

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](#)

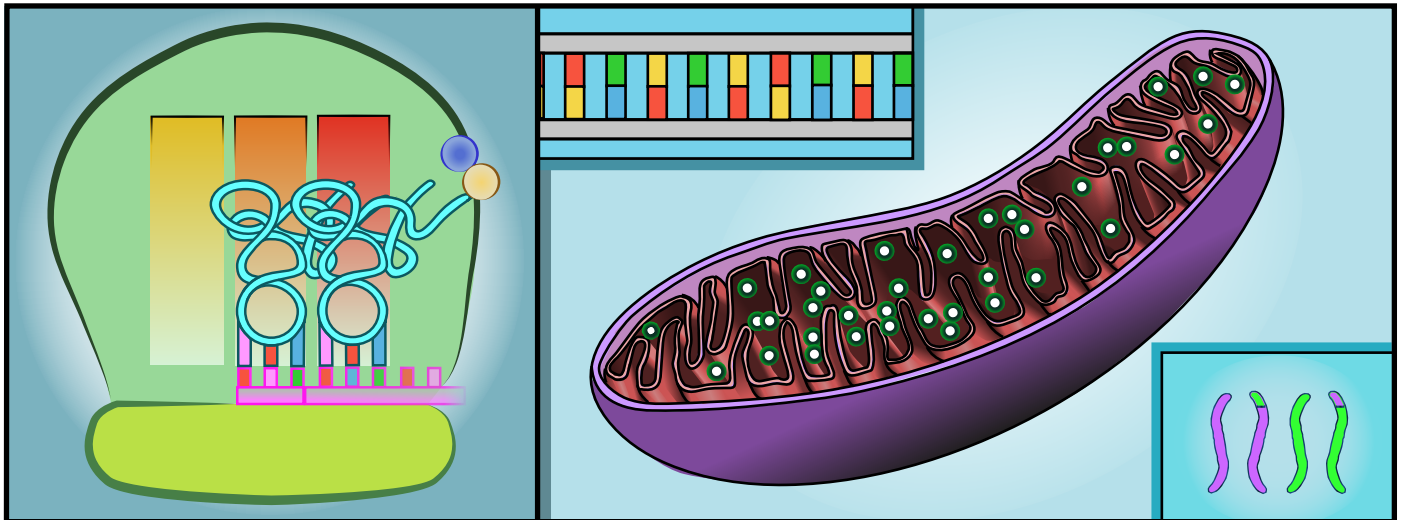
Citation for published version (APA):
Berg, J., & Laws, E. (2023). Berg and Laws Survival Guide to Genetics. University of Dundee.
<https://doi.org/10.20933/100001266>

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.

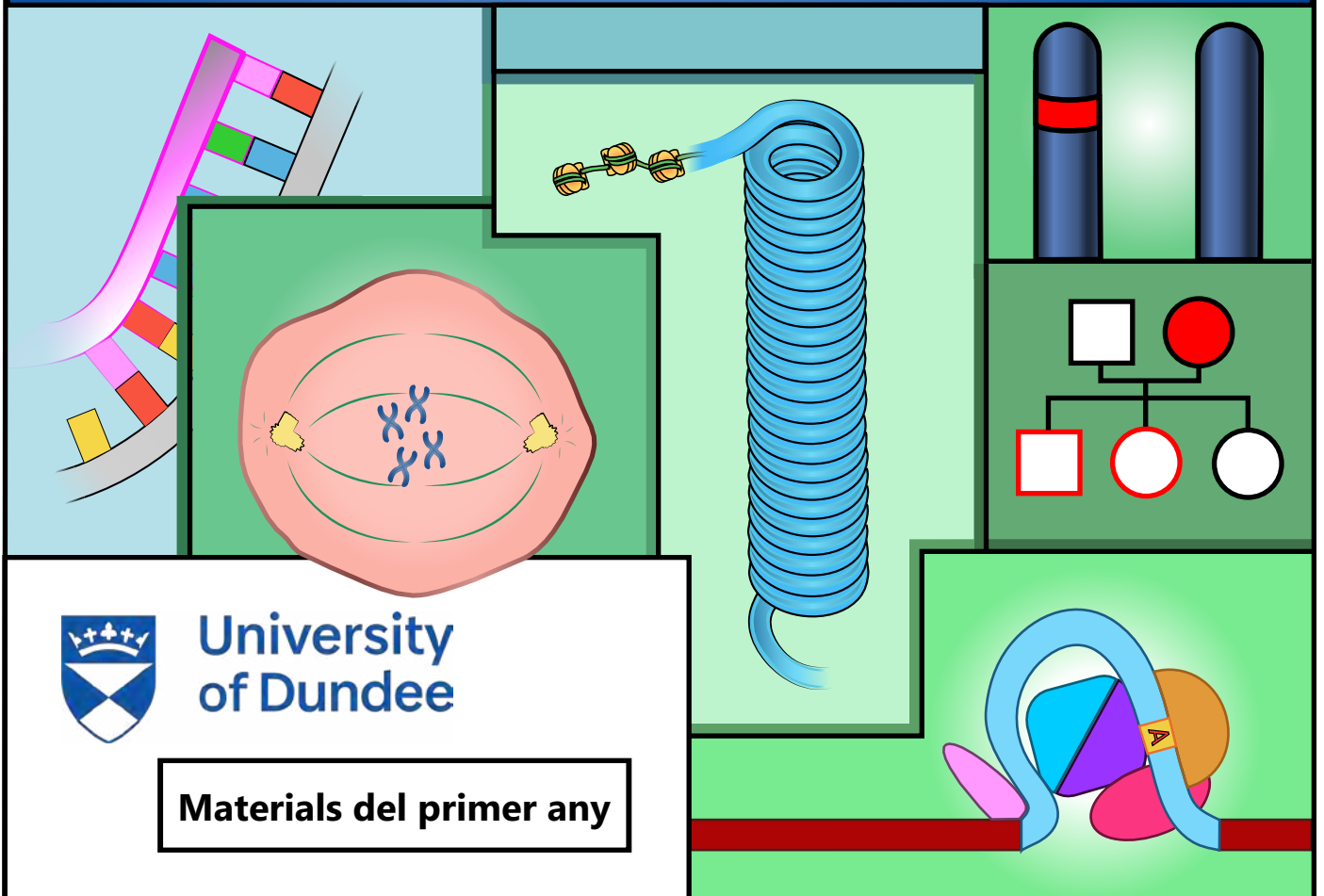
Take down policy

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.



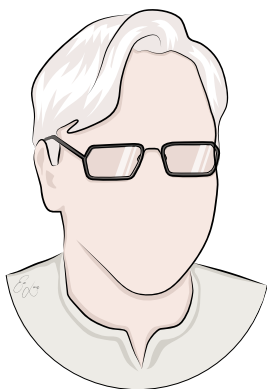
BERG AND LAWS

SURVIVAL GUIDE TO GENETICS



University
of Dundee

Materials del primer any



Contingut de:

Dr Jonathan Berg

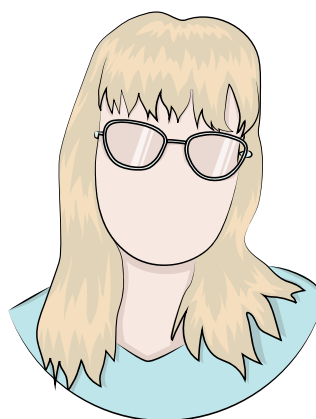
MBChB, MSc, MD, FRCP Edin.

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

Obra d'art i disseny 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

Adaptat al català per:

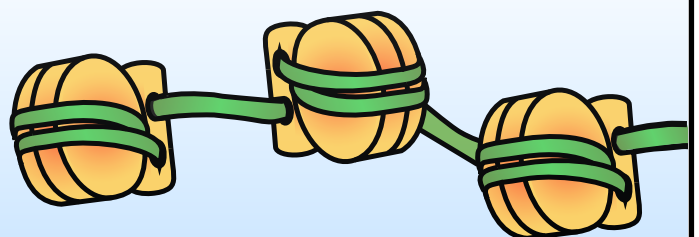
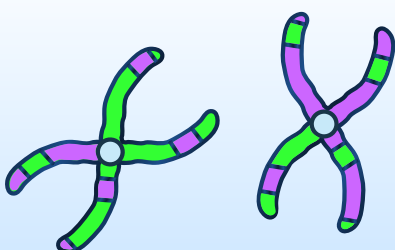
Antonio Martinez-Monseny, Encarna Guillén,
Gema Escribano i Adrian Moreno

DOI

10.20933/100001266

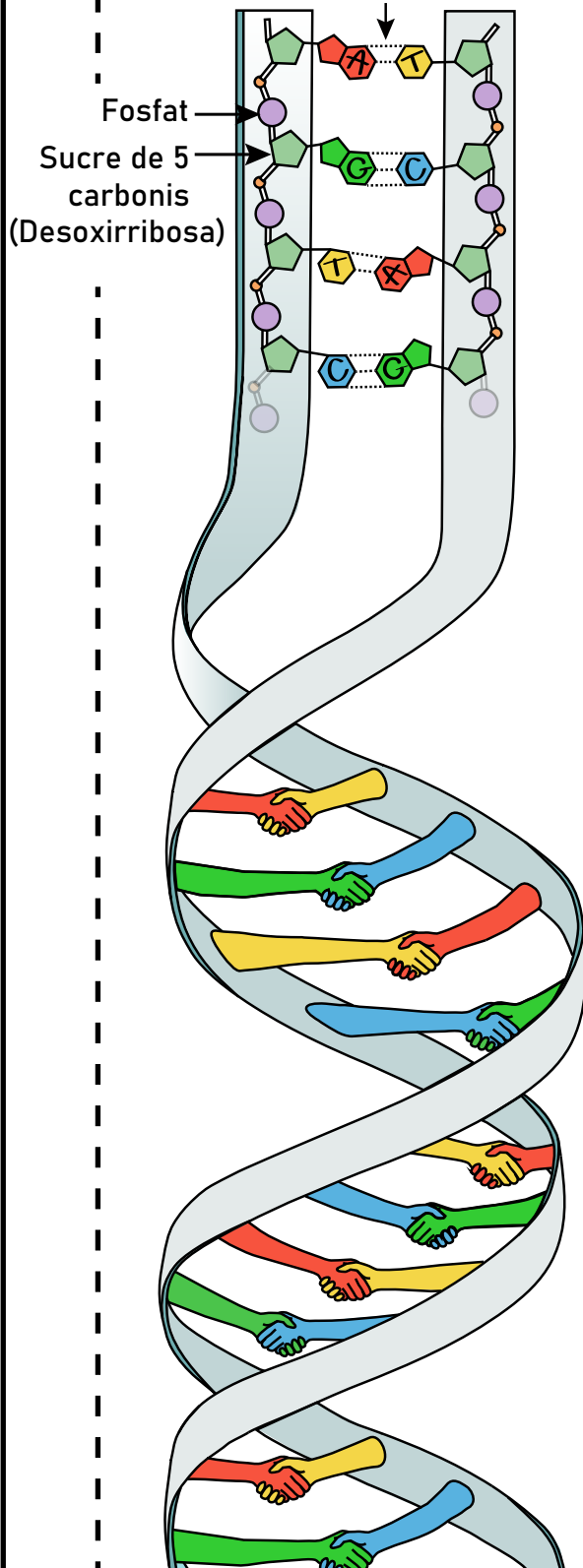
CONTINGUTS

Àcid desoxiribonucleic (ADN)	1	Arbre genealògic	35
Àcid ribonucleic (ARN)	2	Tipus de mutació i nomenclatura	36
Escala del genoma	3	D'on venen les mutacions?.....	39
Estructura del genoma	5	Mutacions somàtiques i càncer	41
Replicació del ADN	7	Seqüenciació de nova generació	42
Mitosi	8	Filtrat genètic	43
Meiosi	10	Penetrància i herència mendeliana	44
Estructura cromosòmica	13	Herència mitocondrial no mendeliana	50
Desequilibri cromosòmic	15	Metilació de l'ADN.....	52
Translocacions	16	Impronta genòmica	54
Deleció cromosòmica	17	Herència multifactorial	56
FISH (Hibridació fluorescent in situ)	18	Variant comuna, Malaltia comuna	57
Microarray de cromosomes.....	19	Risc multifactorial de malaltia comuna.....	59
Inactivació del X	20	Característiques del càncer	62
Transcripció d'ADN	23	Hipòtesi del doble hit	64
Dogma central	24	Mutació <i>BRAF</i>	65
Splicing (tall i empalmament)	25	El càncer a la via MAPK	65
Traducció	27	Pràctica clínica clàssica.....	66
Modificació postraduccional	30	Integració de la seqüenciació de nova generació.....	67
Reparació d'ADN	31	Proves pre-simptomàtiques	68
Polimorfismes	33		

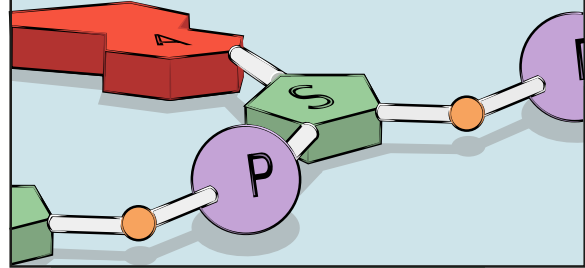


ADN

Enllaços d'hidrogen



ÀCID DESOXIRIBONUCLEIC I APARELLENAMENT DE BASES



L'àcid desoxiribonucleic té una columna vertebral sucre-fosfat, amb informació continguda en la seqüència de bases.

La doble hèlix de l'ADN està formada per dues cadenes, que funcionen en sentit contrari l'una a l'altra.

Els enllaços d'hidrogen entre les bases uneixen les cadenes, l'aparellament de l'adenina amb la timina i l'aparellament de la guanina amb la citosina.

Purines

A Adenina

G Guanina

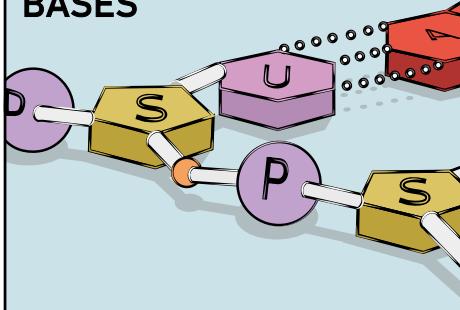
Pirimidines

T Timina

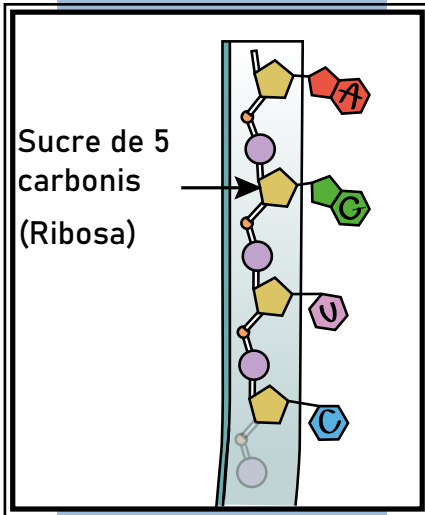
C Citosina



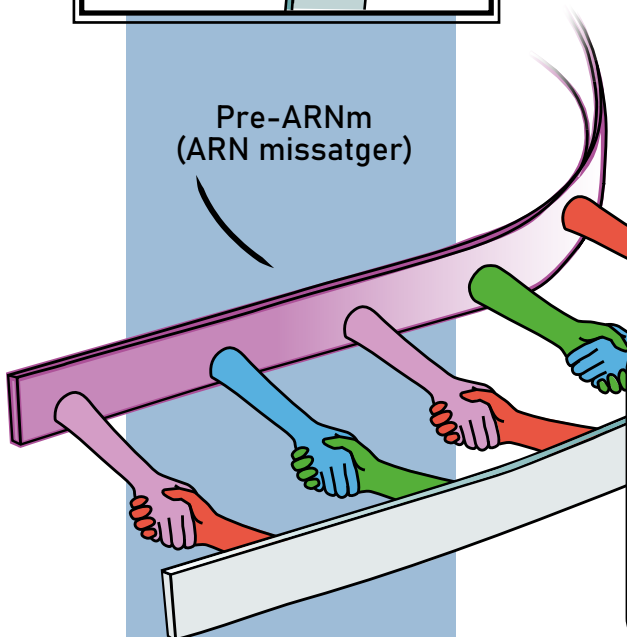
ÀCID RIBONUCLEIC I APARELLAMENT DE BASES



Sucre de 5
carbonis
(Ribosa)



Pre-ARNm
(ARN missatger)

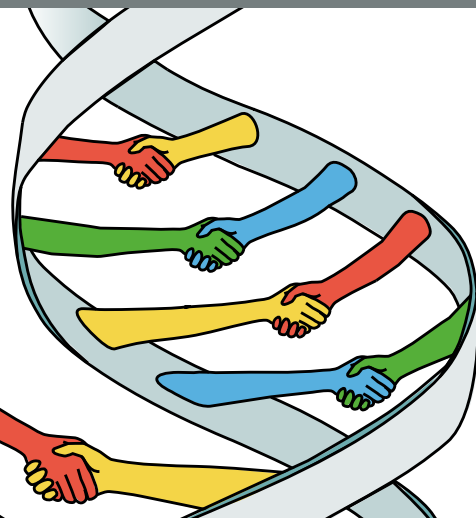


ARN

L'àcid ribonucleic sol ser una
molècula monocatenària.

Les principals diferències
amb l'ADN són que el sucre
de la columna vertebral és la
ribosa, i la base uracil
s'utilitza en lloc de la timina.

Té una sèrie de funcions
diferents a la cèl·lula.



Purines

A Adenina

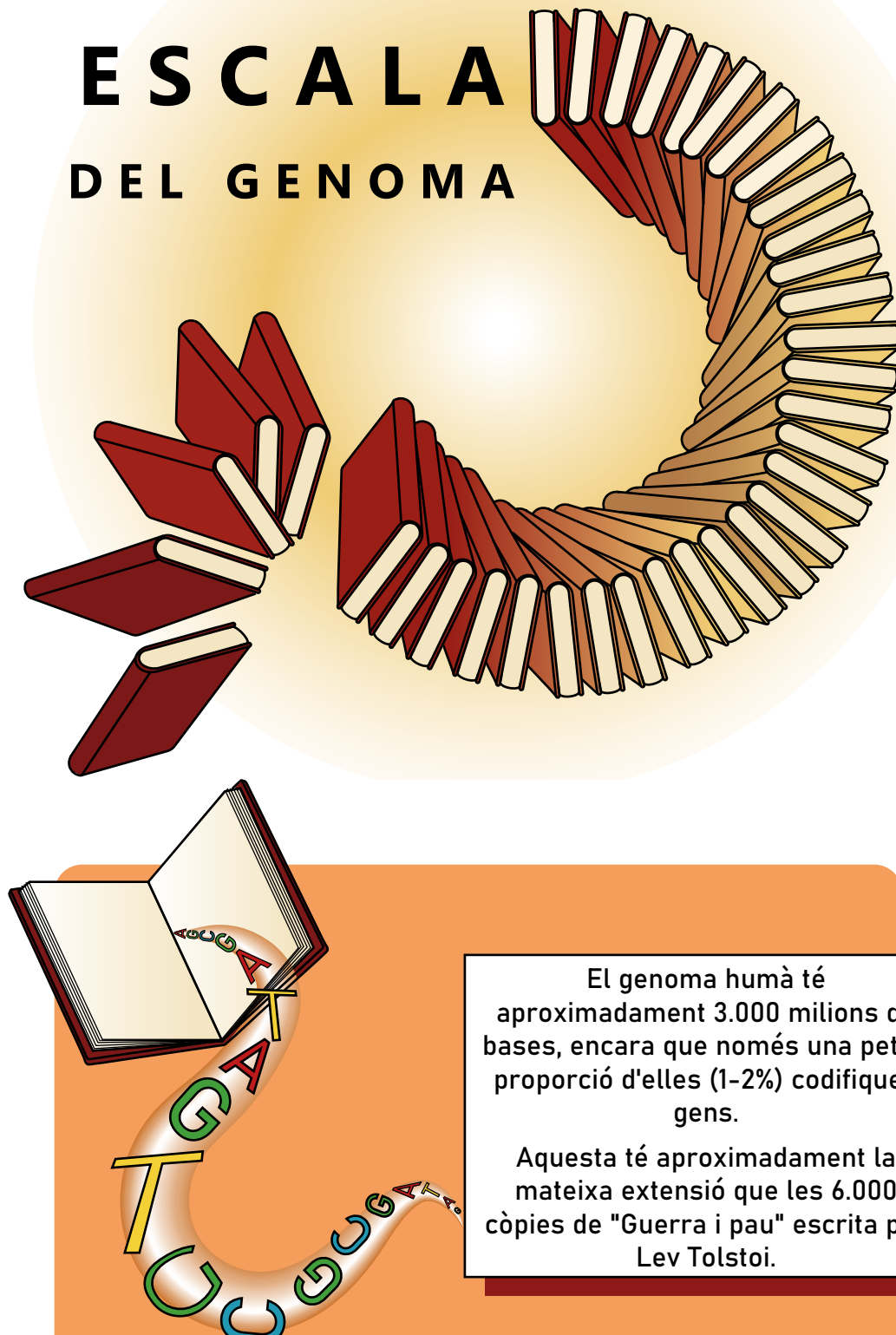
G Guanina

Pirimidines

U Uracil

C Citosina

ESCALA DEL GENOMA



El genoma humà té aproximadament 3.000 milions de bases, encara que només una petita proporció d'elles (1-2%) codifiquen gens.

Aquesta té aproximadament la mateixa extensió que les 6.000 còpies de "Guerra i pau" escrita per Lev Tolstoi.

L'hèlix d'ADN s'enrotlla al voltant de proteïnes anomenades histones i interacciona amb altres proteïnes per formar una estructura dins del nucli.

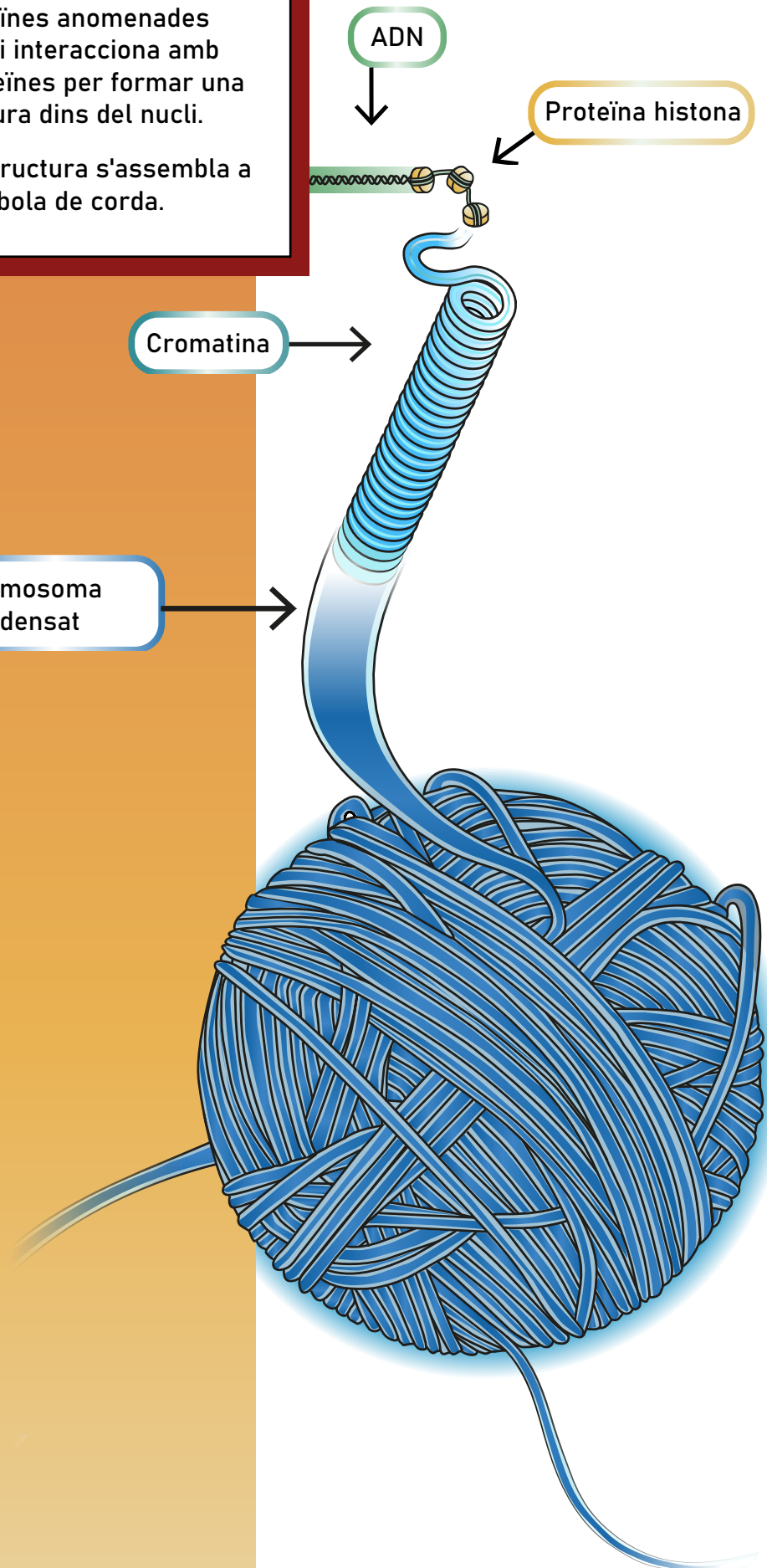
Aquesta estructura s'assembla a una bola de corda.

ADN

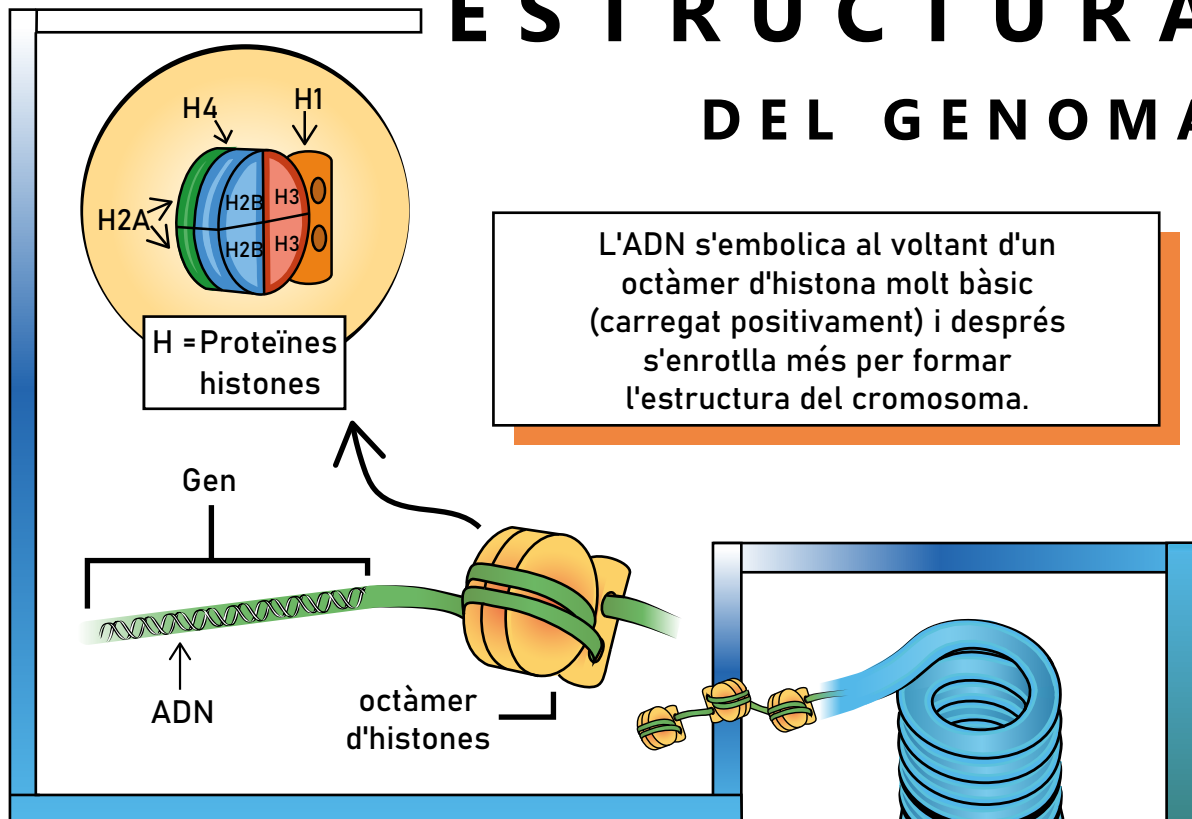
Proteïna histona

Cromatina

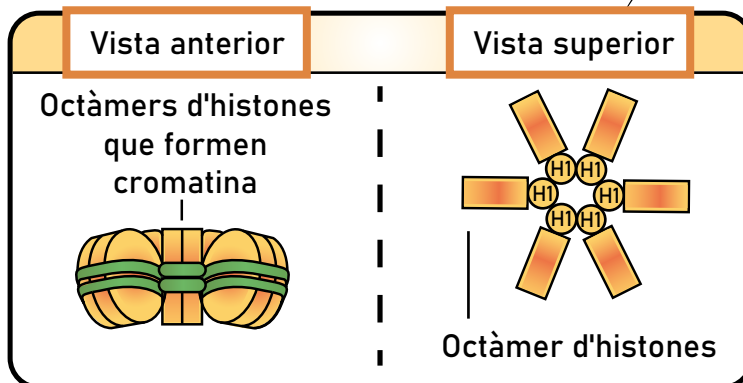
Cromosoma condensat

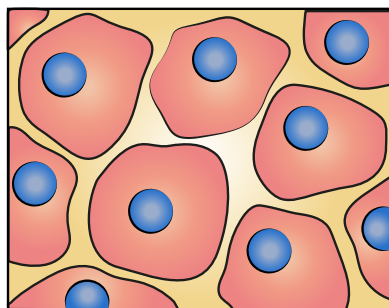
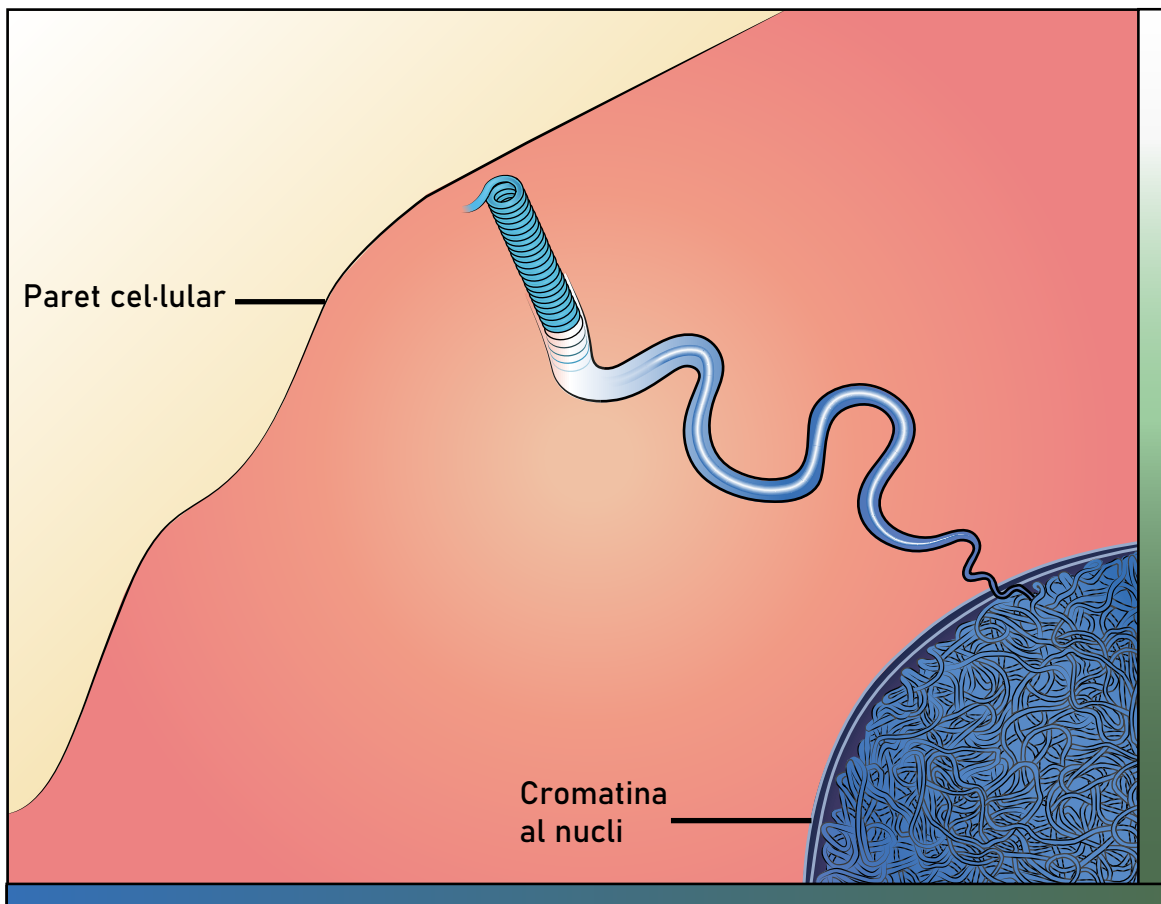


ESTRUCTURA DEL GENOMA



La condensació de l'ADN controla la funció gènica. L'ADN que està fortament enrotllat (condensat) és menys actiu a nivell de la transcripció.





