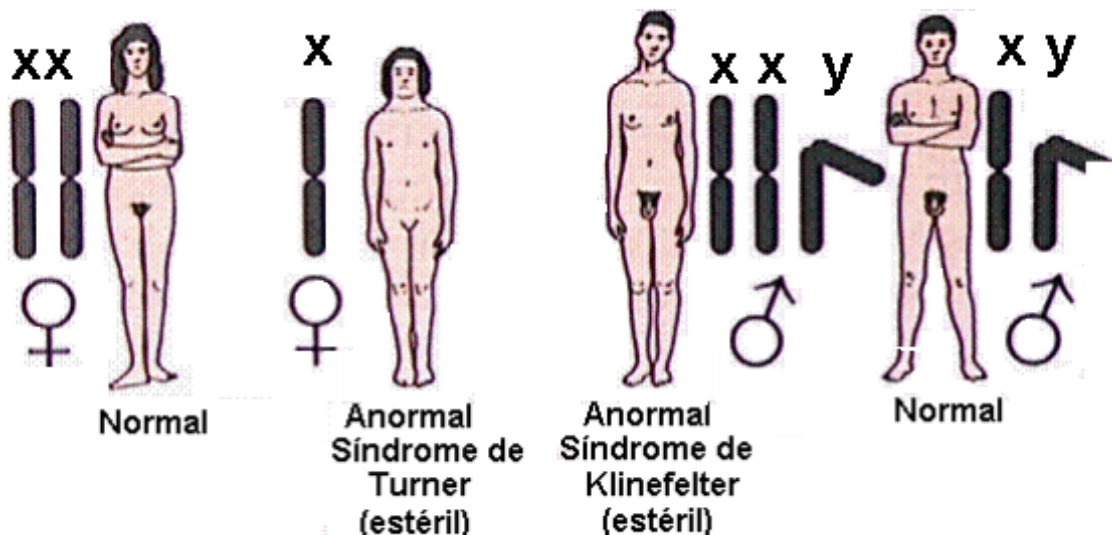


## Anomalías cromosómicas humanas

Una anomalía común es la causada por la no disyunción (la falta de segregación) de un cromosoma durante la anafase II de la meiosis. Un gameto al cual le falta un cromosoma no puede producir un embrión viable pero ocasionalmente un gameto con  $n+1$  cromosomas puede producir un embrión viable. En humanos la no disyunción esta generalmente asociada al cromosoma 21, que produce una enfermedad genética conocida como síndrome de Down (o trisomía 21). Algunos casos son el resultado de una translocación en el cromosoma de uno de los padres. La incidencia del Síndrome de Down se incrementa con la edad de la madre, sin embargo un 25% de los casos son el resultado de un cromosoma extra de origen paterno.

- Anomalías en los cromosomas sexuales pueden ser causadas por la no disyunción de uno o más cromosomas sexuales. Cualquier combinación (tipo XXXXY) produce machos con deficiencias. Hombres con mas de un comosoma X son generalmente deficientes mentales y estériles. Se conocen mujeres XXX y XO, siendo en su mayor parte estériles.
- Las deleciones en cromosomas se asocian también a otros síndromes como el tumor de Wilm.



Modificado de: <http://www.whfreeman.com/life/update/>.

La detección prenatal de las anomalías cromosómicas se realiza por un procedimiento llamado amniocentesis.

## Desordenes alélicos en humanos (recesivos)

El primer carácter Mendeliano en humanos, la **braquidactilia** se describió en 1905. Actualmente se conocen mas de 3500 .

- El **albinismo** es un caso de herencia Mendeliana . Los individuos homocigotos recesivos (aa) no fabrican melanina, y por lo tanto tiene su cara, cabello, y ojos que son blancos o amarillos. Los padres

heterocigotos con pigmentación normal (Aa), producen dos tipos de gametos: **A** o **a**. De la cruce de dos heterocigotos 1 de 4 hijos puede resultar albino.

