

BIBLIOGRAFÍA

Jorde, Carey, Bamshad. *Genética médica*. Editorial Elsevier Mosby, 4ª Ed. (2011)

Nussbaum, McInnes, Willard. (Thompson&Thompson). *Genética en medicina*. Editorial Elsevier Masson, 5ª/7ª Ed. (2008)

Oliva, Ballesta, Oriola, Clària. *Genética médica*. Universidad de Barcelona. Editorial Díaz de Santos, 3ª Ed. (2008)

Turnpenny, Ellard. (Emery). *Elementos de Genética Médica*, 13ª Ed. Editorial Elsevier (2009)

Tema 22.- HERENCIA MENDELIANA

- Introducción a la *Genética Humana*: tipos de herencia
- Herencia monogénica mendeliana
- Árboles genealógicos

Bibliografía:

Introducción a la Biología Celular. Alberts 2ª Ed.
Genética. Un enfoque conceptual. Pierce 3ª Ed.

Introducción. Resumen histórico

- 1865 leyes de Mendel
- 1900 redescubrimiento de las leyes de Mendel
- 1902 primer reconocimiento de un rasgo monogénico
- 1902 "teoría cromosómica de la herencia"
- 1909 "gen" como unidad básica de la herencia
- 1930 Fisher, Haldane y Wright sentaron las bases de la genética de poblaciones.

- 1940 "un gen-una enzima" (Beadle y Tatum)
- 1953 descubrimiento de la estructura de la molécula del ADN
- 1956 especificación correcta del número de cromosomas humanos
- 1960 desarrollo de la genética molecular
- A partir del año 2000 identificación y secuenciación de numerosos genes
- 2003 secuencia completa del Genoma Humano

Terminología genética

Gen: unidad hereditaria básica. Secuencia de ADN que codifica para un ARN o para un polipéptido (proteína)

Alelo: cada una de las alternativas de un gen

Locus: lugar que ocupa un gen en un cromosoma

Este alelo
codifica para
semillas lisas

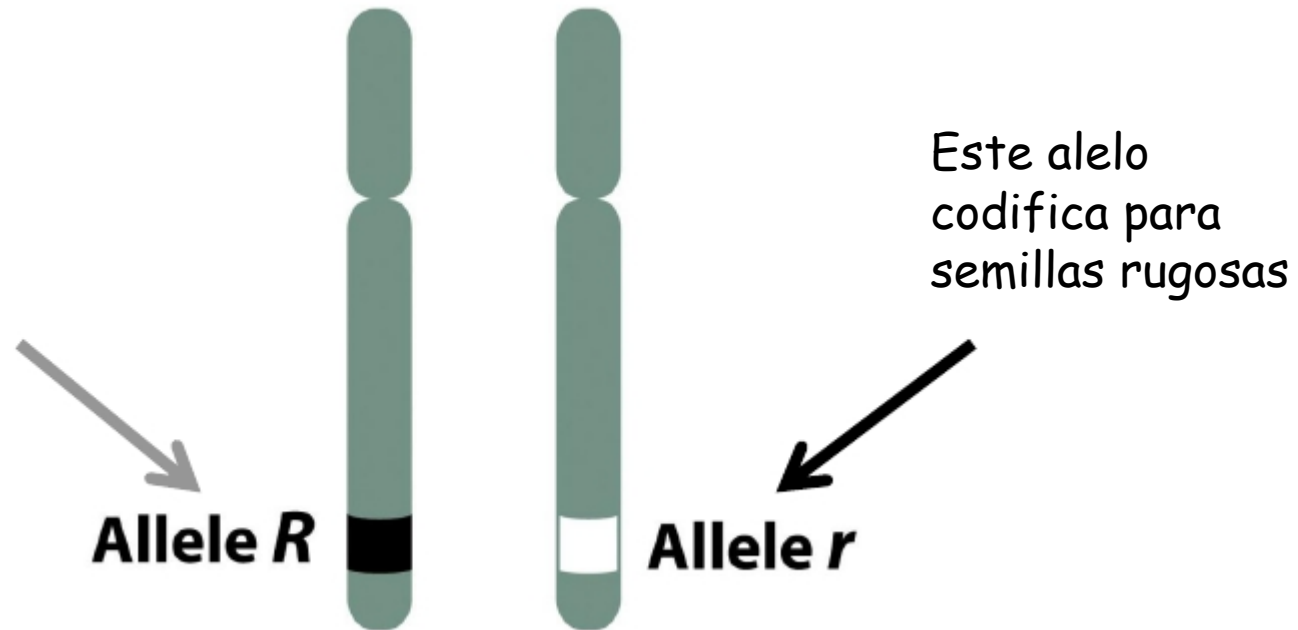


Figura 3-2 Pierce 3ª Ed.