A cada cèl·lula hi ha 22 parells de cromosomes i els cromosomes sexuals.



REPLICACIÓ DEL ADN

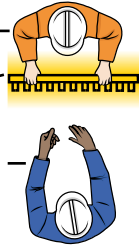
Una cadena d'ADN només es pot replicar en una direcció. Després de separar i desenrotllar les cadenes, la cadena principal té bases afegides en la direcció 5' a 3' per una ADN polimerasa.

A la cadena endarrerida, es sintetitzen breus trams d'ADN a mesura que es desenrotlla (anomenats fragments d'Okazaki) i després s'uneixen per una ADN lligasa.

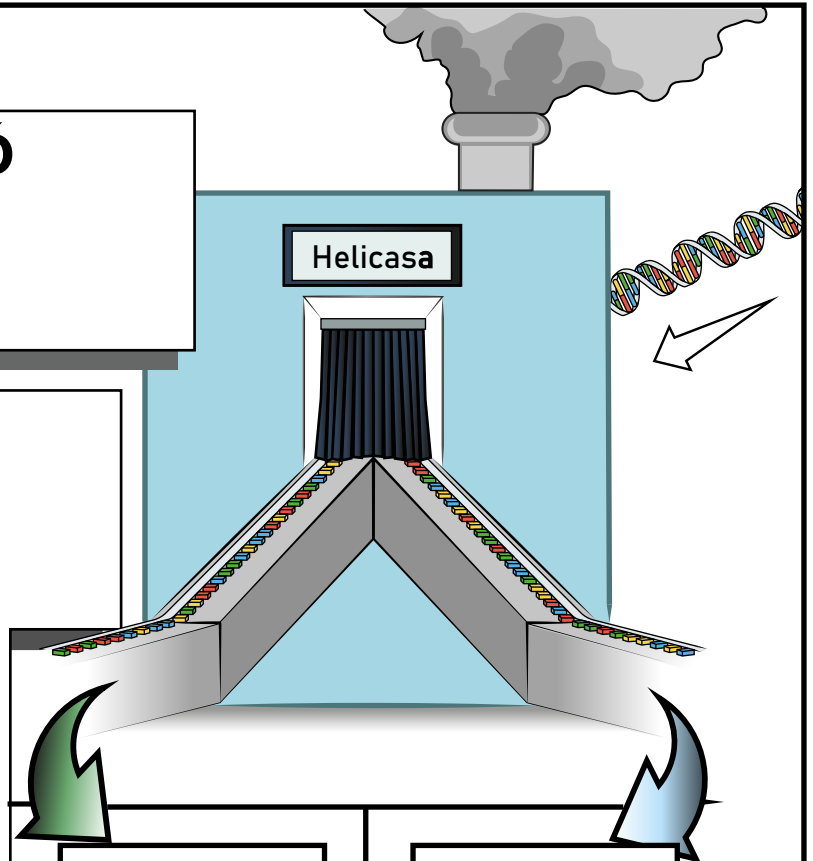
Primasa

Encebador
d'ARN

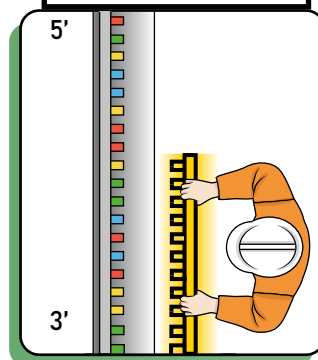
ADN polimerasa



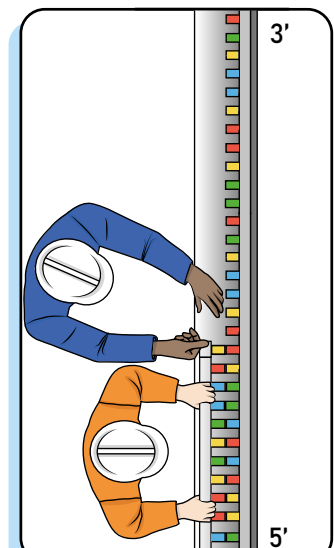
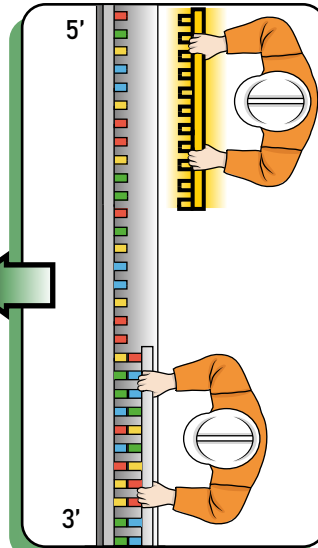
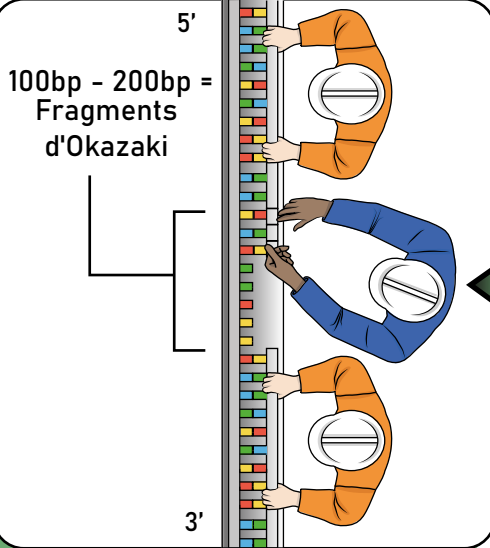
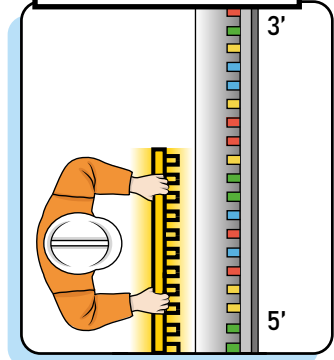
Helicasa

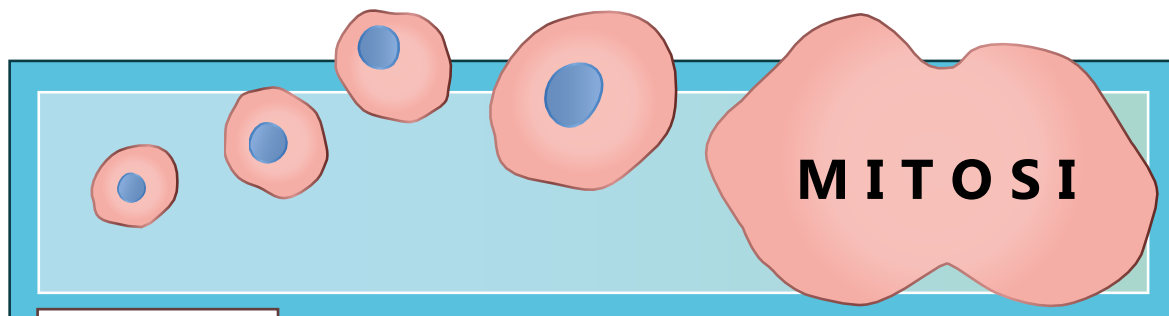


Cadena retardada



Cadena líder

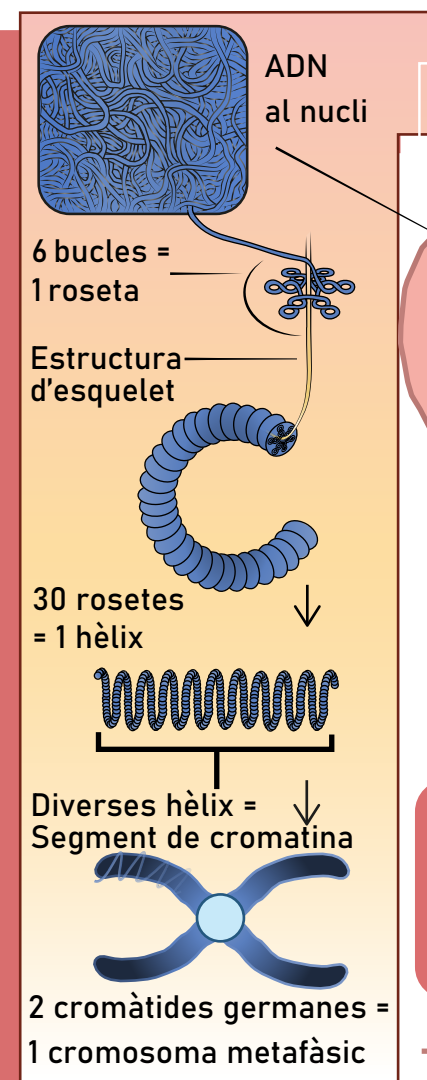
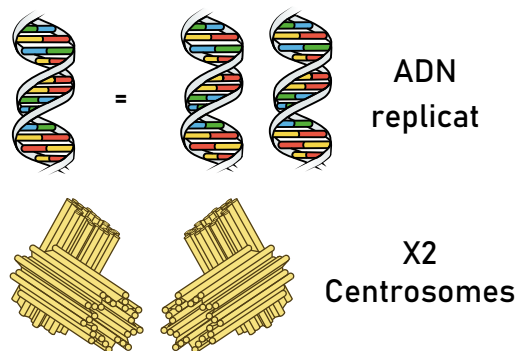




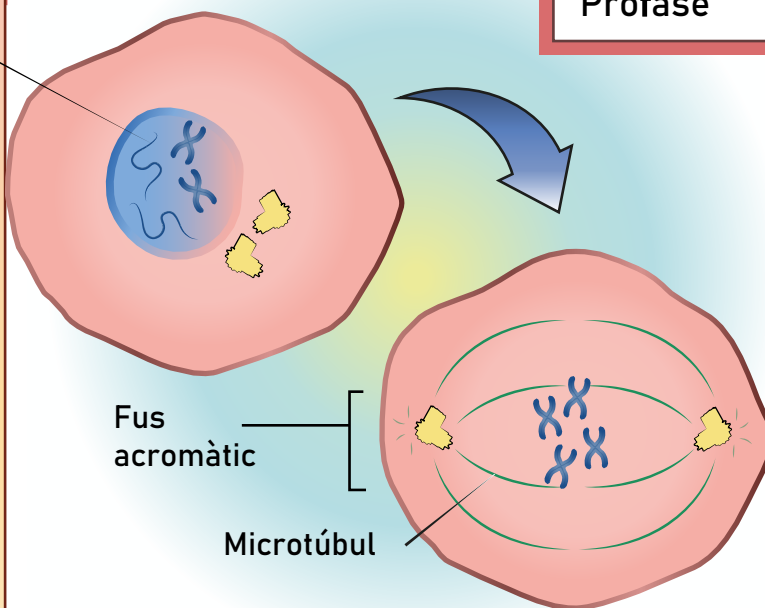
Interfase

La mitosi és el procés de divisió de cèl·lules somàtiques. Una cèl·lula mare es converteix en dues cèl·lules filles gairebé idèntiques genèticament.

A la interfase, la cèl·lula sembla normal: la cèl·lula pot estar en fase G0, G1 o S al cicle cel·lular. L'ADN es replica durant la fase S.



Etapa 1- Profase

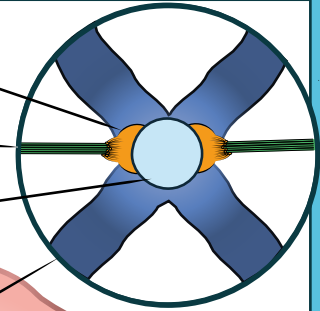


A la profase, els cromosomes es condensen i formen part del fus mitòtic.

Etapa 2 - Metafase

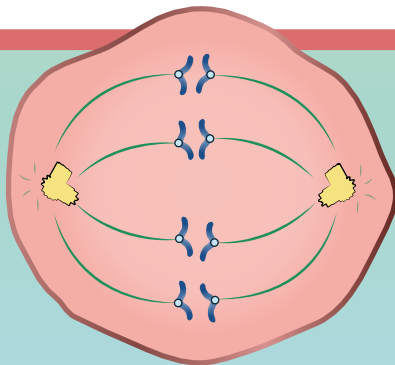
A la metafase els cromosomes s'alineen al centre de la cèl·lula en divisió. Els microtúbuls estan units a cada centròmer cromosòmic.

Cinetochor
Microtúbul
Centròmer



Etapa 3 - Anafase

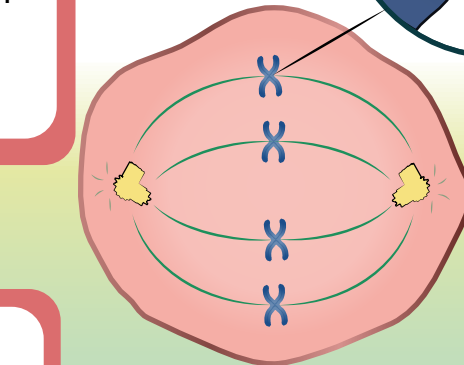
A l'anafase, els cromosomes duplicats es separen per contracció dels microtúbuls.



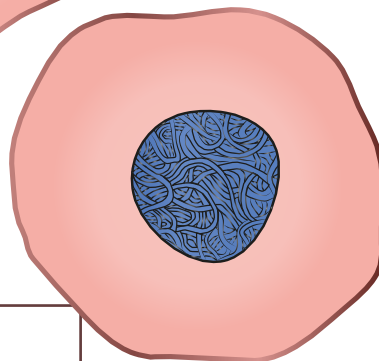
Etapa 4 - Telofase

Durant la telofase, els cromosomes arriben als pòls de la cèl·lula i les dues cèl·lules se separen (citocinesi).

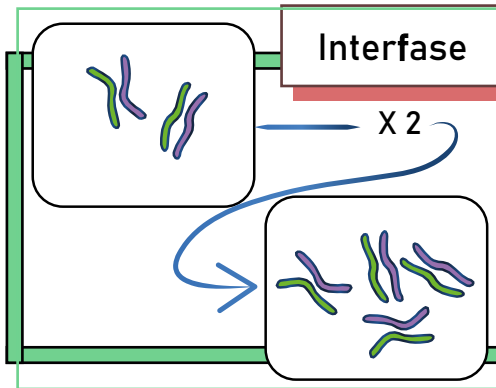
Els cromosomes es descondensen i tornen a formar part del nucli.



**Citocinesi
(Cèl·lules filles)**



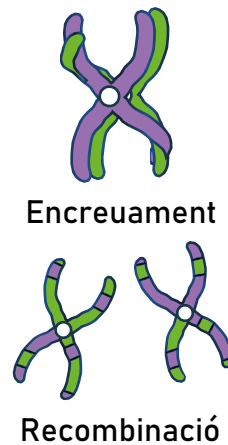
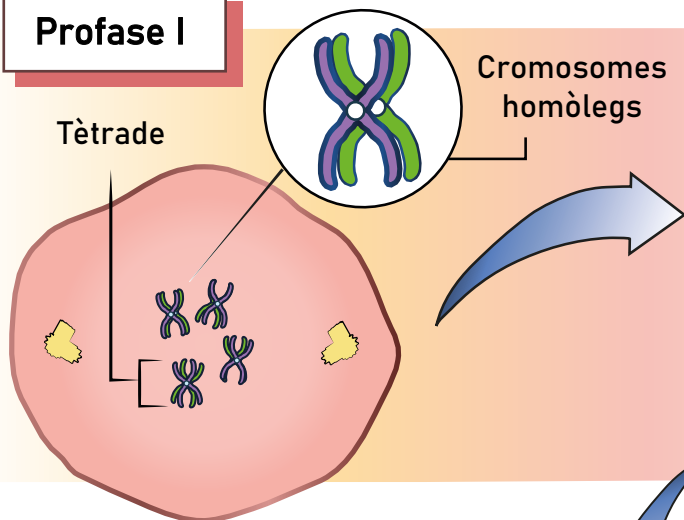
MEIOSI



La meiosi en humans només es produeix durant la producció de gàmetes. Les característiques principals són que els gàmetes són haploides i que es produeix la recombinació entre cromosomes homòlegs. Aquesta recombinació garanteix que les variants genètiques del mateix cromosoma es segreguin de manera independent.

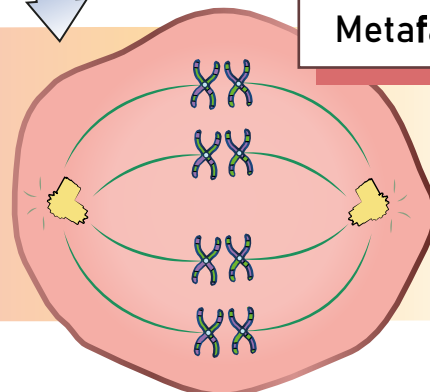
Meiosi I

Profase I

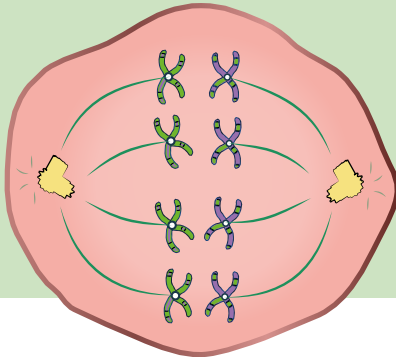


La meiosi es produeix en 2 etapes, Meiosi I i Meiosi II. Durant la profase a la meiosi I, els cromosomes homòlegs s'aparellen i hi ha un encreuament entre les cromàtides homòlogues.

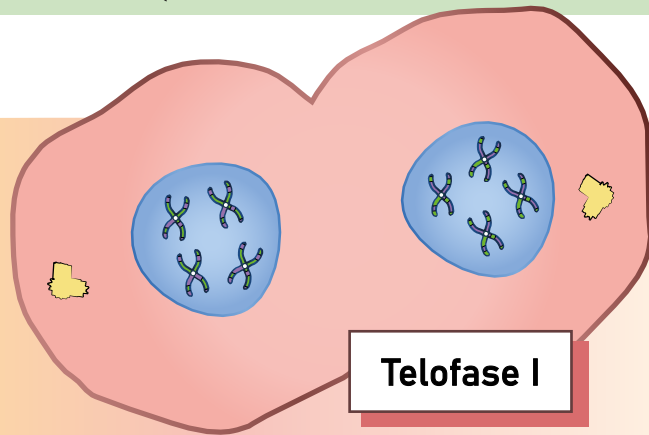
Metafase I



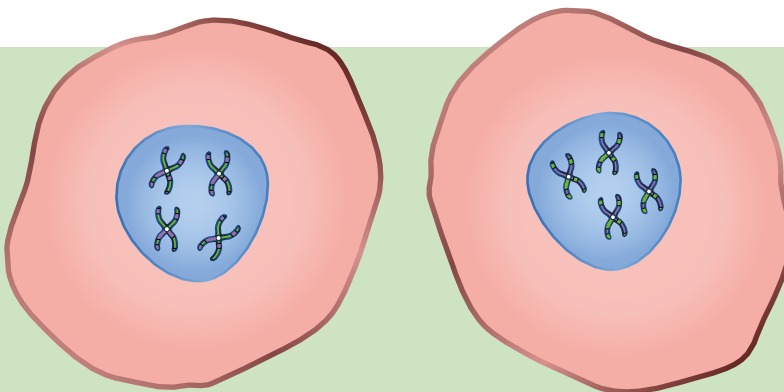
Anafase I



Telofase I

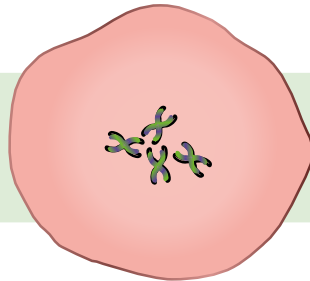


**Cèl·lules
filles**

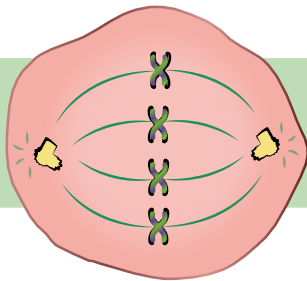
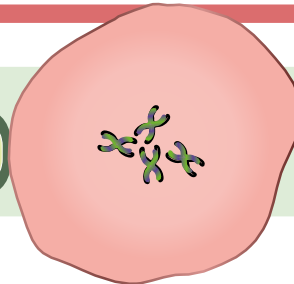


Meiosi II

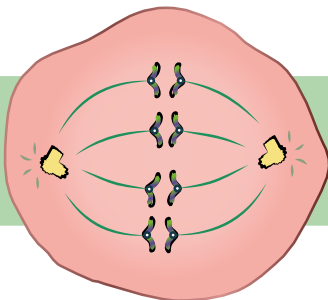
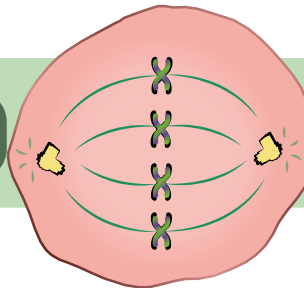
A la Meiosi II, una segona ronda de divisió cel·lular deixa 4 cèl·lules filles haploides.



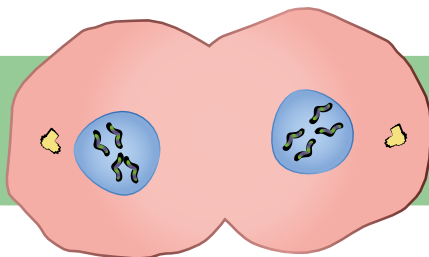
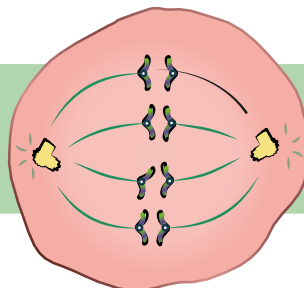
Profase II



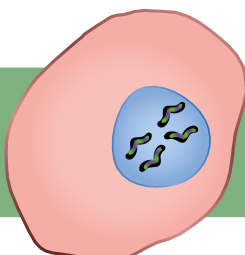
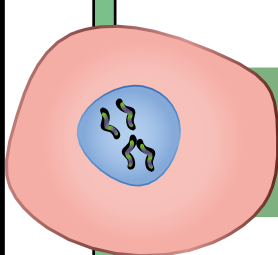
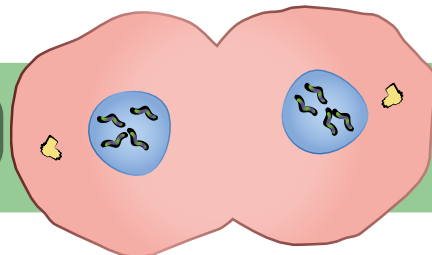
Metafase II



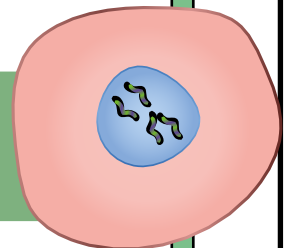
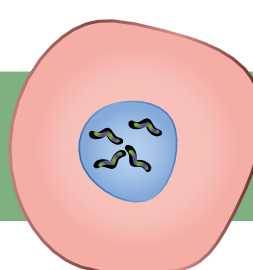
Anafase II



Telofase II



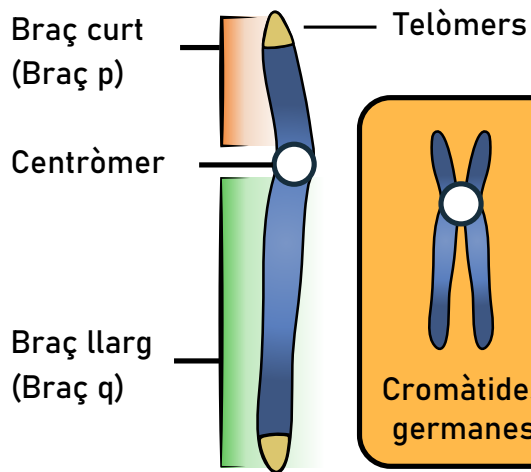
Cèl·lules
filles



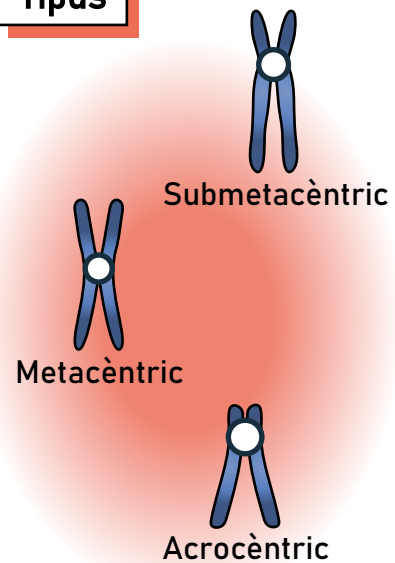
ESTRUCTURA CROMOSÒMICA



Estructura



Tipus



Els cromosomes es reconeixen per la seva mida, la posició del centròmer i el seu patró de bandes. Un cromosoma metacèntric té el telòmer prop del mig, amb un braç "p" més curt i un braç "q" més llarg. Un cromosoma acrocèntric té el centròmer en un extrem, amb només ADN satèl·lit al braç "p" curt.

Bandatge

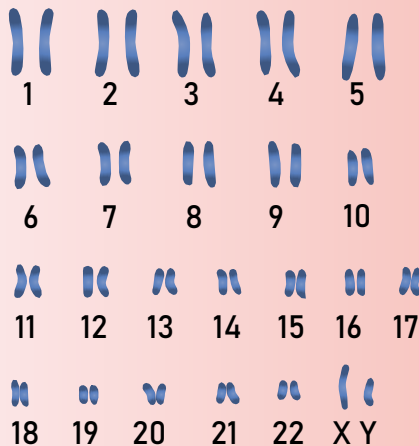
Els cromosomes es visualitzen en la metafase de la mitosi. La tinció de Giesma dóna a cada cromosoma un patró de bandes característic, amb bandes fosques que mostren regions pobres en gens i bandes clares que mostren zones riques en gens.

Tinció de cromosomes

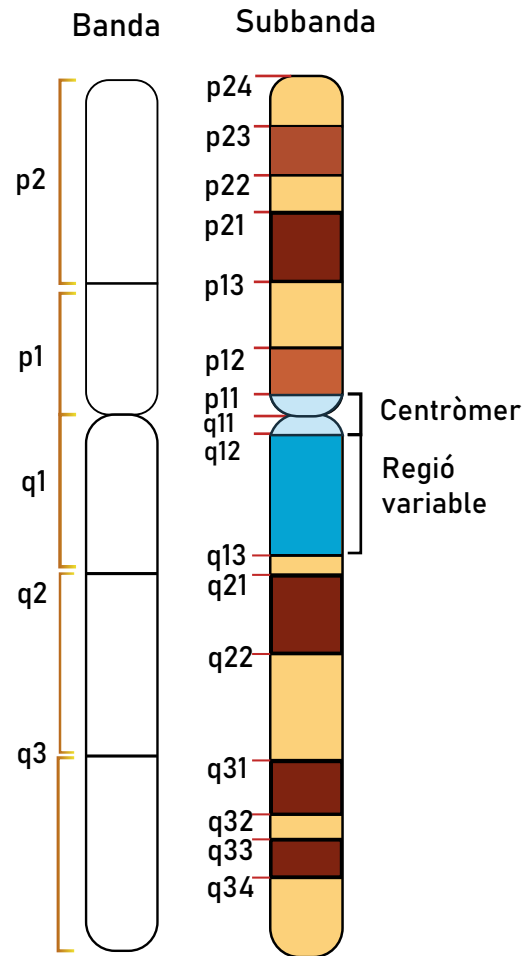
Ric en G/C =
Més gens



Ric en A/T =
Menys gens



Cromosoma 9

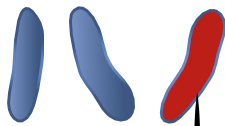


La dotació cromosòmica normal és de 22 parells de cromosomes i 2 cromosomes sexuals, 2 cromosomes X o una X i una Y, escrites com 46,XX o 46,XY.

Es diu que una dotació cromosòmica està equilibrada si hi ha la quantitat normal de cada cromosoma (si els cromosomes són normals o hi ha una reordenació).

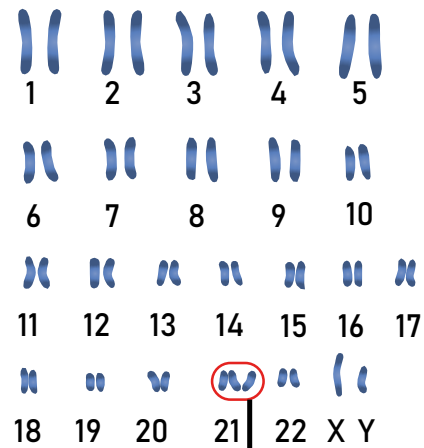
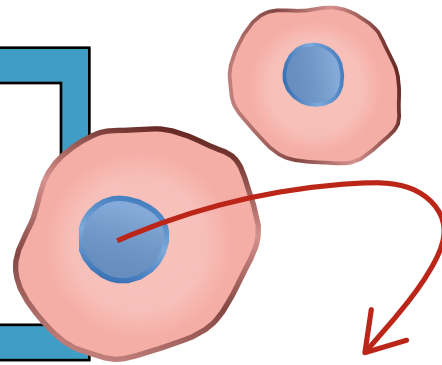
DESEQUILIBRI CROMOSÒMIC

Es diu que una dotació cromosòmica està desequilibrada si hi ha material cromosòmic addicional o falta. En aquest cas hi ha una còpia extra del cromosoma 21. Escrit com 47, XY, +21. (47 cromosomes, Mascle i el cromosoma extra és un cromosoma 21).