- **La fenilcetonuria (PKU)** es un desorden hereditario recesivo en los que el individuo sufre por su incapacidad para transformar el aminoácido fenilalanina en tirosina. Los individuos homocigotas recesivos para este alelo tienen un exceso de fenilalanina y productos de su metabolismo en sangre y en la orina. Estos metabolitos pueden ser dañinos para el sistema nervioso que se está desarrollando y producen retardo mental. Uno de cada 15.000 recién nacidos sufre este problema. La detección de esta enfermedad en el recién nacido es hoy parte de la rutina bioquímica. Si usted examina con detalle un producto que contenga Nutra-Sweet (un endulzante artificial que, bioquímicamente, es un péptido) verá que existe un aviso para aquellos que sufren de PKU dado que la fenilalanina es uno de los aminoácidos que forma parte de Nutra-Sweet. Los enfermos de PKU se someten a dietas restringidas en fenilalanina, suficiente para las necesidades metabólicas pero no para producir intermediarios dañinos.
- **La enfermedad de Tay-Sachs** es autosómica y recesiva, su evolución lleva a la degeneración del sistema nervioso. Los síntomas se manifiestan luego del nacimiento. Los niños homocigotas para el alelo recesivo raramente superan la edad de cinco años. Los enfermos no tienen capacidad para fabricar una enzima (la N-acetil-hexosaminidasa), que elimina un lípido (conocido como gangliósido GM2). Este lípido se acumula en los lisosomas de las células cerebrales y, eventualmente las mata. Si bien es rara en la población general (1 de 300.000 nacimientos), fue (hasta hace poco) alta (1 en 3600 nacimientos) entre los descendientes de judíos de Europa central. Se piensa que uno de cada 28 entre los judíos americanos es un portador dado que el 90% migró de esa área. La mayor parte de los bebés que nacen actualmente con Tay-Sachs se originan de padres no judíos que no entran en los programas de control genético por no estar prevenidos debido a su baja incidencia en poblaciones no judías.
- La **hemocromatosis hereditaria** es autosómica y recesiva, se caracteriza por un exceso de depósitos de hierro principalmente en el hígado y páncreas (hasta 100 veces la concentración normal) que conducen a cirrosis, diabetes, artritis..., responde a una terapia clásica: la sangría, por esta razón la mayoría de las mujeres están a salvo hasta la menopausia dado que la menstruación elimina el exceso de hierro. Se suele darse entre los Amish.
- La **anemia drepanocítica**, autosómica y recesiva, es un ejemplo al que se recurre varias veces en este curso. El 9% de los negros norteamericanos son heterocigotos para esta mutación, y un 0,2% homocigotos para ella. El alelo recesivo causa la sustitución de un solo aminoácido en la cadena beta de la hemoglobina. Debido a la mutación, cuando la concentración de oxígeno es baja la hemoglobina se vuelve insoluble por lo cual los glóbulos rojos se deforman (falciformes o en *forma de hoz*) tornándose muy frágiles (también ocurre el parásito que produce la malaria, no puede desarrollarse en ellos. Aparentemente esta mutación se originó en África, y resulta un interesante ejemplo de como

la selección natural puede mantener caracteres a primera vista desfavorables. Los heterocigotos fabrican suficiente cadenas beta normales de hemoglobina como para no sufrir los síntomas, mientras la concentración de oxígeno se mantenga alta como ocurre a nivel del mar. La drepanocitosis ofrece un buen ejemplo de las dificultades del empleo en ciertos casos de los términos mendelianos de dominante y recesivo, pues en este caso si hablamos del fenotipo de la drepanocitosis **como una enfermedad**, estamos ante una enfermedad autosómica recesiva ya que es necesario que el individuo sea **homocigoto** para tener la enfermedad (el heterocigoto es asintomático). Sin embargo si se examina desde el punto de vista de la hemoglobina que posee (analizada cromatográficamente) la clasificación correcta sería decir que la herencia de la **hemoglobina S** es codominante autosómica (como los grupos sanguíneos) ya que ambas hemoglobinas se detectan en los heterocigotos.

