

TEMA 39

Anomalías Estructurales de los Cromosomas

39.1.- Introducción al estudio de las anomalías estructurales.

Muchas veces, el número de cromosomas del cariotipo es normal, pero varía la forma de los cromosomas. Cuando se produce un cambio de forma en los cromosomas pueden ocurrir dos cosas:

- Que la reestructuración tenga ganancia o pérdida de genes, lo que siempre supone una patología para el portador.
- Que el cambio de forma no tenga ganancia o pérdida de genes, en cuyo caso, generalmente, los portadores son normales.

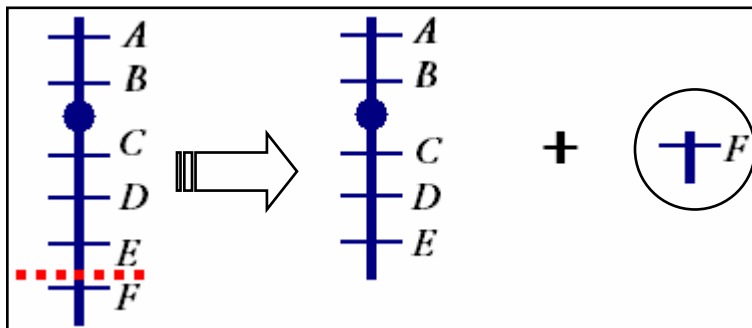
Cuando hay ganancia de genes o pérdida de los mismos se habla de anomalía desequilibrada. Si no se produce pérdida ni ganancia se habla de anomalía equilibrada.

De los 6 tipos de anomalías que vamos a estudiar en este tema, las 4 primeros serán desequilibradas –deleción, duplicación, cromosoma dicéntrico e Isocromosoma–. Generalmente se detectan al nacimiento o a los pocos meses. El pediatra suele pedir el cariotipo cuando algún aspecto del desarrollo del neonato no va correctamente (crecimiento...). Las otras 2 anomalías, que son equilibradas –inversión y translocación–, no suelen verse o detectarse ni en el nacimiento, ni a lo mejor a lo largo de la vida, pero pueden identificarse cuando se tiene descendencia ya que pueden dar problemas en la siguiente generación, como ya veremos.

39.2.- Tipos de anomalías estructurales cromosómicas.

Deleción:

Supone la pérdida de un fragmento del cromosoma. Esta pérdida puede resultar a consecuencia de una rotura del cromosoma y la posterior pérdida del fragmento final. A este tipo de deleción se le conoce con el nombre de **deleción final**.

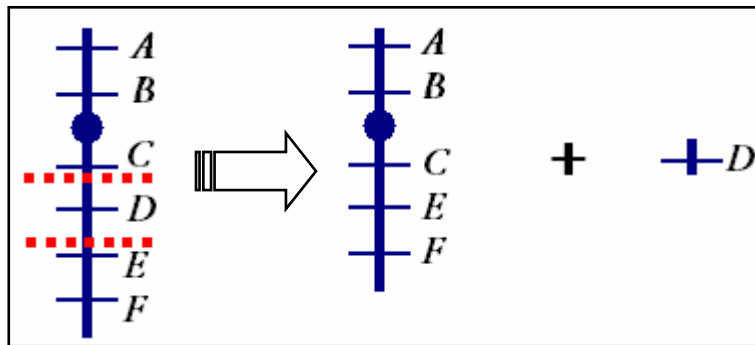


Este fragmento no tiene centrómero, por lo que en la división celular no será dirigido correctamente y se perderá. A este fragmento de cromosoma se le conoce como *fragmento acéntrico*.

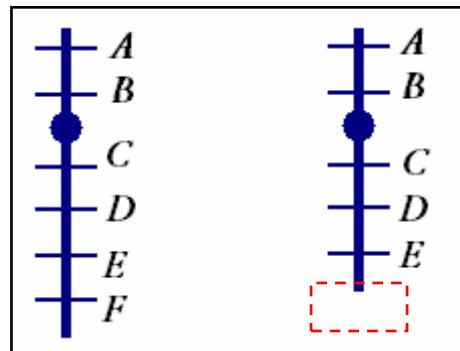
El resultado es un cromosoma más corto de lo normal con falta de genes, y que además no presenta el telómero, por lo que será difícil verlo en la clínica, ya que un cromosoma sin telómero hace muy difícil a la célula su supervivencia.