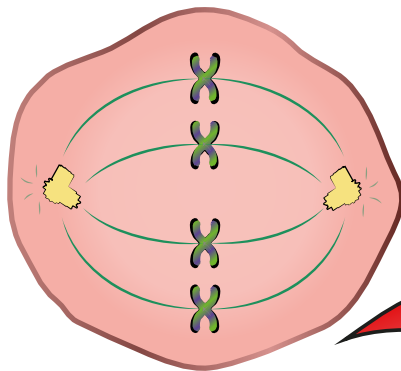


Cariotip 47,XY,+21
- Síndrome de Down

Cromosoma extra

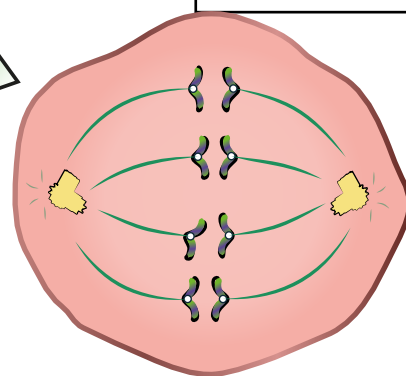


Metafase II

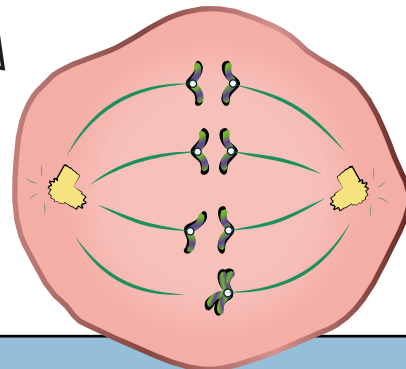


Disjunció correcta

Anafase II



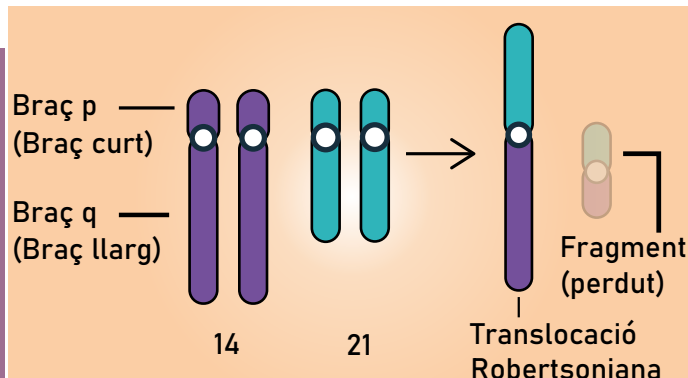
No disjunció



La trisomia 21 causa la síndrome de Down. La causa més freqüent és la no disjunció del cromosoma 21 a la meiosi.

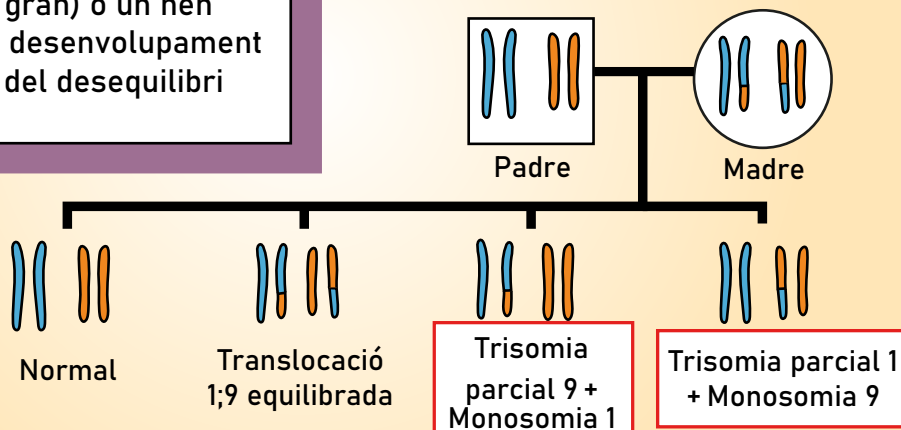
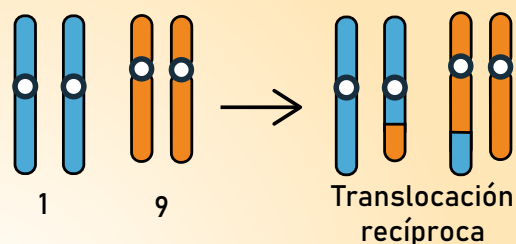
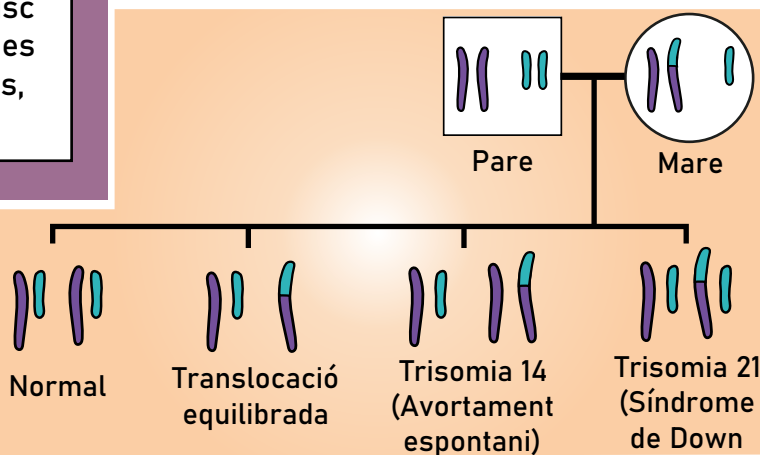
Translocació Robertsoniana

Una translocació Robertsoniana és on dos cromosomes acrocèntrics s'uneixen cap a extrem. Els braços curts "p" es perden, però no contenen gens significatius en els cromosomes acrocèntrics. Si un progenitor té una translocació Robertsoniana equilibrada, hi ha un major risc que un nen hereti cromosomes desequilibrats, en aquest cas, la trisomia 21.



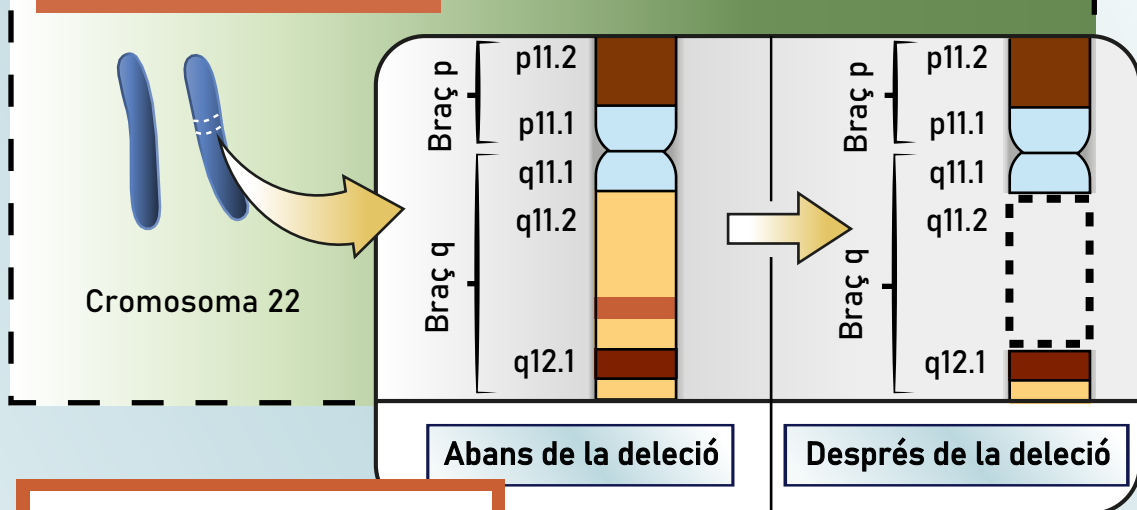
Translocació recíproca

En una translocació recíproca, hi ha hagut un intercanvi de material genètic entre els braços dels cromosomes. Un progenitor amb una translocació recíproca equilibrada té un alt risc de tenir fills amb cromosomes desequilibrats. Això pot provocar un avortament involuntari (si la mida del desequilibri és més gran) o un nen amb un trastorn del desenvolupament significatiu (la mida del desequilibri és més petita).



DELECIÓ CROMOSÒMICA

Síndrome de DiGeorge (Delecio 22.q11.2)



Número de cromosome Braç

22.q11.2

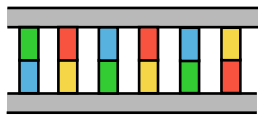
Regió Banda Subbanda

Hi ha una sèrie de canvis cromosòmics que poden causar malalties. Es poden produir supressions o duplicacions de material genètic. Amb l'anàlisi per microscòpia, és poc probable que sigui visible qualsevol canvi inferior a 5 milions de parells de bases.

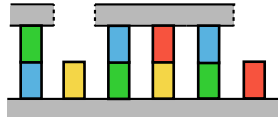
FISH

HIBRIDACIÓ FLUORESCENT IN SITU

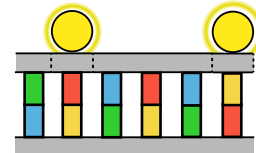
1. Sonda de ADN



Sonda
complementària
d'ADN/ARN



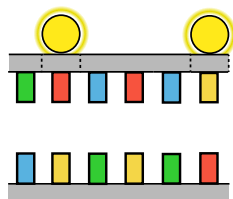
Es creen
ruptures a
l'ADN



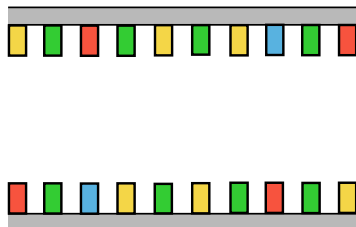
A la cadena
s'incorporen nucleòtids
amb un fluoròfor unit

2. Desnaturalizació

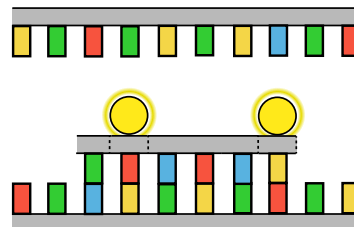
ADN
complementari



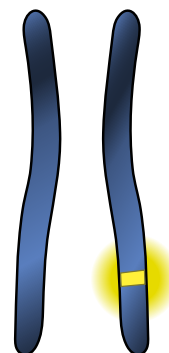
ADN diana
cromosòmic



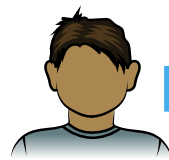
3. Hibridació



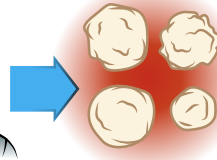
La hibridació in situ per fluorescència és una tècnica que permet buscar la presència d'una regió cromosòmica específica de més de 500 kb. La regió es destaca mitjançant la hibridació d'una sonda específica de la regió. Aquesta tècnica s'utilitza actualment principalment per detectar anomalies cromosòmiques específiques en càncer, o per analitzar reordenaments equilibrats en persones en risc (progenitors d'un nen amb un desequilibri).



MICROARRAY DE CROMOSOMES



Pacient



Glòbuls
blancs

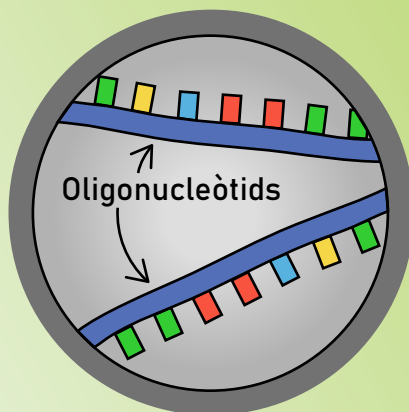
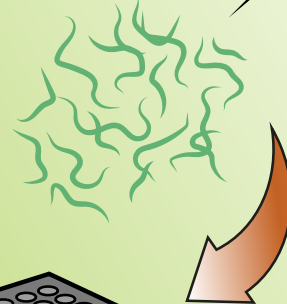


ADN
fragmentat

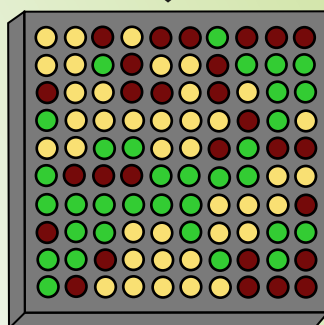
El microarray de cromosomes (CMA) utilitza la unió de l'ADN del pacient a fragments específics d'ADN coneguts en una matriu. Això permet l'anàlisi de cromosomes amb una resolució molt més alta que el cariotip.

Fins i tot es poden identificar petites supressions en el genoma, encara que a les resolucions més altes, identificar molts polimorfismes pot ser un problema, tal com es comenta a les pàgines 33-34.

ADN del pacient



Oligonucleòtids



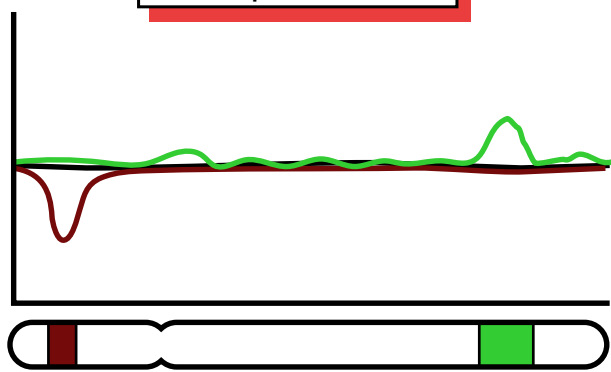
Cada punt de la matriu permet quantificar l'ADN del pacient per a aquest fragment de cromosoma. La unió de més DNA del que s'esperava a un punt indica la duplicació d'un segment de cromosoma. La unió de menys DNA indica una supressió. La microarray de cromosomes normalment només pot detectar cromosomes desequilibrats.

Anàlisi informàtica
del perfil CMA

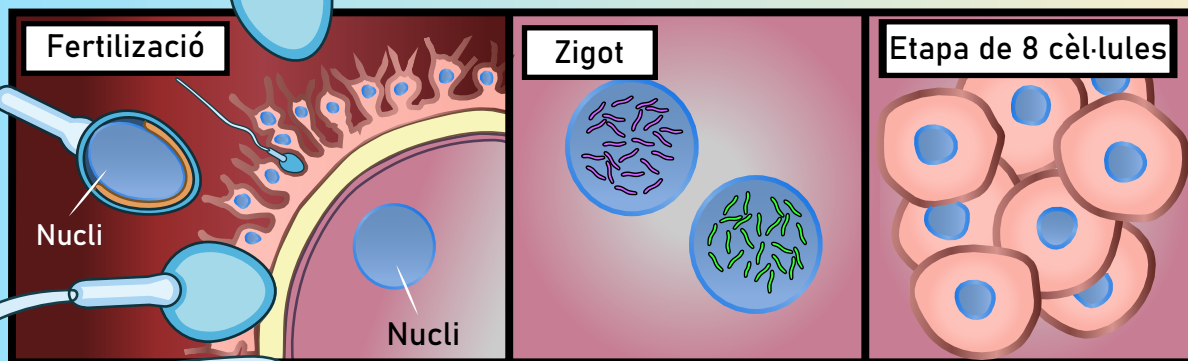
Guany



Pèrdua



- Duplicació - Unió forta a l'ADN del pacient
- Quantitat normal d'ADN
- Deleció - Unió feble a l'ADN del pacient

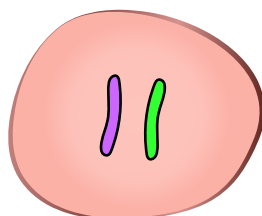
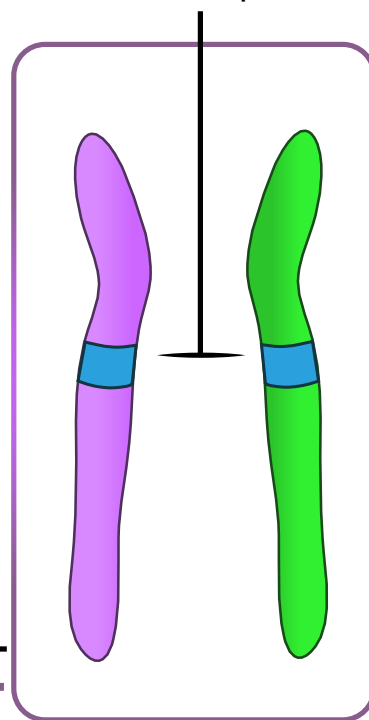


INACTIVACIÓ DEL X

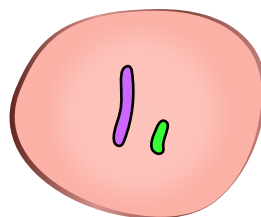
Fase 1 - Regulació

Les dones tenen 2 cromosomes X, però els homes només en tenen 1. En les dones, un cromosoma X s'ha d'inactivar. Això passa al començament del desenvolupament embrionari, i normalment un cromosoma X de cada nucli s'inactiva a l'atzar i l'altre roman actiu.

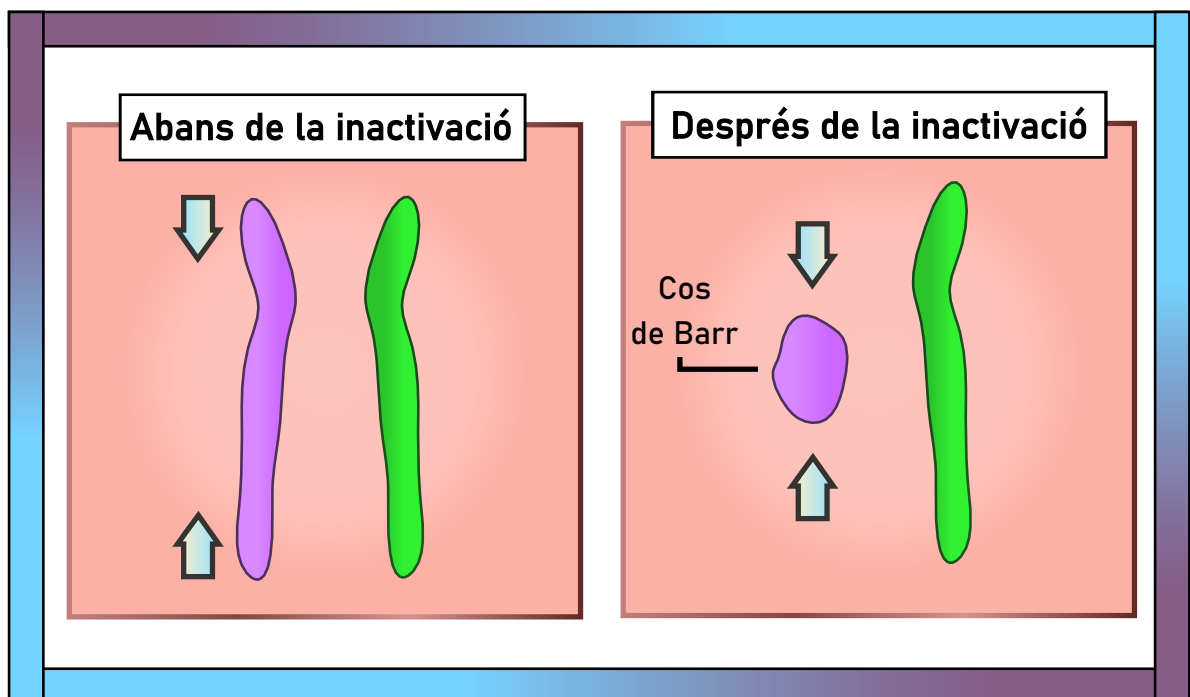
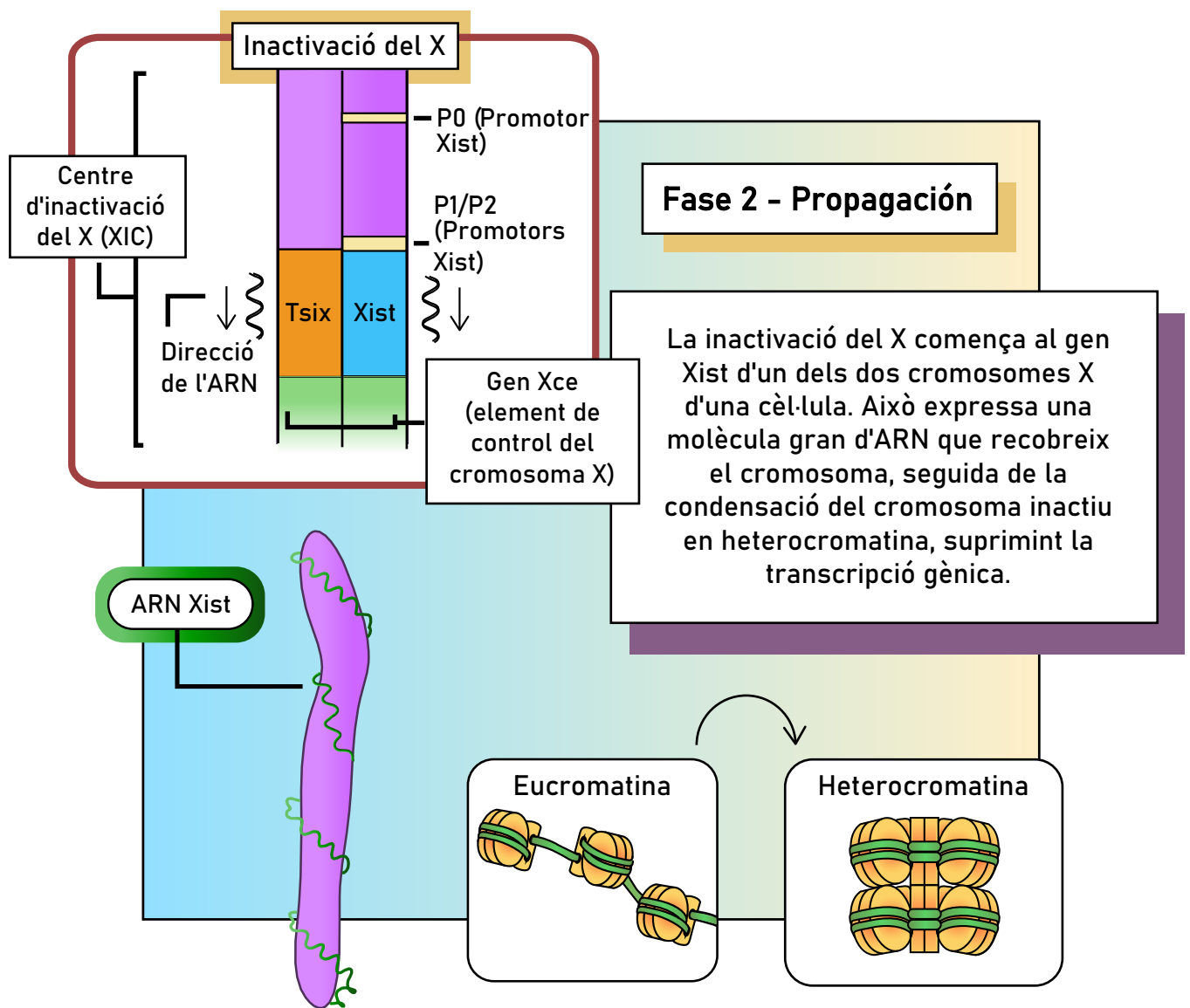
Centre d'inactivació del X (situat a la banda Xq13)



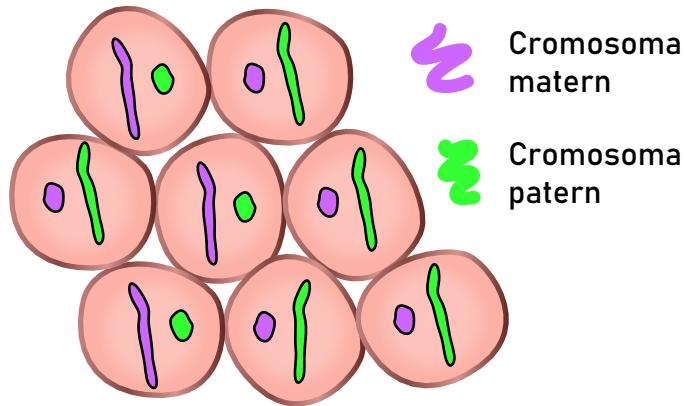
Femení
X X



Masculí
X Y



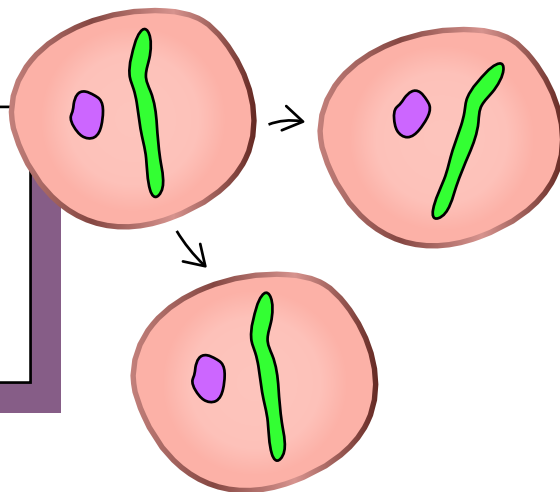
Inactivació aleatòria del cromosoma X



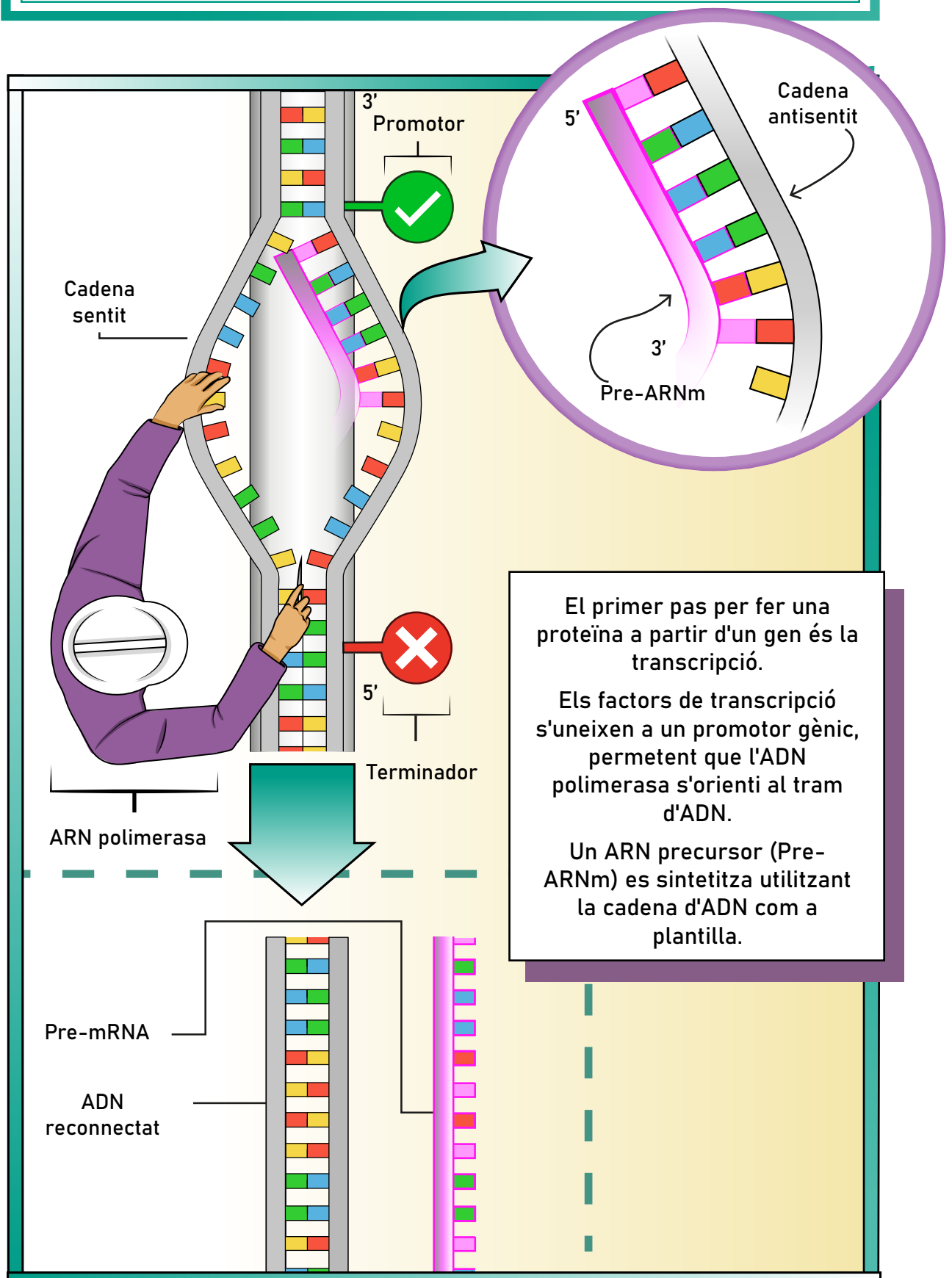
De mitjana, a les femelles, el 50% dels nuclis tindran actiu el cromosoma X derivat de la mare i l'altre 50% tindrà el cromosoma X derivat del pare actiu.

Fase 3 - Manteniment

El patró d'inactivació del X es manté constant durant tota la vida de la cèl·lula i es manté durant la divisió cel·lular. Només s'elimina en la formació de cèl·lules germinals.

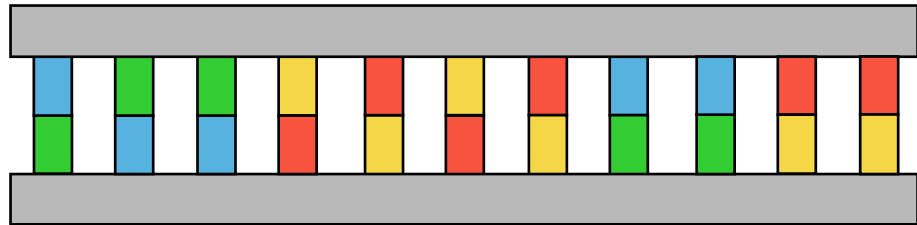


TRANSCRIPCIÓ DEL ADN



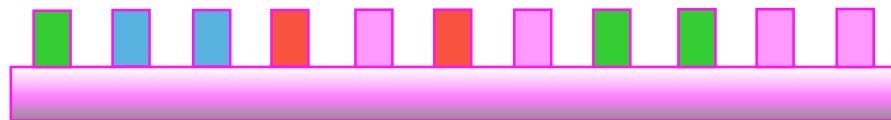
DOGMA CENTRAL

ADN



Transcripció

Pre-ARNm



Eliminació
d'introns



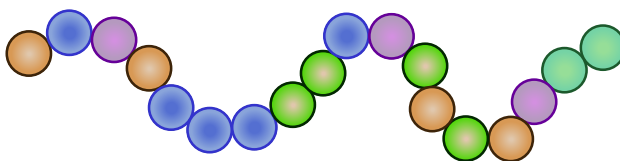
Empalmament

ARNm



Traducció

Proteïna

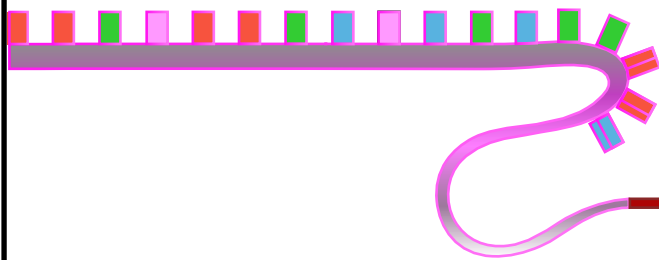


EMPALMAMENT

L'ARN precursor inclourà seqüències dels exons del gen (que codifiquen proteïna) i dels introns (les seqüències que se situen entre els exons i que no codifiquen proteïna).

L'empalmament es produeix per eliminar els introns i deixar l'ARN missatger madur (ARNm).

