

23.- HERENCIA AUTOSÓMICA

Herencia dominante y recesiva

Series para identificar sus patrones de transmisión

Ejemplos más relevantes

CLASES PARTICULARES, TUTORÍAS TÉCNICAS ONLINE
LLAMA O ENVÍA WHATSAPP: 689 45 44 70

ONLINE PRIVATE LESSONS FOR SCIENCE STUDENTS
CALL OR WHATSAPP:689 45 44 70

Herencia monogénica autosómica

El gen responsable de la enfermedad está situado en cualquiera de las 22 parejas de cromosomas homólogos autosómicos. La mayoría de estas enfermedades son poco frecuentes (enfermedades raras). Puede ser dominante (representan más de la mitad de todas las enfermedades monogénicas) o recesiva (mucho menos frecuentes que las dominantes).

CLASES PARTICULARES, TUTORÍAS TÉCNICAS ONLINE
LLAMA O ENVÍA WHATSAPP: 689 45 44 70

--

ONLINE PRIVATE LESSONS FOR SCIENCE STUDENTS
CALL OR WHATSAPP: 689 45 44 70

erencia autosómica dominante

<u>IPOS</u>	<u>FENOTIPOS</u>	<u>GAMETOS</u>
A	enfermo	A
a	enfermo	A y a
a	sano	a

almente los enfermos son heterocigóticos (Aa)

Forma de transmisión
más frecuente:

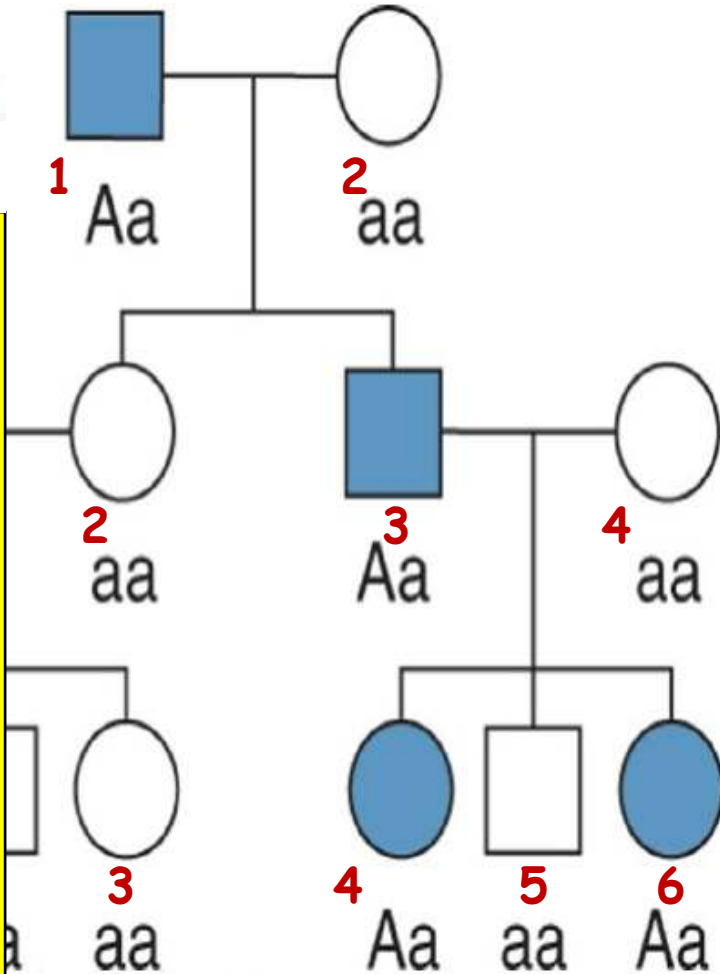
$Aa \times aa$

Cartagena99

CLASES PARTICULARES, TUTORÍAS TÉCNICAS ONLINE
LLAMA O ENVÍA WHATSAPP: 689 45 44 70

ONLINE PRIVATE LESSONS FOR SCIENCE STUDENTS
CALL OR WHATSAPP:689 45 44 70

Herencia autosómica dominante (AD): patrones de identificación



Se manifiesta en heterocigosis (Aa), generalmente de forma más benigna que en homocigosis (AA)

Los dos sexos muestran el rasgo aproximadamente en la misma proporción y tienen la misma probabilidad de transmitir el carácter a sus hijos