- **La fibrosis quística o mucoviscidosis del páncreas** es la enfermedad hereditaria autosómica y recesiva más frecuente en las poblaciones de raza blanca (uno por cada 2000 nacidos vivos). Se caracteriza por la producción de un mucus espeso, insuficiencia pancreática exógena y electrolitos altos en el sudor. En ausencia de tratamiento es mortal y con tratamiento rara vez superan la adolescencia. La causa es un defecto en un único gen que se encuentra en el brazo largo del cromosoma 7. La proteína alterada es una proteína de transporte de membrana que forma un *canal iónico para el Cl*. La causa más frecuente es una delección de tres bases: CTT, que provocan la falta de fenilalanina en la posición 508 de la proteína de transporte, lo cual le impide fijar ATP. Una vez más necesitamos recurrir a hipótesis evolutivas para explicar la alta incidencia de un alelo tan terrible en la naturaleza, pareciera ser en este caso, que los heterocigotos son resistentes a la tifoidea, enfermedad que en otros tiempos tenía una alta tasa de mortalidad, lo cual explicaría esta "anómala selección".

## **Desórdenes alélicos en humanos (dominantes)**

Los casos son raros, a pesar de que por definición se expresan siempre, la razón es su dificultad para reproducirse de los gravemente afectados.

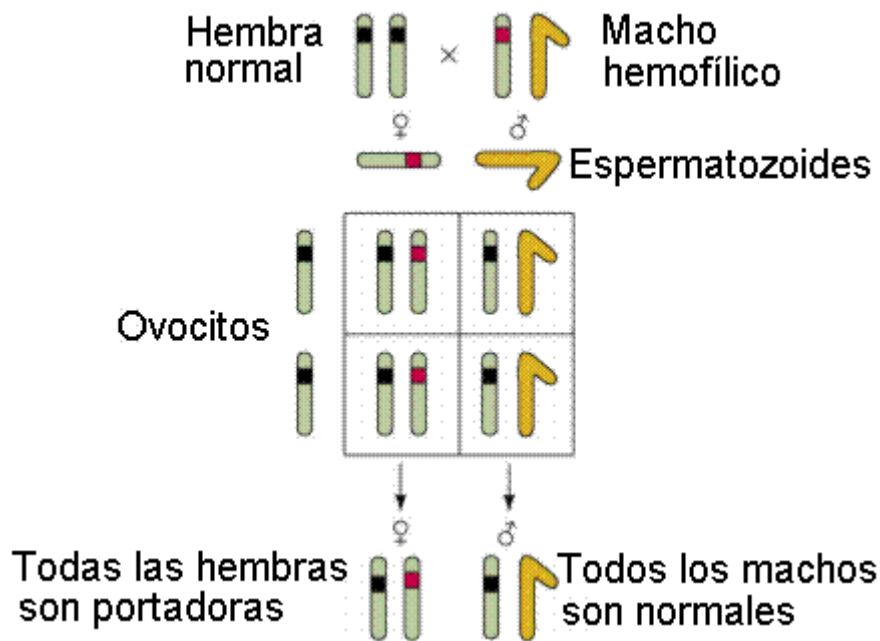
- El **enanismo** acondroplásico es uno de los trastornos autosómicos dominante más comunes.
- La **enfermedad de Huntington** es autosómica y dominante, su resultado es la destrucción progresiva de las células del cerebro. Si uno de los padres es heterocigoto (lo cual por supuesto implica que es enfermo) el 50% de los hijos tendrá el carácter y la enfermedad. Si es homocigoto el 100%. La enfermedad no se manifiesta hasta la edad de 30 años, aunque algunos fenómenos relacionados con la enfermedad pueden presentarse a los 20 años.
- **Polidactilia** es la presencia de seis dedos en manos o pies. Actualmente a menudo el dedo extra se extirpa quirúrgicamente al nacer y el individuo no conoce que es portador del carácter. Una de las mujeres de Enrique VIII tenía un dedo extra. En ciertas familias del sur de USA es