Pre-ARNm



Exó (regió de codificació)

Intró



Unió d'empalmament 5' (lloc donant)

Unió d'empalmament 3' (lloc acceptor)



Lloc de ramificació

Pas 1 -

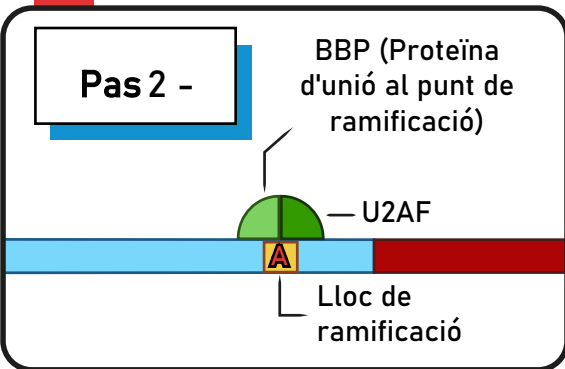


Pas 2 -

BBP (Proteïna d'unió al punt de ramificació)

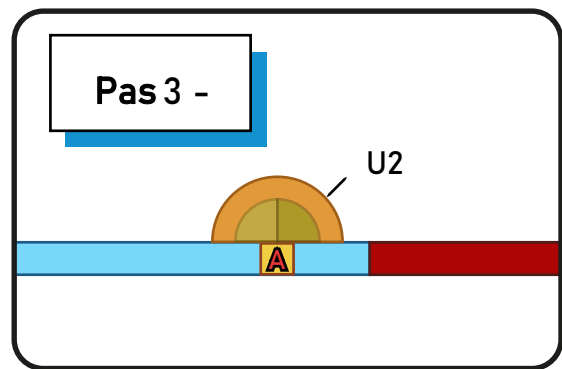
U2AF

Lloc de ramificació



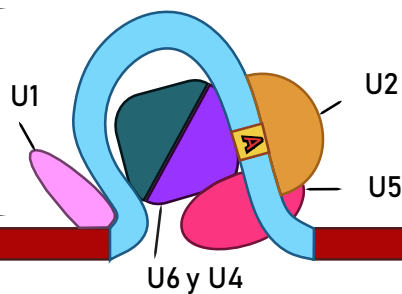
Pas 3 -

U2



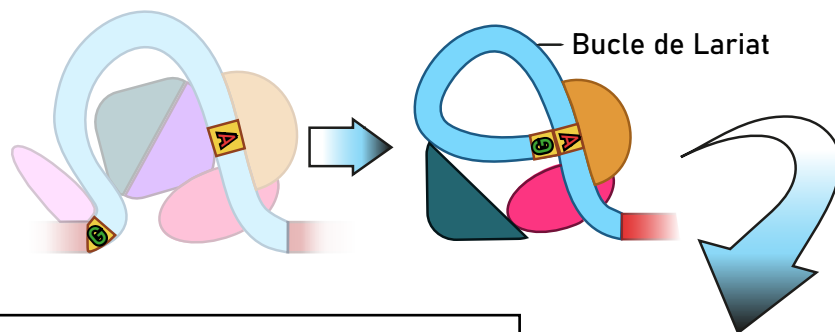
Pas 4 -

Formació de Lariat



Espliceosoma

Pas 5 -



L'empalmament es produeix al nucli. Les ribonucleoproteïnes nuclears petites (SNRP) reconeixen seqüències específiques d'ARN (anomenades Motius), incloses les seqüències acceptora i donant d'empalmament, i la seqüència Lariat, formant un espliceosoma. L'espliceosoma conté petits ARN nuclears (U1 - U6). L'intró s'elimina i només queda la seqüència d'exons a l'ARNm madur.

ARNm madur



TRADUCCIÓ

Pas 1 -

La traducció es produeix al ribosoma. Aquest ribosoma té 2 subunitats que estan fetes d'una combinació d'ARN i proteïnes.

ARNm

Ribosomes

Membrana cel·lular

Pas 2 -

A

Anticodó d'ARNt

Anticodó d'ARNm

Petita subunitat ribosòmica

LEls ARN de transferència (ARNt) porten un aminoàcid i s'uneixen a l'ARNm. Per a la majoria de les seqüències de 3 bases de l'ARNm (un codó) hi ha un ARNt amb un anticodó coincident, que s'uneix a un aminoàcid específic. El codó de 3 bases, per tant, especifica quin aminoàcid s'ha d'incloure a continuació a la cadena peptídica.

B

Aparellament de bases complementàries

Aminoàcid

ARNt

Pas 3 - Elongació de la traducció

L'ARNm es mou al llarg del ribosoma amb un nou aminoàcid inclòs a la cadena peptídica per cada codó de 3 bases.

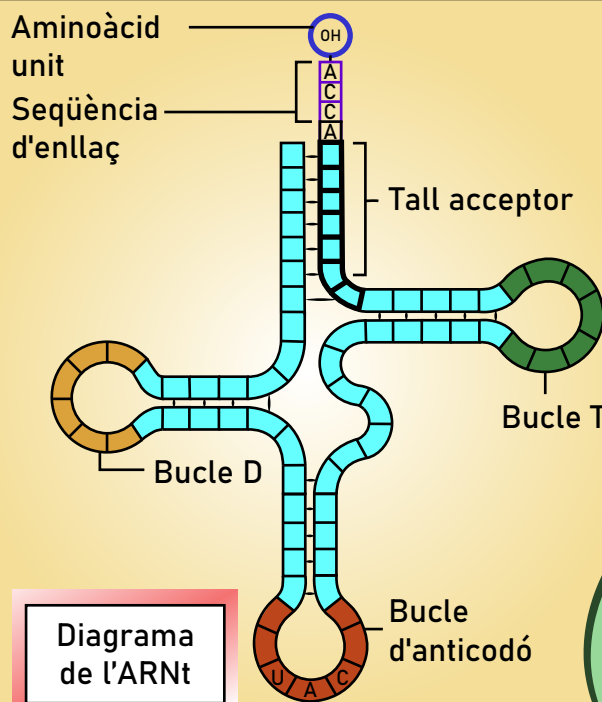
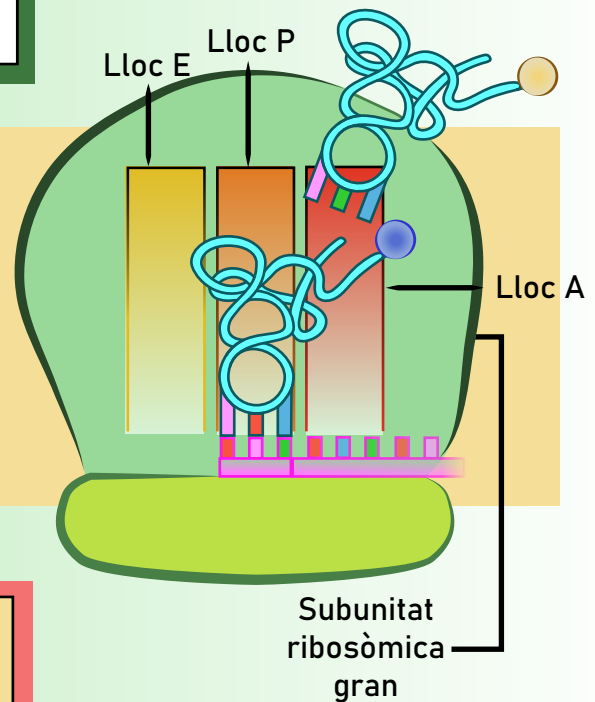
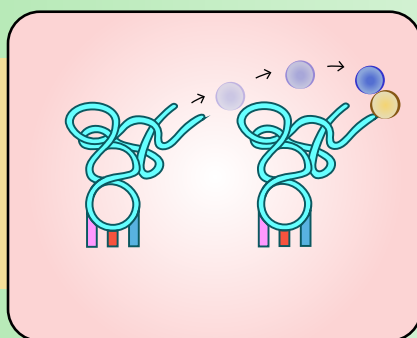
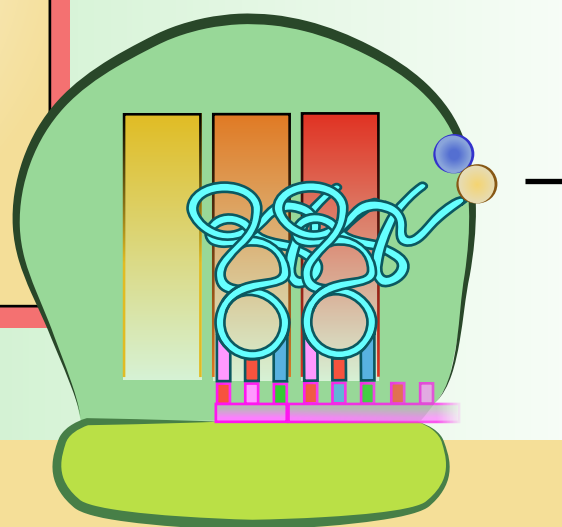
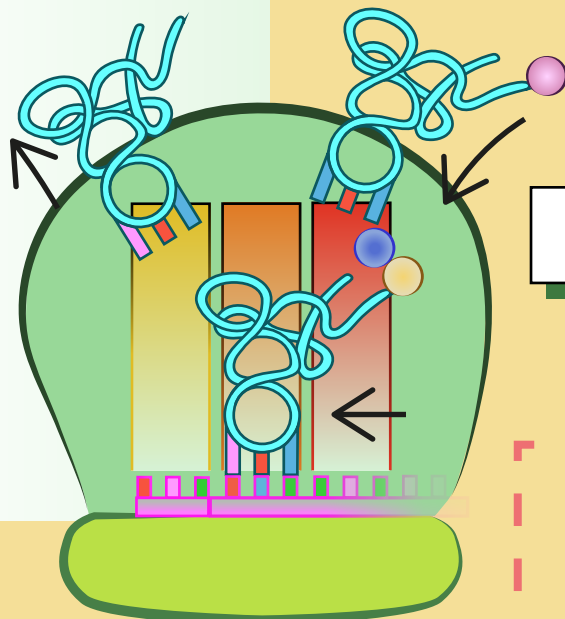


Diagrama de l'ARNt

Pas 4 -

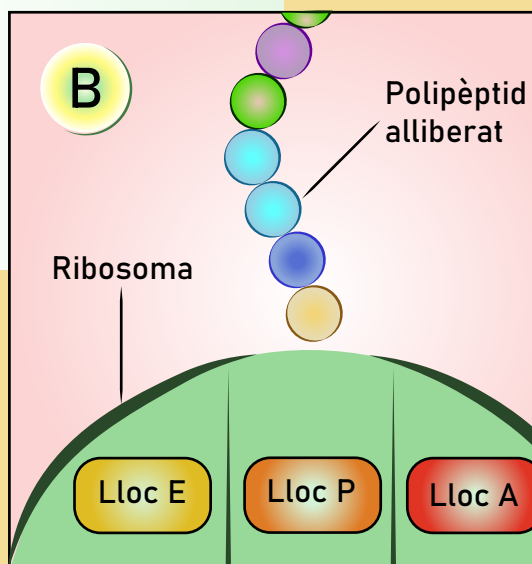
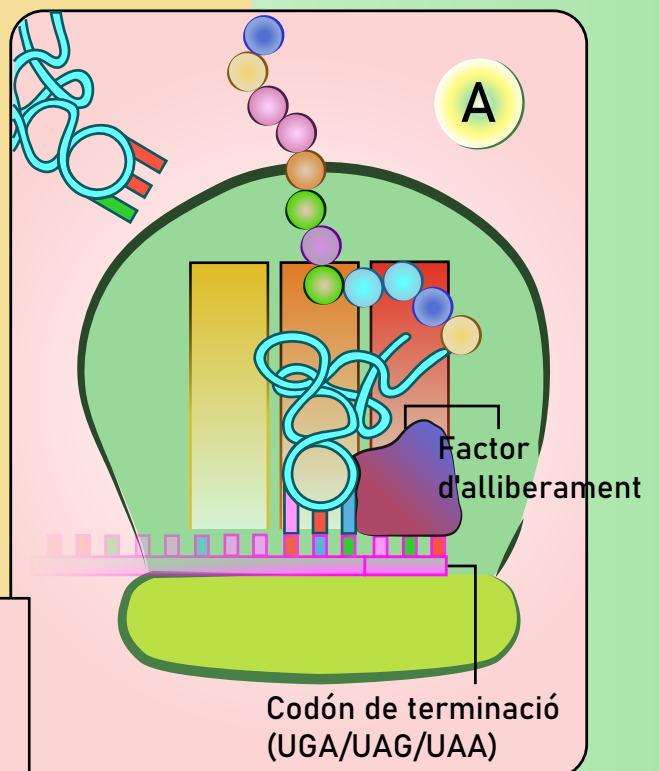


Aminoàcid unit



Pas 5 -

Pas 6 - Terminació de la traducció



Hi ha 3 codons que no codifiquen un aminoàcid: UGA, UAG i UAA. Quan s'arriba a un d'aquests codons de terminació "Stop", un factor d'alliberament s'uneix al ribosoma i fa que el pèptid s'alliberi per a un posterior processament.

MODIFICACIÓ POST-TRADUCCIÓ

Proteïnes no lligades a endomembrana

Adreçament de proteïnes

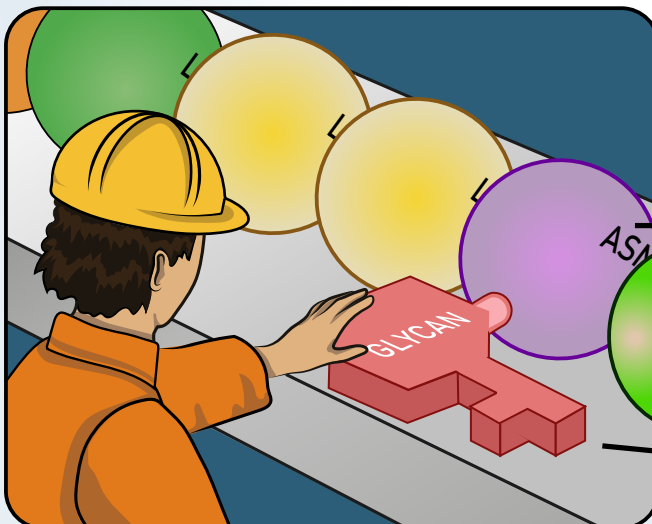
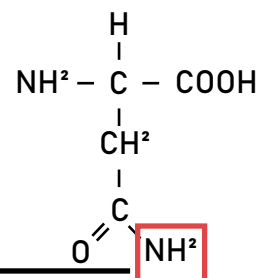


Aleshores, la cadena polipeptídica completa experimenta modificació post-traducciona i transport. Això pot incloure el plegament del pèptid, l'addició de cadenes laterals addicionals a aminoàcids específics i el transport del pèptid a la seva ubicació subcel·lular específica. També es pot associar amb altres pèptids.

Glicosilació N-lligada

Enllaç glicosídic al nitrogen de l'asparagina

Asparagina

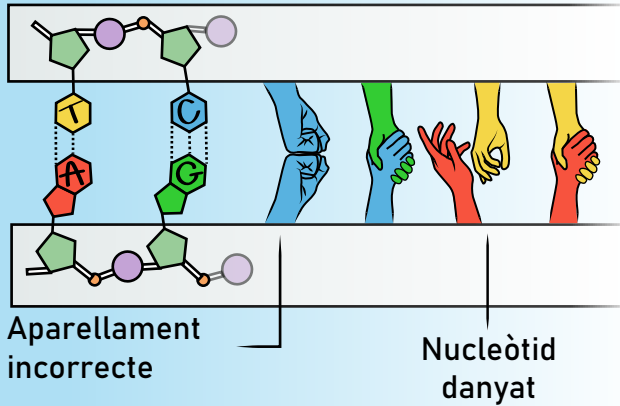


Asparagina

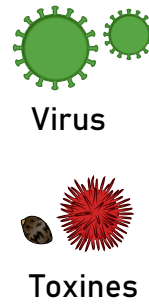
Cadena d'aminoàcids

Glicà/
Polisacàrid

Danys endògens



REPARACIÓ DEL ADN

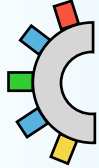


Danys exògens

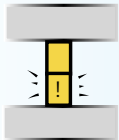
Reparació d'una cadena simple



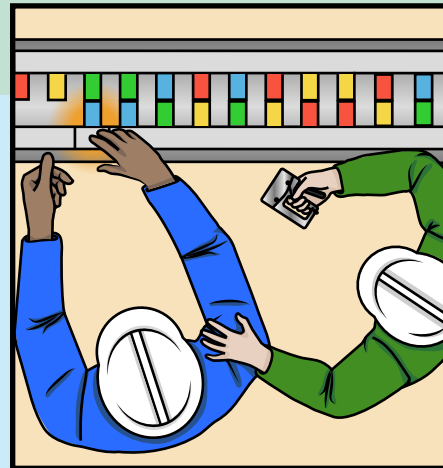
Reparació per excisió de bases



Reparació per excisió de nucleòtids



Reparació d'errors d'aparellament



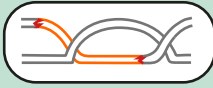
L'ADN es pot danyar de diferents maneres, com ara enllaços químics creuats, trencaments de cadena simple i doble o incorporació de bases mal aparellades. Existeixen diferents vies de reparació específiques per a aquest tipus de dany, com ara la reparació per excisió de bases, la reparació per excisió de nucleòtids i la reparació d'errors d'aparellament



ADN polimerasa

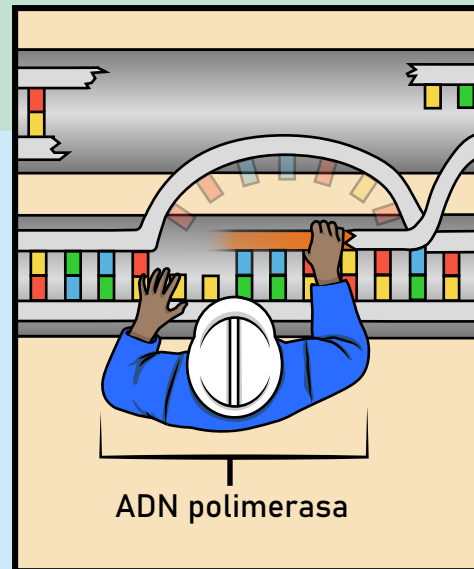
ADN lligasa

Danys de doble cadena

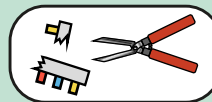


Reparació per recombinació homòloga (HRR)

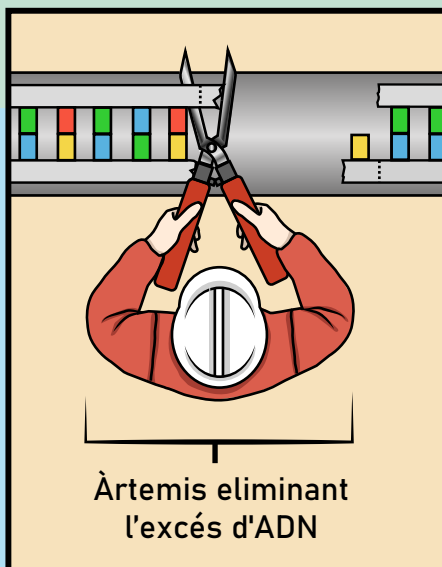
La reparació per recombinació homòloga repara les ruptures de doble cadena de l'ADN utilitzant l'altre al·lel com a plantilla. La unió d'extrems no homòlegs (NHEJ, per les seves sigles en anglès) uneix directament les cadenes trencades, amb el risc d'unir cadenes d'ADN incorrectes.



ADN polimerasa



Unió d'extrems no homòlegs (NHEJ)



Àrtemis eliminant l'excés d'ADN

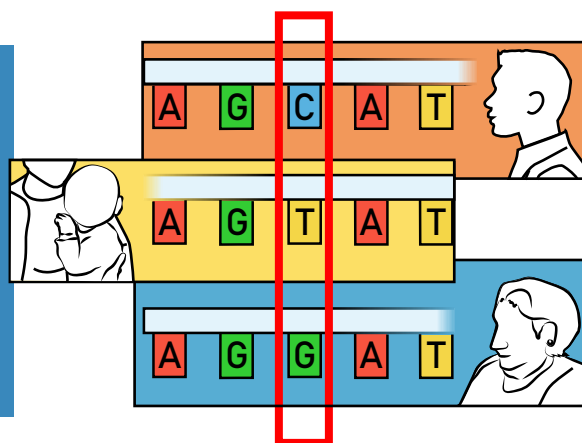
Un nombre important de malalties humanes poden ser causades per mutacions en gens implicats en la reparació de l'ADN. Un exemple és la sensibilitat extrema a la llum UV, com ocorre al Xeroderma pigmentosum, una malaltia causada per la fallida del sistema de la reparació per excisió de nucleòtids. Un altre exemple són les mutacions al gen *BRCA1*, un gen implicat en la reparació per recombinació homòloga, la pèrdua de funció del qual s'associa a un increment de risc de patir càncer de mama.

POLIMORFISMES

Els polimorfismes poden ser de diferents mides. Els més petits són els canvis puntuals en la seqüència de bases (polimorfismes de nucleòtids únics, o SNPs, per les sigles en anglès). Les deleccions i duplicacions d'ADN, que poden anar des de una sola base fins a grans segments genòmics de més d'un milió de bases (descrites com a Variant de Número de Còpia - CNVs o Variació Estructural - SV), també poden ser polimorfismes.

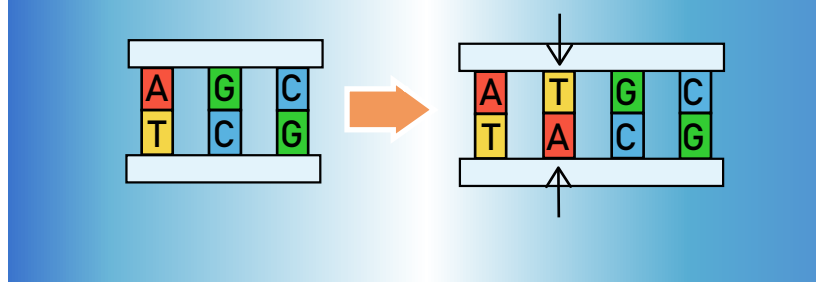
Polimorfismes d'un sol nucleòtid (SNP)

Els polimorfismes d'un sol nucleòtid (SNP) es troben distribuïts al llarg de tot el genoma. Es poden trobar tant en la seqüència codificant com en la seqüència no codificant del genoma. Una persona qualsevol pot tenir més de 3.000.000 de SNPs, és a dir, variacions respecte de la seqüència del genoma humà de referència.



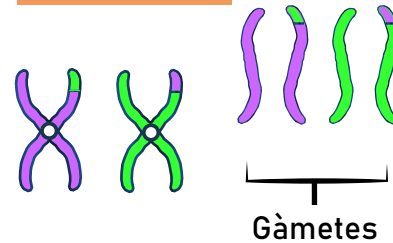
Alguns SNPs que es troben en exons poden afectar la seqüència peptídica, encara que molts no ho fan. Altres SNPs es troben en seqüències reguladores properes als gens i poden afectar-ne la regulació. La majoria dels SNPs no tenen efecte

Petita Inserció/ deleció

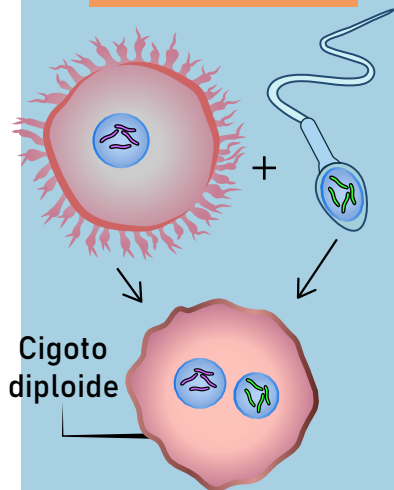


La idea d'una seqüència de genoma "normal" no té sentit, ja que cada ésser humà tindrà una seqüència de genoma diferent. Per poder descriure de forma eficaç la variació genètica present en qualsevol individu, s'utilitza una seqüència genòmica de referència, definida pel Genome Reference Consortium (GRC, per les seves sigles en anglès)

Creuament

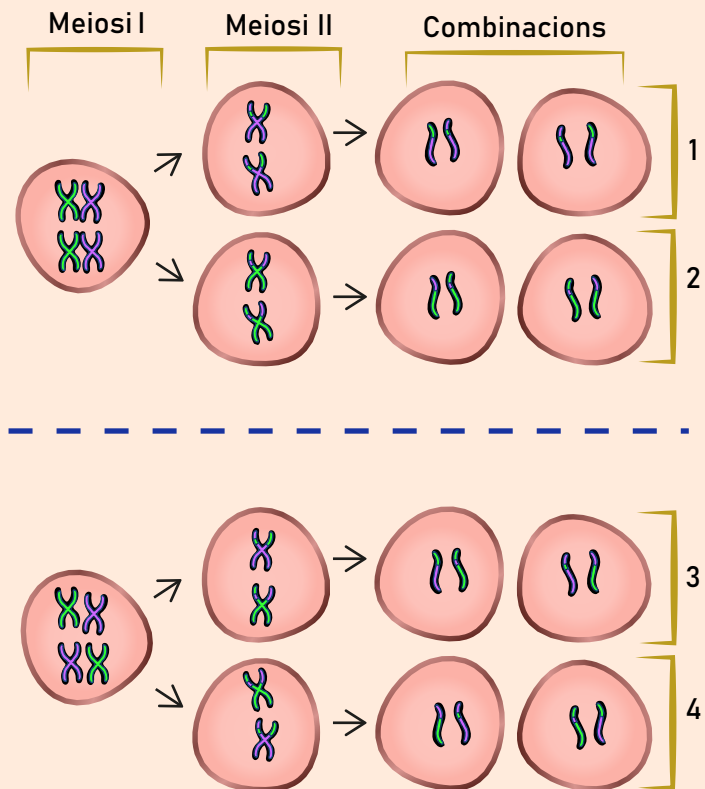


Fertilització



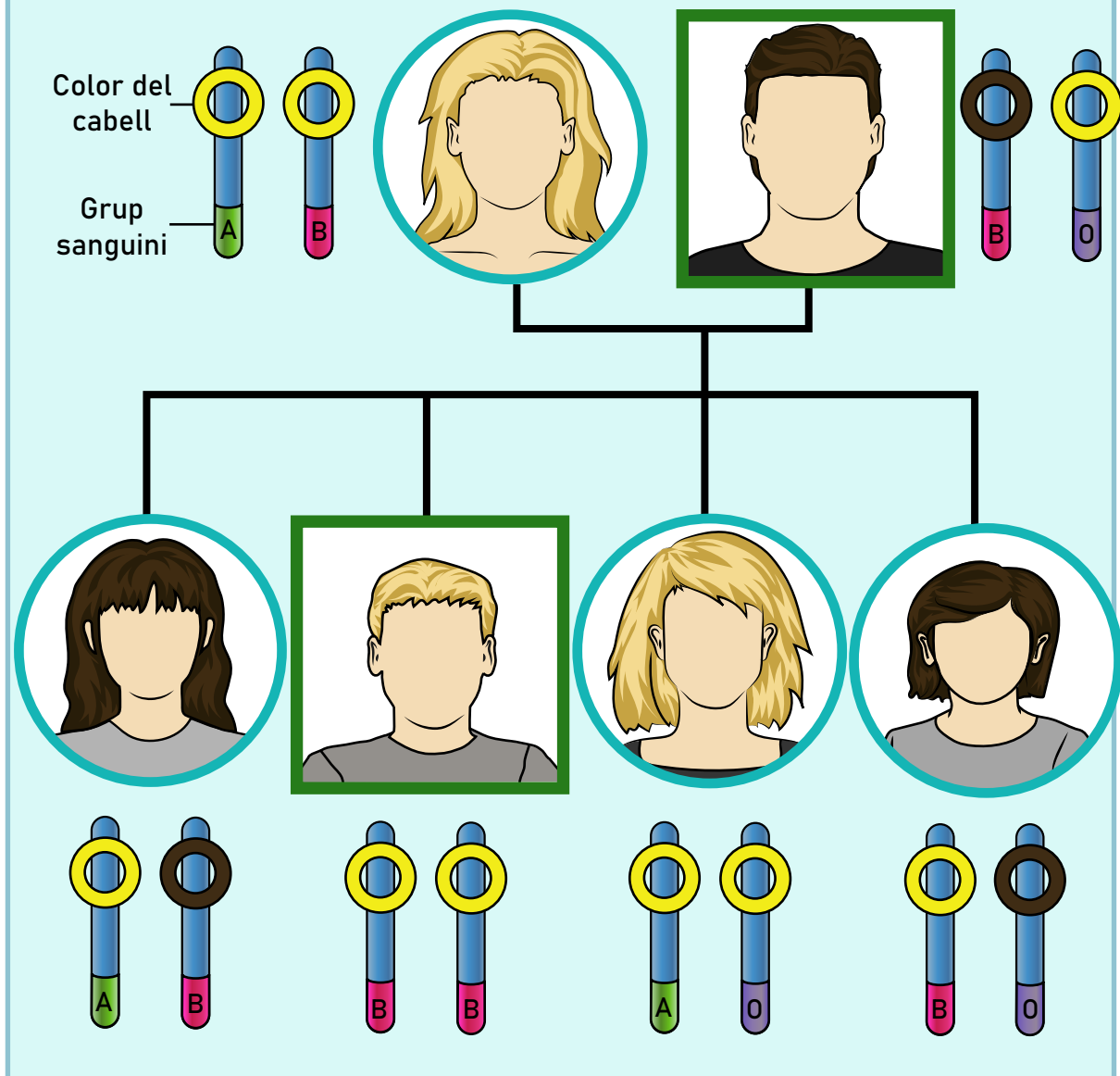
Cada còpia del genoma humà és diferent. Els polimorfismes no solen tenir cap efecte, però una part d'ells són responsables de les diferències entre individus.

Distribució independent



A la meiosi, aquests polimorfismes segreguen de forma independent als gàmetes. Aquesta és la llei de la segregació independent de Mendel, garantida gràcies a la recombinació que té lloc a la Meiosi I.

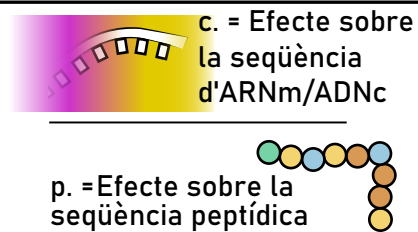
ARBRE FAMILIAR



Quan dibuixem un arbre genealògic, els homes es representen mitjançant quadrats i les dones mitjançant cercles. En aquest arbre genealògic, un home i una dona tenen 4 fills en comú.

Sota cada símbol es mostren gens situats al mateix cromosoma que determinen el color del cabell i el grup sanguini. La recombinació garanteix que aquestes característiques segreguin de manera independent.

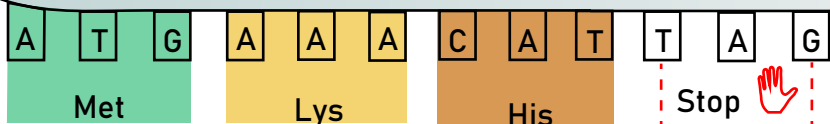
TIPUS DE MUTACIONS I NOMENCLATURA



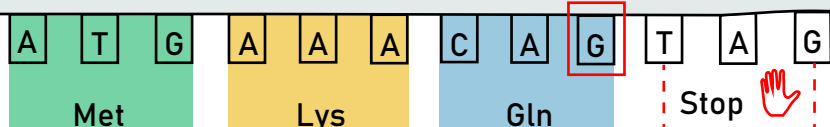
Existeix una normativa internacional per descriure una mutació, establerta per la Human Genome Variation Society (HGVS). Segons la nomenclatura HGVS, una mutació es pot expressar com el canvi en la seqüència d'ARNm, donat com a "c.", referenciat respecte de la primera base de la seqüència d'ADN codificant que faria la primera base de l'ARNm. El canvi resultant en la seqüència de pèptids es referencia respecte del primer aminoàcid i s'indica com a "p".

Mutació puntual I

Seqüència normal, la més cumuna a la població (tipus salvatge).