Los diferentes alelos ocupan el mismo locus (lugar) en los cromosomas homólogos

Terminología genética

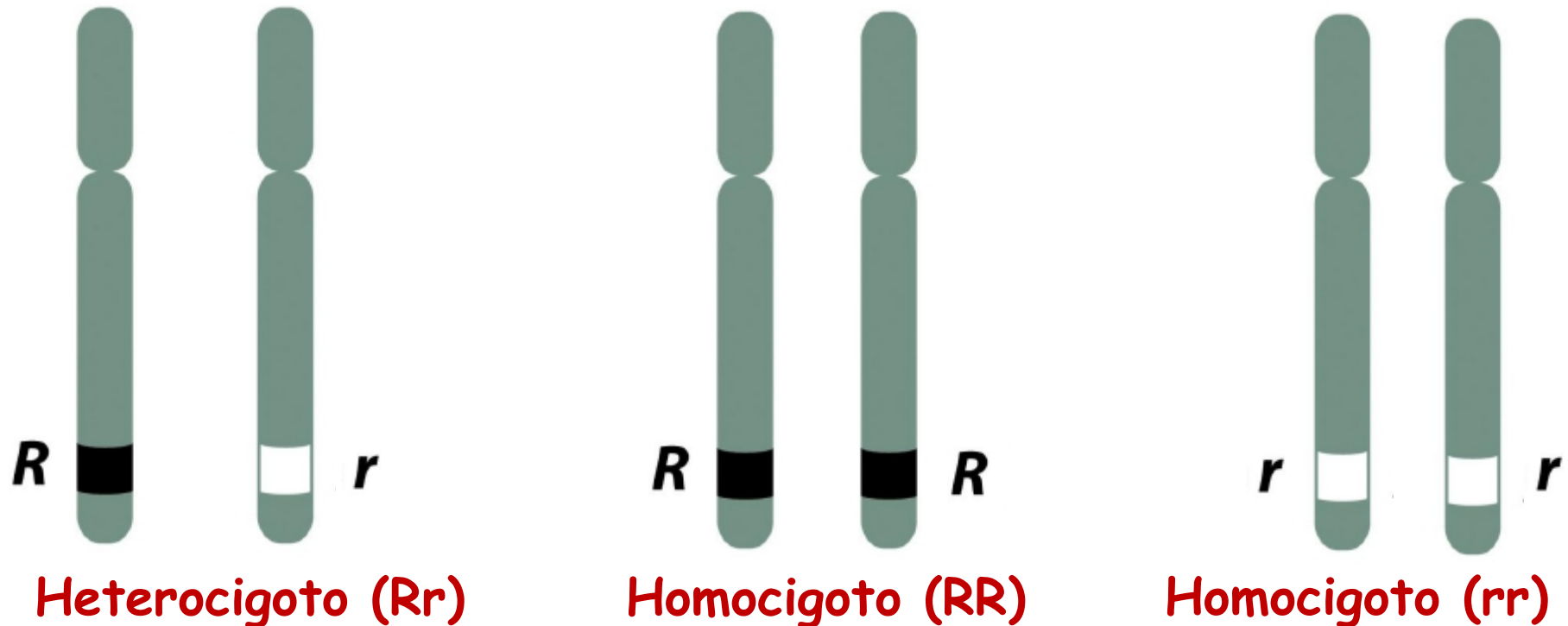
Fenotipo: apariencia externa de un carácter, tiene su origen en la interacción entre el genotipo y el ambiente

Genotipo: constitución genética de un individuo

Homocigoto: individuo con alelos idénticos en un locus determinado para un carácter

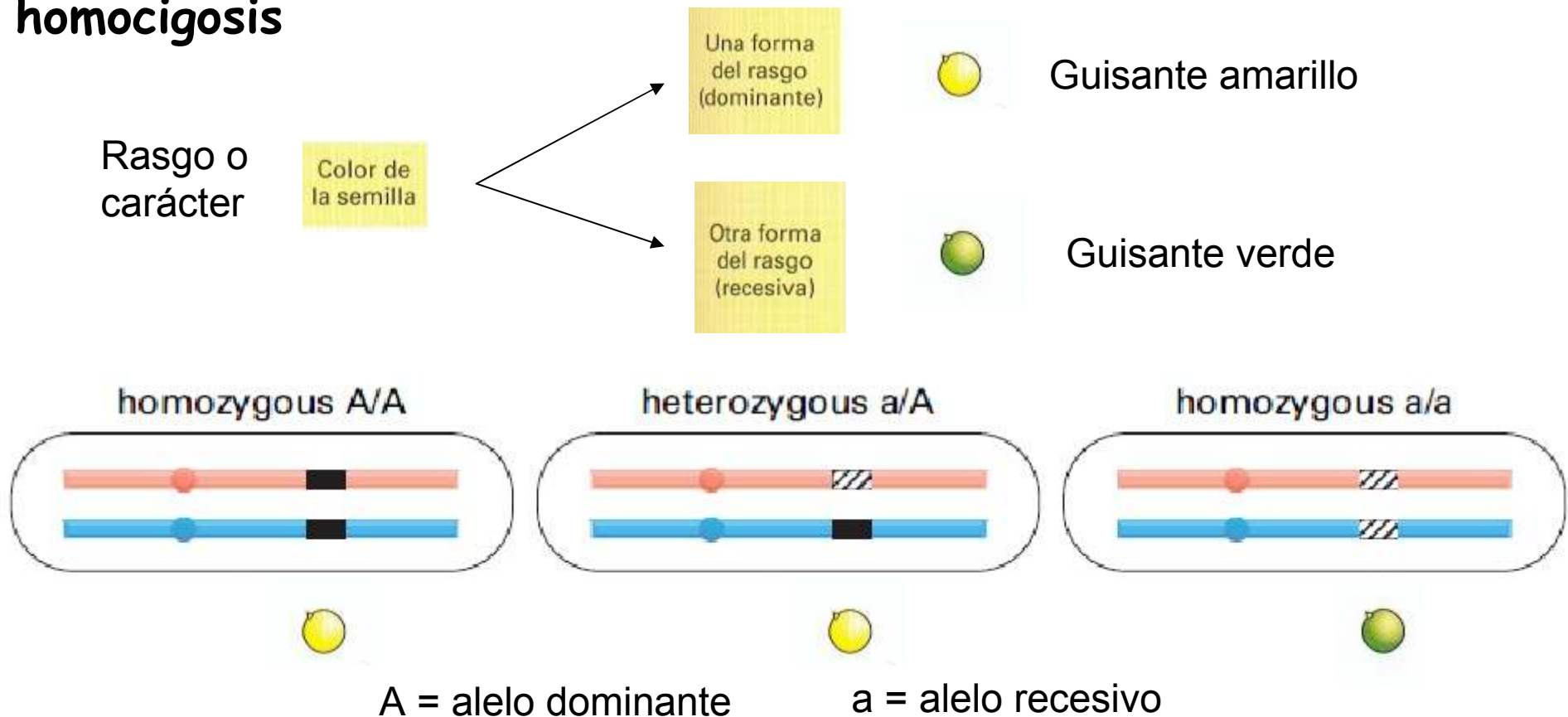
Heterocigoto: alelos diferentes en el mismo locus

