

TEMA 35

Herencia mendeliana en el hombre

35.1.- Tipos de enfermedades genéticas.

Las alteraciones de los genes pueden causar enfermedades. Estas enfermedades se dividen en 4 grupos:

- Trastornos cromosómicos, que son alteraciones de los cromosomas, las cuales originan anomalías importantes.
- Enfermedades monogénicas, también llamadas “defecto de gen único”. Son enfermedades que se originan por la mutación de un gen. También se les denomina enfermedades mendelianas ya que cumplen las leyes de Mendel. Ejemplos: hemofilia, fibrosis quística...
- Enfermedades multifactoriales, es decir, enfermedades causadas por varios factores:
 - o Genéticos.
 - o Ambientales.

La diabetes, por ejemplo, es una enfermedad multifactorial.

- Enfermedades mitocondriales, que son un grupo reducido de enfermedades causadas por mutaciones en alguno de los genes del ADN mitocondrial.

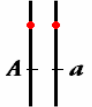
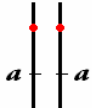
35.2.- Defectos de gen único.

Muchas enfermedades se heredan según los patrones de Mendel. Son las llamadas monogénicas o monogénicas. En estos casos hablamos de dos formas alternativas: salud y enfermedad.

La edición de McKusick reúne las enfermedades genéticas, y en ella se nombran unas 11.000 enfermedades causadas por anomalías de un gen único. De ellas, 527 están causadas por mutaciones en un gen del cromosoma X y el resto por mutaciones que tienen lugar en genes de los cromosomas autosomas.

Cuando la enfermedad está causada por 1 gen del cromosoma autosoma decimos que la enfermedad es “autosómica”, mientras que si la enfermedad está causada por una mutación en un gen del cromosoma X decimos que se trata de una enfermedad “ligada al sexo” o “ligada al cromosoma X”.

En estas enfermedades podemos tener dos situaciones:

	Cuando la mutación de un solo gen (dosis simple o singular) causa la enfermedad se dice que la enfermedad es dominante. (A = gen normal y a = mutación)
	Cuando para que se manifieste la enfermedad es necesario que ambos genes estén mutados (dosis doble) se habla de enfermedad recesiva. Por tanto, si solo hay un gen mutado la persona está sana (aunque es portadora).

TEMA 35: Herencia mendeliana en el hombre

¿Cómo podemos estudiar el tipo de enfermedad que presentan nuestros pacientes? A la hora de estudiar este tipo de enfermedades encontramos una serie de problemas:

- Poco número de descendientes. Mendel en sus investigaciones contaba con cientos de descendientes en cada cruce de semillas. Las familias tienen pocos hijos (1, 2, 3... pero pocos más).
- Las generaciones son largas, es decir, que a lo mejor, entre una y otra transcurren 30 años. Esto hace que solo podamos estudiar como máximo 3 ó 4 generaciones familiares.

Por tanto, para poder estudiar las enfermedades monogénicas, en este caso, autosómicas, vamos a tener que utilizar técnicas especiales, como son:

- La realización de árboles genealógicos, que es la más importante, ya que con ella vemos la herencia que hay.
- Establecer estudios estadísticos especiales.




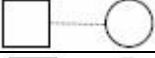
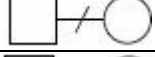
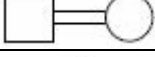
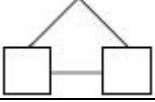
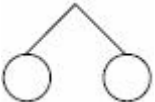
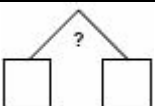
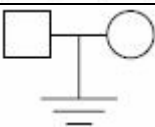
Además, si se ha diagnosticado la enfermedad concreta, podemos recurrir a patrones de otras familias.

