

## TEMA 36

### Herencia ligada al sexo

#### 36.1.- Características generales.

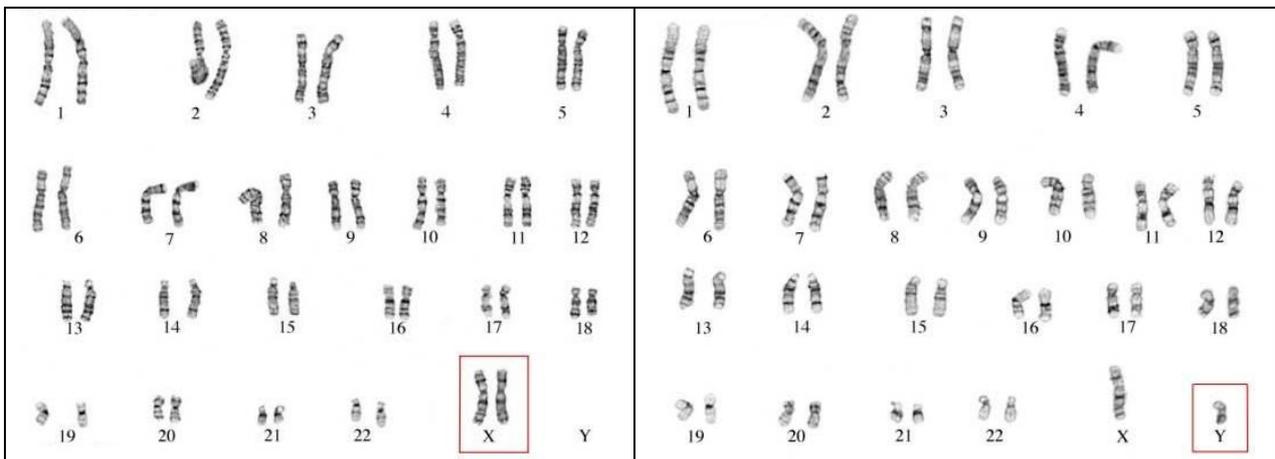
Cuando hablamos de herencia ligada al sexo nos referimos a las enfermedades producidas por genes anómalos de los gonosomas. Los cromosomas sexuales en el cariotipo humano son el X y el Y.

##### *Cromosoma X:*

- Es un cromosoma de tamaño mediano que contiene muchos genes.
- Es de tipo submetacéntrico.
- Se han diagnosticado 527 enfermedades causadas por mutaciones de estos genes. Estas enfermedades se conocen con el nombre de “enfermedades ligadas al cromosoma X”, o genéricamente “enfermedades ligadas al sexo” porque no se conocen, como ya veremos, enfermedades ligadas al cromosoma Y, por mutación de sus genes.

##### *Cromosoma Y:*

- Es un cromosoma de tamaño pequeño.
- Es de tipo muy submetacéntrico.
- La zona distal de los brazos largos está formada por heterocromatina constitutiva, es decir, que no contiene genes. El resto del cromosoma si los contiene.



En los cromosomas X e Y encontramos una región que es homóloga, que es donde se forma el complejo sinaptonémico durante la meiosis. En esa región hay unos genes llamados pseudoautosómicos, que se llaman así porque funcionan igual que los autosómicos.