Para un gen con dos alelos (R y r) tendremos:



Terminología genética

Dominancia y recesividad son propiedades de las formas del carácter, no de los genes. Una forma del carácter es dominante si se manifiesta tanto en homocigosis como en heterocigosis, mientras que es recesiva si solo se manifiesta en homocigosis



Genética médica

- ✓ Estudios de la herencia de enfermedades familiares
- ✓ Localización específica de los genes responsables en los cromosomas (mapeo de genes)
- ✓ Análisis de los mecanismos moleculares mediante los cuales los genes causan la enfermedad
- ✓ Consejo genético: información, pronóstico y tratamiento
- ✓ Diagnóstico, prevención y tratamiento de las enfermedades genéticas

Enfermedades genéticas

- Las enfermedades más frecuentes en el mundo occidental en la actualidad (cáncer, cardiovasculares o degenerativas), se deben a alteraciones del genoma, o a la interacción de **genes y factores ambientales**
- El conocimiento del genoma del individuo permitirá conocer los patrones de expresión clínica, individualizando las terapias

Enfermedades genéticas

Monogénicas: se altera un solo gen

Mendelianas: en el ADN nuclear

Mitocondriales: en el ADN mitocondrial

Citogenéticas: causadas por alteraciones cromosómicas que incluyen a numerosos genes

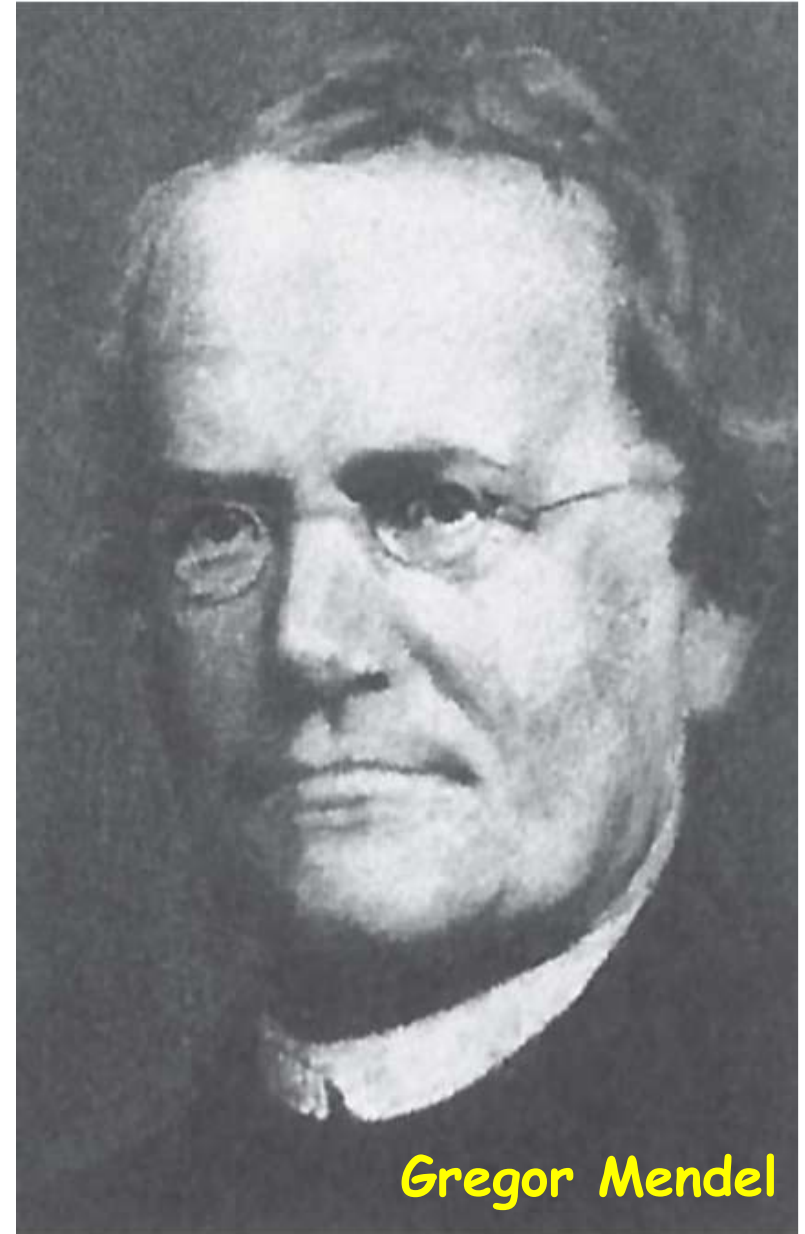
Multifactoriales: se originan por factores genéticos y ambientales. Representan la mayoría de las enfermedades que afectan a adultos