Seqüència mutant



c. 9T>G -

Tipus salvatge	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	A	T	G	A	A	A	C	A	T
Mutant	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	A	T	G	A	A	A	C	A	G

p. His3Gln -

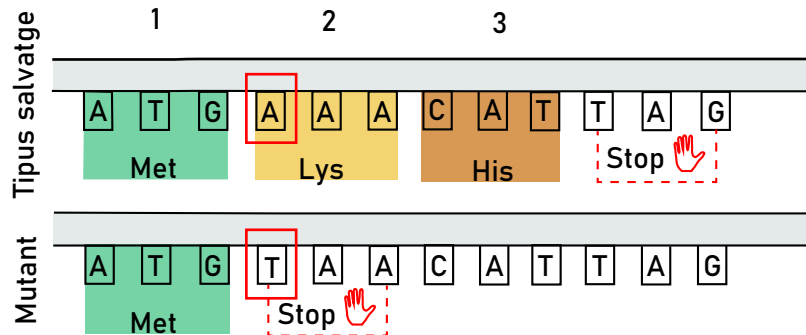
Tipus salvatge	1	2	3
	A T G	A A A	C A T
	Met	Lys	His
Mutant	A T G	A A A	C A G
	Met	Lys	Gln

En aquesta seqüència la mutació és un canvi d'una timina per una guanina a la novena base de la seqüència d'ADN codificant: c.9T>G. Això fa que el tercer aminoàcid de la cadena peptídica sigui una glutamina (Gln) en lloc d'una histidina (His): p.His3Gln. Aquest és un exemple de mutació de canvi de sentit (mutació missense).

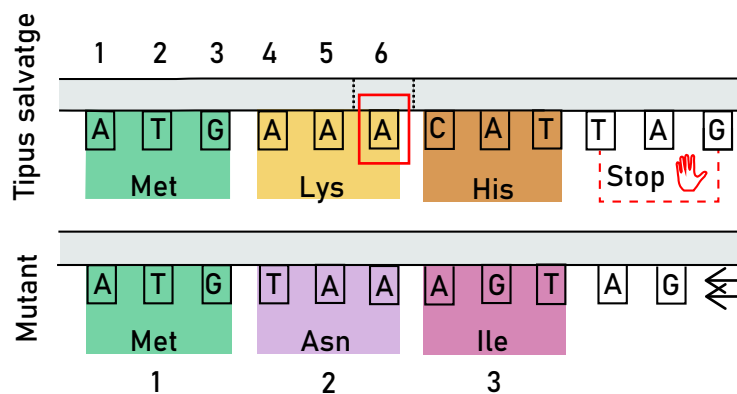
Mutació puntual II

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

Terminar



Un canvi d'una adenina per una timina a la posició 4 de la seqüència d'ADN codificant, c.4A>T, provoca el canvi d'un aminoàcid de lisina per un codó de parada, que es pot escriure com: p.Lys2Ter o p.Lys2*.



Deleció d'una sola base i canvi de pauta de lectura

Deleció
c.6delA

p.Lys2Asnfs

Canvi de pauta de lectura

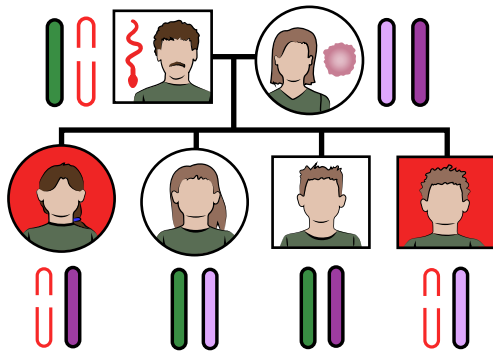
La deleció d'una sola base a la posició 6, escrita com a c.6delA, provoca un canvi d'aminoàcid i després un desplaçament de la pauta de lectura (frameshift) de la traducció, que es representa com a p.Lys2Asnfs.

Exemple	Diagrama	p. Efecte
c.366C>A	Location of Protein	p.Ile122Ile Sense efecte
c.164A>G		p.Ile122Val Canvi de sentit
c.360T>A		p.Cys120Ter Parada prematura/ Sense sentit
c.165del		p.Ile122Thrfs La delecíó provoca canvi de Ile a Thr i canvi de pauta de lectura

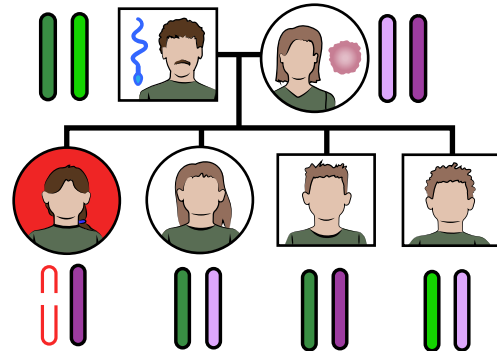
D'ON PROVENEN LES MUTACIONS?

Les mutacions que causen malalties poden segregar dins les famílies, heretant-se a través de la línia germinal. Les mutacions també poden sorgir durant la gametogènesi: aquestes mutacions de novo són una causa freqüent de trastorns del desenvolupament en els infants. Les mutacions puntuals de novo són més freqüentment d'origen patern, amb un major risc associat a l'edat paterna avançada.

Mutació germinal

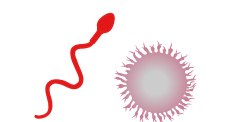
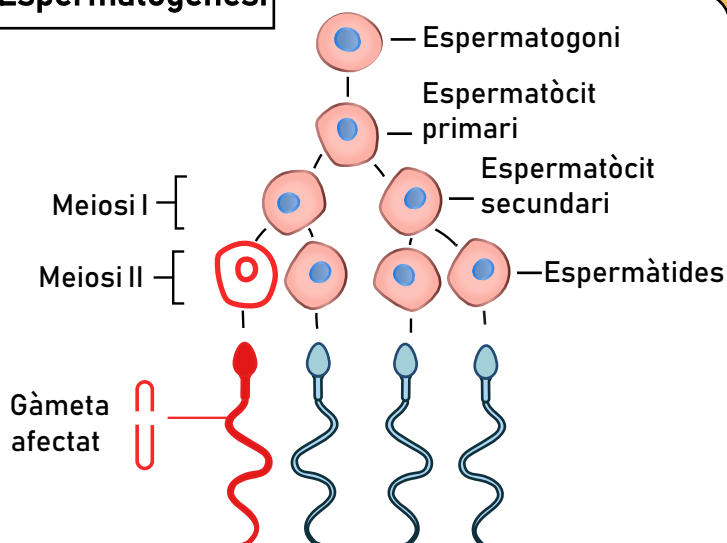


Mutació de novo

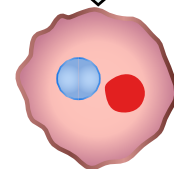


Mutació durant la gametogènesi

Espermatogènesi

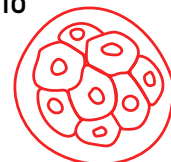


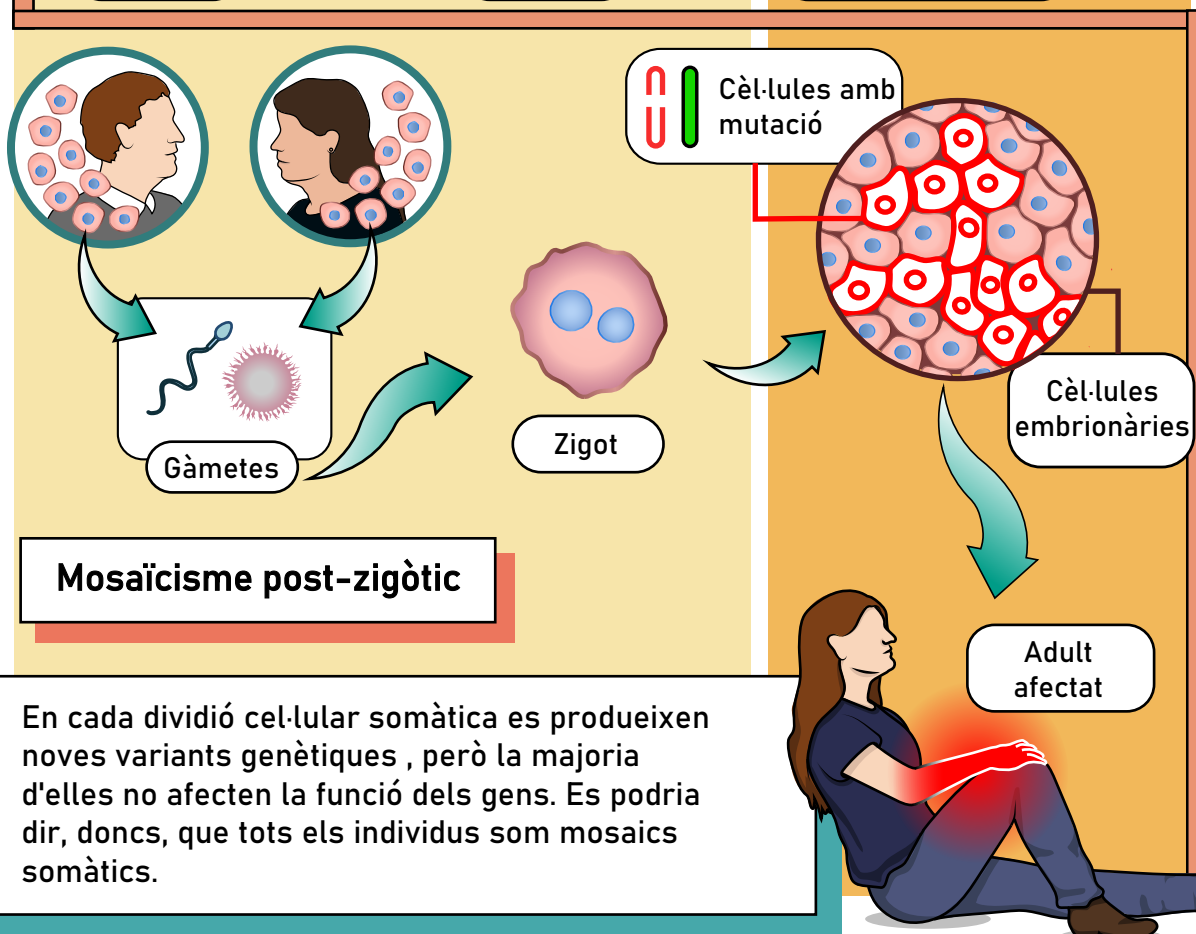
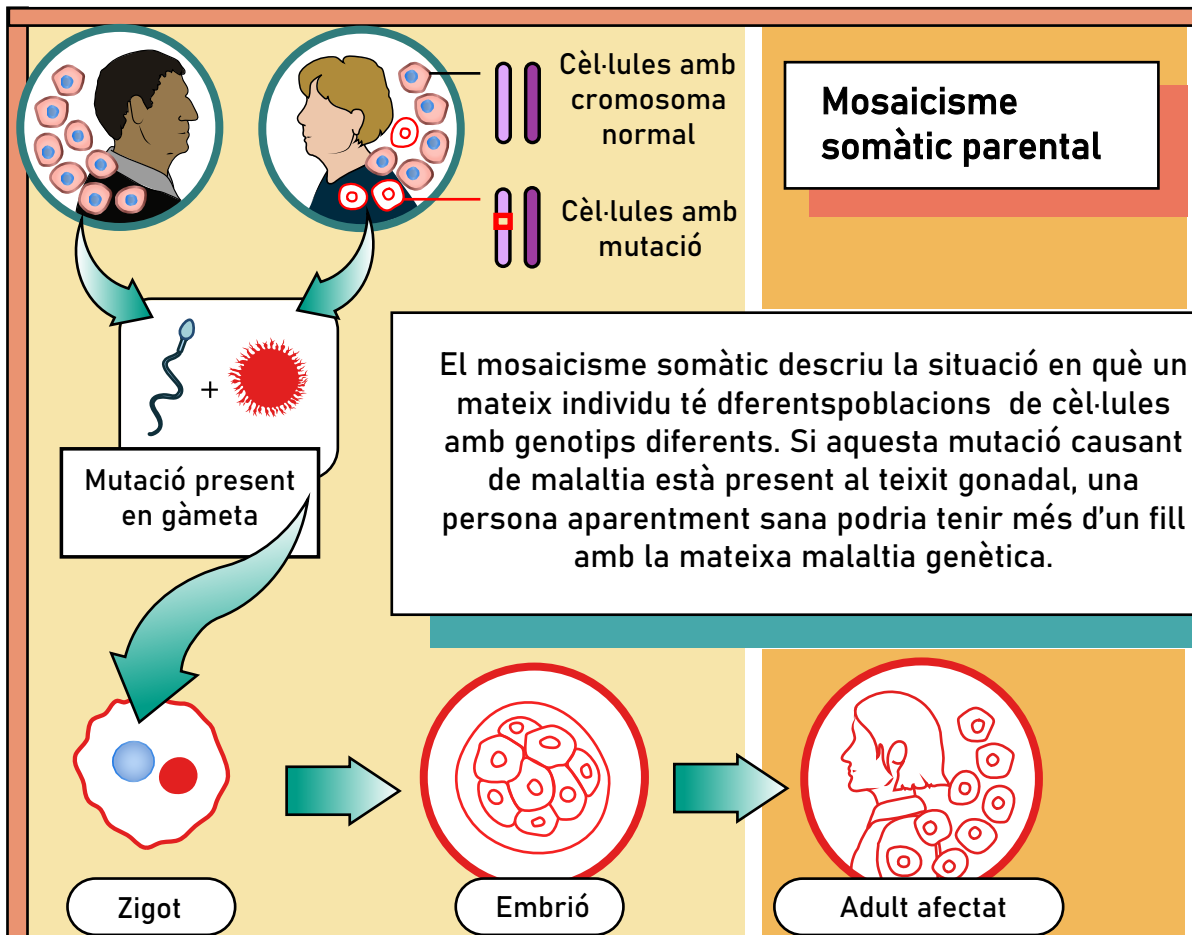
Gàmeta afectat

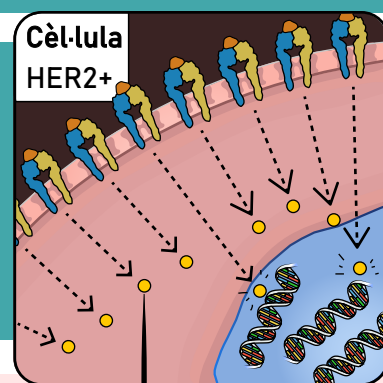
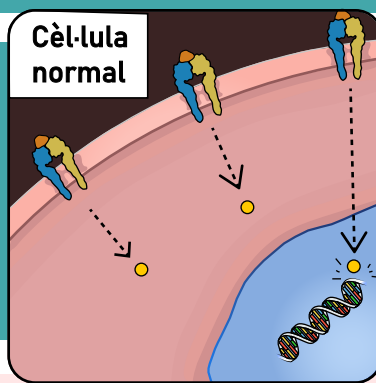
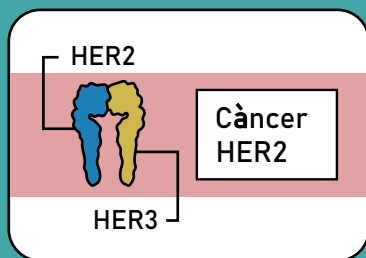


Zigot

Embrió





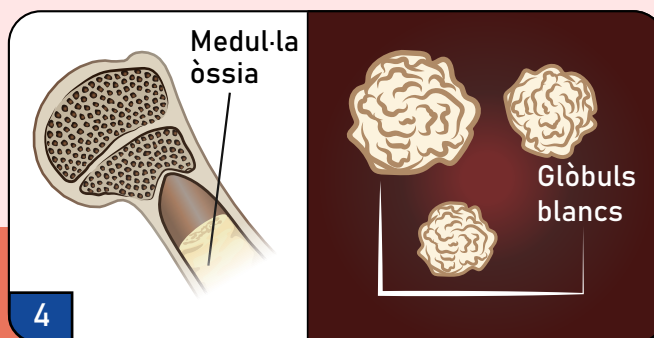
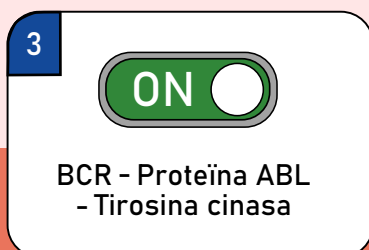
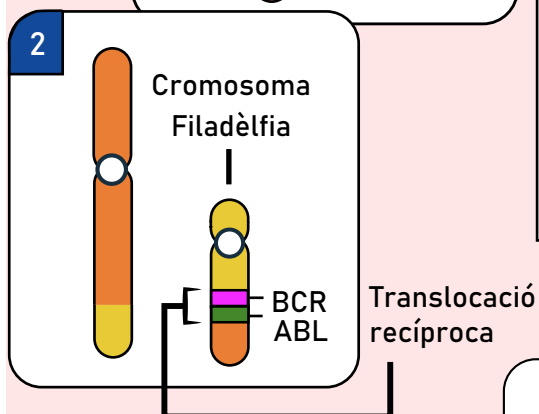
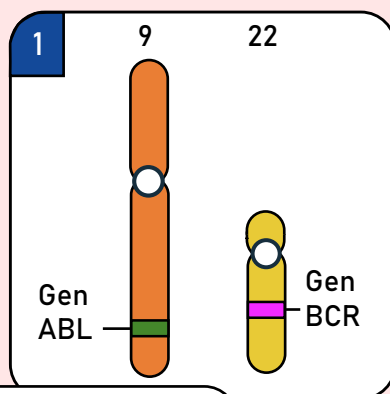


Gens HER2

Via de senyalització

MUTACIONS SOMÀTIQUES I CÀNCER

Cromosoma Filadelfia

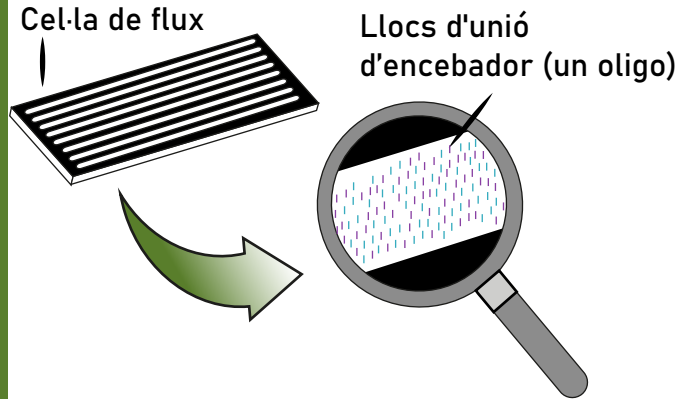


L'aparició del càncer es deu en gran part a mutacions somàtiques que s'acumulen a les cèl·lules. Aquestes mutacions permeten que les cèl·lules adquireixin característiques com ara la proliferació descontrolada o la capacitat de metàstasi.

Un exemple de mutació somàtica causant de càncer és el cromosoma Filadèlfia. Es tracta d'una translocació entre el cromosoma 9 i el cromosoma 22 que activa l'oncogen ABL, un fenomen que juga un paper determinant en l'aparició de la leucèmia mieloide crònica (LMC). El fàrmac Imatinib es dirigeix específicament a l'oncogen ABL i és un tractament molt específic i eficaç.

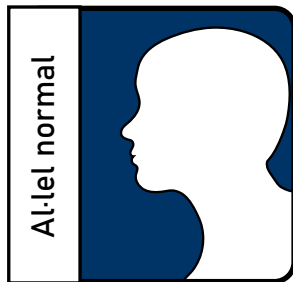
SEQUÈNCIACIÓ DE NOVA GENERACIÓ

La seqüenciació de nova generació (NGS, per les seves sigles en anglès) descriu un conjunt de tecnologies capaces de seqüenciar grans quantitats d'ADN. Aquestes tecnologies permeten seqüenciar el genoma complet d'un individu per un cost raonable en un curt període de temps. La majoria de les tecnologies actuals trenquen l'ADN genòmic en múltiples fragments i seqüencien un gran nombre d'aquests fragments.



Seqüència de referència

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



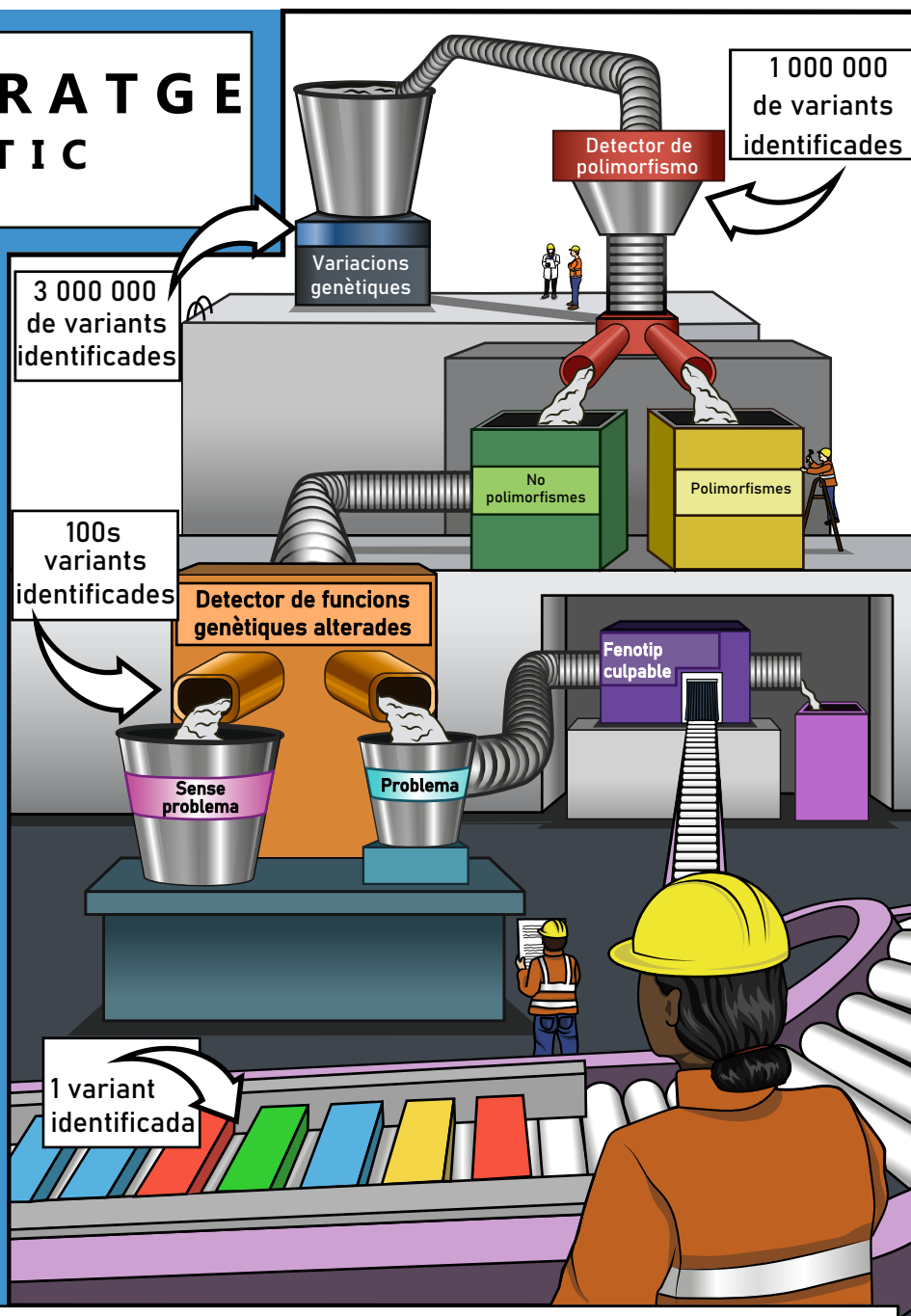
A	T	C	A	C
A	T	G	A	C
A	T	C	A	C
A	T	G	A	C

→ ATCAC

Anàlisi de dades

Les seqüències dels fragments s'alineen amb una seqüència del genoma de referència. Si hi ha una variant en una còpia del genoma (recordem que els humans som diploides), la meitat de les seqüències mostraran la variació genètica en comparació amb la seqüència de referència.

FILTRATGE GENÈTIC

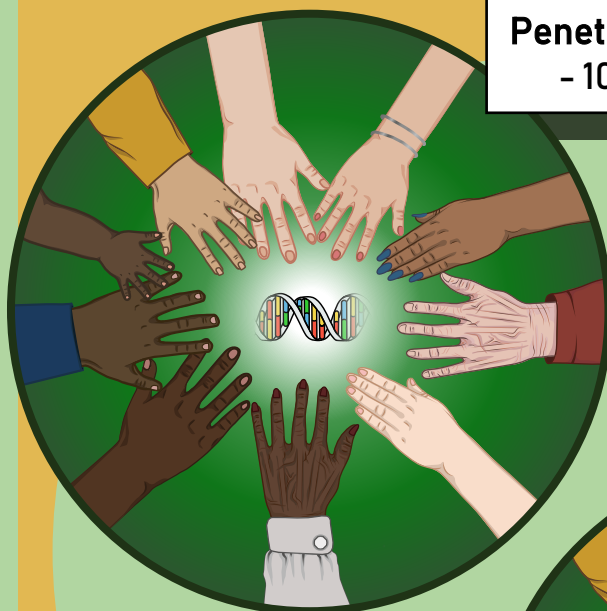


En promig, es detecten aproximadament 3.000.000 de variants quan es seqüencia el genoma complet d'una persona, es tracta de polimorfismes. Normalment busquem una única variant patogènica (mutació).

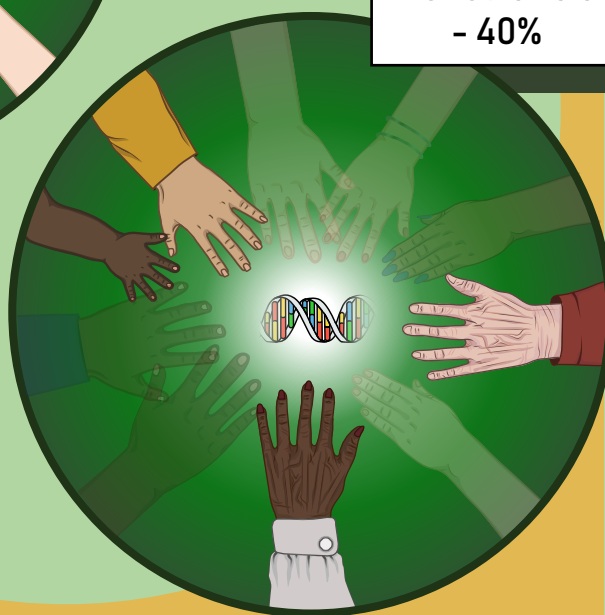
Per identificar aquesta variant patogènica, es filtra el llistat de variants per eliminar aquelles que amb baixa probabilitat seran causants de malaltia - per exemple, per a una malaltia rara la variant no serà un polimorfisme, tindrà un efecte crític sobre el gen, i el gen afectat serà aquell que sabem que causa el fenotip.

Si una única variant compleix aquests criteris, pot ser la variant responsable de la malaltia en l'individu.

PENETRÀNCIA I HERÈNCIA MENDELIANA



Penetrància
- 100%

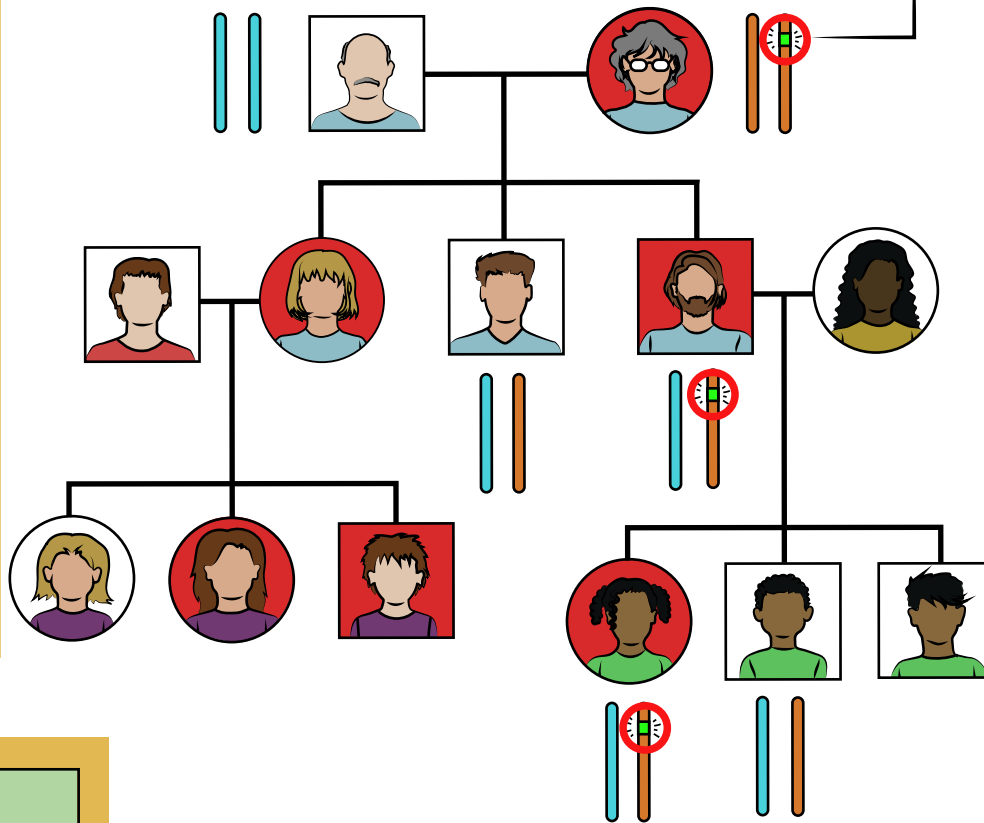


Penetrància
- 40%

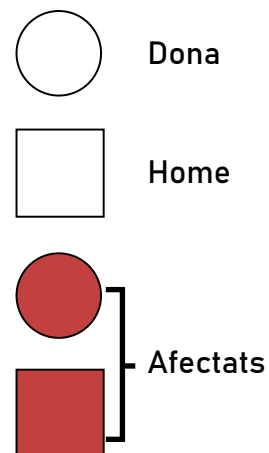
La "penetrància" d'una mutació és la probabilitat que causi un fenotip patològic en un individu. Si la penetrància d'una mutació és del 100%, tots els individus que tinguin la variant tindran la malaltia. Si la penetrància és del 40%, només el 40% de les persones amb la mutació es veuran afectades.

