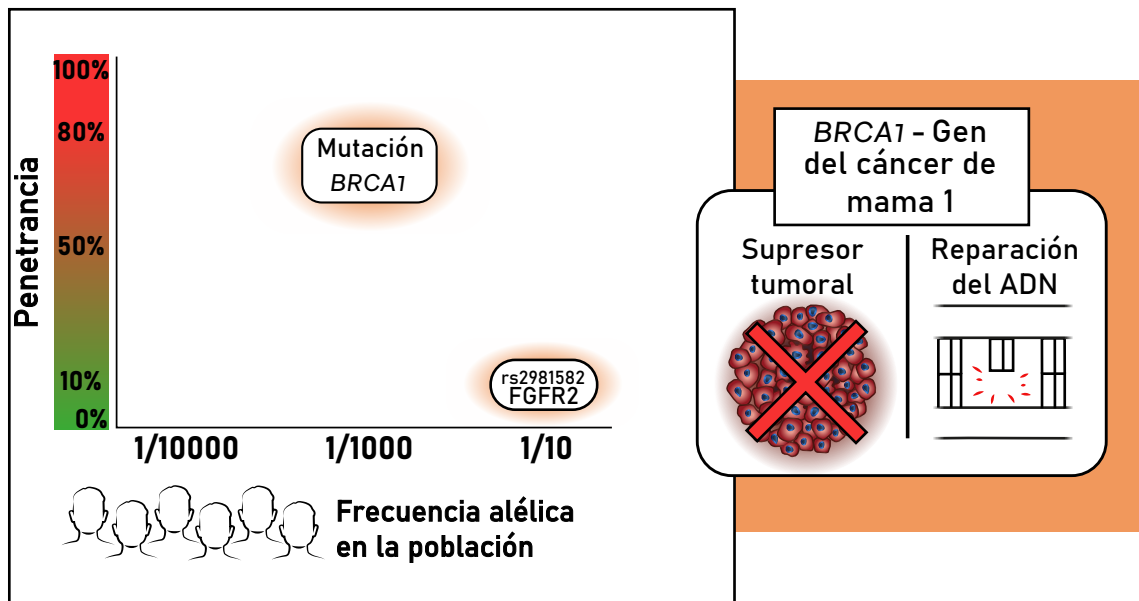
Trastornos comunes = Estimación del riesgo



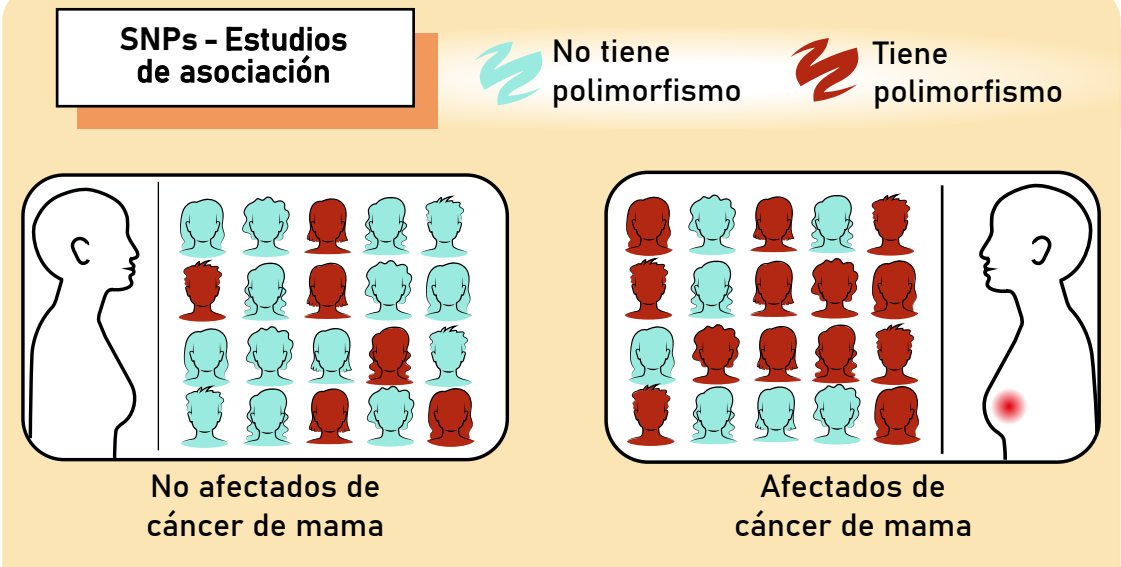
Comprobar el historial familiar



Otros (es decir, factores ambientales)