Impacto de las enfermedades genéticas

- ✓ Abortos espontáneos: en el 40-50% de los abortos del 1º trimestre de los embarazos reconocidos, se encuentra una alteración cromosómica
- ✓ Recién nacidos: el 2-3% tienen una anomalía congénita. De estas anomalías congénitas el 50% están causadas por factores genéticos
- ✓ Infancia: en países desarrollados, los trastornos genéticos y las malformaciones congénitas juntos, son responsables del 30% de los ingresos hospitalarios y del ≈ 50% de las muertes
- ✓ Vida adulta: en países desarrollados, más del 50% de la población anciana tendrá un problema médico debido a factores genéticos.

Herencia mendeliana

- En esencia, el trabajo de Mendel se puede considerar como el descubrimiento de los genes y la forma en que se heredan.
- Las características o rasgos hereditarios mendelianos están determinadas por genes que se transmiten de una generación a la siguiente de manera uniforme y predecible
- Las leyes de Mendel (1865) se cumplen en todos los organismos eucariontes con reproducción sexual y constituyen la base de toda la genética



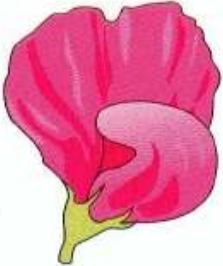






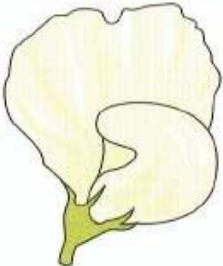






Gregor Mendel

Fig 1-1, Jorde 4^o Ed.

Mendel experimentó con el guisante de jardín, por sus características bien diferenciadas y su facilidad de cultivo

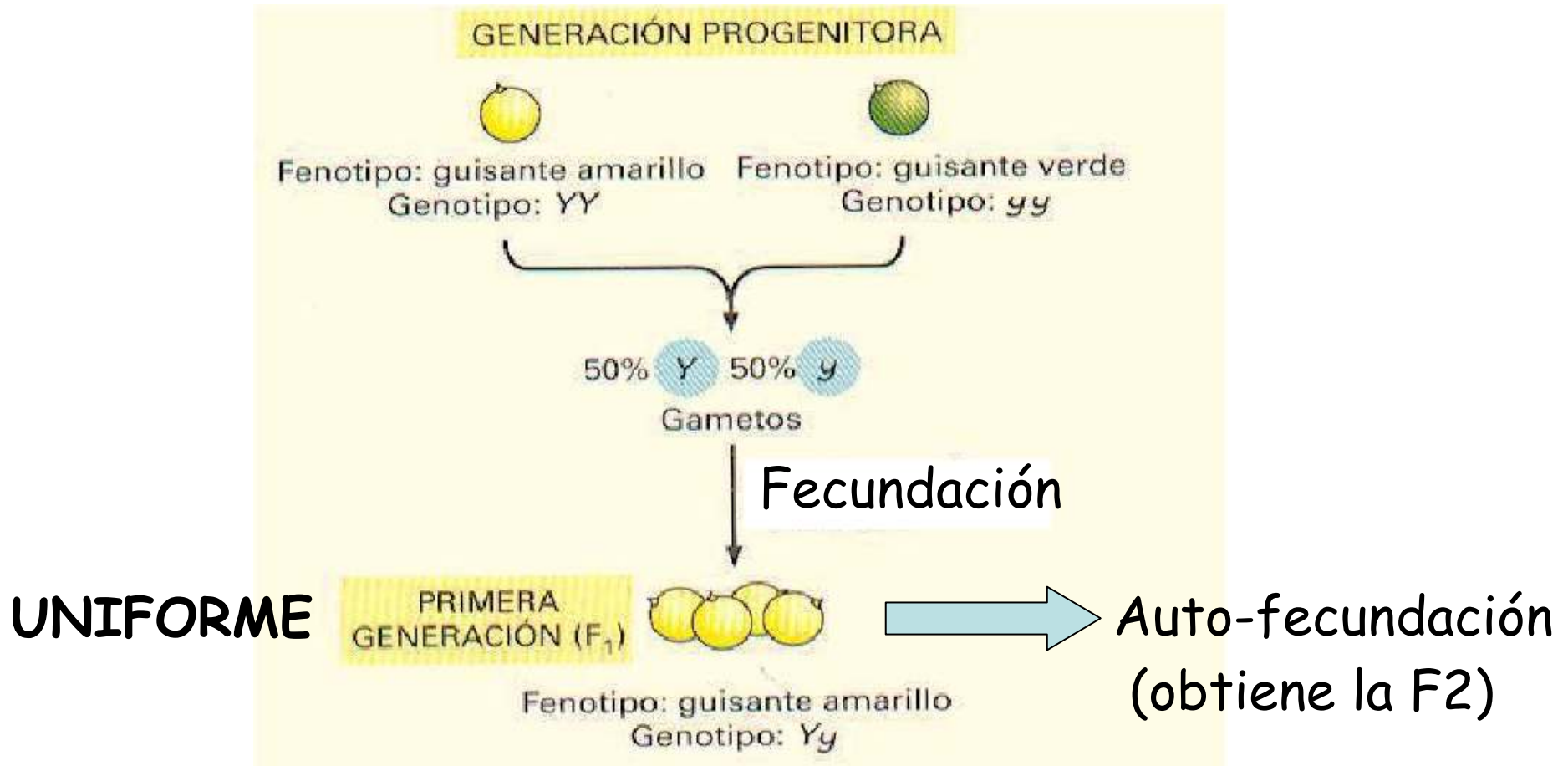
Fig. 20-15 Introducción a la Biología Celular, Alberts