TEMA 39: Anomalías Estructurales de los Cromosomas

También puede producirse la deleción a consecuencia de dos roturas y la posterior fusión de los extremos rotos. A este tipo de deleción se le denomina **deleción intersticial** o **deleción intercalar**. Es la más frecuente en la clínica.

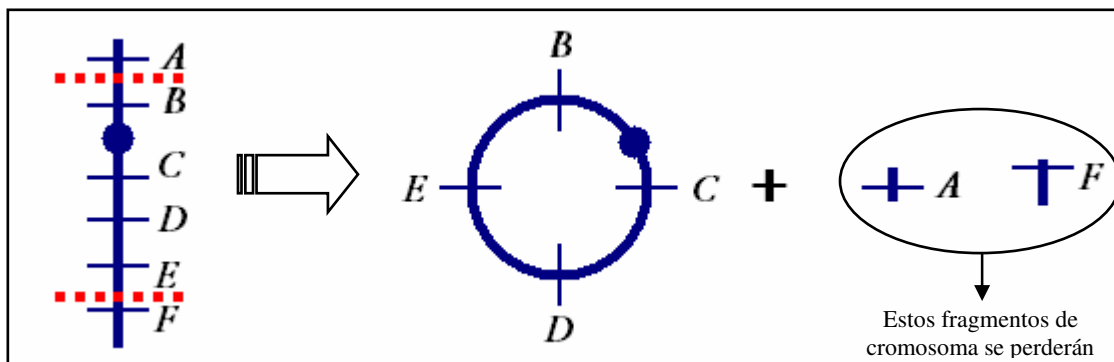


También puede producirse por una rotura en el cromosoma durante el fenómeno del crossing over de la meiosis, en el que se produce la recombinación. En este caso, un cromosoma dará su fragmento, pero no recibirá el fragmento que debería recibir de su cromosoma homólogo. Por ello, se forma un cromosoma con deleción, y otro cromosoma con duplicación. En este caso, como se ha producido pérdida de genes, se producirá una patología en el portador. La gravedad de la misma dependerá de lo grande que sea el fragmento perdido. Además, en el portador se produce una situación para el fragmento perdido de *hemizigosis* –solo 1 copia–. El niño al nacer presentaría este cariotipo para un cromosoma determinado (→):



Otro tipo de deleción es la llamada **cromosoma en anillo**. Se produce a consecuencia de 2 roturas en los extremos del cromosoma y la posterior fusión de los extremos rotos.

El resultado es la pérdida de regiones con genes muy importantes, porque son terminales, lo que da lugar a patologías importantes. La causa de la formación de esta deleción es la rotura del cromosoma y el error de reparación de los 2 extremos pegajosos.



TEMA 39: Anomalías Estructurales de los Cromosomas

EJEMPLOS DE DELECCIONES

- **Delección 4p ó 4p-**, que consiste en la pérdida del extremo terminal del brazo corto del cromosoma 4. Una de las enfermedades que aparece es el *Síndrome de Wolf*, que es bastante grave porque conlleva un gran retraso mental.

- **Delección 5p ó 5p-**, que consiste en la pérdida del extremo terminal del brazo corto del cromosoma 5. Una de las enfermedades que aparecen asociadas a esta anomalía estructural es la que se conoce con el nombre de *Síndrome de "cri du chat"*, que traducido del francés significa *Síndrome del maullido de gato*. En esta patología, el niño, aparentemente normal, emite llantos que recuerdan a los maullidos de un gato. Es un trastorno grave ya que los niños apenas van a poder caminar y además padecerán un retraso mental severo, entre otros síntomas (cabeza pequeña, hipertelorismo...).

- **Cromosoma en anillo:**

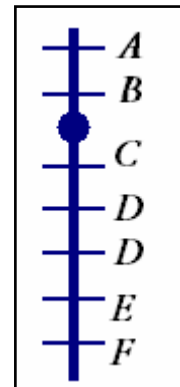
- **r (18): cromosoma en anillo 18.**
- **r (22): cromosoma en anillo 22**, que dependiendo del trozo perdido, puede dar lugar a características fenotípicas diferentes:
 - o Ojos grandes y bonitos.
 - o Retraso mental grave.
 - o No llegan a caminar.