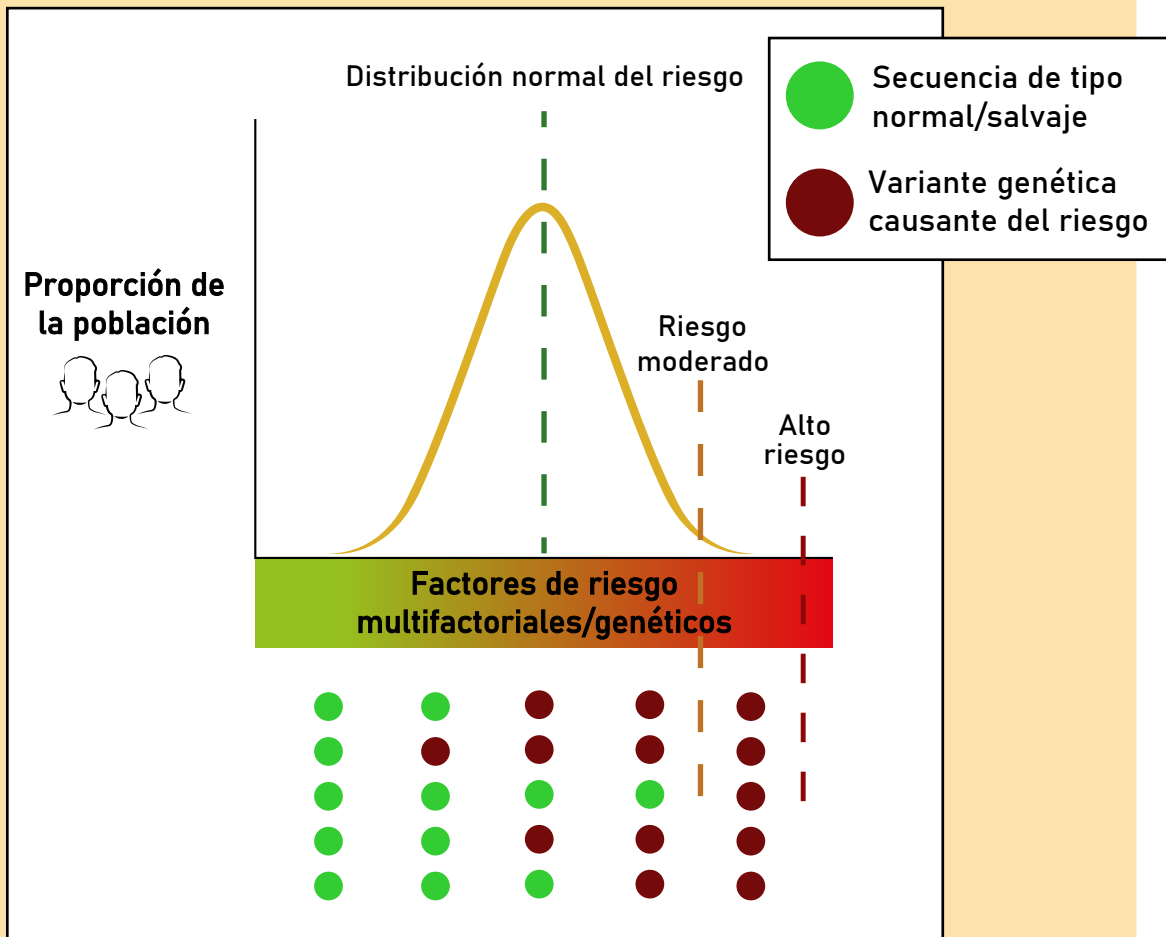


Algunas enfermedades pueden tener una causa genética de alta penetrancia en algunos casos, pero lo más habitual es que tengan una causa multifactorial. Por ejemplo, una pequeña proporción de mujeres afectadas de cáncer de mama tienen una mutación *BRCA1* que multiplica por 30 su riesgo de desarrollar cáncer. En la mayoría de las mujeres, existen múltiples factores genéticos y ambientales de baja penetrancia. Un ejemplo de ello es un polimorfismo de baja penetrancia en el gen *FGFR2* que aumenta el riesgo de cáncer de mama en un factor de aproximadamente 1,2 veces en comparación con el riesgo poblacional.



Los polimorfismos de baja penetrancia se identifican comparando poblaciones de individuos afectados y no afectados. Si un polimorfismo es más frecuente en los individuos afectados, entonces se asocia con esa enfermedad. La mayoría de los estudios analizan los polimorfismos en todo el genoma, por lo que se denominan estudios de asociación genómica (GWAS).

ENFERMEDAD COMÚN - RIESGO MULTIFACTORIAL

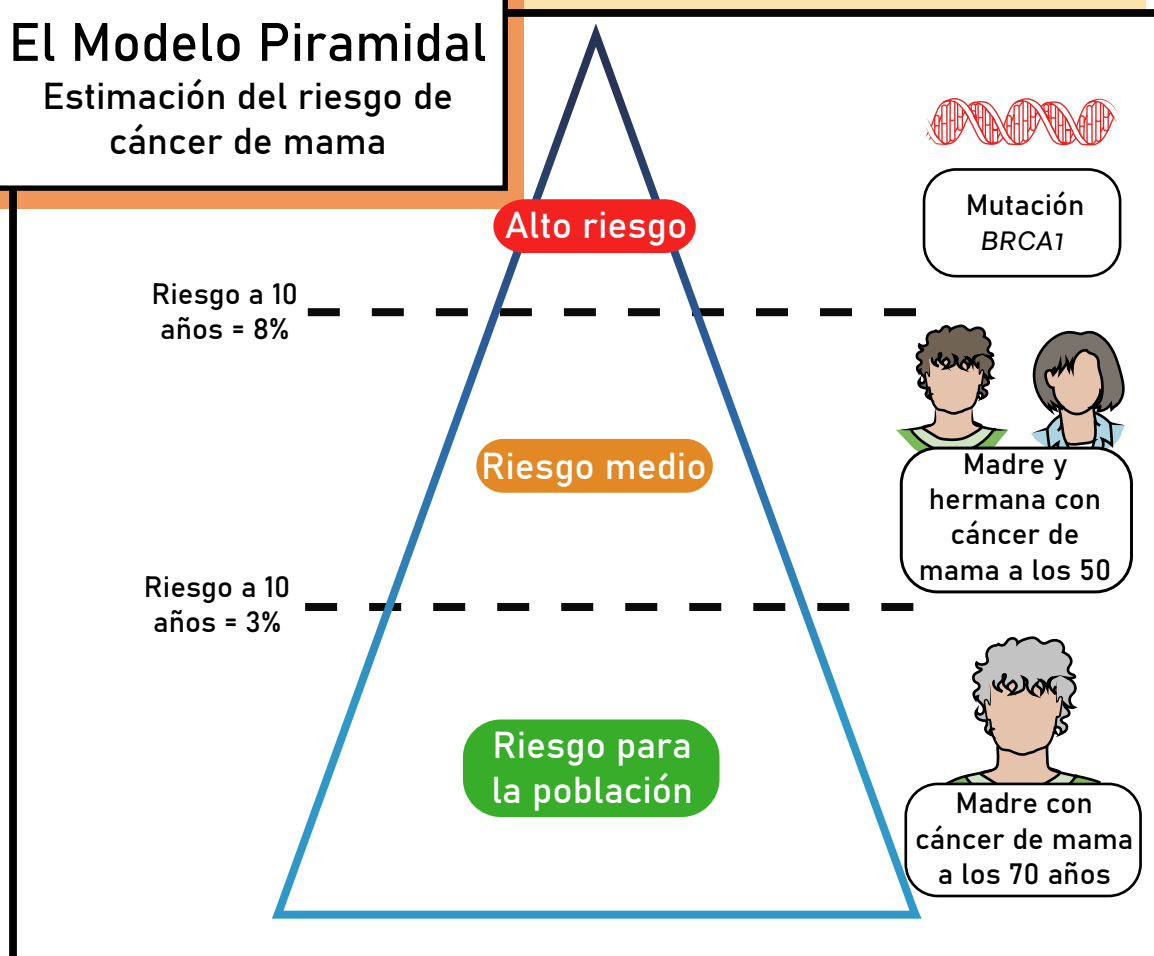


Por lo general, se asume que el riesgo de padecer una enfermedad común sigue una distribución normal. El riesgo que se aplica a un individuo es función del número de factores de riesgo que tenga. Puede tratarse de factores genéticos o ambientales.