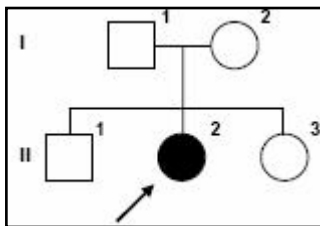
Técnica de realización de un árbol genealógico:

La técnica de la realización de un árbol genealógico se utiliza para representar las familias y ver en ellas la transmisión de las enfermedades. Tenemos que conocer una serie de símbolos estándar que representan a los familiares, los estados de salud, las relaciones, etc.:

<i>Símbolos estándar para la realización de árboles genealógicos</i>	
	Varón.
	Mujer.
	Sexo no especificado. Se suele poner con un número dentro, que indica el número de hijos que tuvo la mujer. Ej.: un pariente muy lejano del que no se sabe el sexo de la descendencia pero sí el número de hijos.
	Indica el número de hijos así como el sexo.
	Individuos enfermos.
	Heterocigoto para el rasgo autosómico (portador de una enfermedad recesiva). A veces se pinta la parte derecha, o la mitad es una línea transversal, etc.
	Portador de una enfermedad (de un rasgo recesivo) ligada al cromosoma X. En este caso se trata de una mujer transmisora.
	Probando o <i>propositus</i> , que es la primera persona estudiada (nuestro paciente).
	Individuo que ha fallecido en el momento de la realización del estudio.
	Individuo enfermo fallecido.
	Aborto. El de la izquierda es por causa espontánea, mientras que el de la derecha es inducido. La muerte al nacer se representa poniendo una cruz en el símbolo del hijo fallecido, cuadrado o círculo según el sexo.

TEMA 35: Herencia mendeliana en el hombre

	Individuo adoptado perteneciente a la misma familia.
	Individuo adoptado no perteneciente a la misma familia.
	Matrimonio.
	Unión extramarital.
	Divorcio.
	Unión consanguínea.
	Gemelos monozigóticos. También se representan como dos hijos que parten de una rama común, que posteriormente se ramifica en dos, y sin raya que los une.
	Gemelos no unizigotos, los llamados mellizos.
	Gemelos con zigosidad desconocida
	Sin descendencia.



Además de los símbolos universales, al árbol genealógico se le añaden una serie de números. En números romanos numeramos las diferentes generaciones, siendo I la más antigua. En árabe (1, 2,...) numeramos dentro de la misma generación a todos los individuos (los hijos de los padres, las parejas, etc.). Además, hay que colocar por orden de nacimiento a los hijos de izquierda a derecha. En este dibujo, II-2 es el *propositus*, y es una mujer enferma nacida la segunda, siendo la primera descendiente mujer de la pareja.

35.3.- Herencia autosómica dominante.

Las enfermedades autosómicas dominantes se producen por una mutación de un gen autosómico. Individualmente son raras en la población. Por este motivo es difícil que se unan dos personas portadoras de la misma enfermedad.

En las enfermedades autosómicas dominantes encontramos 3 genotipos posibles, que son:

- AA → Individuo enfermo. Este genotipo es muy raro.
- Aa → Individuo enfermo.
- aa → Persona sana.

En esta representación, A significa mutación, mientras que a significa gen normal.

En muchos de estos casos la homocigosis (AA) es muy grave, y a veces, incompatible con la vida. ¿Por qué el genotipo AA es tan infrecuente?

TEMA 35: Herencia mendeliana en el hombre

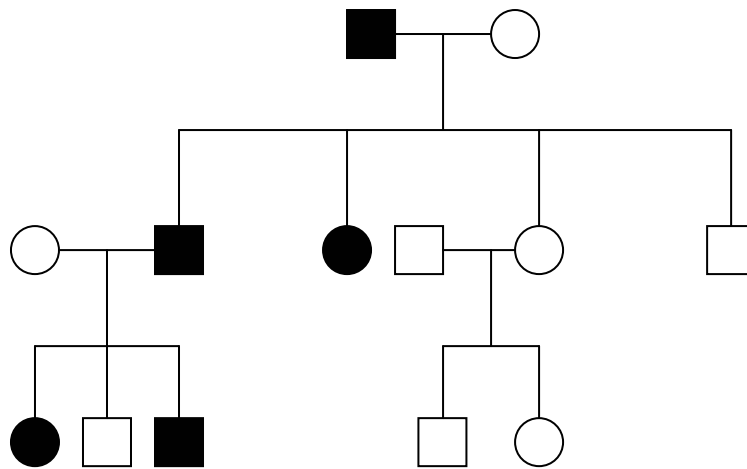
- Porque es muy difícil que dos enfermos heterocigoto se junten ya que son enfermedades raras.
- Porque es letal para el portador, por lo que a veces, ni llega a nacer.