Duplicación:

Es la anomalía contraria a la delección. Se soporta mejor que la delección porque es más grave la pérdida de genes que la ganancia de éstos.

Esta anomalía se caracteriza porque un segmento del cromosoma se encuentra repetido. La causa es que al realizarse la recombinación durante la meiosis, el cromosoma egoísta, no da su fragmento y se queda con el suyo y con el de su homólogo.

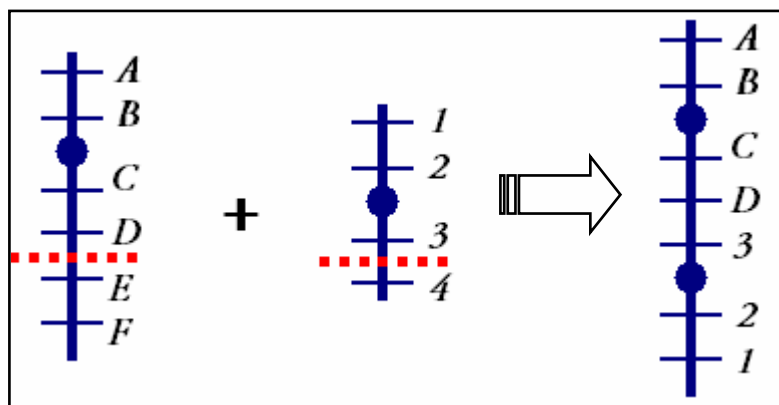
Esta anomalía ha sido de gran importancia evolutiva, ya que estas repeticiones han dado lugar a nuevos genes o a genes con otras características, si se trataba de genes pequeños. En el caso de tratarse de genes grandes, podemos hablar de patología en muchos casos.



Cromosoma duplicado

Cromosoma dicéntrico:

Se trata de un cromosoma que tiene dos centrómeros y que surge de la rotura de dos cromosomas y posterior fusión de los fragmentos que tenían el centrómero.



El cromosoma dicéntrico se puede considerar como anomalía grave y se conocen solo niños nacidos con cromosomas dicéntricos en los cromosomas sexuales. Esto es así porque los cromosomas al no tener todos los genes, son inviábiles. El cromosoma Y dicéntrico es muy común.

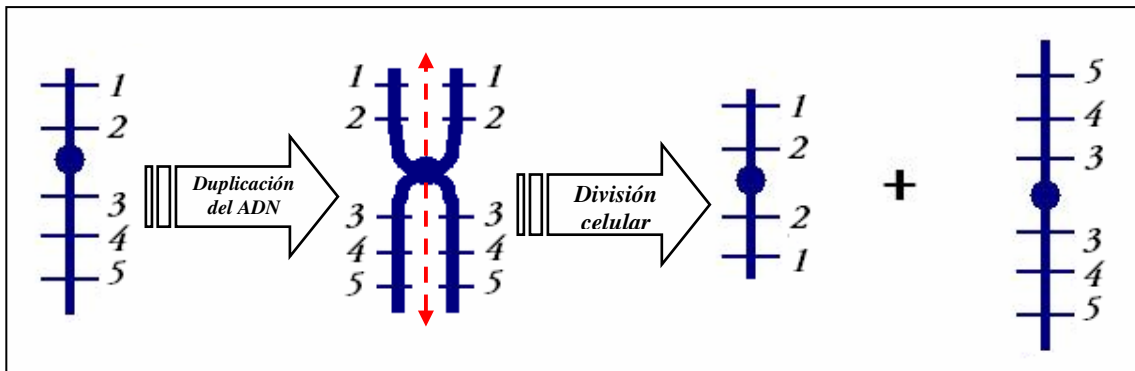
TEMA 39: Anomalías Estructurales de los Cromosomas

El cromosoma dicéntrico es un cromosoma inestable. Los microtúbulos a la hora de realizar la división celular tirarán de los dos centrómeros, y si la fuerza no es igual el cromosoma se romperá.