	Forma de la semilla	Color de la semilla	Color de la flor	Posición de la flor	Forma de la vaina	Color de la vaina	Altura de la planta
Una forma del rasgo (dominante)							
	Lisa (<i>R</i>)	Amarillo (<i>Y</i>)	Púrpura	Flores axiales	Inflada	Verde	Alta
Otra forma del rasgo (recesiva)							
	Rugosa (<i>r</i>)	Verde (<i>y</i>)	Blanca	Flores terminales	Comprimida	Amarilla	Baja

- Mendel estudió 7 caracteres opuestos en los guisantes que se heredan de manera independiente, aunque los genes de algunos de ellos están situados en el mismo cromosoma.

En la F1 de cruces de "líneas puras" (homocigotos), se obtienen heterocigotos idénticos manifestando el fenotipo dominante

Fig. 20-17 Introducción a la Biología Celular Alberts



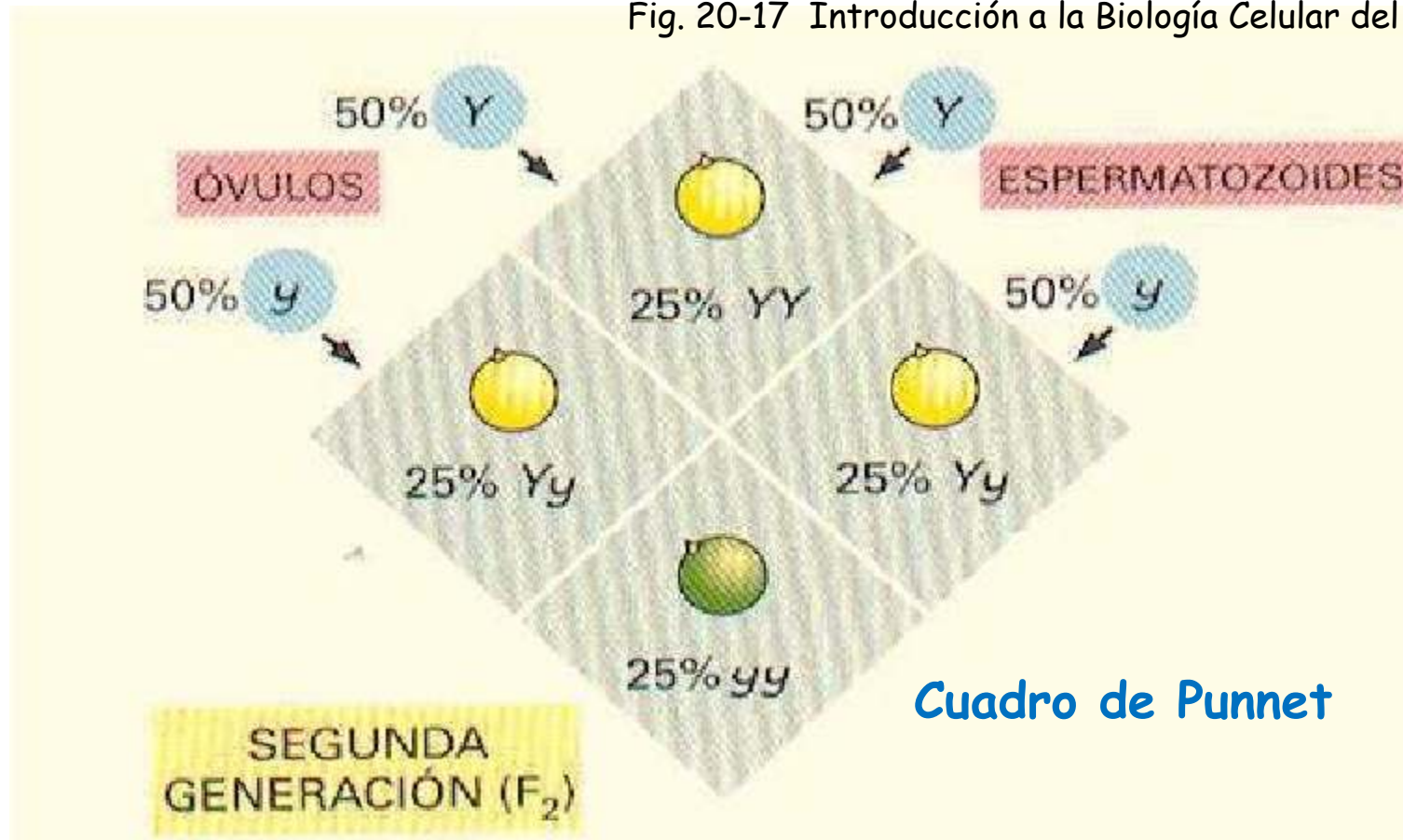
Principio Uniformidad: al cruzar dos líneas puras la progenie obtenida es uniforme. Todos los descendientes presentan uniformidad, tanto genotípica como fenotípica.