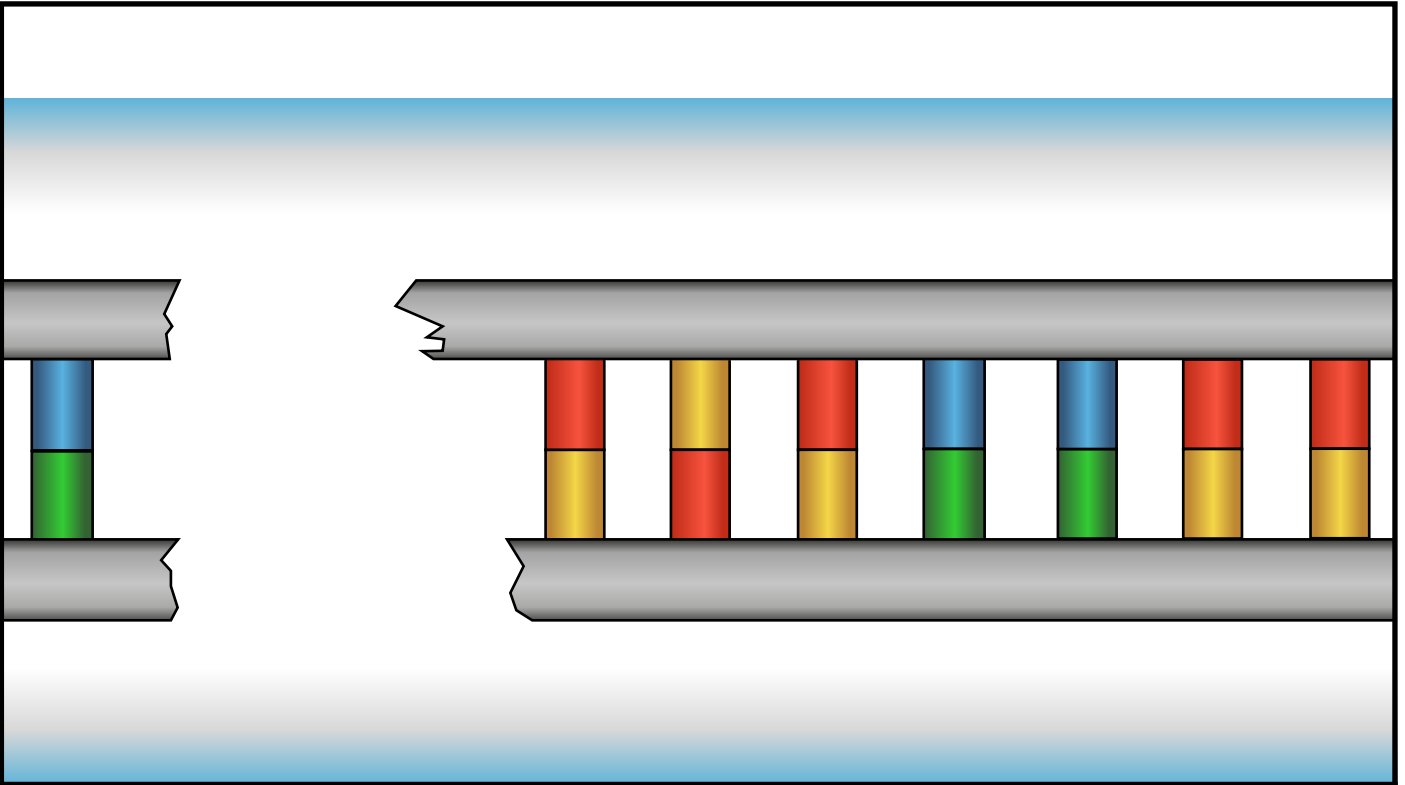
Para algunas enfermedades, como el cáncer de mama, existen directrices nacionales o internacionales sobre el nivel de riesgo que justificaría una intervención adicional, por ejemplo, un aumento de las pruebas de detección o un tratamiento que reduzca el riesgo.

El Modelo Piramidal

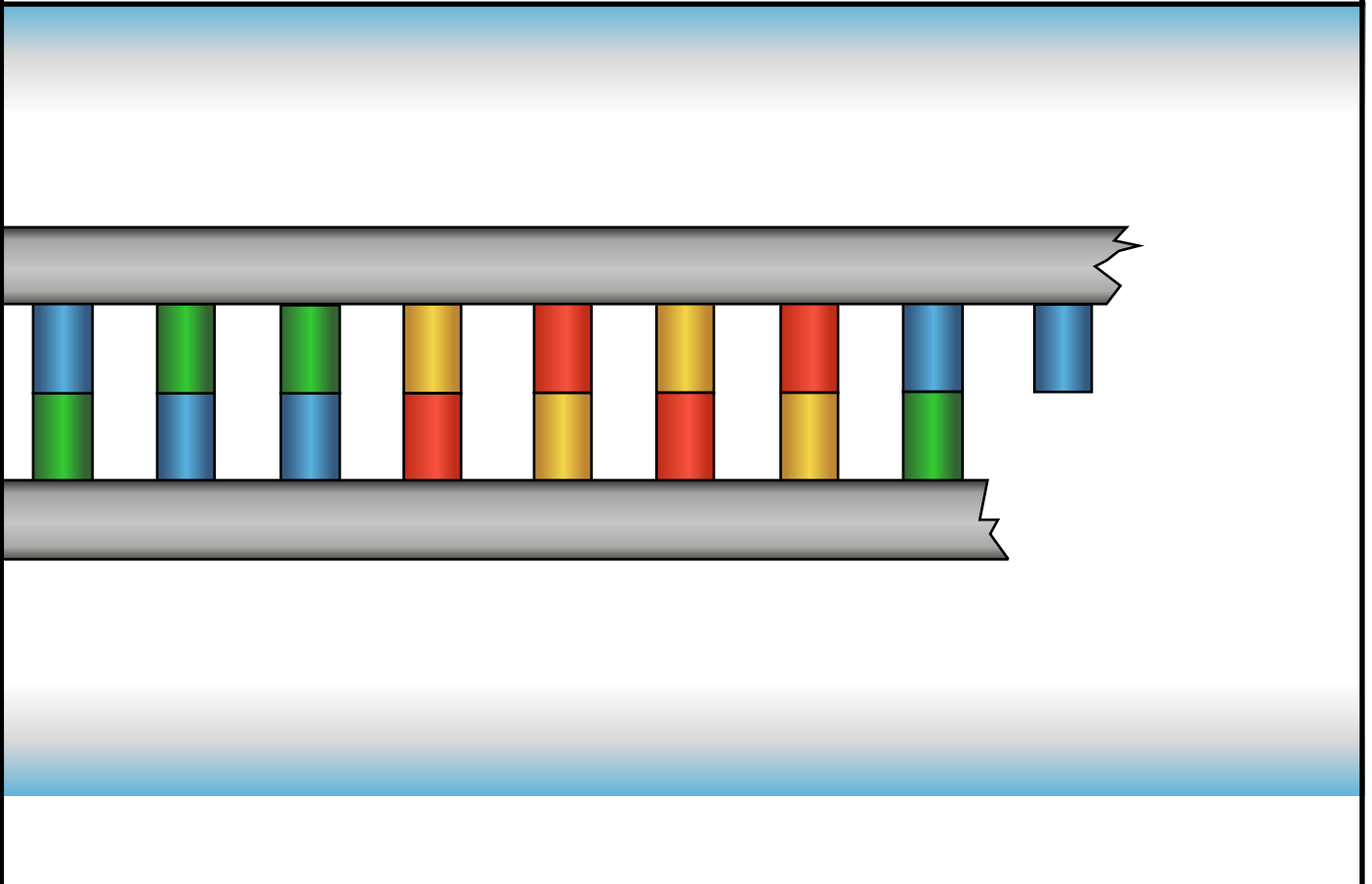
Estimación del riesgo de
cáncer de mama



En la práctica clínica, para algunas enfermedades genéticas es habitual definir umbrales de riesgo. Éstos pueden basarse en los antecedentes familiares y otros factores, como las pruebas genéticas. Por ejemplo, en el riesgo de cáncer de mama, tener un único familiar afectado a una edad avanzada no justifica un cambio de tratamiento. Tener dos familiares afectados de cáncer de mama aumentaría el riesgo a un nivel de "riesgo moderado", lo que justificaría un aumento de las pruebas de detección del cáncer. Tener una mutación *BRCA1* aumentaría el riesgo hasta un nivel en el que estaría justificado el cribado precoz del cáncer mediante resonancia magnética y la mastectomía profiláctica.