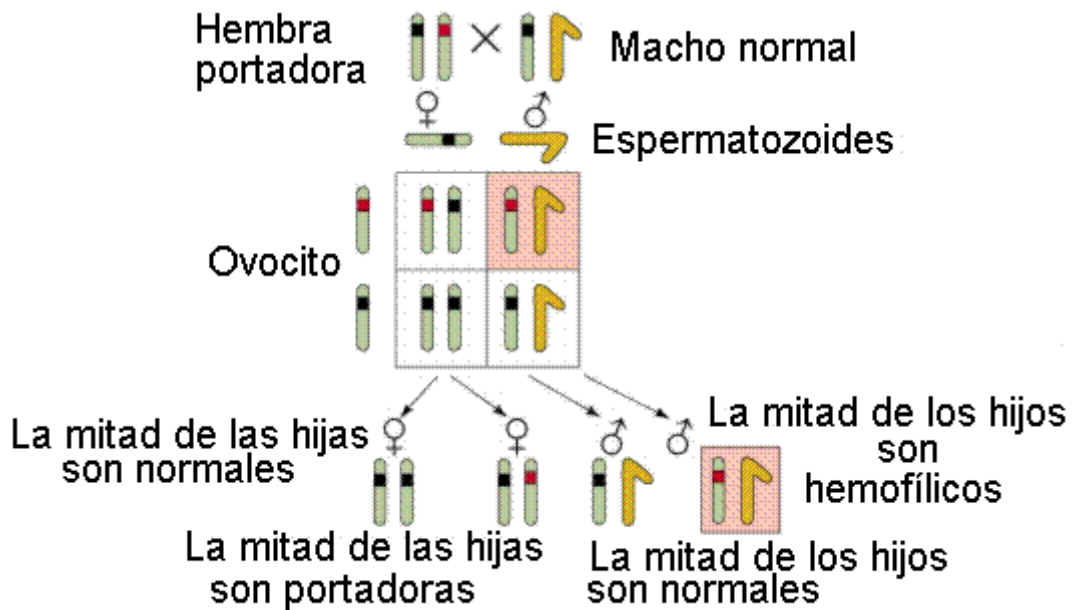
mas común. El dígito extra raramente es funcional y sin ninguna duda causa problemas en el momento de comprar guantes.....

### Caracteres ligados al sexo

- El **daltonismo** o ceguera a los colores aflije al 8% de los hombres y al 0,04 % de las mujeres. La percepción del color depende de tres genes, cada uno de los cuales produce compuestos sensibles a diferentes partes del espectro visible. Los genes para la detección del **rojo** y el **verde** se encuentran en el cromosoma X. La detección del **azul** es autosómica.

Por **hemofilia** se conoce a un grupo de enfermedades en las cuales la sangre no coagula normalmente. Diferentes factores sanguíneos intervienen en la coagulación. La hemofilia tipo A (la mas común) es aquella en la que falta el factor VIII. Hasta recientemente el factor VIII se obtenía de donantes sanguíneos con el consiguiente riesgo para la salud (SIDA, hepatitis...), actualmente se prepara por biotecnología a partir de bacterias que lo sintetizan merced a las técnicas de ADN recombinantes. La Reina Victoria de Inglaterra era portadora de la enfermedad, el alelo fue pasado a dos de sus hijas y un hijo. Dado que las familias reales de Europa generalmente se casaban entre sí, el alelo se desparramó entre la realeza y pudo haber contribuido a la caída de los zares rusos y a la llegada del comunismo al poder (el zarevich Alexei hijo del zar Nicolas sufría de hemofilia A heredada de su madre, que portaba el gen secreto de la reina Victoria, la influencia de Gregor Efimovic Novy, *Rasputín "el monje negro"* en este reinado, era debida a que los zares pensaban que tenía poderes curarativos)





Modificado de: <http://www.whfreeman.com/life/update/>.