En la F₂, se obtienen las proporciones siguientes:

Fenotípicas: 3:1

Genotípicas: 1YY:2Yy:1yy

Fig. 20-17 Introducción a la Biología Celular del Alberts



Principio de la segregación o Primera Ley de Mendel: los dos alelos de una característica (gen) se separan al azar en la meiosis para formar gametos.

La separación de los alelos ocurre porque los cromosomas homólogos se separan durante la meiosis

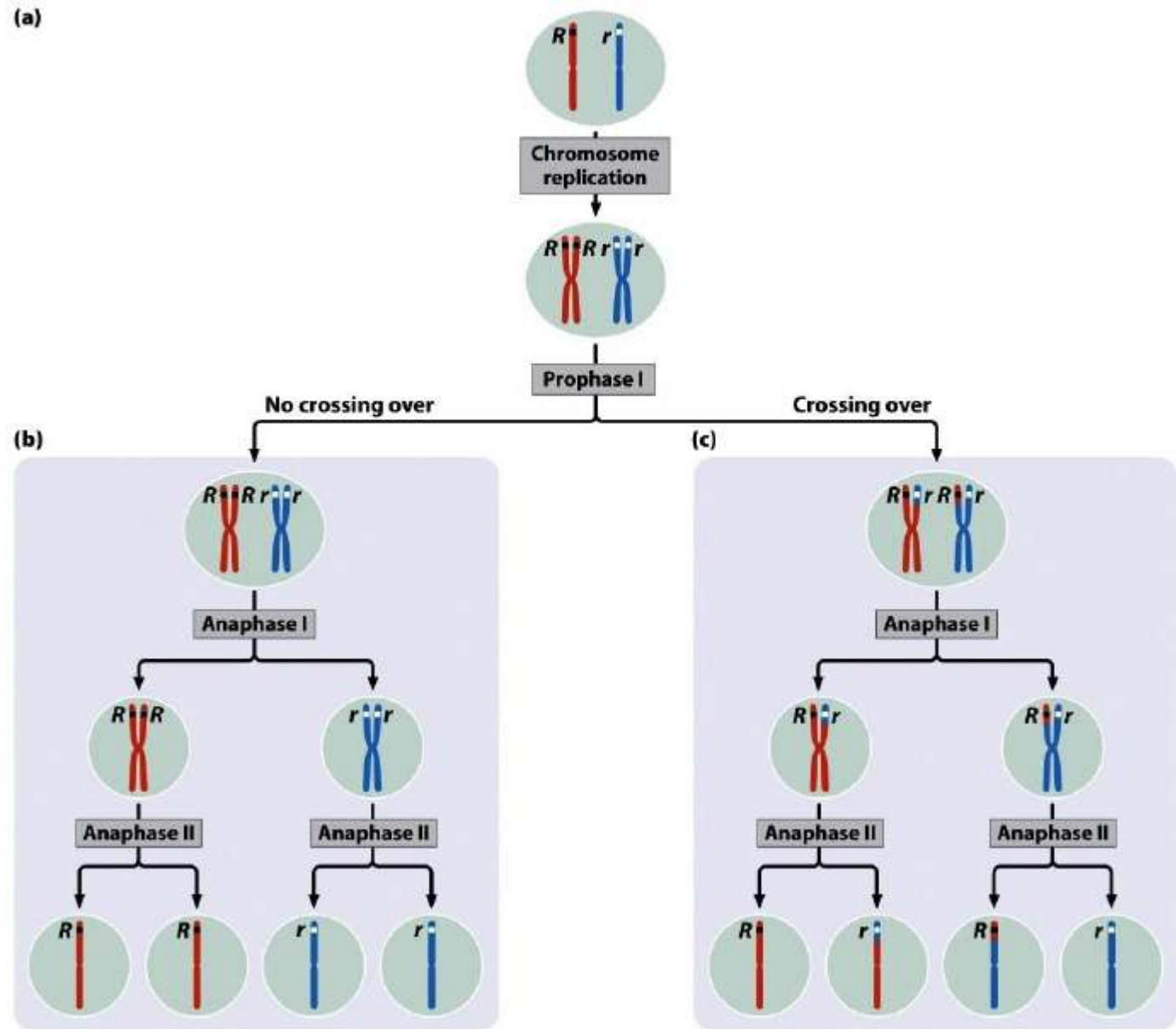
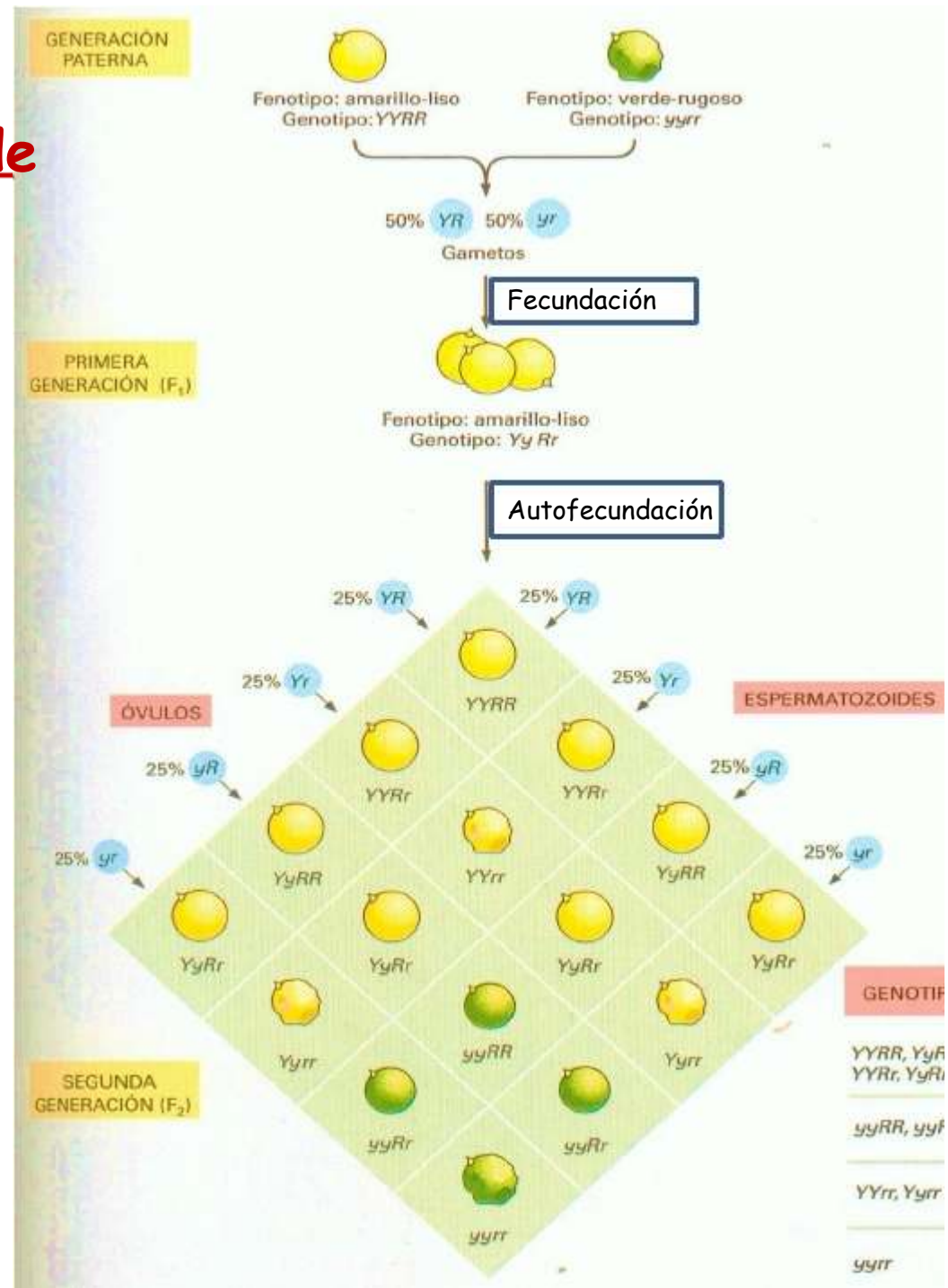