CÁNCER

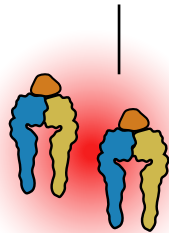


CARACTERÍSTICAS DEL CÁNCER

1. Sustener una señal proliferativa

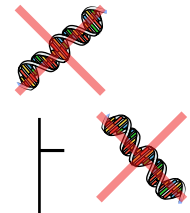
Los tumores producen sus propios factores de crecimiento y/o sobreexpresan receptores (véase cáncer HER2 en la página 41).

Sobreexpresión de receptores



2. Evasión de los supresores del crecimiento

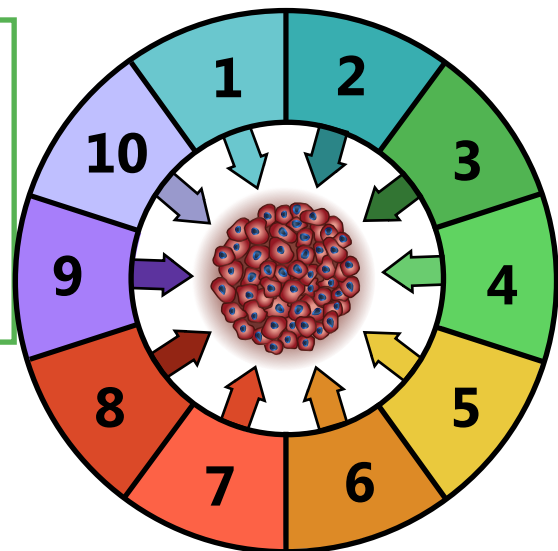
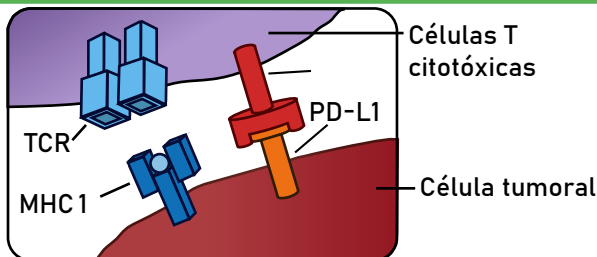
Los genes supresores de tumores que intervienen en el funcionamiento normal del ciclo celular son inactivados o impedidos por proteínas mutantes.



Genes supresores de tumores, como RB1 (Retinoblastoma) y p53.

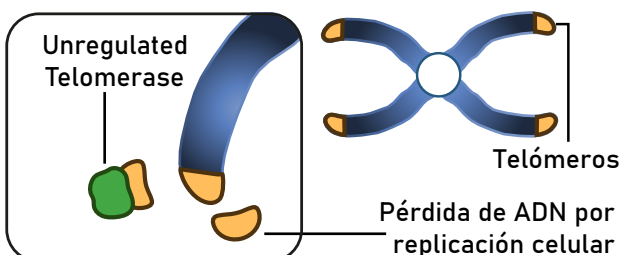
3. Evitar la destrucción inmunológica

Las células tumorales eluden la detección y eliminación durante su desarrollo. Algunas células tumorales se adaptan al sistema inmunitario y a su actividad antitumoral, por ejemplo, expresando proteínas como PD-L1 para suprimir la unión del receptor de células T al (Complejo Mayor de Histocompatibilidad 1).



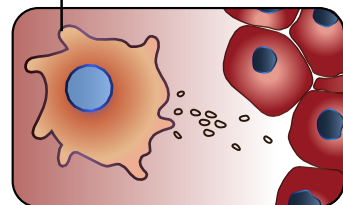
4. Bloqueo de la mortalidad replicativa

Los telómeros (exceso de ADN) se acortan tras múltiples replications y, finalmente, las células entran en senescencia. Los tumores utilizan la enzima telomerasa para seguir añadiendo ADN y que la célula pueda seguir dividiéndose.



5. Inflamación promovida por el tumor

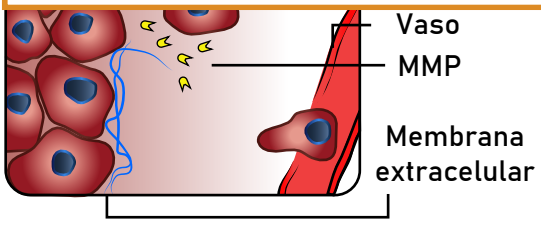
Macrófagos productores de citoquinas proinflamatorias



La sobreproducción de prostaglandina E2 (PGE2), por ejemplo, desencadena una respuesta inflamatoria del tumor. Las citoquinas liberadas por los macrófagos asociados al tumor pueden favorecer su desarrollo.

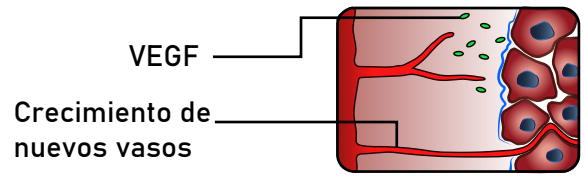
6. Activación de la invasión y la metástasis

Este proceso está dirigido por las células tumorales secundarias. Las metaloproteinasas de la matriz (MMP) son utilizadas por las células tumorales para romper la membrana extracelular, lo que permite a las células desprenderse y entrar en un vaso sanguíneo y en otros entornos.



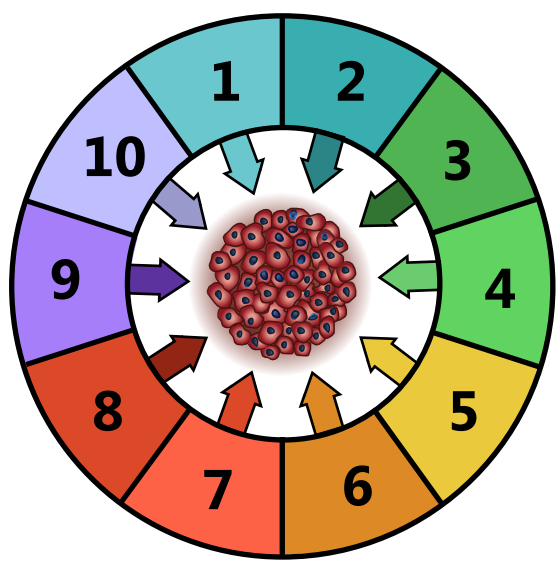
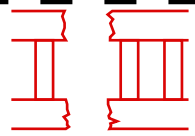
7. Inducir la angiogénesis

Las células tumorales favorecen el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos. Para ello, liberan el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) o el factor básico de crecimiento de fibroblastos (bFGF).