Por tanto, los genotipos más comunes son Aa y aa. El cruce más frecuente de enfermedades autosómicas dominantes es el de un enfermo (Aa) con una persona sana, obteniéndose el siguiente resultado:

$Aa \times aa \rightarrow Aa \quad Aa \quad aa \quad aa \approx \approx \approx$ En el cruce, el 50% de los hijos tendrá la enfermedad del progenitor.

Si uno de los progenitores fuese homocigoto, el 100% de los hijos serían individuos enfermos: $AA \times aa \rightarrow Aa \quad Aa \quad Aa \quad Aa$.

El árbol genealógico típico de una enfermedad autosómica dominante podría ser:



Características de la herencia autosómica dominante:

1. La transmisión se produce en vertical, es decir, la enfermedad aparece en todas las generaciones.
2. El carácter es transmitido por una persona enferma a la mitad de sus descendientes. Cuando hay tres 3 hijos también se acepta la transmisión a 2 ó a 1 sólo.
3. es independiente del sexo, es decir, aparece tanto en hombres como en mujeres, y además en una proporción similar.
4. la persona sana no transmite la enfermedad a sus descendientes.

Otra característica que tendrá importancia cuando hablemos de la herencia ligada al sexo es que un enfermo varón puede pasar la enfermedad a un hijo varón.

Ejemplos de estas enfermedades:

- **Polidactilia postaxial:** consiste en la aparición de un sexto dedo, que puede aparecer en las manos, o en manos y pies. Este tipo de enfermedades son muy fáciles de identificar a simple vista. En familias numerosas es más fácil estudiar enfermedades con estas características.

TEMA 35: Herencia mendeliana en el hombre

- **Acondroplasia:** esta enfermedad, también llamada “enanismo” afecta al crecimiento óseo y se caracteriza porque los individuos que la padecen son de talla corta (sobre todo piernas y brazos), y presentan una cabeza de tamaño grande (en proporción al tamaño del cuerpo entero).
- **Síndrome de Marfán:** es una enfermedad que afecta a bastantes personas en la Comunidad Valenciana. Esta enfermedad es un trastorno hereditario del tejido conectivo que puede afectar al corazón, los vasos sanguíneos, los pulmones, los ojos, los huesos y los ligamentos. Los síntomas del síndrome pueden ser leves o graves, y pueden estar presentes desde el nacimiento o aparecer durante la adultez.

Riesgo de recurrencia:

Se define riesgo de recurrencia como “*la probabilidad para padres que hayan tenido uno o más hijos afectados de una enfermedad genética de que un futuro hijo presente la enfermedad*”.

Este dato es de vital importancia ya que muchas parejas preguntarán si tienen riesgo de volver a tener un hijo con alguna enfermedad.

En las enfermedades autosómicas dominantes, la probabilidad es del 50% en cada embarazo, es decir, si han tenido un hijo con la enfermedad, no es seguro que el siguiente no la tenga, sino al contrario, tienen un 50% de posibilidades de volver a engendrar un hijo con la malformación.

35.4.- Herencia autosómica recesiva.

Este tipo de enfermedades afectan a genes recesivos de los cromosomas autosomas. Las enfermedades recesivas son raras (escasas) en las poblaciones, y hay que decir que los genotipos recesivos son menos abundantes que los dominantes. Estos genotipos pueden ser:

- AA → Individuo sano.
- Aa → Individuo sano pero portador de la enfermedad. Este es el caso más frecuente.
- aa → Persona enferma.