Fig. 3-5 Pierce 3ª Ed.

Principio de la transmisión Independiente (2ª Ley de Mendel):

Los genes de diferentes loci se transmiten de forma independiente. Al formarse los gametos, los alelos de cada carácter se separan al azar, sin depender de cómo se separen los de cualquier otro carácter





Los 7 caracteres del guisante que eligió Mendel se heredan de manera independiente, aunque algunos están situados lejos en el mismo cromosoma



Principio de la distribución independiente

En la F2, se obtienen las proporciones siguientes:

- fenotípicas: 9:3:3:1 (4 fenotipos diferentes)
- genotípicas: 9 genotipos diferentes

GENOTIPOS	FENOTIPO	RELACIÓN FENOTÍPICA
$YYRR, YyRR, YYRr, YyRr$		Amarillo liso 9/16
$yyRR, yyRr$		Verde liso 3/16
$YYrr, Yyrr$		Amarillo rugoso 3/16
$yyrr$		Verde rugoso 1/16

Enfermedades con herencia mendeliana

- La mayoría de estas enfermedades son muy poco frecuentes (Enfermedades raras: afectan a menos del 5/10.000 RNV)
- Suelen ser enfermedades de la edad pediátrica
- McKusick publicó en 1966 el primer catálogo de rasgos monogénicos en la especie humana. En la actualidad, se tienen recogidas más de 4.000 enfermedades con patrón monogénico
- La base de datos para consulta sobre genes y enfermedades monogénicas es OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man)

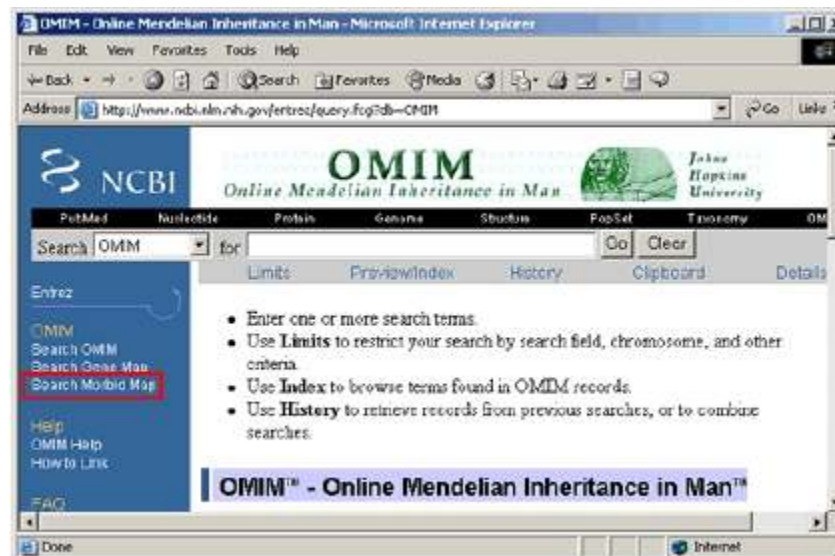
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/OMIM>