8. Inestabilidad genómica

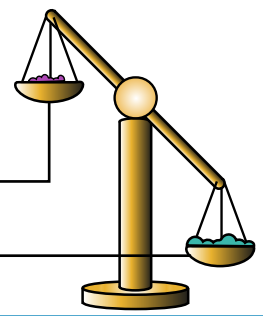
La reparación del ADN evita las mutaciones somáticas en las células en división. La mayoría de las células cancerígenas pierden aspectos del mecanismo de reparación del ADN y adquieren inestabilidad genómica. Esto permite que las células adquieran "mutaciones impulsoras" en los genes, lo que acelera la progresión hacia la malignidad.



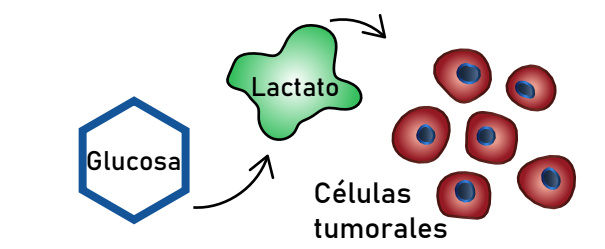
La apoptosis (muerte celular programada) está controlada por un equilibrio de proteínas que regulan tanto la muerte celular como la proliferación. Cuando el equilibrio se ve alterado por células tumorales con sobreproducción de proteínas antiapoptóticas, como la Bcl-2 (linfoma de células B 2) se inhibe la destrucción celular.

9. Resistencia a la muerte celular

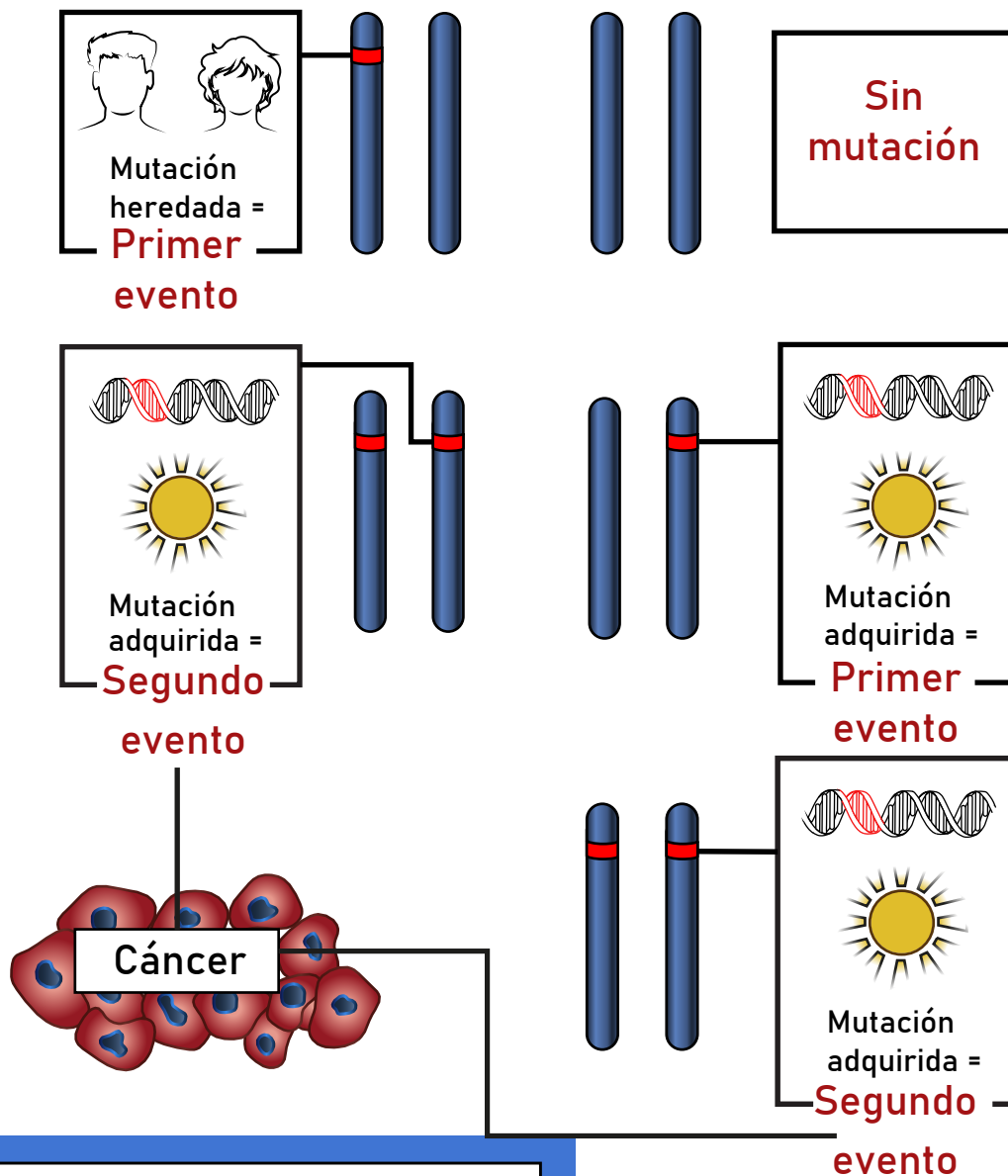
Proteínas pro-apoptóticas
Proteínas antiapoptóticas



10. Desregulación de la energía celular



La glucólisis aeróbica convierte la glucosa en lactato en porcentajes mucho más elevados en las células tumorales, lo que favorece la producción de precursores de aminoácidos (ácido nucleico), estimulando así la formación de células hijas.