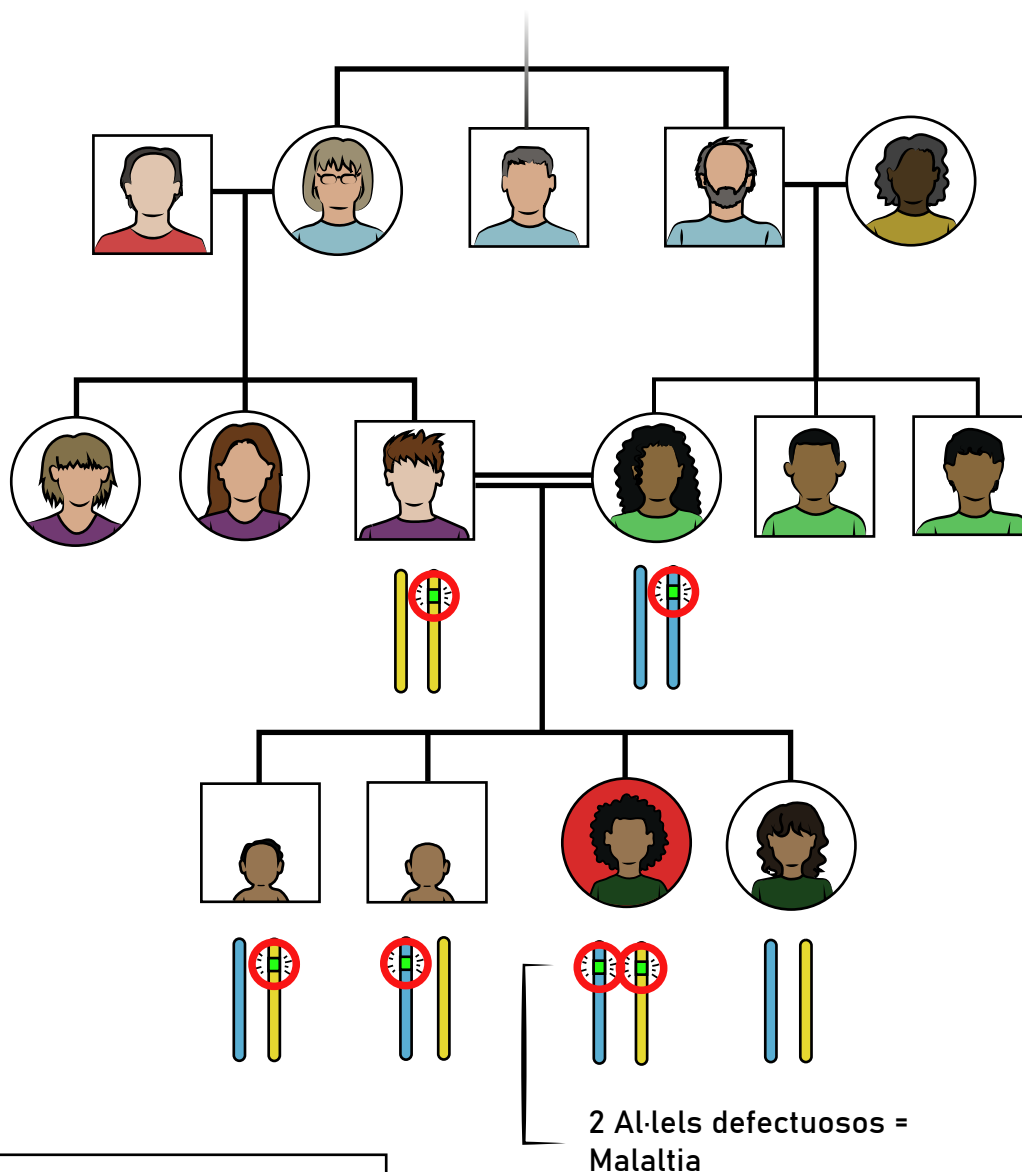
Autosòmic dominant

Còpia defectuosa del gen



En el cas de l'herència autosòmica dominant, un únic al·lel defectuós (còpia del gen, descrit com a variant patogènica) és suficient per causar la malaltia. Una persona afectada té un 50% de possibilitats de transmetre la variant patogènica a la descendència. La malaltia sovint es manifesta a cada generació, i afecta per igual ambdós sexes.

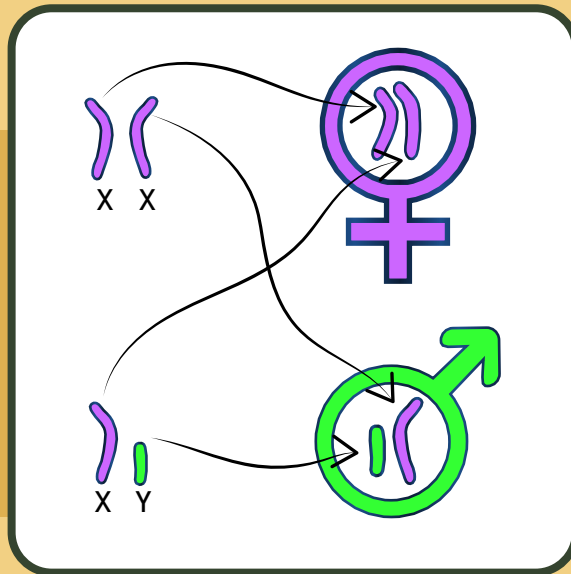
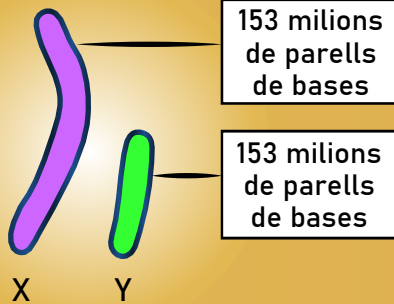




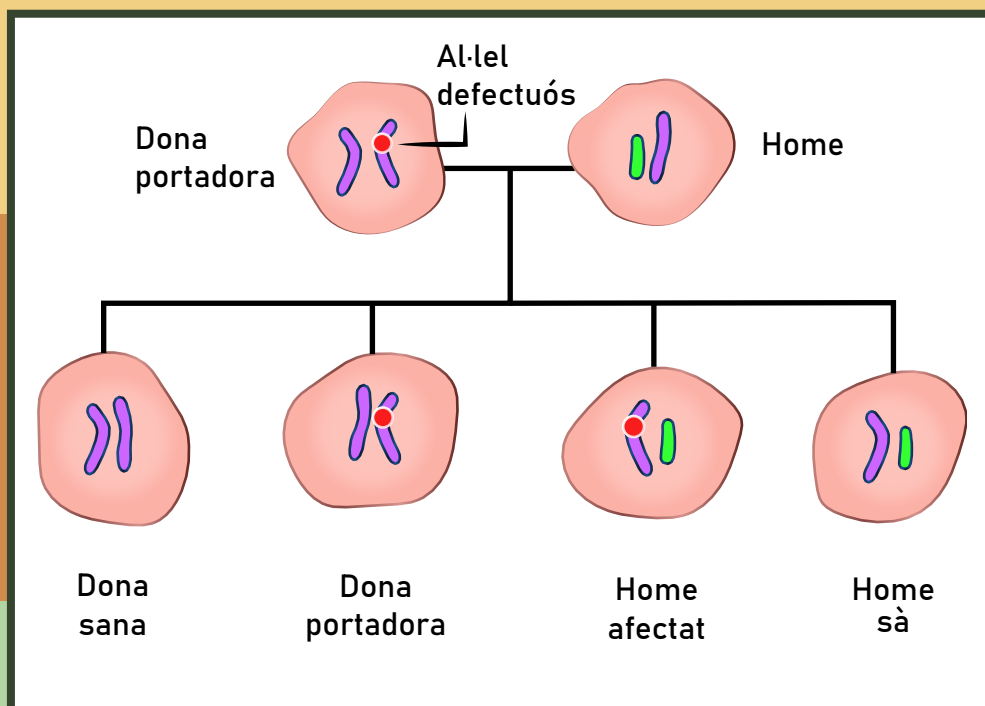
Autosòmic recessiu

En el cas de l'herència autosòmica recessiva, una persona afectada té 2 al·lells defectuosos (variants patogèniques que afecten ambdues còpies del gen). Els progenitors solen ser portadors d'un al·lel defectuós i un al·lel funcional. Això passa més freqüentment en parelles consanguínees (emparentades). El risc que un fill o una filla estigui afectat/da és d'1 de cada 4, i la meitat de la descendència serà portadora d'una variant patogènica.

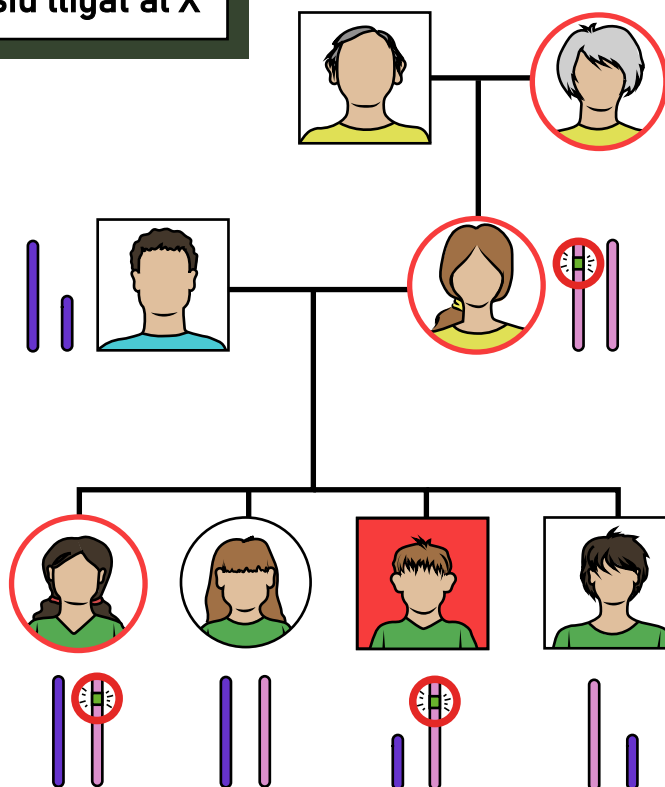
Herència lligada al X



L'herència lligada al cromosoma X es produeix quan la variant patògena es troba al cromosoma X. L'herència recessiva lligada al cromosoma X descriu la situació en la qual una dona amb un al·lel patògen i un al·lel normal no mostra les principals característiques clíniques de la malaltia, però un mascle amb un únic al·lel defectuós estarà totalment afectat.

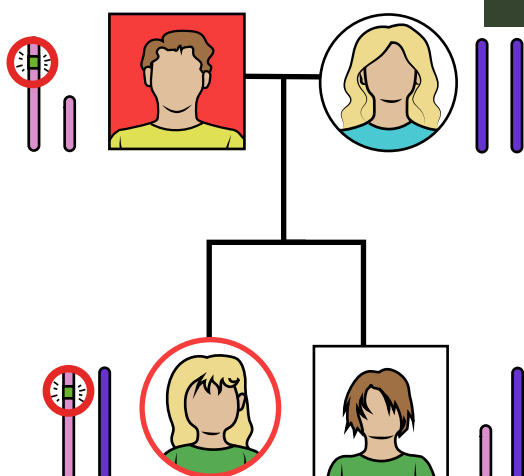


Recessiu lligat al X



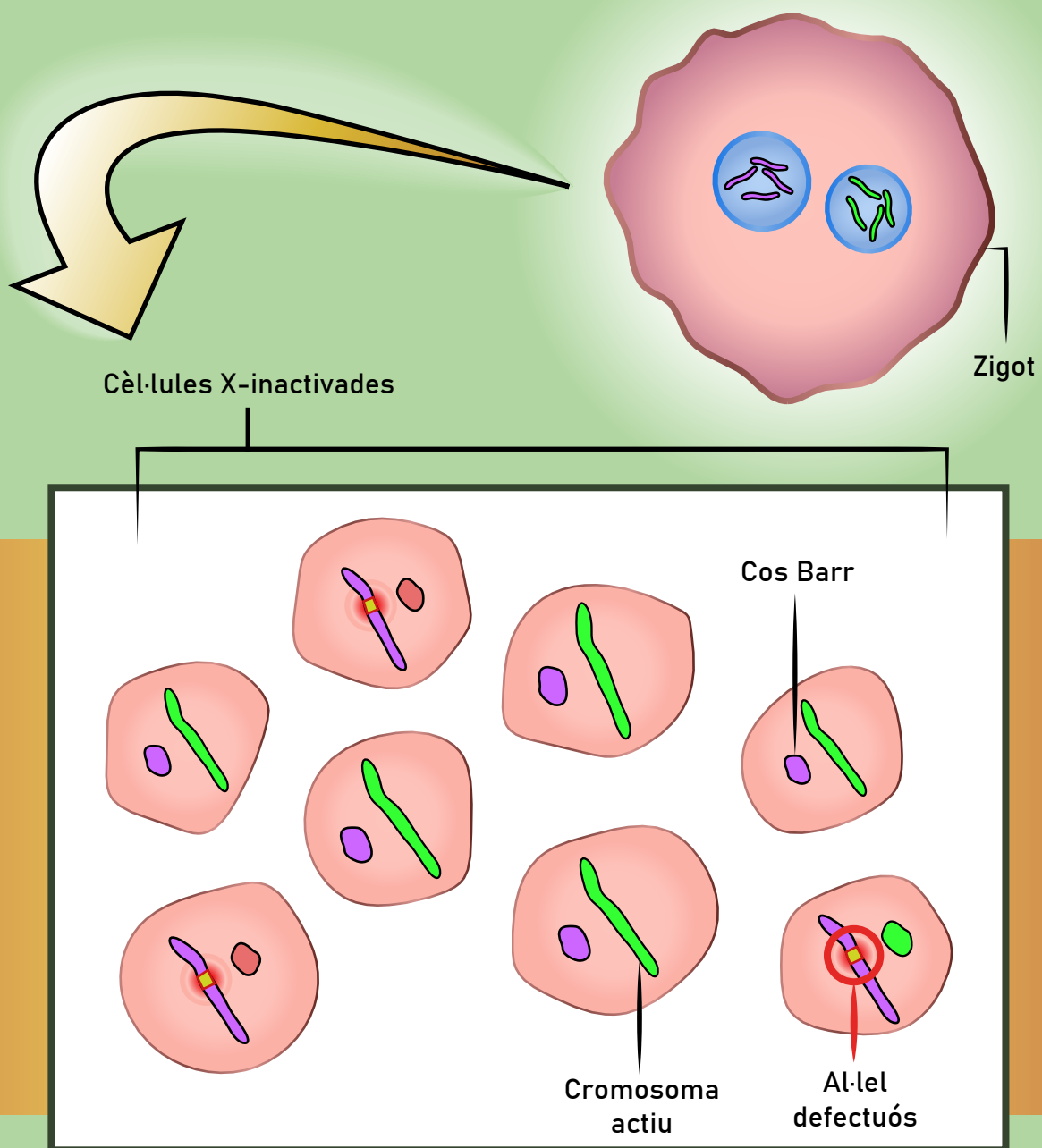
En l'herència lligada al cromosoma X, una dona portadora pot tenir un fill no afectat ($1/4$), una filla no afectada ($1/4$), una filla portadora ($1/4$) o un fill afectat ($1/4$).

Si un home afectat té descendència, totes les seves filles seran portadores i tots els seus fills no estaran afectats.



- ☐ Home
- ☐ Dona
- ☒ Portadors
- ☒ Afectats

Quan una dona té una variant patogènica en un cromosoma X, la inactivació del cromosoma X signific que, en promig, la meitat de les seves cèl·lules tindran actiu l'al·lel normal/funcional , i l'altra meitat només tindran actiu l'al·lel defectuós . Això explica per què les dones portadores d'una variant patogènica en un gen situat al cromosoma X poden presentar característiques lleus o subclíniques de la malaltia.

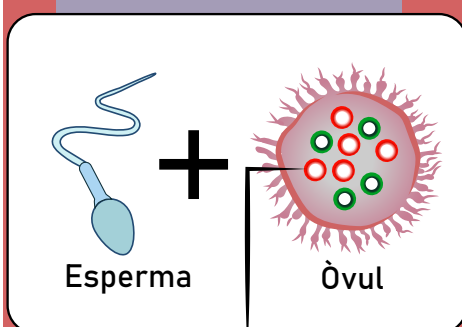


HERÈNCIA MITOCONDRIAL NO MENDELIANA

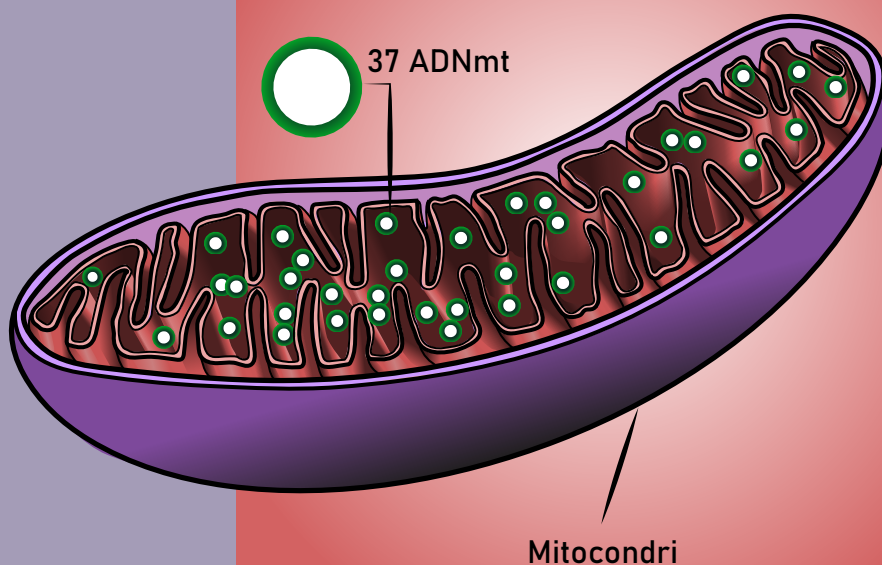
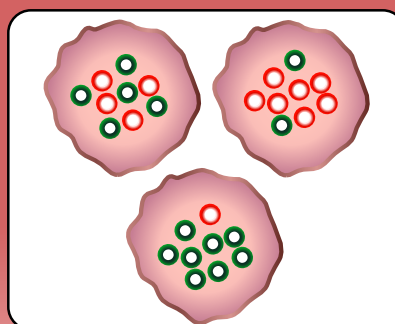
Els mitocondris de la cèl·lula tenen el seu propi genoma circular de 16.569 parells de bases. Hi ha múltiples mitocondris a cada cèl·lula, de manera que a cada cèl·lula trobem múltiples còpies del genoma mitocondrial. En molts casos, una mutació només està present en una proporció de mitocondris, i la proporció variarà entre les cèl·lules d'un mateix individu. L'ADN mitocondrial només es transmet per via materna, a través de l'òvul.

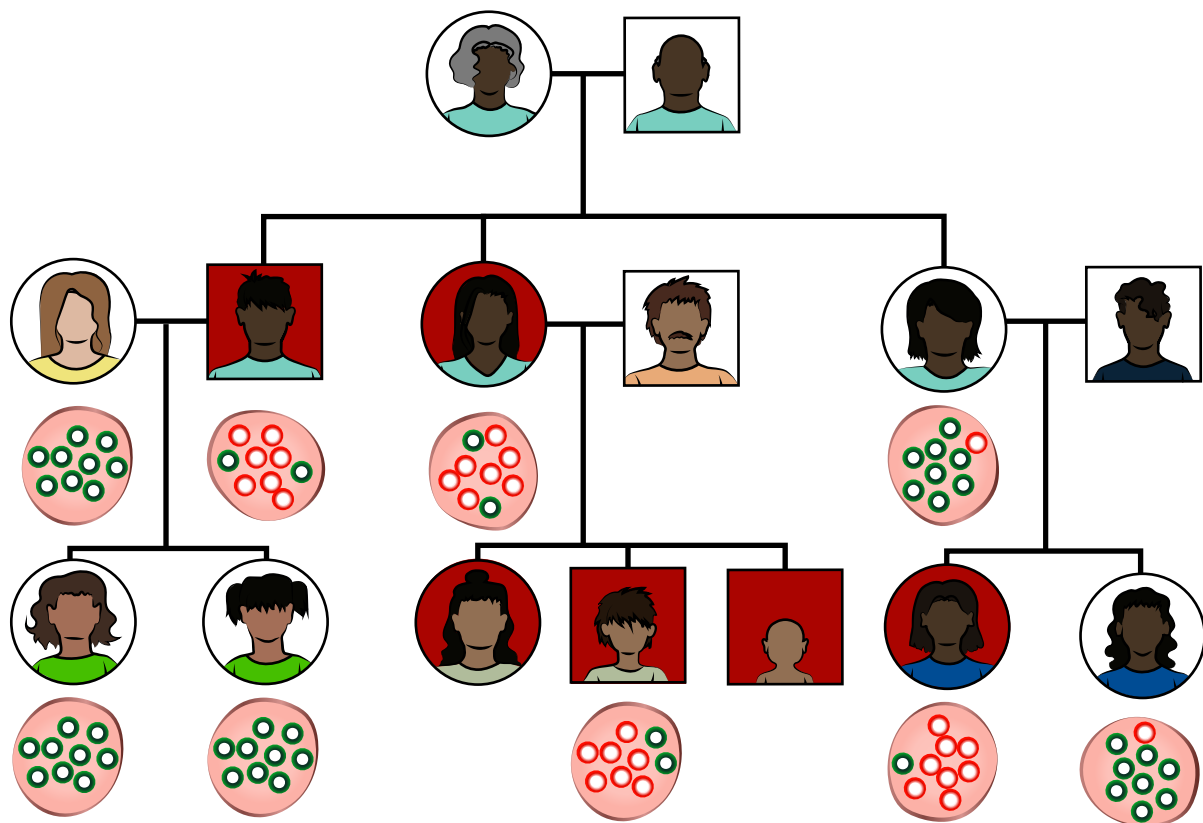
Heteroplasmia

Fertilització



Possibles zigots





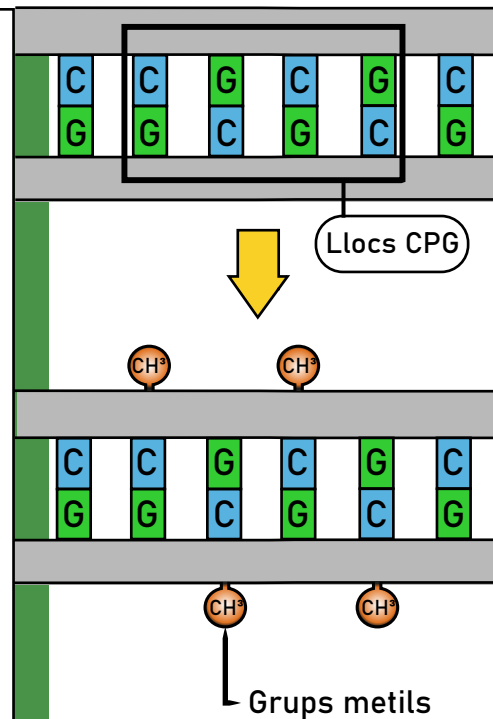
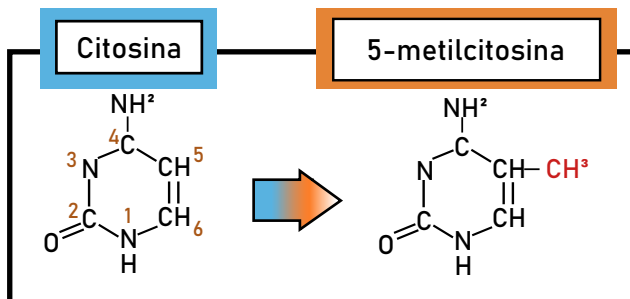
Com que l'ADN mitocondrial només es transmet per via materna a través de l'òvul, l'herència mitocondrial mostra un patró on, generalment, els homes i les dones es veuen afectats/des per igual, però només una mare afectada transmet la malaltia als/les seus/seves fills/es.

METILACIÓ DEL ADN

Metilació de novo

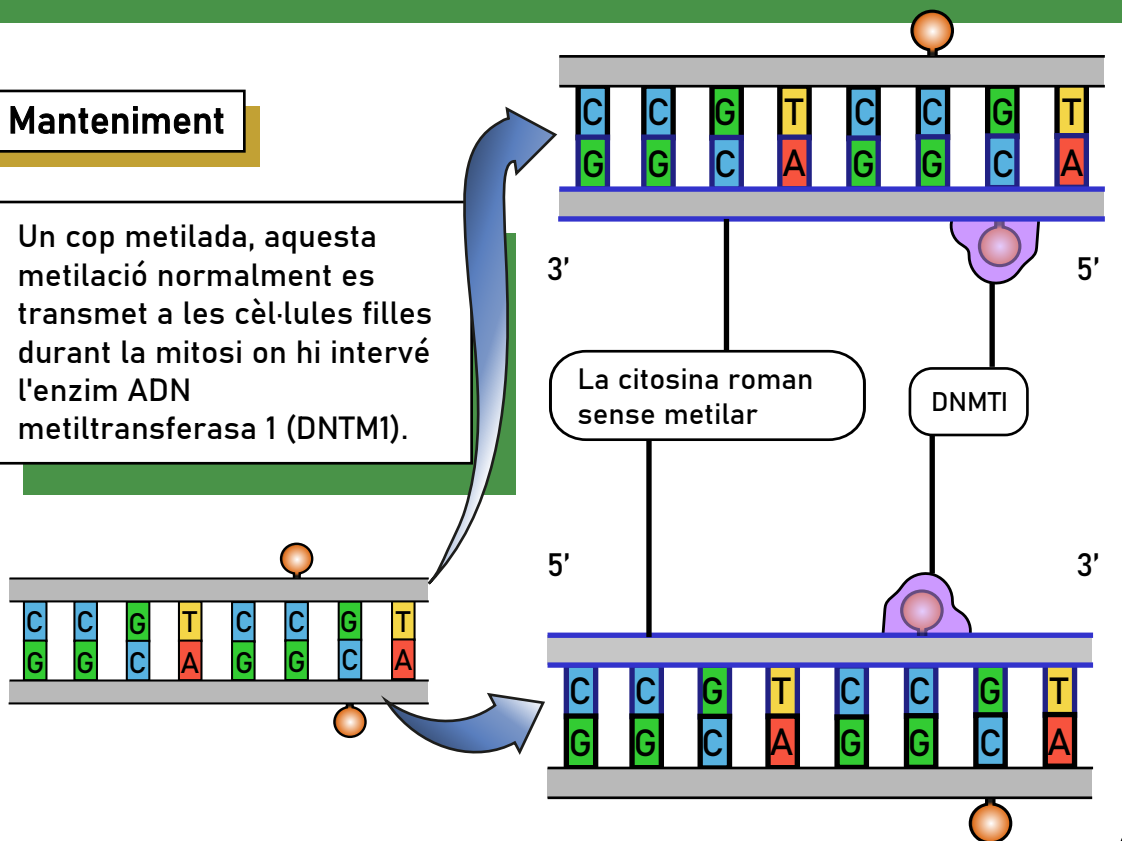
La metilació de l'ADN és un mecanisme clau per a la regulació de l'expressió gènica. Es tracta d'una modificació epigenètica de l'ADN, la qual no canvia la seqüència de bases.

Quan una citosina és adjacent a la guanina en una cadena d'ADN, és habitualment metilada i esdevé 5-metilcitosina.



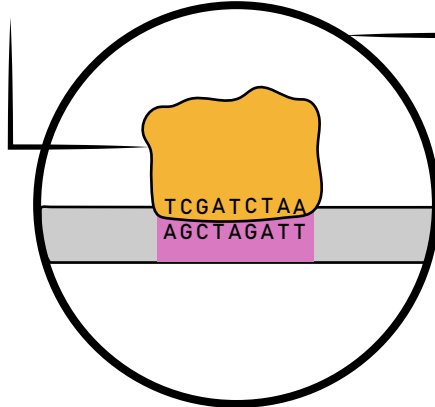
Manteniment

Un cop metilada, aquesta metilació normalment es transmet a les cèl·lules filles durant la mitosi on hi intervé l'enzim ADN metiltransferasa 1 (DNMT1).

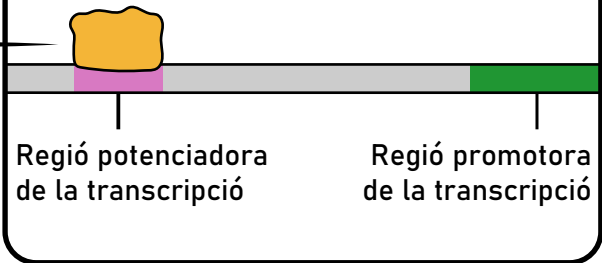


Regulació de l'expressió gènica

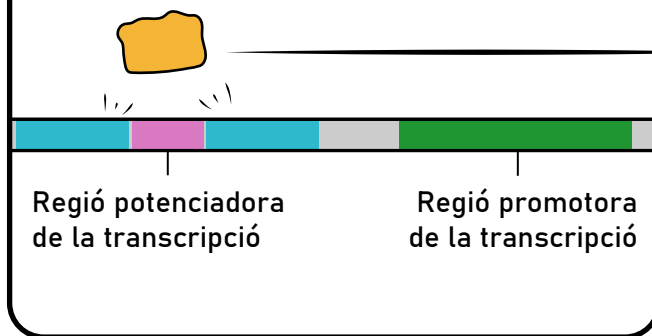
Proteïna activadora unida a una regió potenciadora (generalment 50 - 1500 pb)



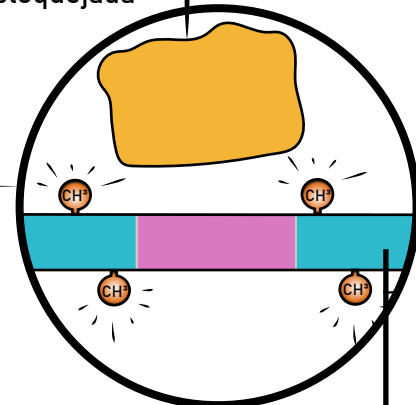
Transcripció normal



Prevenició de la transcripció

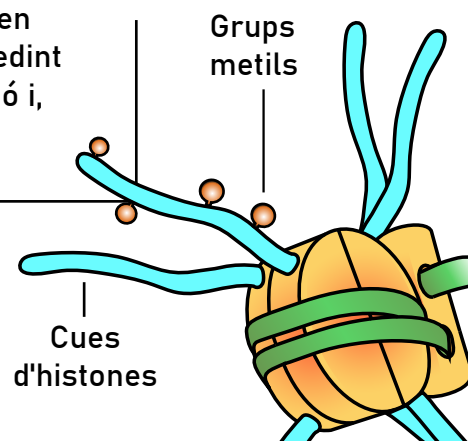


Proteïna activadora bloquejada

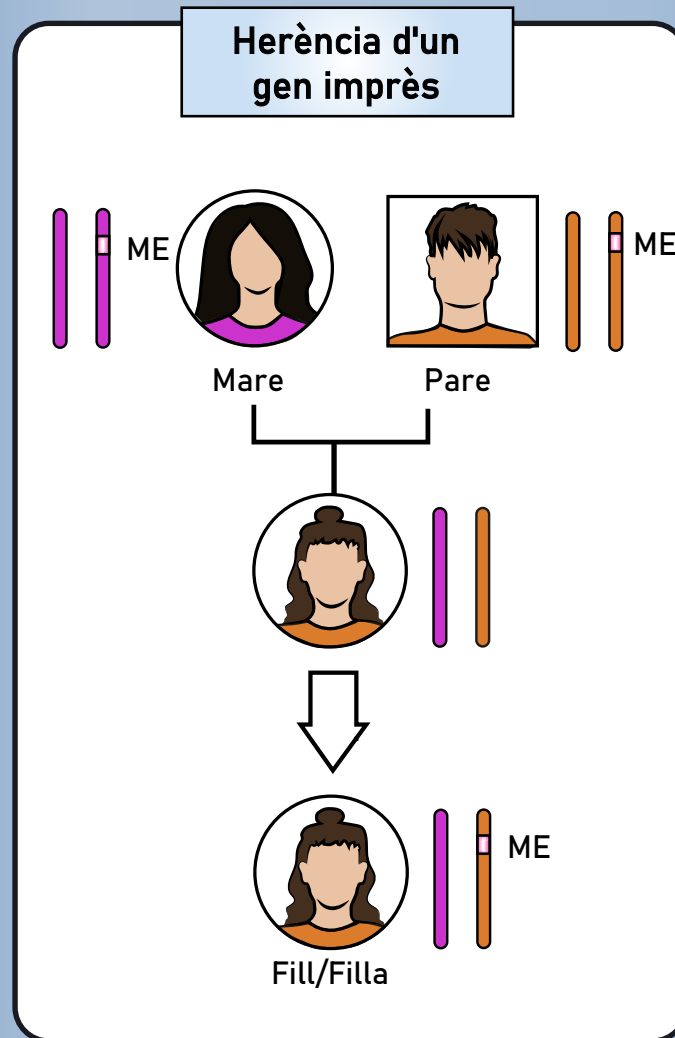


Illes CPG metilades (300-3000 pb)

La metilació del promotor d'un gen inhibeix la transcripció gènica impedit la unió dels factors de transcripció i, indirectament, provocant la desacetilació de les histones.