Estas enfermedades son muy difíciles de estudiar porque no aparecen en todas las generaciones. Podemos encontrarnos con un niño enfermo cuyos padres no padecen la enfermedad.

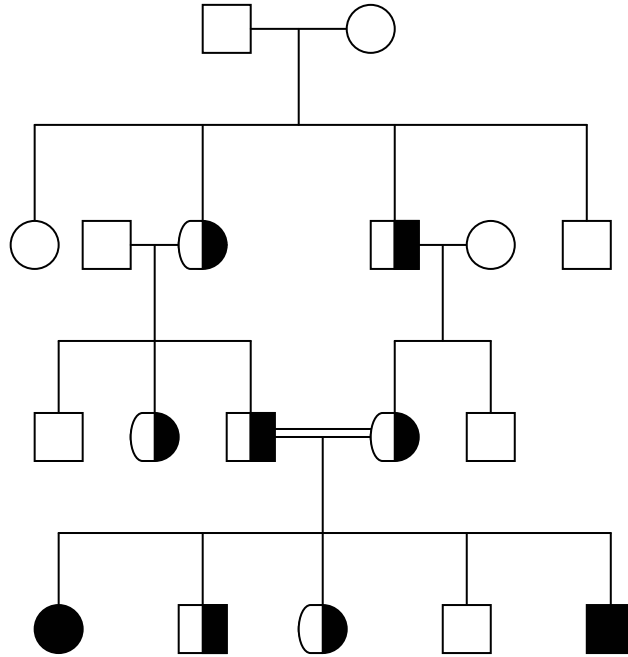
El genotipo más importante, y el más frecuente va a ser el de la persona sana pero portadora de la enfermedad:

$Aa \times Aa \rightarrow AA \quad Aa \quad Aa \quad aa \approx \approx \approx$ En el cruce, el 25% de los hijos estarán enfermos, mientras que el 75% serán individuos sanos, teniendo en cuenta que un 50% de los hijos serán portadores de la enfermedad (genotipo parental).

El riesgo de recurrencia de una pareja que ha tenido un hijo con una enfermedad genética autosómica recesiva es de un 25% en cada embarazo.

Para el estudio de estas enfermedades, vuelve a ser muy útil la realización de un árbol genealógico:

TEMA 35: Herencia mendeliana en el hombre



Algunas estimaciones dicen que toda la población tiene mutados entre 7 y 11 genes.

Características para interpretar la herencia autosómica recesiva:

1. El carácter se salta generaciones. La enfermedad suele manifestarse en los hermanos, no en los padres del enfermo (transmisión horizontal).
2. Una cuarta parte de los hermanos del enfermo puede estar enfermo.
3. Puede haber consanguinidad, ya que estos genes son muy raros.
4. Es independiente del sexo, es decir, aparece igualmente en hombres y en mujeres, y con la misma proporción. El riesgo de recurrencia es del 25%.

La consanguinidad es un factor que se da porque el gen es raro, es decir, escaso, y no hay muchas personas con ese genotipo, por lo que en muchos casos los portadores son familiares.

Existe también lo que se conoce como enfermedades “**recesivas raras**”, que afectan a grupos de individuos en los cuales el gen anómalo se ha enriquecido en la población. Esto es debido a que la población era pequeña y se cruzaron entre sí. En estas poblaciones no hace falta que haya consanguinidad para que aparezca la enfermedad.

Este enriquecimiento se produce sobre todo debido a barreras religiosas (mayoritariamente) y a barreras geográficas (cada vez menos).

El ejemplo de este tipo de casos es la enfermedad de Tay-Sach, que es muy frecuente en un grupo de judíos presentes en EEUU –judíos ashkenazi– procedentes de Europa central y occidental, que presentan la siguiente proporción: 1 de cada 27 son portadores, mientras que la población general es de 1 de cada 300 –en el resto del mundo apenas aparece–. En la zona del mediterráneo es más común la fibrosis quística, ya que 1 de cada 22 personas son portadoras del gen (frecuencia elevada).