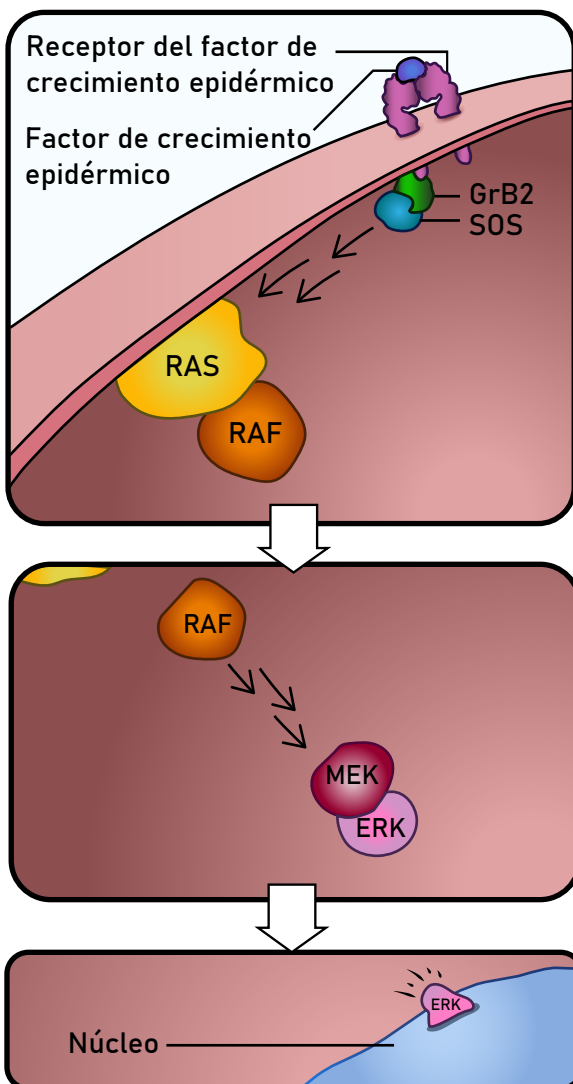
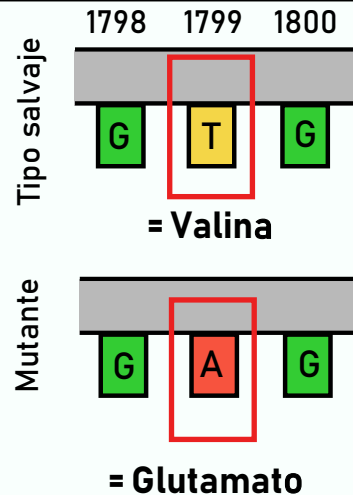
HIPÓTESIS DE LOS DOS EVENTOS (DE KNUDSON)

La hipótesis de los dos eventos o hits es fundamental para entender cómo las mutaciones hereditarias causan cáncer. Una célula puede necesitar perder dos copias de un gen para progresar hacia la malignidad. En muchos casos, ambas mutaciones surgen como dos mutaciones somáticas separadas. Sin embargo, puede heredarse una mutación, en cuyo caso sólo se requiere una única mutación somática en una célula. En un individuo que ha heredado una mutación, la progresión a cáncer es mucho más probable a una edad más temprana. Se ha demostrado que este mecanismo es importante en muchos casos, como el retinoblastoma familiar y el cáncer de mama hereditario.

MUTACIÓN *BRAF* | CÁNCER EN LA VÍA MAPK

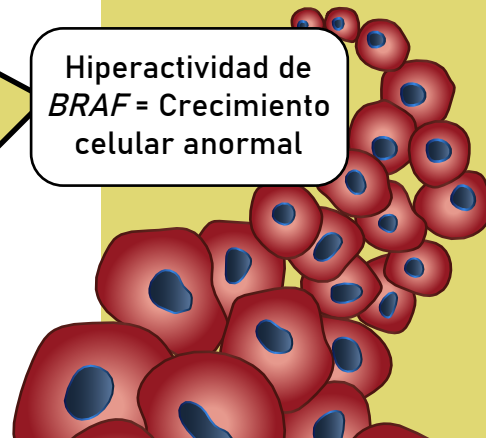
Las células cancerígenas adquieren múltiples mutaciones como uno de los mecanismos para lograr los diferentes signos distintivos del cáncer. Un ejemplo es la mutación V600E en *BRAF*. Esta mutación cambia una valina por un ácido glutámico en la posición 600 de la proteína, activando la proteína *BRAF*. El *BRAF* activado impulsa la vía de señalización de la MAP quinasa, aumentando la proliferación celular.

Secuencia del exón 15 de *BRAF*



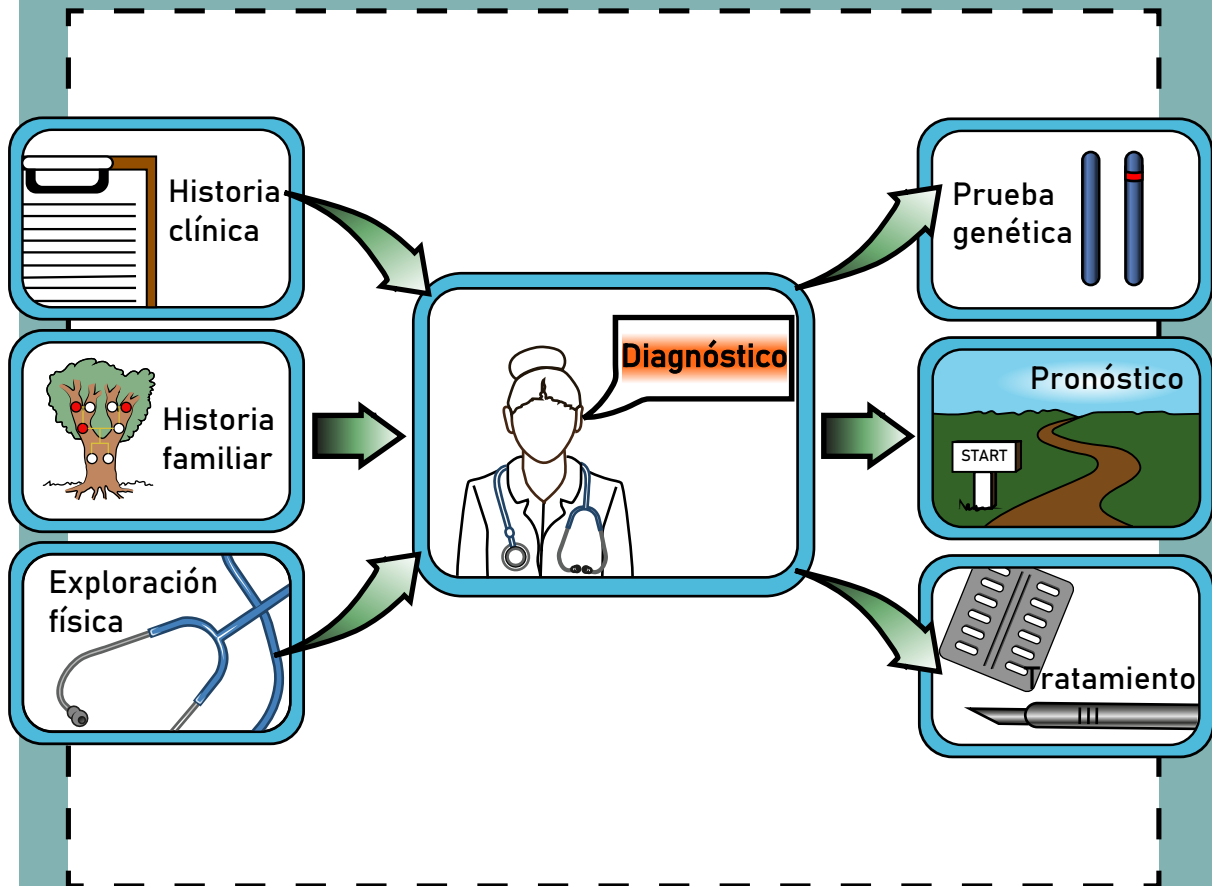
Una vez que el factor de crecimiento epidérmico se une a los receptores celulares, se reclutan proteínas en la cola citoplasmática del receptor. Las proteínas interactúan entre sí y, finalmente, la ERK entra en el núcleo para activar la transcripción.