Isocromosoma:

En esta anomalía los brazos largos son iguales a los brazos cortos por una repetición que ahora veremos. El mecanismo de formación es distinto al de las demás anomalías estructurales desequilibradas.

Surge por una mala separación del centrómero en la anafase. El cromosoma no se divide longitudinalmente sino transversalmente, por lo que no se separan las cromátidas sino los brazos.



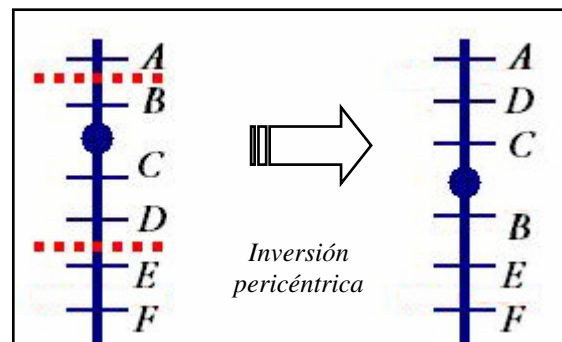
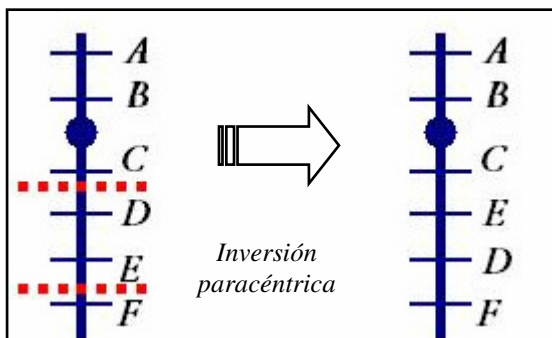
Se trata de una anomalía grave porque simultáneamente faltan y sobran genes. Es una anomalía estructural que no se ve en la clínica por la gravedad que tiene el hecho de que falten genes, pero si se ve en cromosomas sexuales, donde es muy frecuente.

Inversión:

Supone la presencia en el cromosoma de un fragmento de cromosoma en posición inversa.

La causa es que durante el entrecruzamiento de la meiosis, cuando el cromosoma recibe un fragmento del cromosoma homólogo, dicho fragmento se suelda al cromosoma receptor pero con un giro de 180°. No suele mostrarse patología porque no hay ni pérdida ni ganancia de genes.

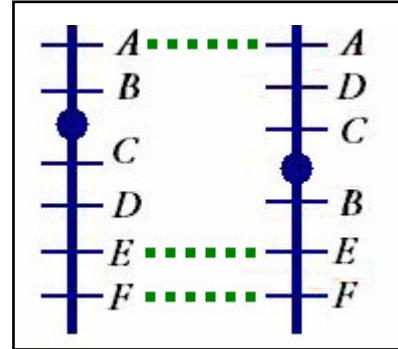
Si se produce la inversión de todo el brazo del cromosoma se denomina **inversión paracéntrica**, mientras que si se producen dos roturas, que ocurren cada una en un brazo del cromosoma, se habla de **inversión pericéntrica** (el fragmento invertido contiene el centrómero).



TEMA 39: Anomalías Estructurales de los Cromosomas

En este caso, como las dos roturas no son equidistantes del centrómero, el cromosoma pasa de submetacéntrico a ser metacéntrico. Pero puede pasar que las roturas se produzcan en puntos equidistantes.

En este tipo de anomalía estructural el portador no presenta patología, pero esta aparece cuando los cromosomas homólogos tienen que localizarse y unirse en la meiosis. ¿Cómo lo hacen si no son iguales? Lo cierto es que los cromosomas intentan unirse punto a punto. Para ello, cambian de forma formando bucles. Este hecho hace que muchas ocasiones la división se realice mal y los cromosomas resultantes presenten pérdida o ganancia de fragmentos. A estos defectos se les denomina **Aneusomías de recombinación**. En estos casos es casi imposible calcular una probabilidad de obtener este tipo de defectos, pero las posibilidades se incrementan si la región invertida contiene el centrómero.