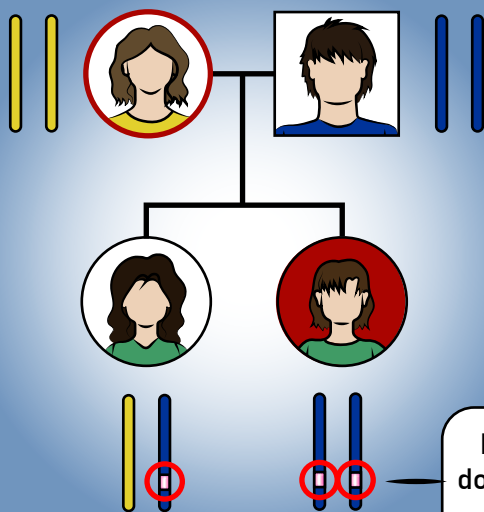
IMPRESSIÓ GENÒMICA



Alguns gens només estan actius en l'al·lel heretat d'un dels progenitors. Això s'anomena "impressió". Un gen amb impressió paterna és aquell que només s'expressa en l'al·lel heretat de la mare. Un gen amb impressió materna és aquell que només s'expressa en l'al·lel heretat per via paterna. Els gens impresos es troben en regions cromosòmiques específiques, per exemple al cromosoma 15q.

Herència de la síndrome d'Angelman

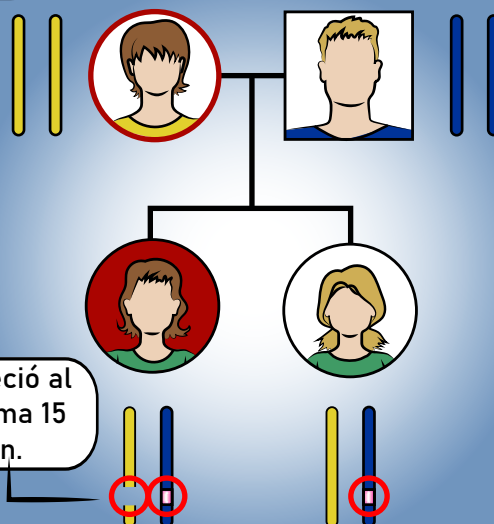
 Regió impresa



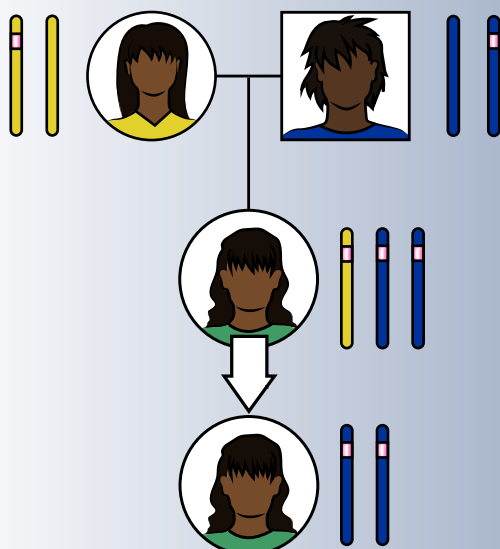
El gen UBE3A del cromosoma 15 s'hereta per via paterna i només s'expressa l'al·lel matern. Un nen o nena que no tingui l'UBE3A funcional es veurà afectat per una malaltia anomenada síndrome d'Angelman.

Herència dels dos cromosomes 15 del pare

Altres nens o nenes pateixen la síndrome d'Angelman degut a una mutació, com ara una deleció de la còpia materna del gen al cromosoma 15.



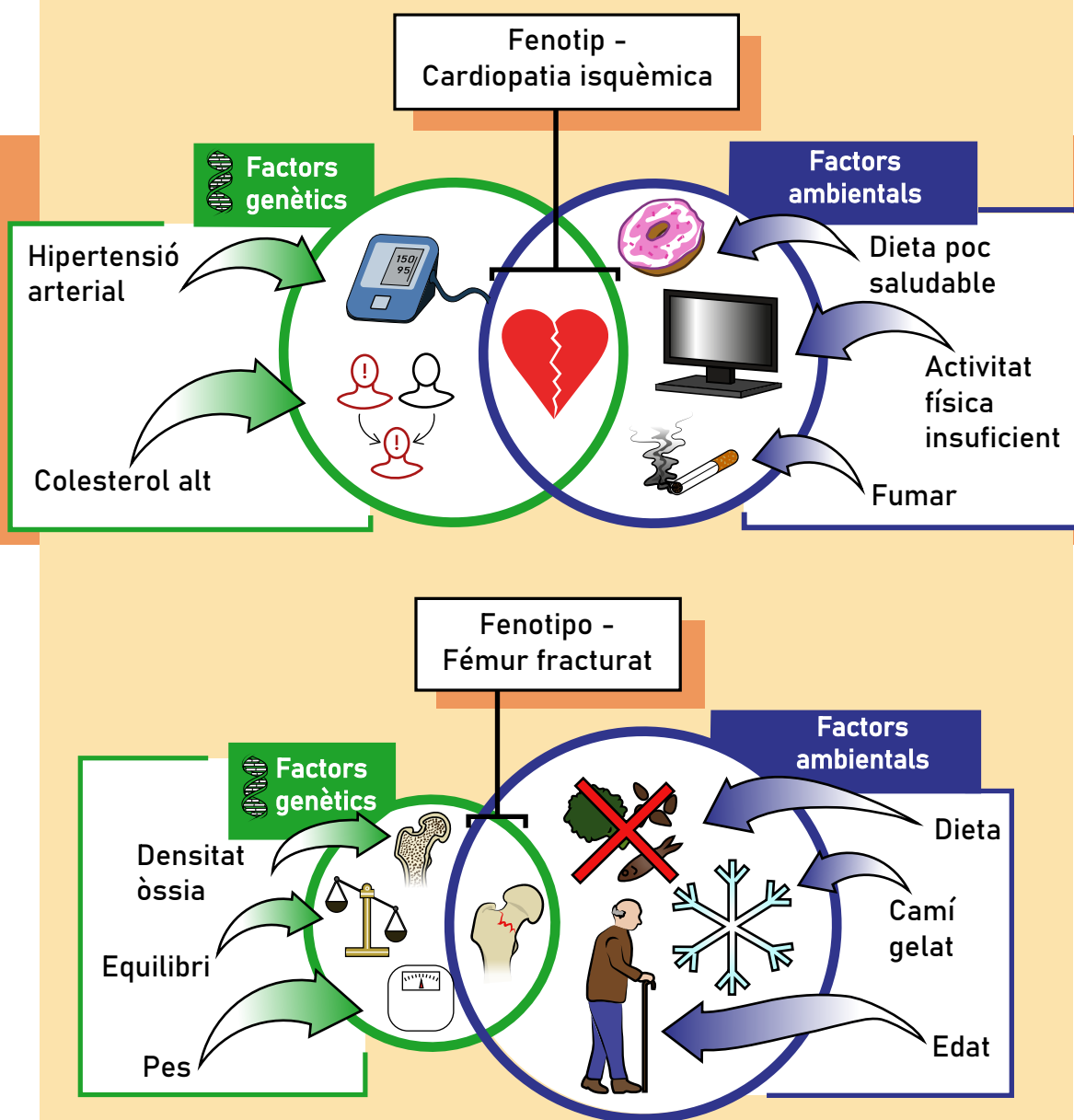
Nova deleció al cromosoma 15 matern.



Disomia uniparental parental

Un nen o nena es pot veure afectat/da perquè hereta les dues còpies del cromosoma 15 del seu pare, un fenomen també anomenat "disomia uniparental".

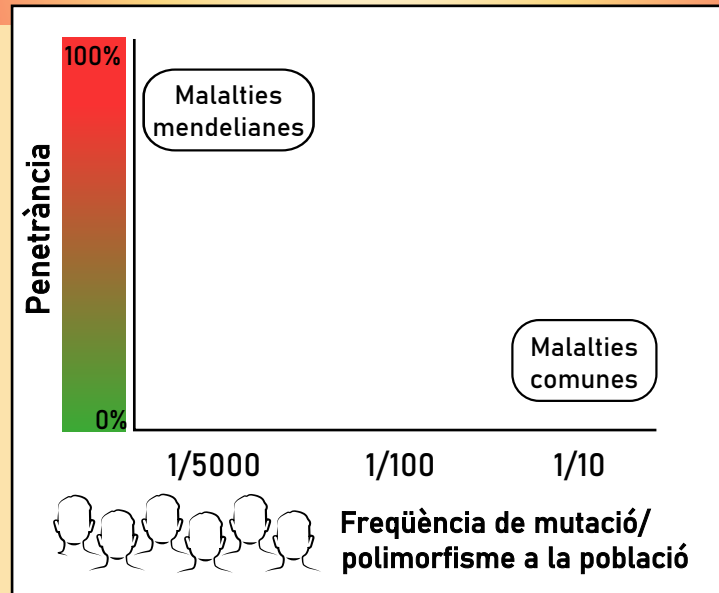
HERÈNCIA MULTIFACTORIAL



Gairebé totes les malalties comunes estan causades per una combinació de factors ambientals i genètics. En algunes condicions, els factors ambientals són més importants, mentre que en d'altres hi ha un fort component genètic.

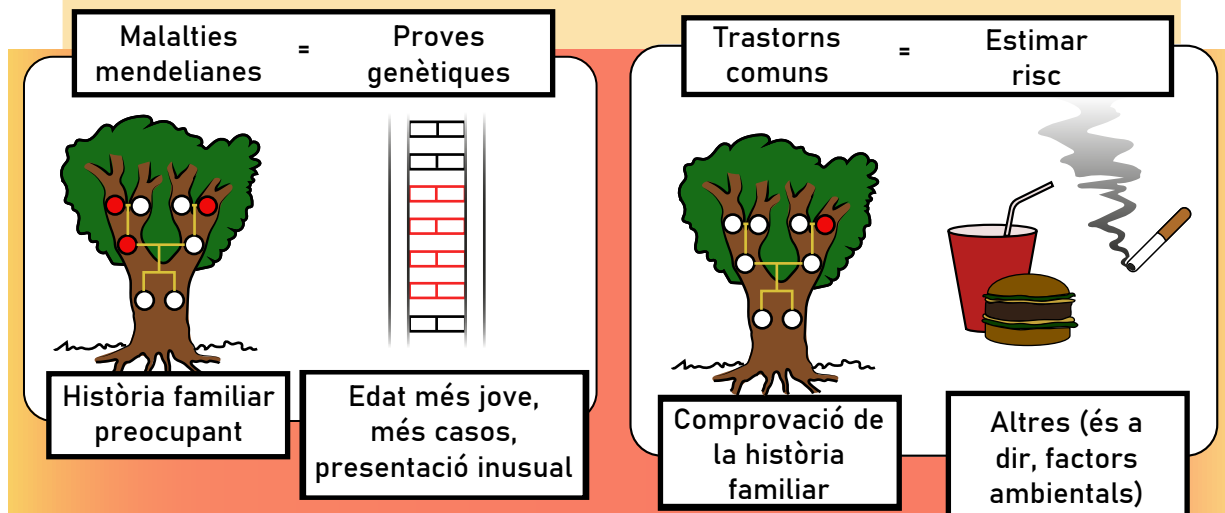
VARIANT COMUNA

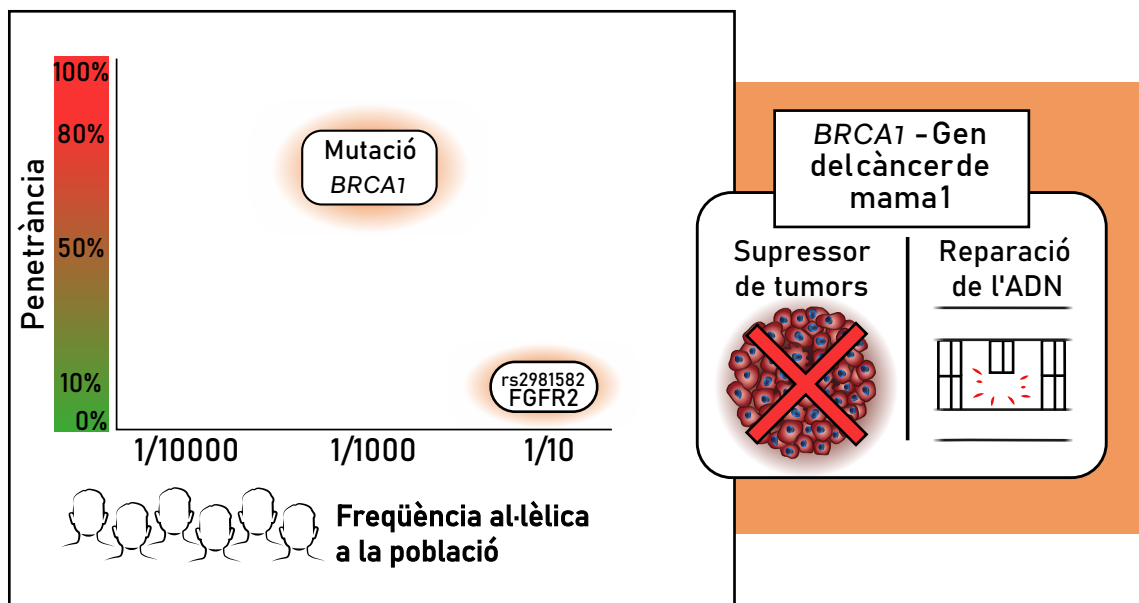
MALALTIA COMUNA



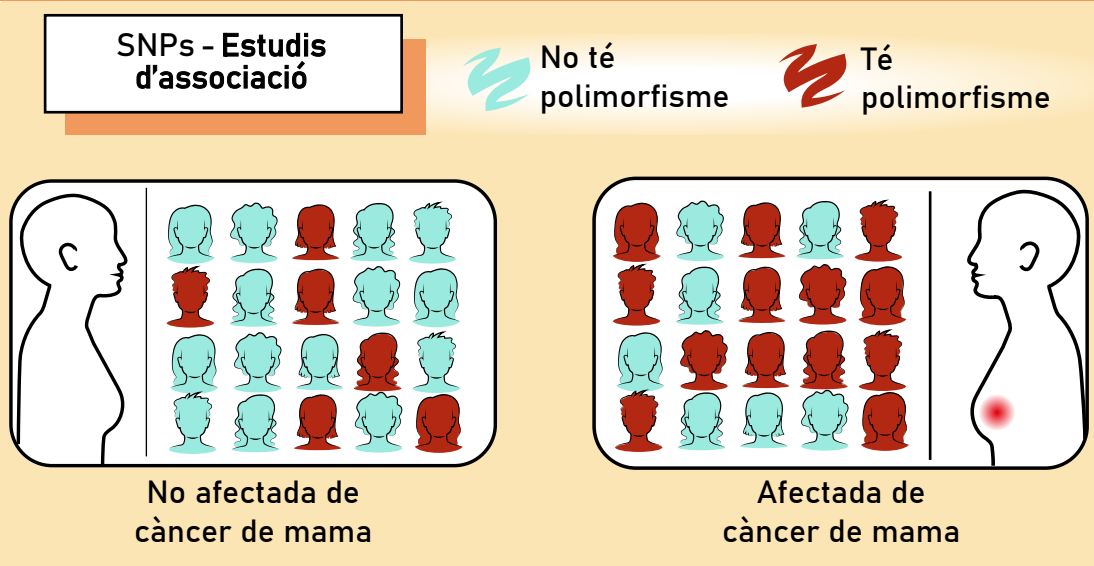
Les variants genètiques que causen malalties que s'hereten de forma mendeliana tenen una alta penetrància, però són poc freqüents a la població. Les variants genètiques que són responsables de la predisposició a malalties comunes ("multifactorials") són més freqüents a la població, però tenen una baixa penetrància (o magnitud de l'efecte).

Actualment, les proves genètiques s'utilitzen àmpliament en les malalties mendelianes, ja que poden predir el desenvolupament de la patologia. En les malalties comunes, les proves genètiques són menys útils i el risc s'estima a partir de característiques com els antecedents familiars i l'exposició ambiental.



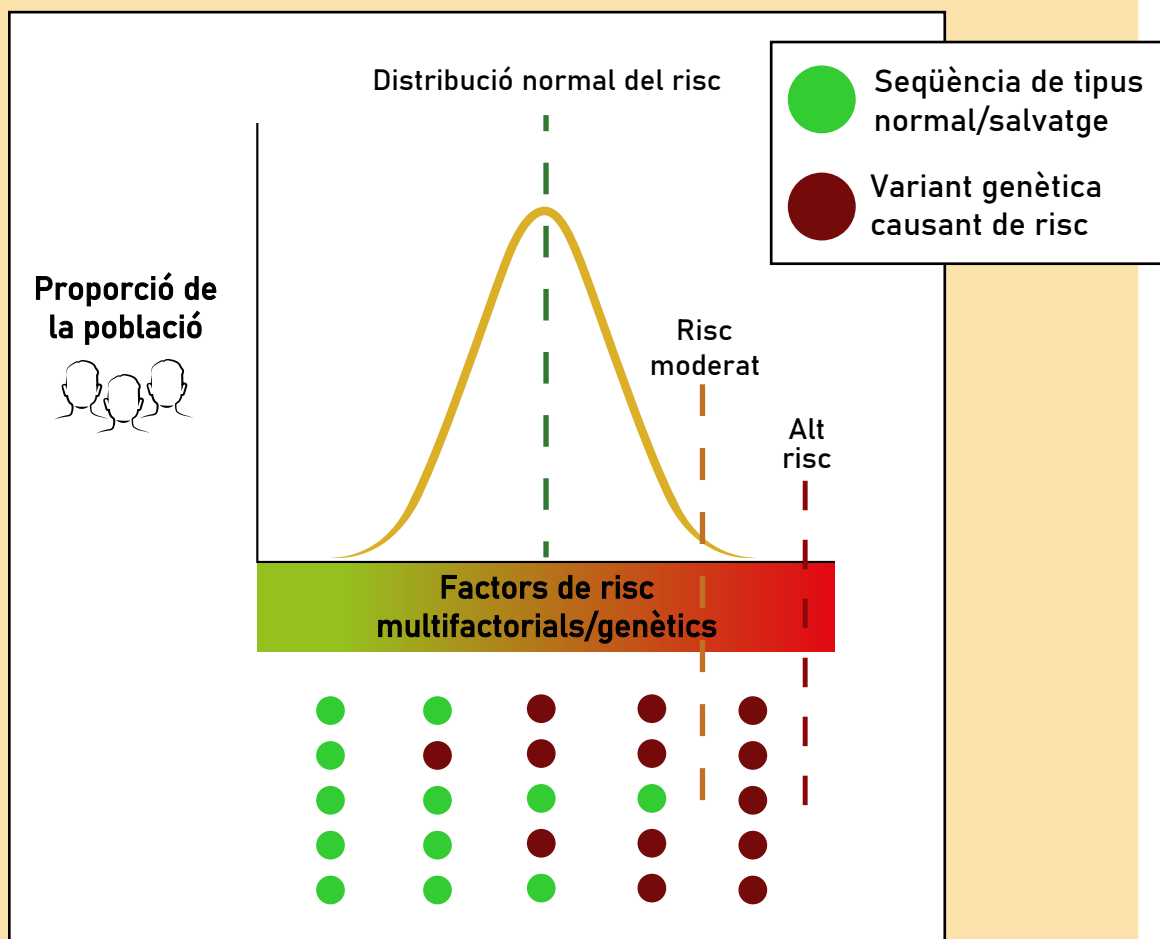


Algunes condicions poden tenir una causa genètica d'alta penetrància en alguns casos, però el més habitual és que tinguin una causa multifactorial. Per exemple, una petita proporció de dones afectades de càncer de mama tenen una mutació al gen BRCA1 que multiplica per 30 el seu risc de desenvolupar càncer. En la majoria de les dones, hi ha múltiples factors genètics i ambientals de baixa penetrància. Un exemple d'això és un polimorfisme de baixa penetració al gen FGFR2 que augmenta el risc de càncer de mama aproximadament 1,2 vegades respecte del risc poblacional.



Els polimorfismes de baixa penetrància s'identifiquen comparant poblacions d'individus afectats i no afectats. Si un polimorfisme és més freqüent en individus afectats, llavors es pot associar el polimorfisme a la malaltia en qüestió. La majoria dels estudis examinen els polimorfismes en tot el genoma i, per tant, es descriuen com a estudis d'associació genòmica (GWAS).

MALALTIA COMÚ - RISC MULTIFACTORIAL

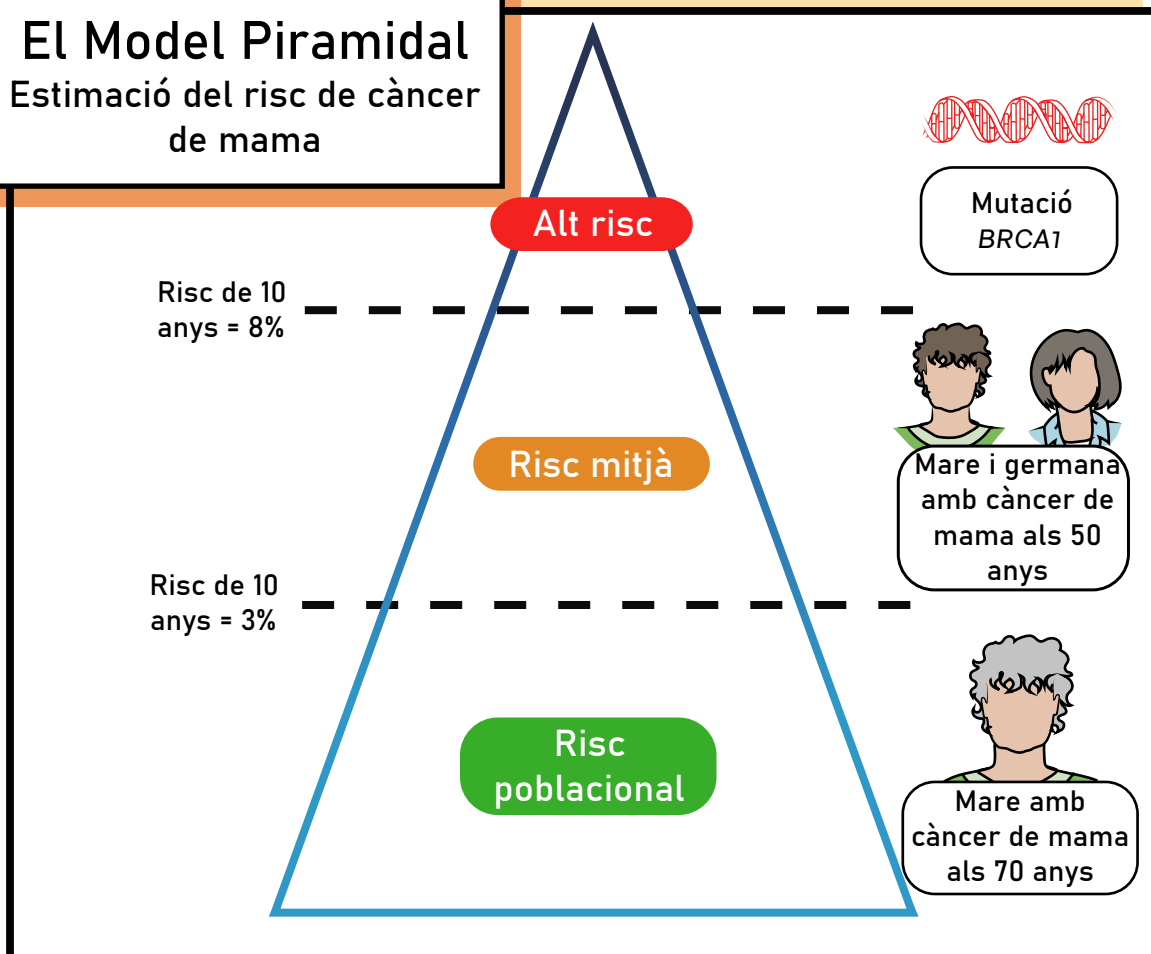


Generalment, s'assumeix que el risc d'una malaltia comuna segueix una distribució normal. El risc que s'aplica a una persona és una funció del nombre de factors de risc que té. Aquests poden ser factors genètics o ambientals.

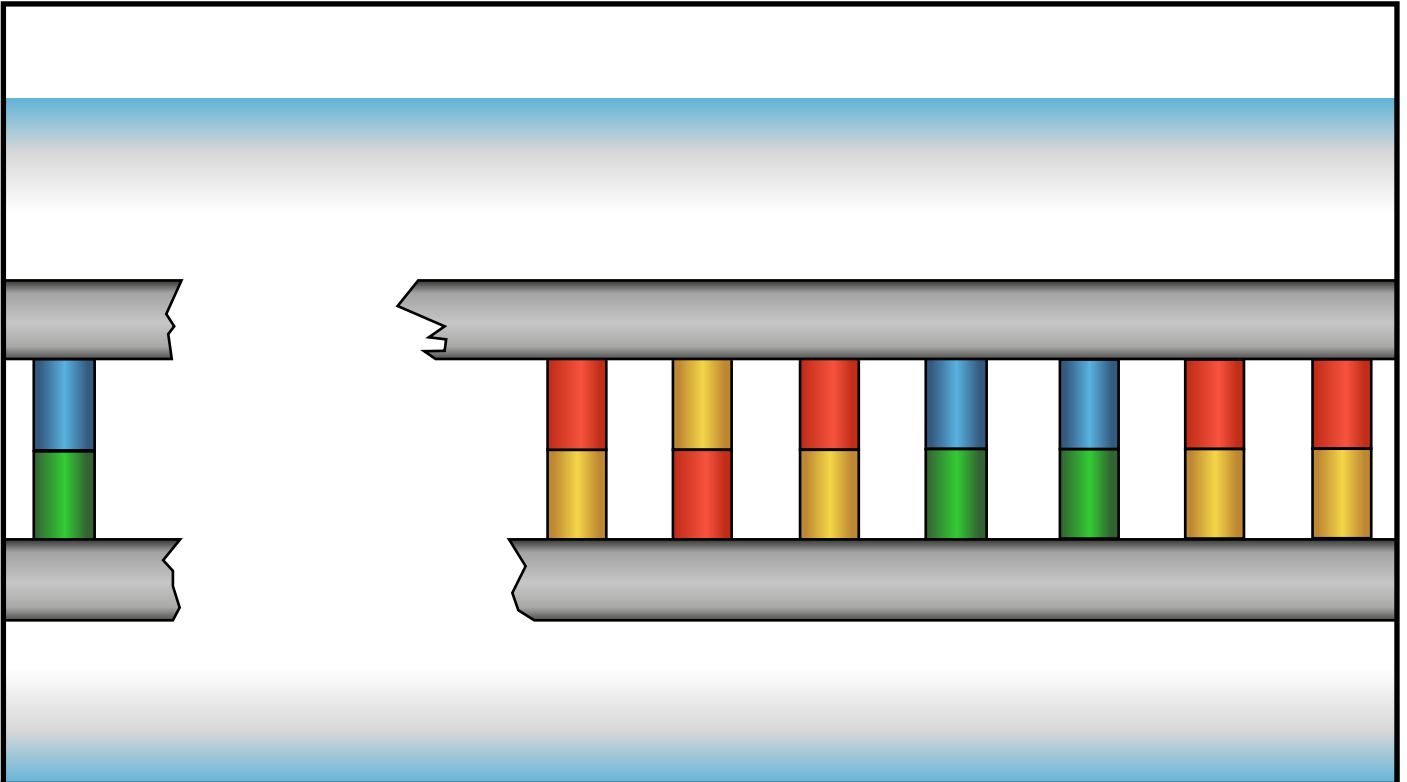
Per a algunes patologies com el càncer de mama, hi ha directrius nacionals o internacionals sobre el nivell de risc que justificarien una intervenció addicional, per exemple, un increment de les proves de cribratge o un tractament per reduir el risc.

El Model Piramidal

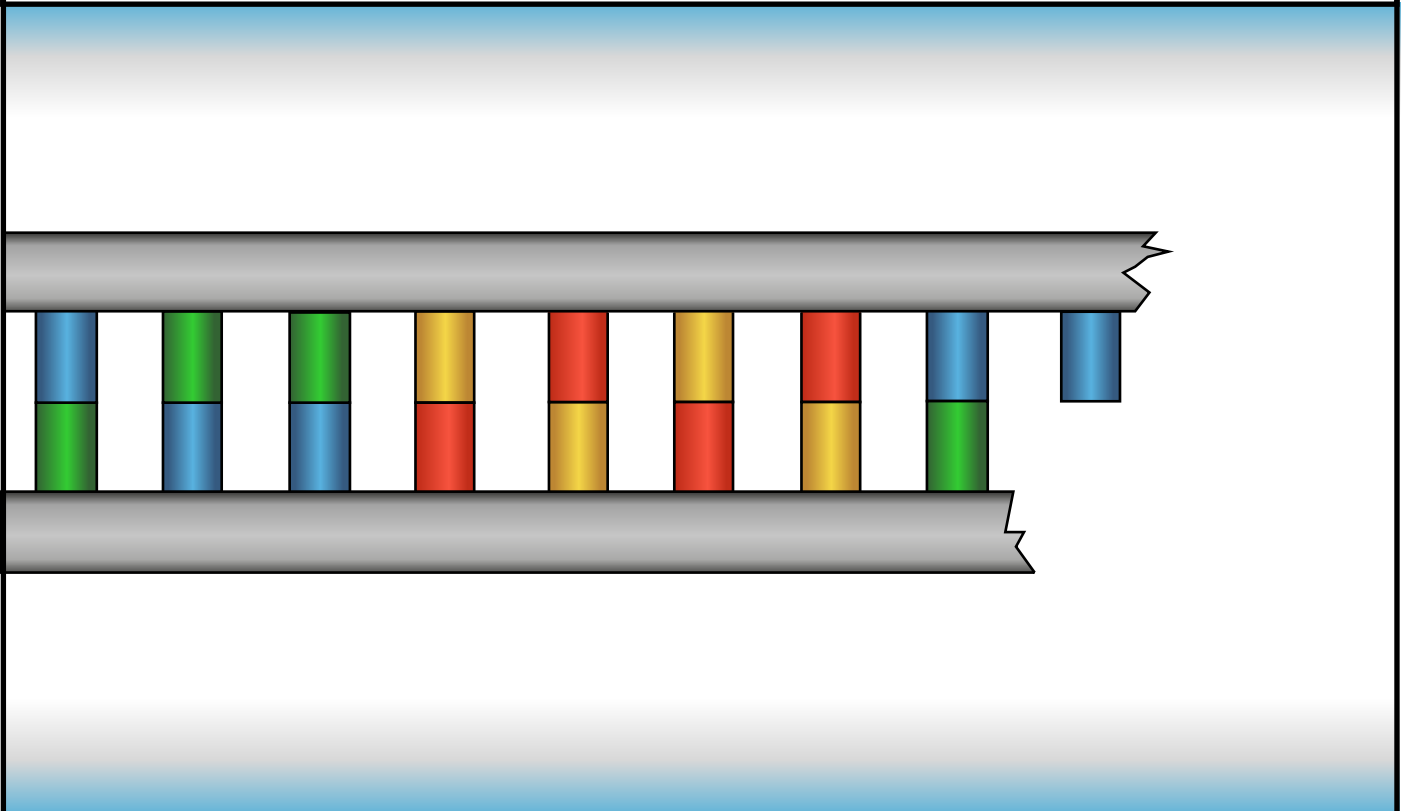
Estimació del risc de càncer de mama



En la pràctica clínica per a algunes malalties genètiques, és habitual definir llimars de risc. Aquests es poden basar en antecedents familiars i altres factors, com ara les proves genètiques. Per exemple, en el risc de càncer de mama, tenir un únic familiar afectat a una edat avançada no justifica un canvi en el tractament. Tenir dos familiars afectats de càncer de mama augmentaria el risc fins a un nivell de "risc moderat", justificant un augment del cribratge del càncer. Tenir una mutació al gen *BRCA1* augmentaria el risc fins a un nivell en què estaria justificat el cribratge per a la detecció precoç del càncer mitjançant ressonància magnètica i la mastectomia profilàctica.



C À N C E R

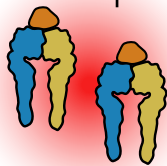


CARACTERÍSTIQUES DEL CÀNCER

1. Senyalització proliferativa sostinguda

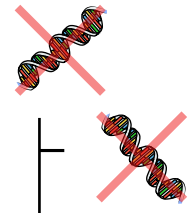
Els tumors produeixen els seus propis factors de creixement i/o sobreexpressen receptors (vegeu Càncer HER2 a la pàgina 41).