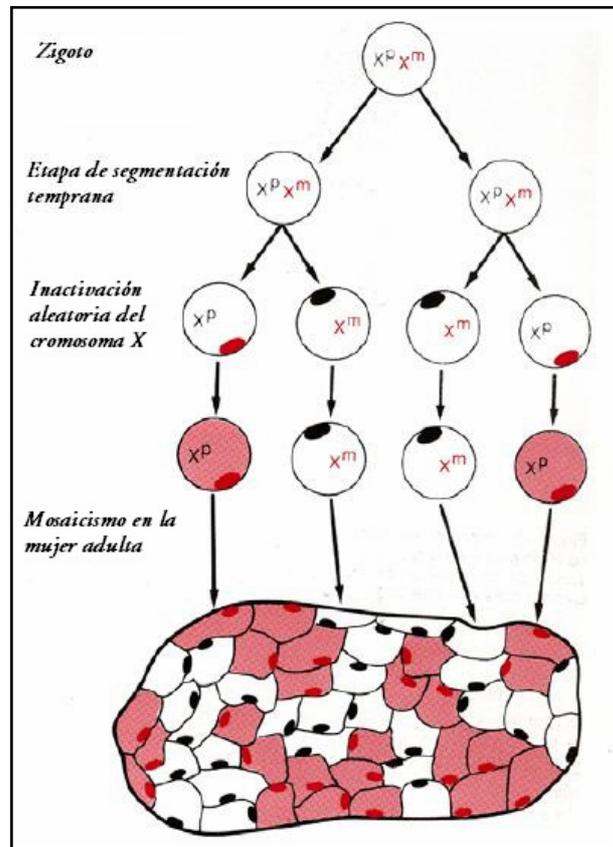
Otra característica es que la mujer presenta dos cromosomas X y el varón solo uno, es decir, que el varón es heterocigótico para los genes del cromosoma X (solo tiene una copia de ellos). Cualquier mutación de esos genes producirá por tanto, un efecto.

## TEMA 36: Herencia ligada al sexo

El cromosoma X tiene genes que tienen como función la producción de características sexuales pero también contiene genes que codifican para proteínas no involucradas en la esfera sexual. Pero si la mujer tiene como hemos dicho, el genotipo XX, y el varón el genotipo XY, ¿porqué ambos tienen la misma cantidad de esas proteínas? Este hecho fue descubierto por una investigadora, Mary Lyon.

En la hipótesis de Lyon (►) se dice que hay un mecanismo que inactiva el cromosoma X, y que este mecanismo, que se desconoce, se produce en etapas tempranas del desarrollo embrionario (4<sup>a</sup>-5<sup>a</sup> semana). Se ha visto que el cromosoma condensado no está marcado, se produce al azar, y además, en cada célula se produce en un cromosoma diferente (el paterno o el materno). A partir del momento en el que se produzca la condensación, todas las células descendientes tendrán ese cromosoma condensado. En células epiteliales se ha observado la formación de lo que se conoce como *corpúsculo de barr*, que es el cromosoma condensado, que se sitúa junto a la membrana nuclear.

Se dice que las mujeres son mosaicos para el cromosoma X (en unas células presentan el cromosoma X paterno inactivado, y en otras, el materno).



### 36.2.- Herencia recesiva ligada al cromosoma X.

Las enfermedades ligadas al sexo de herencia recesiva presentan mayor importancia porque se dan con mayor frecuencia. Se denominan recesivas porque afectan a genes recesivos ligados al cromosoma X. Existen varias enfermedades de este tipo:

- Hemofilia A.
- Distrofia muscular de Duchenne.
- Daltonismo.
- Etc.

Genotipos:

Los **genotipos** son diferentes de la herencia autosómica recesiva, lo que hace que la herencia sea diferente. La mujer tiene 2 cromosomas X, por lo que presenta 3 genotipos posibles, mientras que el varón presenta solo 1 cromosoma X, por lo que solo tiene 2 genotipos posibles:

- Mujer  $\approx \approx X^A X^A$   $X^A X^a$   $X^a X^a$
- Varón  $\approx \approx X^A Y$   $X^a Y$

## TEMA 36: Herencia ligada al sexo

En las mujeres, el rasgo recesivo se comporta parecido a las enfermedades recesivas. Hay que tener en cuenta que la inactivación del cromosoma X se produce de forma aleatoria, es decir, que puede inactivarse tanto el afectado como el sano. Por tanto, si se inactiva en más células el cromosoma que contiene el gen mutado, la enfermedad se manifestará, pero de forma leve. Esto es lo que se conoce como *heterocigota manifiesta*.