- La **distrofia muscular** es un término que se aplica a una gran variedad de enfermedades del músculo. La más común es Distrofia Muscular de Duchenne (DMD), afecta los músculos cardíaco y esqueléticos, como así también a algunas funciones mentales. DMD es un factor recesivo ligado al X que tiene una frecuencia de 1 en 3500 nacimientos. Los que la sufren mueren generalmente antes de los 20 años. En 1987, Louis Kunkel informó el aislamiento de una proteína, la **distrofina**, presente en individuos normales (cerca del 0,002 % de la proteína muscular) pero ausente en dos individuos con DMD. La falta de distrofina se acompaña con un proceso a nivel muscular conocido como fibrosis, que restringe el suministro de sangre al músculo que por lo tanto muere. La tecnología genética, se utilizó para secuenciar y clonar el gen de la distrofia, que es el más grande que se conoce en humanos (alrededor de 2 a 3 millones de pares de base), con 60 exones e intrones muy grandes.

### Una enfermedad genética de gran heterogeneidad

Con el nombre de **retinosis pigmentaria** se agrupa a una gran cantidad de trastornos degenerativos de la retina causada por problemas en los fotorreceptores, afecta a todos los grupos raciales en alrededor de 1 en 7000 personas, la "ceguera nocturna" y el "efecto túnel" son algunos de sus síntomas. Se debe a la mutación de alguno de los numerosos genes que codifican las proteínas de la fototransducción y dependiendo de cual puede ser: autosómica dominante, recesiva o ligada al sexo.

### Diagnóstico de las enfermedades genéticas humanas

En la anemia drepanocítica se usaron para su estudio enzimas de restricción, como la *Hpa I*. El ADN normal y patológico se sometió a la enzima. Los fragmentos resultantes se sometieron a una sonda radioactiva para el gen de la

beta hemoglobina. La sonda hibridiza en la hemoglobina normal con **dos fragmentos** de 7.000 a 7.600 nucleotidos de longitud. En la anemia drepanocítica la hibridación ocurre **con una sola secuencia** de 13.000.

Un resultado similar se obtiene de los estudios de células obtenidas por amniocentésis, lo cual provee una herramienta para la detección prenatal de la anemia drepanocítica. Los marcadores en los que ocurre la hibridación se conocen como RFLPs . El fragmento grande en la anemia drepanocítica se interpreta como evidencia de una mutación en la secuencia de reconocimiento. Dos secuencias nucleotídicas en la misma molécula de ADN tienden a estar juntas (ligamiento). En el ADN de la anemia drepanocítica la cadena beta de la hemoglobina quedo ligado con otro gen que de alguna manera altera el reconocimiento de la secuencia en la cual actúa la *Hpa*. Los heterocigotos tienen fragmentos largos y cortos pero en los homocigotos dominantes y recesivos se encuentra un solo tipo (corto o largo respectivamente) o sea:

- Homocigotos normales: fragmentos cortos
- Homocigotos para la anemia drepanocítica: fragmentos largos
- Heterocigotos: fragmentos largos y cortos

La enfermedad de Huntington fue estudiada por James F. Gusella y sus colaboradores, que usó RFLPs (se pronuncia rif-lips) para identificar un marcador. Realizando pruebas en una gran "librería" de fragmentos de ADN humano, encontraron la aguja en el pajar. La enzima usada fue la *Hind* III. Se identificaron cuatro fragmentos (A,B,C y D) en una familia norteamericana cuyos miembros sufren la enfermedad. La presencia de un fragmento A se identificó en individuos que sufren o sufrirán la enfermedad. El estudio de la genealogía de una familia venezolana de 3.000 miembros que desciende de un marinero alemán que tenía la enfermedad de Huntington llevó a encontrar una estrecha correlación entre el Fragmento C y la enfermedad. Muchos individuos no desean saber si ellos desarrollaran la enfermedad.

La fibrosis quística también se estudió por la tecnología RFLPs . Esta es la enfermedad genética mas común entre los caucásicos. Francis S. Collin ( director del proyecto Genoma Humano desde 1993, entre sus logros se debe considerar su participación en la identificación de los genes implicados en raras enfermedades como la ataxia-telangestacia y la neoplasia endócrina múltiple tipo I ), descubrió, en 1989 junto con sus colaboradores, el gen humano que al mutar provoca la fibrosis quística.