La inversión no suele presentar patología, pero si la rotura se produce en medio de un gen si causa patología de algún tipo. Se suele reconocer este tipo de anomalía cuando se estudia a los padres que tienen un hijo con algún tipo de problema y se les analiza el cariotipo.

La inversión también ha presentado a lo largo de la historia mucha importancia evolutiva. Nuestro cariotipo, por ejemplo, se diferencia en parte del de otros primates o mamíferos superiores por la presencia de fragmentos invertidos en algunos cromosomas.

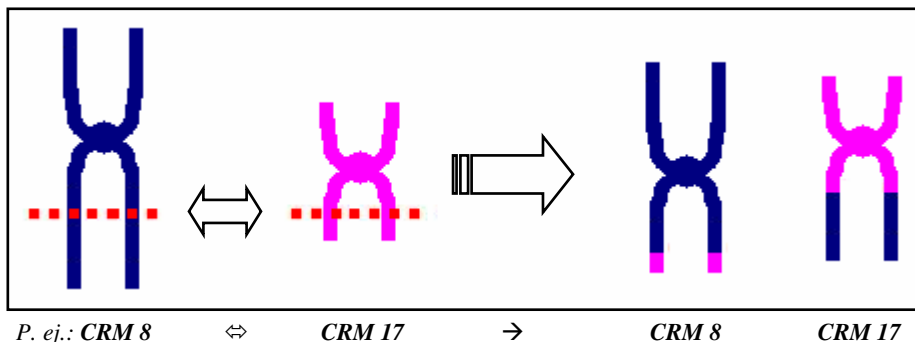
Translocación:

La translocación tiene mucha importancia en la clínica, y también en los procesos cancerosos.

Supone la rotura en dos cromosomas diferentes y el posterior intercambio de los fragmentos cromosómicos.

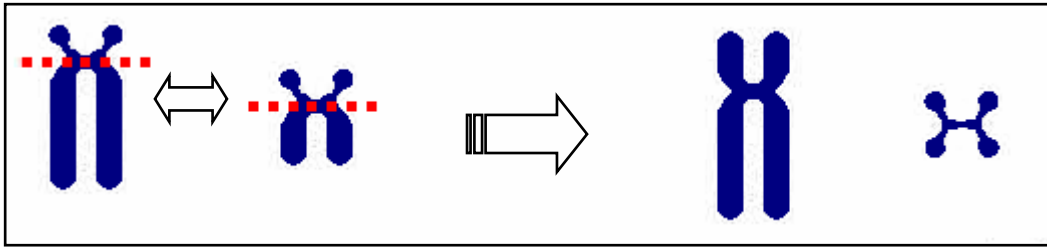
A no ser que la rotura se produzca en medio de un gen, como ocurre en los cánceres, generalmente los portadores de la translocación no manifiestan patología, porque no hay ni pérdida ni ganancia de genes.

El cromosoma derivado recibe el nombre del cromosoma que aporta el centrómero a este nuevo cromosoma.



Cuando la translocación se realiza con fragmentos que incluyen el telómero, por tanto, con fragmentos terminales, hablamos de **translocación recíproca**. Cuando se da entre dos cromosomas acrocéntricos tras una rotura que se produce en los brazos cortos o un sitio muy próximo al centrómero, pero en los brazos largos, se puede dar la siguiente situación:

TEMA 39: Anomalías Estructurales de los Cromosomas



En este caso, como se pierden los brazos cortos, que son los que contienen los genes organizadores nucleolares, no hay problema porque hay muchas copias de estos genes de los brazos cortos en los cromosomas 13, 14, 15, 21 y 22, que son los llamados cromosomas acrocéntricos; por tanto, si que habrá nucleolo en la célula y si se formarán ribosomas, es decir, no habrá patología asociada a esta anomalía estructural. Cuando la translocación se produce en cromosomas acrocéntricos se habla de **translocación Robertsoniana**. El portador tendrá 45 cromosomas, es decir, presentará una anomalía tanto estructural como numérica, y pese a ello, será un sujeto completamente normal.

Pueden generarse graves patologías si por el contrario, los genes que se pierden son de los brazos largos de los cromosomas acrocéntricos (13, 14, 15, 21 y 22). Las monosomías y las trisomías en estos casos serán letales, como en la mayoría de los casos.