Hiperactividad de *BRAF* = Crecimiento celular anormal



El fármaco Vemurafenib inhibe el *BRAF* activado, y puede ser un tratamiento eficaz para los cánceres que presentan la mutación V600E.

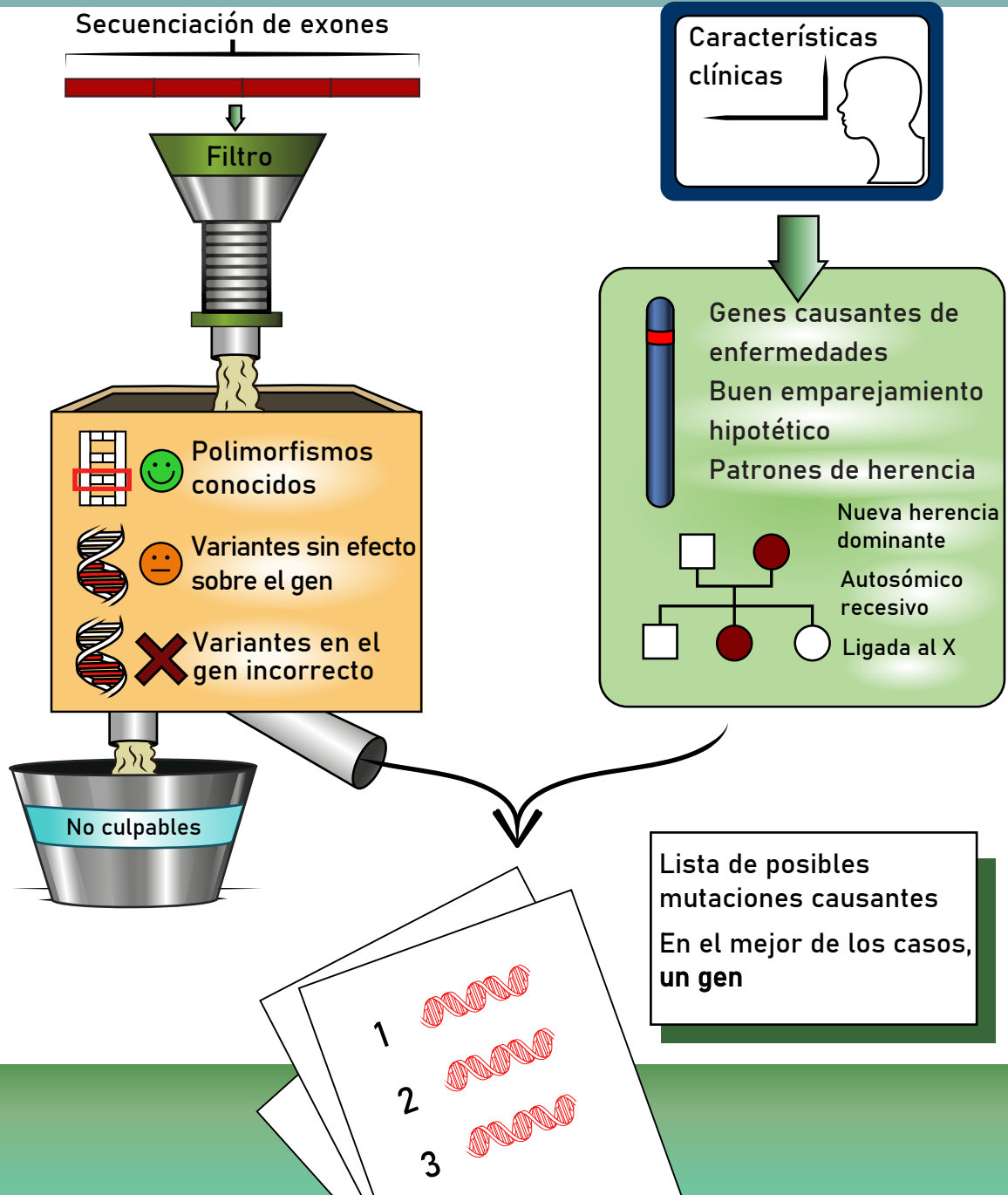
PRÁCTICA CLÍNICA CLÁSICA



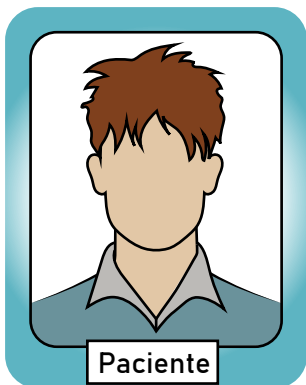
En una consulta de Genética Clínica, la primera tarea es establecer un diagnóstico para el paciente. Como en cualquier rama de la medicina, esto se hace mediante una combinación de la historia clínica, los antecedentes familiares y cualquier hallazgo en el examen físico. El posible diagnóstico es esencial para orientar las pruebas genéticas, como determinante del tratamiento, y proporcionar información al paciente.

INTEGRACIÓN DE LA SECUENCIACIÓN DE NUEVA GENERACIÓN

Con la capacidad de secuenciar todo el genoma, la práctica genética clínica está cambiando. La secuenciación genética y la evaluación clínica se integran para encontrar la causa genética de una enfermedad rara. La presentación clínica identifica los genes relevantes que deben incluirse en el análisis. Una vez creada una lista de posibles variantes patogénicas, se utilizan tanto la información clínica y de laboratorio como los resultados del análisis bioinformático para intentar encontrar la única variante patogénica causante.



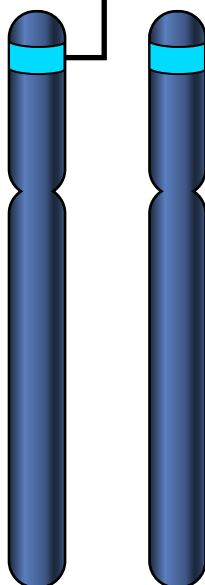
Pruebas presintomáticas



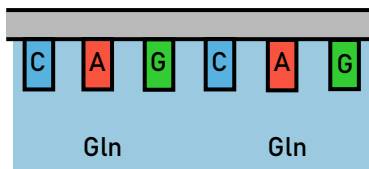
En Genética Clínica, es posible realizar pruebas a un individuo antes de que desarrolle la enfermedad. El paciente que se muestra está sano, pero tiene un riesgo del 50% de tener una mutación de la enfermedad de Huntington y, por tanto, de desarrollar una enfermedad neurodegenerativa fatal. Estas pruebas presintomáticas (o predictivas) plantean una serie de cuestiones. El paciente tendrá que considerar diversos aspectos antes de decidir si se somete o no a la prueba.