### *Hemofilia A:*

Es una enfermedad en la cual la sangre no coagula de modo normal debido a un déficit en el factor VIII de la coagulación sanguínea. Las personas hemofílicas no coagulan bien por lo que en un traumatismo pueden tener hemorragias graves.

No se puede hablar de la historia de la hemofilia, sin mencionar a Victoria, cuyas hijas transmitieron la enfermedad a las casas reales española y rusa. Como era frecuente en esas épocas, la realeza se reservaba a la realeza y muchas uniones entre príncipes y duquesas, princesas y zares, hicieron sonar campanas de boda por varias generaciones. Fue así que Alexandra, nieta de la reina Victoria, contrajo matrimonio con Nicolás II, Zar de Rusia, dando a luz en 1904 a Alexis, posiblemente el niño con hemofilia más famoso de la historia.

Otro caso de hemofilia, que también tiene relación con la reina Victoria de Inglaterra, fue el de Alfonso de Borbón, hijo de Alfonso XIII y de Victoria Eugenia de Battemberg, nieta de la reina Victoria.

Como históricamente se demuestra, esta enfermedad afecta sobre todo a varones.

Debido al problema de la coagulación, se generan otros como artritis grave en las articulaciones a causa de las hemorragias internas.

El tratamiento para la hemofilia consiste en la extracción del factor VIII de la coagulación de sangre de individuos sanos, con lo que se consigue que los enfermos puedan desarrollar una vida prácticamente normal. Pero a finales de los años 80 descendió fuertemente la supervivencia de los hemofílicos ya que se produjo la gran expansión del SIDA. Esto fue un golpe importante para los hemofílicos.

¿Qué genotipos encontramos en los enfermos de hemofilia?

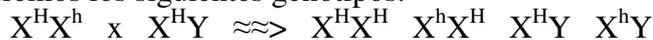
- $X^H X^H \approx \approx \approx$  Mujer sana.
- $X^H X^h \approx \approx \approx$  Mujer portadora.
- $X^h X^h \approx \approx \approx$  Mujer enferma –antiguamente sobrevivían muy poco–.
- $X^H Y \approx \approx \approx$  Varón sano.
- $X^h Y \approx \approx \approx$  Varón enfermo.

Vamos a realizar un cruce entre un varón enfermo y una mujer sana completamente:



- 50% mujeres y el 50% varones.
- MUJERES: 100% son portadoras.
- VARONES: 100% sanos.

Si partimos de una mujer portadora y la cruzamos con un varón sano obtendremos los siguientes genotipos:

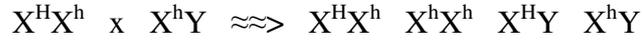


- 50% mujeres y 50% varones.

## TEMA 36: Herencia ligada al sexo

- MUJERES: 50% son portadoras, y el otro 50% están sanas; no hay descendencia femenina con la enfermedad.
- VARONES: 50% padece la enfermedad y el otro 50% no la padece.