Terminología

- **Incidencia:** es el número de casos nuevos de la enfermedad que aparecen en una población en un periodo de tiempo determinado (n° de enfermos nuevos/ n° sanos)
(Es una proporción y por tanto su valor oscila entre 0 y 1, aunque también se suele expresar como porcentaje)
- **Prevalencia:** es la proporción de la población que está enferma en un momento determinado.
(n° de enfermos/ n° total de individuos)
- **Congénita:** característica presente en el momento del nacimiento. No todos los rasgos genéticos son congénitos
- **Riesgo de recurrencia:** probabilidad de que en una familia que tiene algún afectado, nazca otro afectado

Herencia monogénica

- Autosómica (22 pares de cromosomas autosómicos) o ligada a los cromosomas sexuales (X, Y)
- Caracteres dominantes o recesivos



Árboles genealógicos

- Árboles genealógicos: hay que basarse en la observación de cómo se transmite la forma de un rasgo (fenotipo) de una generación a la siguiente. Además hay que identificar y correlacionar los genotipos responsable de fenotipos concretos
- Puede ser difícil determinar con claridad la modalidad de herencia cuando se estudia en una genealogía aislada

Árboles genealógicos

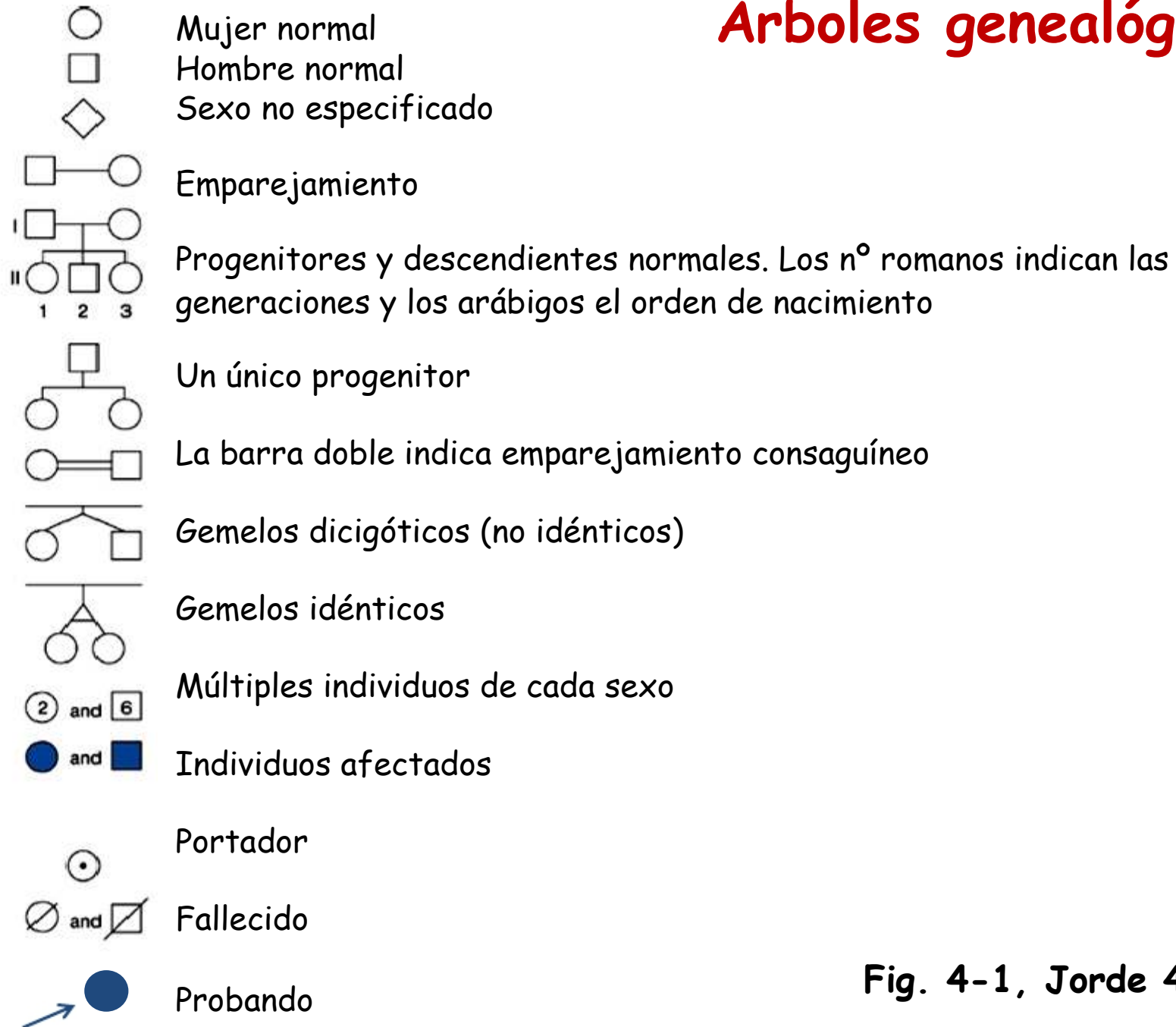


Fig. 4-1, Jorde 4ª Ed.