Cromosoma 4

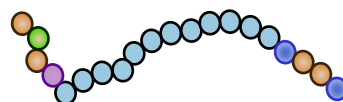
Gen HTT



Codones repetidos para la glutamina

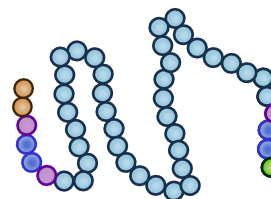


Gen HTT normal



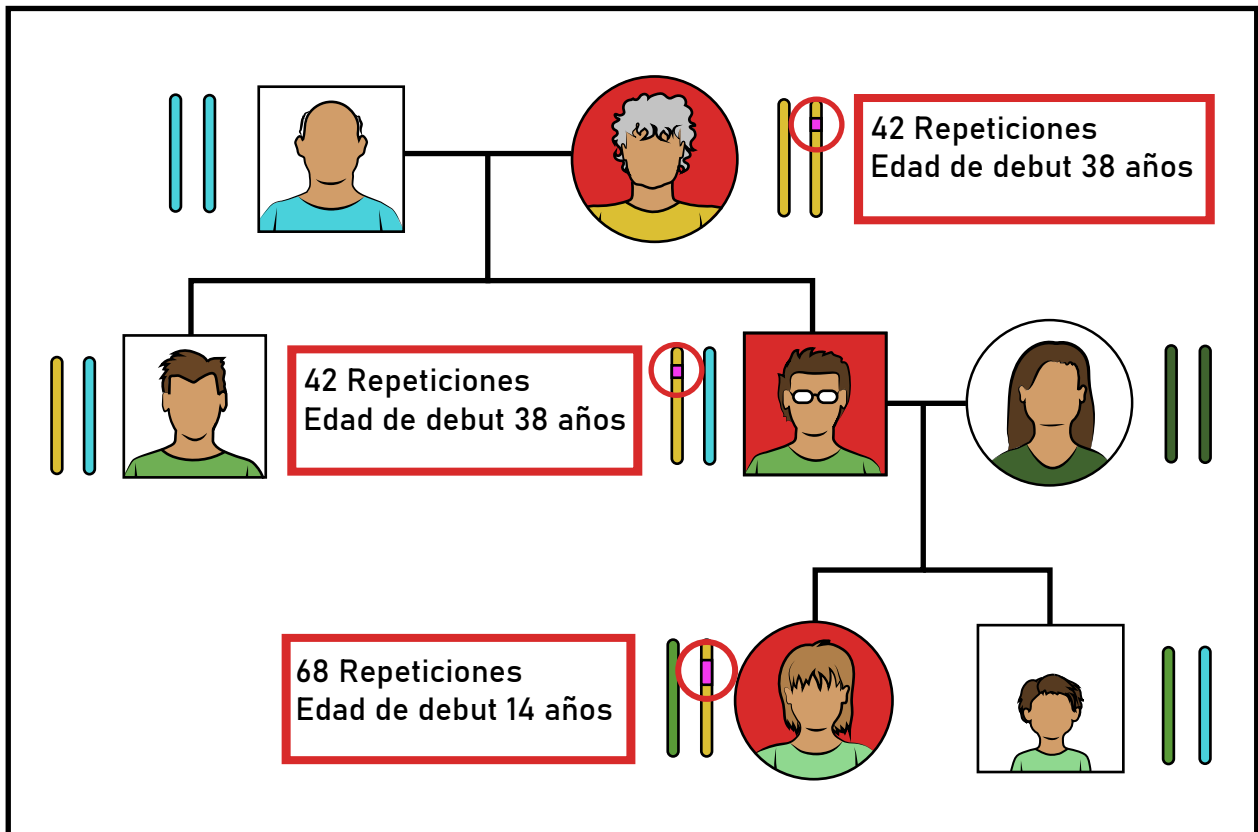
Cadena de glutamina (menos de 35 residuos)

Cadena de glutamina (más de 36 residuos)



Enfermedad de Huntington

Herencia genética de la enfermedad de Huntington



La enfermedad de Huntington (EH) presenta un fenómeno denominado anticipación. La mutación de repetición de trinucleótidos puede alargarse cuando se transmite en la meiosis masculina. La enfermedad suele aparecer en la edad adulta.

En raras ocasiones, un niño hereda una mutación de expansión muy grande en el gen y se ve afectado durante la infancia.



Certeza

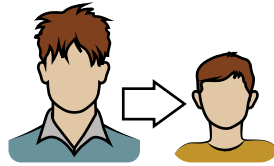
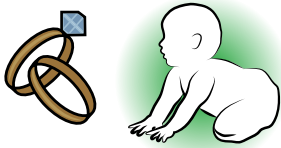
- Potencialmente obtener tranquilidad



Posible acción médica futura/estabilización

- Los síntomas de la EH pueden controlarse con medicación, pero no curarse

Planificar el futuro



Informar a los hijos del riesgo genético

VENTAJAS PRESINTOMÁTICAS



Paciente

DESVENTAJAS PRESINTOMÁTICAS



Impacto en la salud mental

- Depresión
- Culpa del superviviente
- Planes de vida futuros



Problemas sociales y laborales

- Divulgación de resultados
- Discriminación
- Estrés exacerbado



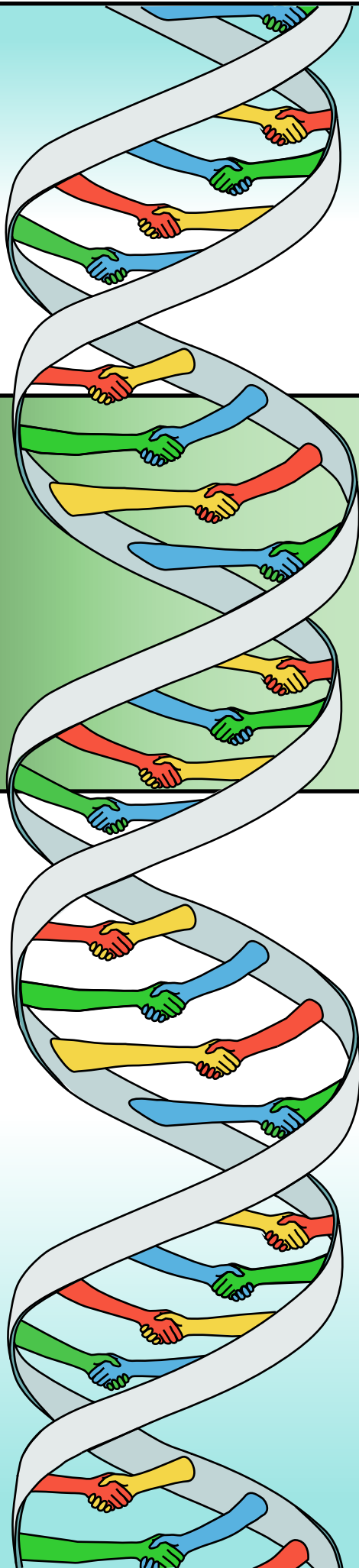
Cuestiones familiares

- Secretos familiares (Ej. adopción, falsa paternidad)
- Implicaciones para otros miembros de la familia



Planificación financiera

- Por ejemplo, las hipotecas



¡HEMOS
TERMINADO!