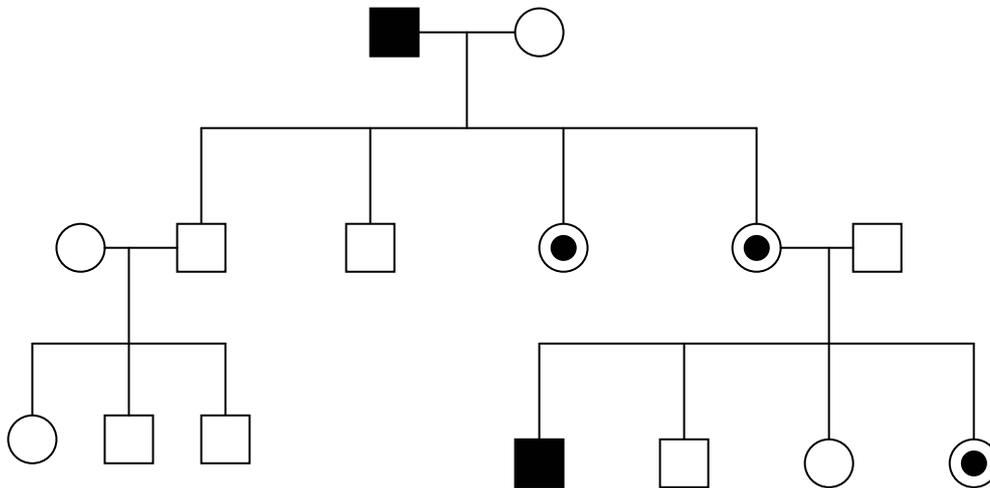
Si el cruce lo realizamos entre una mujer portadora y un varón enfermo los resultados variarán.



- 50% mujeres y el 50% varones.
- MUJERES: 50% están enfermas, y el otro 50% son portadoras.
- VARONES: 50% padece la enfermedad y el otro 50% no la padece.

=====

El árbol genealógico típico de estas enfermedades –recesivas ligadas al cromosoma X–, (no solo de la hemofilia) es el siguiente:



Características para identificar este tipo de enfermedades:

1. Se afectan más varones que mujeres.
2. El carácter es transmitido por un hombre afecto por medio de todas sus hijas a la mitad de los hijos varones de éstas.
3. El carácter no se transmite de varón a varón porque el varón le da a sus hijos el cromosoma Y (ver último cruzamiento).
4. El carácter puede transmitirse a través de mujeres portadoras por varias generaciones hasta que puede volver a aparecer, dando un salto generacional.

=====

### *Distrofia muscular de Duchenne:*

Es una enfermedad grave que aparece en la infancia. El varón enfermo suele morir antes de los 20 años, por lo que no suele llegar a reproducirse.

La transmisión se produce a través de mujeres portadoras de la enfermedad.

## TEMA 36: Herencia ligada al sexo

### 36.3.- Herencia dominante ligada al cromosoma X.

Las enfermedades ligadas al sexo de herencia dominante se producen por modificaciones en genes dominantes de esos cromosomas. Ejemplos de estas enfermedades son:

- Raquitismo resistente a la vitamina D.
- Incontinencia pigmentaria.
- Etc.

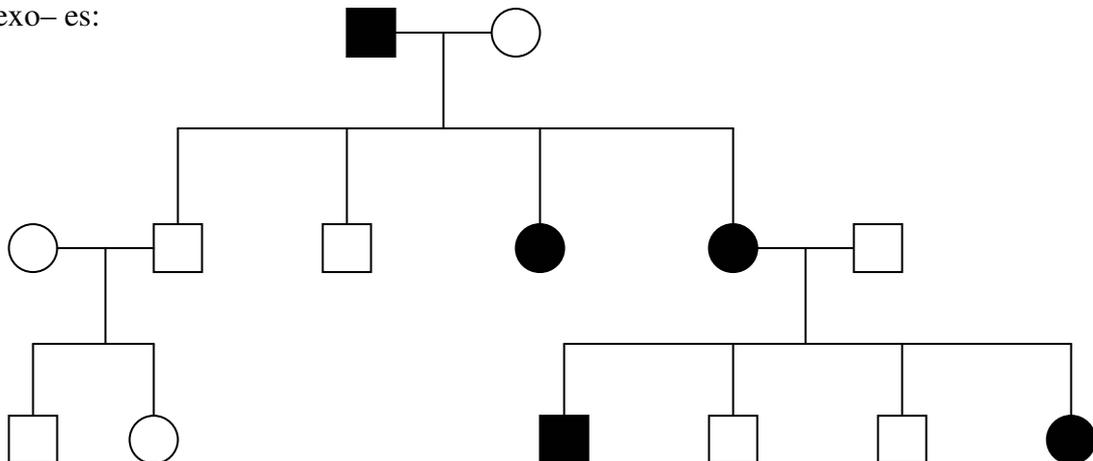
Este tipo de enfermedades afecta más a las mujeres porque presentan 2 cromosomas X. Los genotipos posibles son:

- $X^A X^A \approx \approx \approx$  Mujer enferma.
- $X^A X^a \approx \approx \approx$  Mujer enferma.
- $X^a X^a \approx \approx \approx$  Mujer sana.
- $X^A Y \approx \approx \approx$  Varón enfermo.
- $X^a Y \approx \approx \approx$  Varón sano.

Vamos a realizar una serie de cruces para ver la incidencia de esta enfermedad según los progenitores:

- Mujer sana y varón enfermo:  
 $X^a X^a \times X^A Y \approx \approx \approx X^a X^A \ X^a X^A \ X^a Y \ X^a Y$ 
  - o 50% mujeres y 50% varones.
  - o MUJERES: 100% enfermas (heterocigóticas)
    - Un varón enfermo transmite a todas sus hijas.
  - o VARONES: 100% sanos.
- Mujer enferma (heterocigótica) y varón sano:  
 $X^A X^a \times X^a Y \approx \approx \approx X^A X^a \ X^a X^a \ X^A Y \ X^a Y$ 
  - o 50% mujeres y 50% varones.
  - o MUJERES: 50% enfermas (heterocigóticas) y 50% sanas.
  - o VARONES: 50% enfermos y 50% sanos.
- Mujer enferma (homocigótica) y varón sano:  
 $X^A X^A \times X^a Y \approx \approx \approx X^A X^a \ X^A X^a \ X^A Y \ X^A Y$ 
  - o 50% mujeres y 50% varones.
  - o MUJERES: 100% enfermas.
  - o VARONES: 100% enfermos.

El árbol genealógico típico de este tipo de enfermedades –dominantes ligadas al sexo– es:



## TEMA 36: Herencia ligada al sexo

En este tipo de enfermedades suele haber el doble de enfermas que de enfermos. Además, como los varones solo presentan 1 cromosoma X, en algunos casos estas enfermedades les resultan letales.

Características para identificar este tipo de enfermedades:

1. Afecta a más mujeres que a varones: 2 mujeres por cada varón.
2. Los varones afectados transmiten la enfermedad a todas sus hijas pero a ninguno de sus hijos.
3. Las mujeres enfermas heterocigóticas transmiten la enfermedad a la mitad de sus hijos de ambos sexos.
4. Las dos características que quedan son iguales que en el caso de la herencia autosómica:
  - a. La transmisión de la enfermedad se produce en vertical: en todas las generaciones hay alguien enfermo (no hay saltos generacionales).
  - b. No hay portadores de la enfermedad.

---

---

### Idea fundamental del tema:

*“Estudiar la descendencia de los varones en las enfermedades ligadas al sexo es muy importante, porque el varón no transmite la enfermedad a sus hijos varones”.*

---

---

#### 36.4.- Herencia holándrica.

Cuando hablamos de “herencia holándrica” estamos refiriéndonos a la herencia ligada al cromosoma Y. en este sentido hay que decir, que solo se conoce un trastorno relacionado con este cromosoma sexual, que es el denominado “*síndrome de la oreja velluda*”. Esta enfermedad es transmitida por el enfermo –que evidentemente es un varón–, a toda su descendencia masculina. A las hijas esta enfermedad no les afectará porque su genotipo sexual es XX.

Se ha identificado alguna enfermedad provocada por los genes pseudoautosómicos; dadas las características de estas regiones especiales de los cromosomas sexuales, los trastornos producidos a causa de esos genes se heredarán de acuerdo a las leyes genéticas que rigen la herencia autosómica.