Sobreexpressió de receptors



2. Evasió dels supressors de creixement

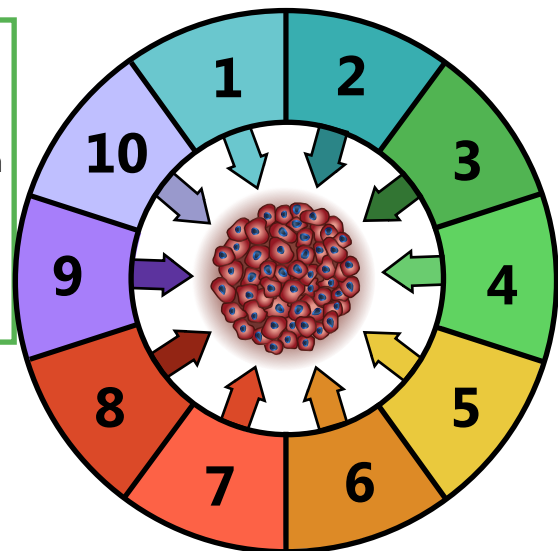
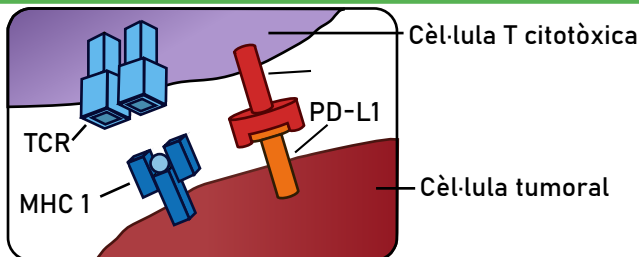
Els gens supressors de tumors que estan implicats en la funció normal del cicle cel·lular són inactivats o bloquejats per proteïnes mutants.



Gens suprimits, com RB1 (Retinoblastoma) i p53.

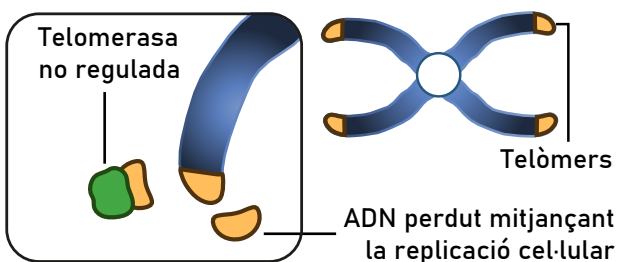
3. Evitació de la destrucció immunitària

Les cèl·lules tumorals eviten ser detectades i eliminades durant el seu desenvolupament. Algunes cèl·lules tumorals s'adapten al sistema immunitari i a la seva activitat antitumoral, per exemple, expressant proteïnes com PD-L1 per suprimir la unió del receptor de les cèl·lules T al (Complex major d'histocompatibilitat 1).



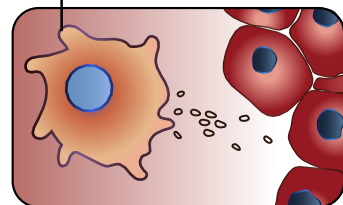
4. Bloqueig de la mortalitat replicativa

Els telòmers (excés d'ADN) s'escurcen després de múltiples replicacions i, finalment, les cèl·lules entren en senescència. Els tumors utilitzen l'enzim telomerasa per continuar afegint ADN perquè la cèl·lula es pugui seguir dividint.



5. Inflamació promoguda pel tumor

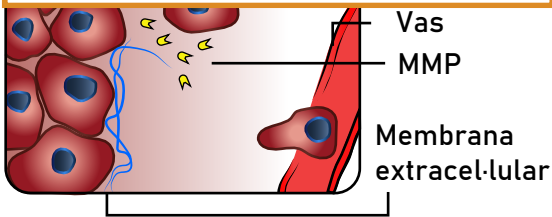
Macròfags que produeixen citocines proinflamatòries



La sobreproducció de prostaglandina E2 (PGE2), per exemple, desencadena una resposta inflamatòria al tumor. Les citocines alliberades dels macròfags associats al tumor poden estimular el desenvolupament del tumor.

6. Activació de la invasió i la metàstasi

Això està dirigit per les cèl·lules tumorals secundàries. Les metaloproteinases de matriu (MMP) són utilitzades per les cèl·lules tumorals per trencar la membrana extracel·lular, permetent que les cèl·lules es desprenguin i entrin en un vas sanguini i en altres entorns.



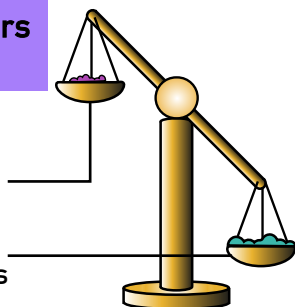
8. Inestabilitat genòmica

La reparació de l'ADN evita les mutacions somàtiques a les cèl·lules en divisió. La majoria de cèl·lules canceroses perden aspectes importants del mecanisme de reparació de l'ADN i adquireixen inestabilitat genòmica. Això permet que les cèl·lules obtinguin "mutacions impulsores" en els gens, accelerant la progressió cap a la malignitat.

L'apoptosi o mort cel·lular programada està controlada per un equilibri de proteïnes que regulen tant la mort com la proliferació cel·lular. Quan l'equilibri es veu alterat per cèl·lules tumorals amb sobreproducció de proteïnes antiapoptòtiques, com ara Bcl-2 (limfoma de cèl·lules B 2), s'inhibeix la destrucció cel·lular.

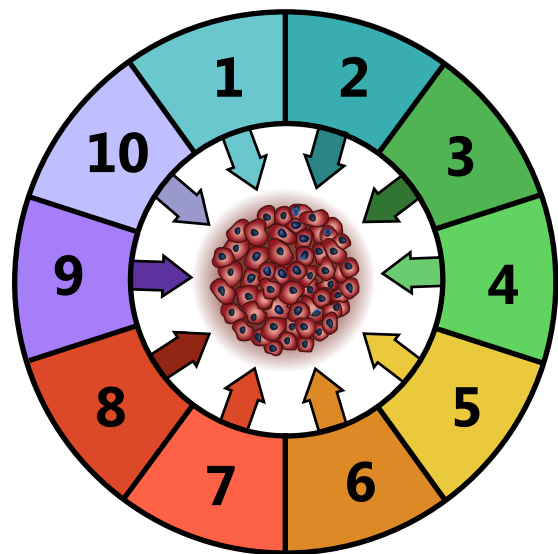
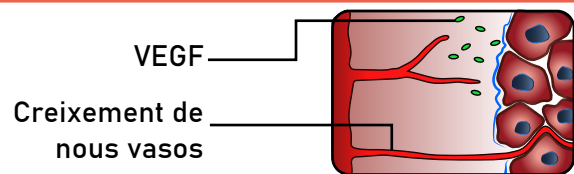
9. Resistència envers la mort cel·lular

Proteïnes pro-apoptòtiques
Proteïnes antiapoptòtiques

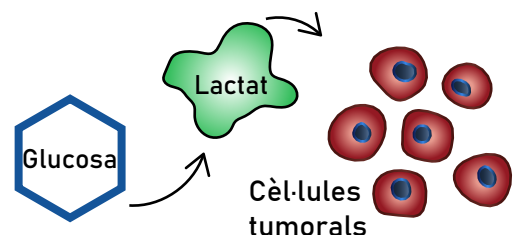


7. Inducció de l'angiogènesi

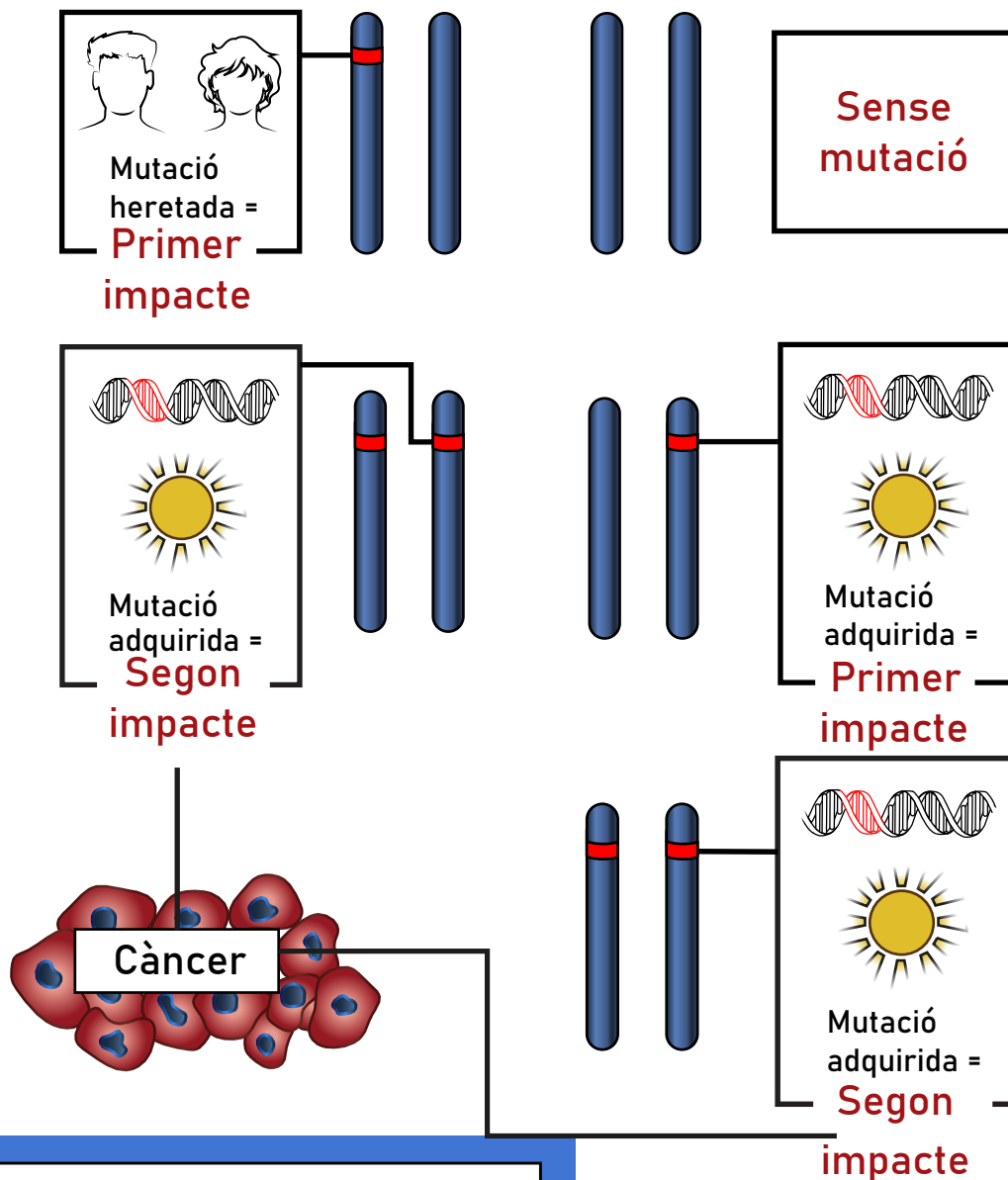
Les cèl·lules tumorals afavoreixen el creixement de nous vasos sanguinis. Poden fer-ho alliberant el factor de creixement endotelial vascular (VEGF) o el factor de creixement bàsic de fibroblasts (bFGF).



10. Desregulació de la energia cel·lular



La glucòlisi aeròbica converteix la glucosa en lactat en percentatges molt més alts a les cèl·lules tumorals, la qual cosa afavoreix la producció de precursors d'aminoàcids (àcid nucleic), estimulant així la formació de cèl·lules filles.



HIPÒTESI DEL DOBLE IMPACTE (DE KNUDSON)

La hipòtesi del doble impacte és fonamental per entendre com les mutacions hereditàries causen càncer. És possible que una cèl·lula hagi de perdre dues còpies d'un gen perquè progressi cap a la malignitat. En molts casos, aquestes dues mutacions sorgeixen com a dues mutacions somàtiques de forma separada. Tanmateix, també es pot heretar una mutació, fent que només es requereixi una única mutació somàtica en una cèl·lula per provocar malignitat. En un individu que ha heretat una mutació, la progressió envers el càncer és més probable que tingui lloc a una edat més precoç. S'ha demostrat que aquest mecanisme és important en molts casos com el retinoblastoma familiar i el càncer de mama hereditari.

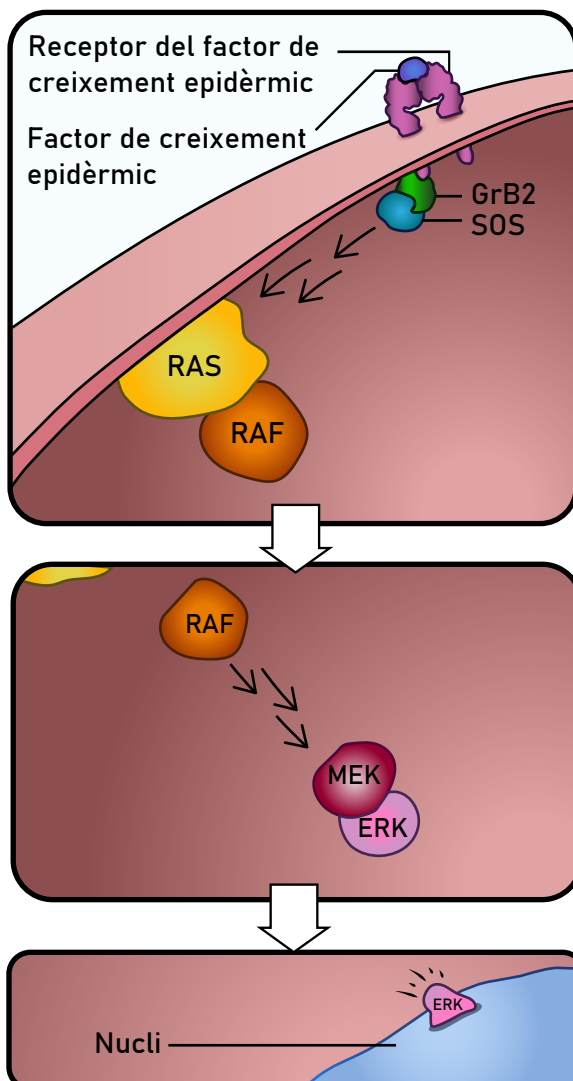
MUTACIÓ *BRAF*

CÁNCER A
LA VIA
MAPK

Les cèl·lules canceroses adquireixen múltiples mutacions com un dels mecanismes per aconseguir els diferents signes distintius del càncer. Un exemple és la mutació V600E a *BRAF*. Aquesta mutació canvia una valina a un àcid glutàmic en la posició 600 de la proteïna, activant la proteïna *BRAF*. El *BRAF* activat impulsa la via de senyalització de la cinasa MAP, provocant un augmentant en la proliferació cel·lular.

Seqüència de l'exó 15
de *BRAF*

	1798	1799	1800
Tipus salvatge	G	T	G
		= Valina	
Mutant	G	A	G
		= Glutamat	

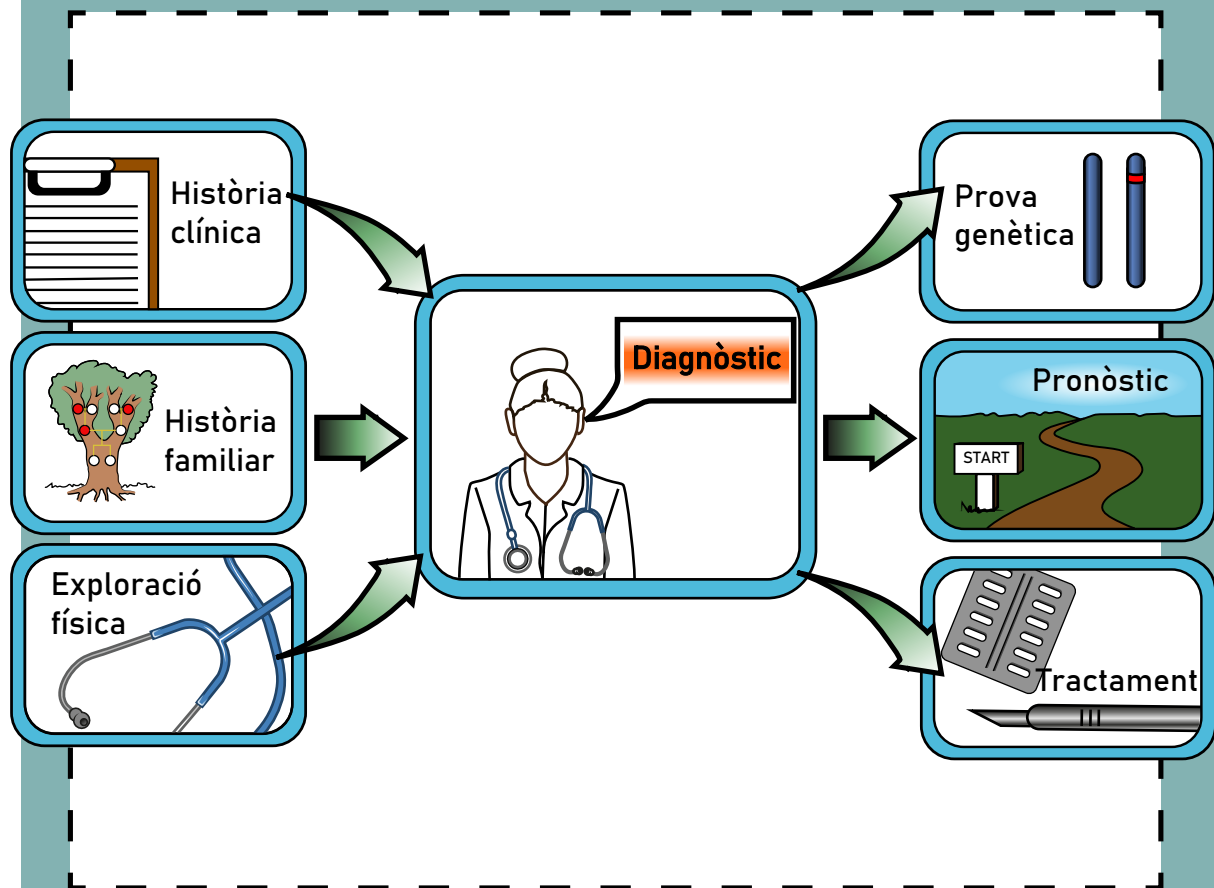


Una vegada que el factor de creixement epidèrmic s'uneix als receptors cel·lulars, les proteïnes són reclutades a la cua citoplasmàtica del receptor. Les proteïnes interaccionen entre elles i, finalment, l'ERK entra al nucli per activar la transcripció.

Hiperactivitat de
BRAF = Creixement
cel·lular anormal

El fàrmac Vemurafenib inhibeix el *BRAF* activat i pot ser un tractament eficaç per als càncers que tenen la mutació V600E.

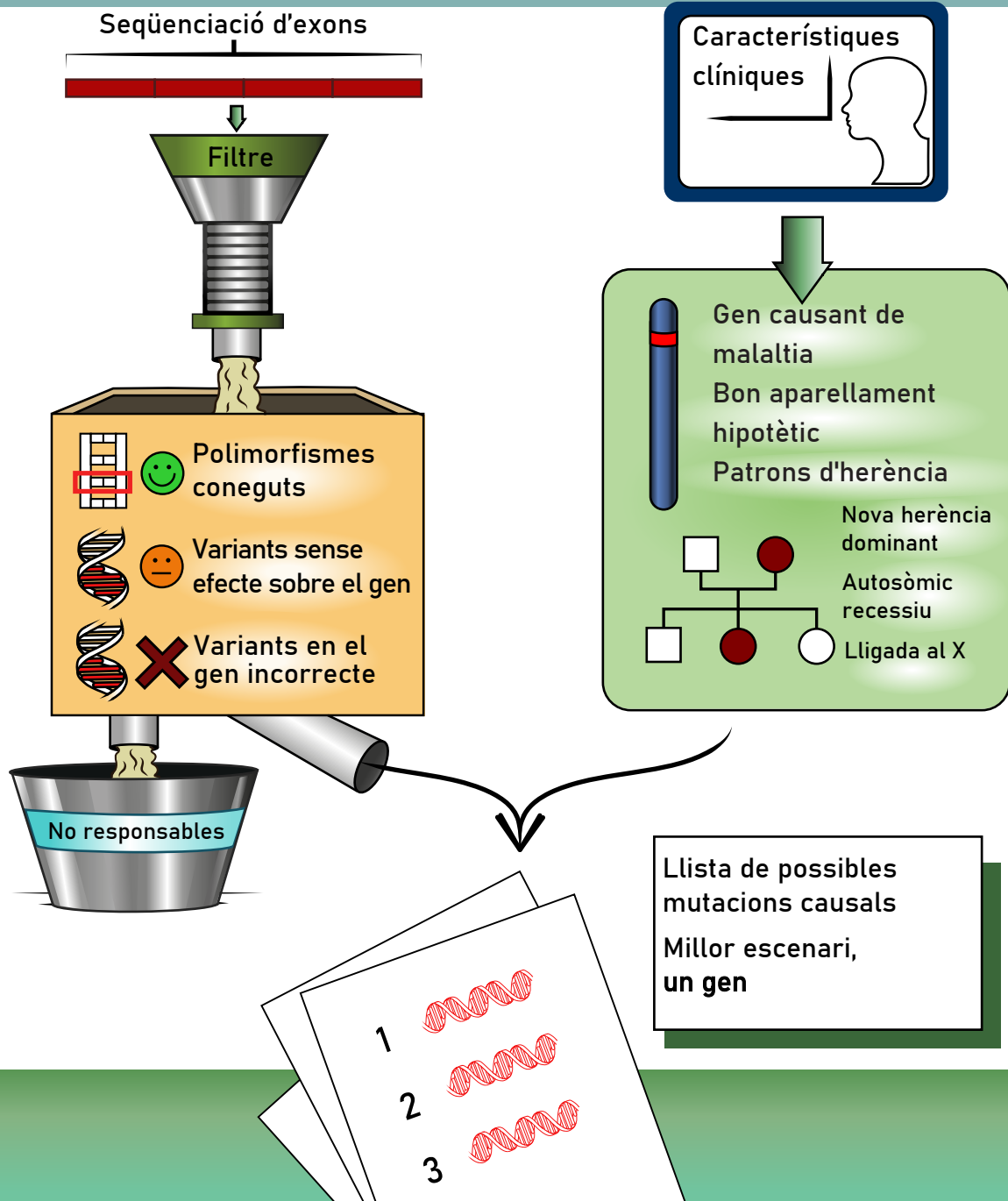
PRÀCTICA CLÍNICA CLÀSSICA



En una consulta de Genètica Clínica, la primera tasca és establir un diagnòstic per al pacient. Com a qualsevol altra branca de la medicina, això es fa mitjançant una combinació de la història clínica, els antecedents familiars i qualsevol troballa en l'examen físic del pacient. El possible diagnòstic és fonamental per orientar les proves genètiques, per la determinació del tractament i per proporcionar informació útil al pacient.

INTEGRANT LA SEQÜENCIACIÓ DE NOVA GENERACIÓ

Gràcies a la capacitat de seqüenciar tot el genoma, la pràctica genètica clínica està canviant. La seqüenciació genètica i l'avaluació clínica s'integren per trobar la causa genètica d'una malaltia rara. La presentació clínica identifica els gens rellevants que s'han d'incloure en l'anàlisi. Una vegada que s'ha creat una llista de possibles variants patògeniques, s'utilitzen tant la informació clínica i del laboratori com els resultats de l'anàlisi bioinformàtica per intentar trobar la única variant patògena causal.





Pacient



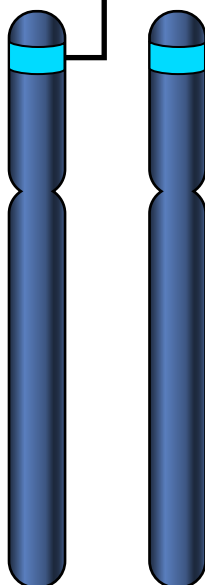
Familiar amb
malaltia de
Huntington
(pare)

Prova pre-sintomàtica

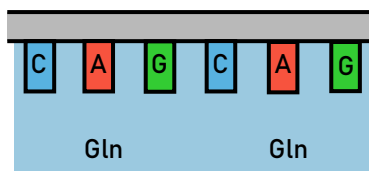
En Genètica Clínica, és possible realitzar proves a un individu abans que desenvolupi una malaltia. El pacient que es mostra està sa, però amb un 50% de risc de tenir una mutació de la malaltia de Huntington i, per tant, de desenvolupar una malaltia neurodegenerativa fatal. Aquestes proves pressintomàtiques (o predictives) plantegen una sèrie de problemes. El pacient haurà de considerar diferents qüestions abans de decidir si es vol sotmetre o no a la prova.

Cromosoma 4

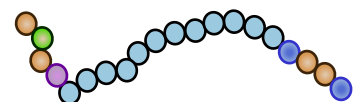
Gen HTT



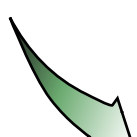
Codons repetits
per a la glutamina



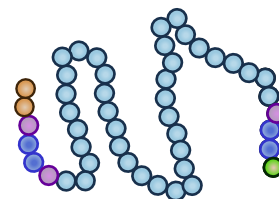
Gen HTT normal



Cadena de
glutamina (menys
de 35 residus)

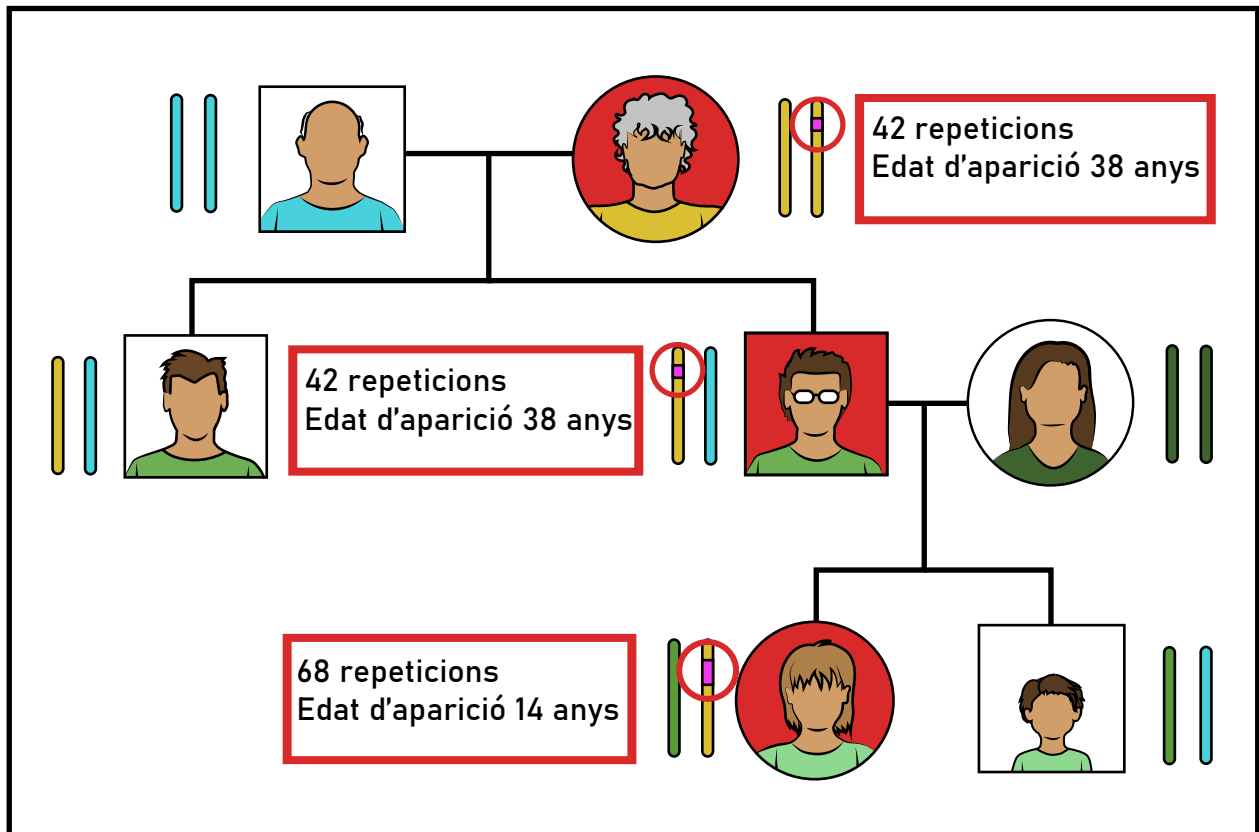


Cadena de
glutamina (més
de 36 residus)



Malaltia de
Huntington

Herència genètica de la malaltia de Huntington



La malaltia de Huntington (MH) presenta un fenomen anomenat anticipació. La mutació de repetició del trinucleòtid pot expandir-se quan es transmet a través de la meiosi masculina. La malaltia sol debutar a l'edat adulta. En rares ocasions, un nen/a pot heretar una mutació d'expansió molt gran en el gen i veure's afectat durant la infància.



Certesa

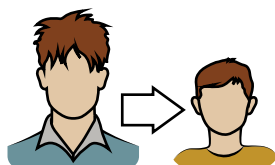
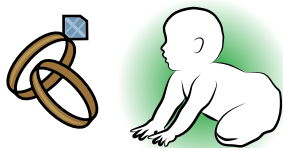
- Potencialment obtenir tranquil·litat



Possible acció/ estabilització mèdica futura

- Els símptomes de la MH es poden controlar amb medicaments, però no es poden curar.

Planificació del futur



Informar els nens del risc genètic

AVANTATGES PRE-SIMPTOMATICS



Pacient

INCONVENIENTS PRE-SIMPTOMATICS



Impacte en la salut mental

- Depressió
- Culpa del supervivent
- Plans de vida futurs



Problemes socials i laborals

- Divulgació dels resultats
- Discriminació
- Estrès exacerbant



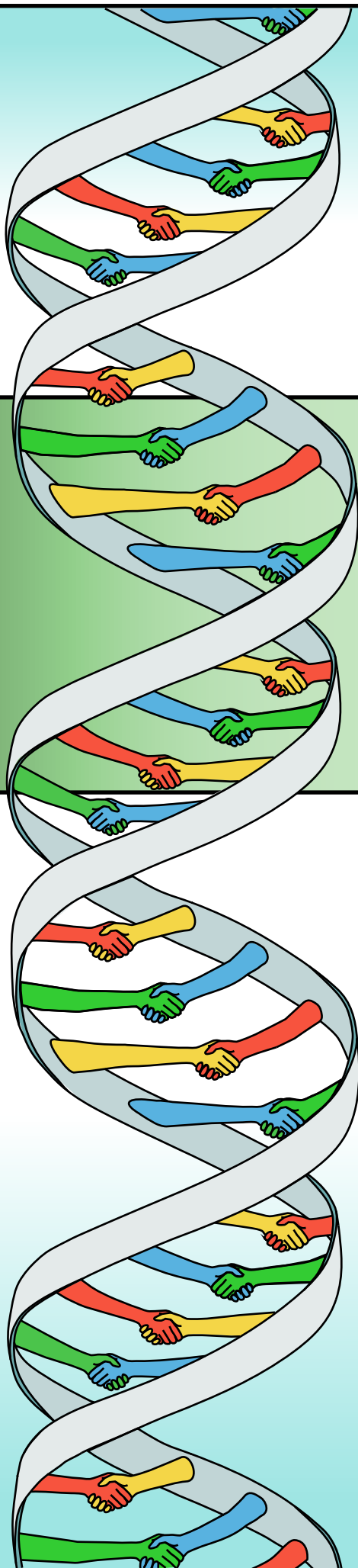
Problemes familiars

- Secrets familiars (ex. adopció, no paternitat)
- Implicacions per altres membres de la família



Planificació financiera

- Per exemple, les hipoteques



HEM
ACABAT!