La transmisión del carácter es **vertical**, aparece en todas las generaciones

Pueden aparecer casos nuevos en las familias debidos a **mutaciones nuevas**

CLASES PARTICULARES, TUTORÍAS TÉCNICAS ONLINE
 LLAMA O ENVÍA WHATSAPP: 689 45 44 70

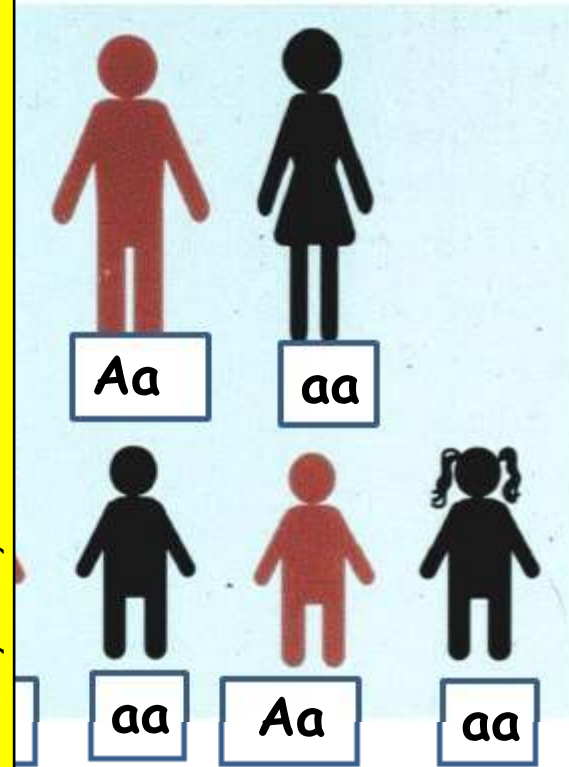
 ONLINE PRIVATE LESSONS FOR SCIENCE STUDENTS
 CALL OR WHATSAPP:689 45 44 70

Herencia autosómica dominante

Herencia de transmisión, progenitores afectados del 50%

Segregación de gametos de los progenitores: meiosis

4ª Ed.



HOMBRE afectado (Aa)

MUJER sana: aa

	a	a
A	Aa	Aa
a	aa	aa

Las enfermedades con herencia autosómica dominante son más frecuentes que las autosómicas recesivas.

CLASES PARTICULARES, TUTORÍAS TÉCNICAS ONLINE
 LLAMA O ENVÍA WHATSAPP: 689 45 44 70
 ONLINE PRIVATE LESSONS FOR SCIENCE STUDENTS
 CALL OR WHATSAPP: 689 45 44 70

Herencia autosómica dominante

Ejemplos

Enfermedad de Huntington (EH)

Dislipidemia familiar (FH)

Osteocondroplasia



CLASES PARTICULARES, TUTORÍAS TÉCNICAS ONLINE
LLAMA O ENVÍA WHATSAPP: 689 45 44 70

--

ONLINE PRIVATE LESSONS FOR SCIENCE STUDENTS
CALL OR WHATSAPP:689 45 44 70

Enfermedad de Huntington (EH)

a entre 5-7/100.000 (OMS)

Enfermedad neurodegenerativa progresiva (afectación
en homocigotos y heterocigotos)

Control motor, alteraciones emocionales y grave
problema mental que conduce a la incapacidad total

Frecuencia más elevada en determinadas regiones
geográficas (lago Maracaibo en Venezuela)

Inicio variable, entre 30-45 años

Aproximadamente 10% se presenta antes de los 20 años

<http://www.youtube.com/watch?v=Ic7gvoyPbuA>

CLASES PARTICULARES, TUTORÍAS TÉCNICAS ONLINE
LLAMA O ENVÍA WHATSAPP: 689 45 44 70
--
ONLINE PRIVATE LESSONS FOR SCIENCE STUDENTS
CALL OR WHATSAPP: 689 45 44 70

Enfermedad de Huntington (EH)

El gen responsable (1993) se localiza en el cromosoma 4 y codifica para una proteína llamada Huntingtina

La mutación del gen responsable de la EH consiste en la expansión de la repetición del triplete CAG que codifica para glutamina

Como consecuencia de la expansión del triplete, la proteína se sobreexpresa y causa neurodegeneración.

Existe una fuerte relación entre el tamaño de la expansión del triplete CAG y la edad de inicio/expresión de la enfermedad.

CLASES PARTICULARES, TUTORÍAS TÉCNICAS ONLINE
LLAMA O ENVÍA WHATSAPP: 689 45 44 70

ONLINE PRIVATE LESSONS FOR SCIENCE STUDENTS
CALL OR WHATSAPP: 689 45 44 70

aciones dinámicas se basan en la Expansión de clones inestables.

Características esenciales:

Inicio de ADN con **unidades repetidas**

La transmisión del gen, el número de repeticiones puede aumentar (**Expansión de las repeticiones**) durante la meiosis o durante las generaciones previas dando lugar a mutaciones **estables o dinámicas**.

Expansión: en los árboles genealógicos se observa que al pasar de una generación a la siguiente la enfermedad aparece a edades más tempranas (**debido a la expansión de las repeticiones**).

CLASES PARTICULARES, TUTORÍAS TÉCNICAS ONLINE
LLAMA O ENVÍA WHATSAPP: 689 45 44 70
ONLINE PRIVATE LESSONS FOR SCIENCE STUDENTS
CALL OR WHATSAPP:689 45 44 70

Enfermedad de Huntington

normales tienen entre 9-26 repeticiones del
gen CAG, son estables en la meiosis

con 27-35 repeticiones (premutación), no
causan la enfermedad pero pueden tener inestabilidad
en la meiosis

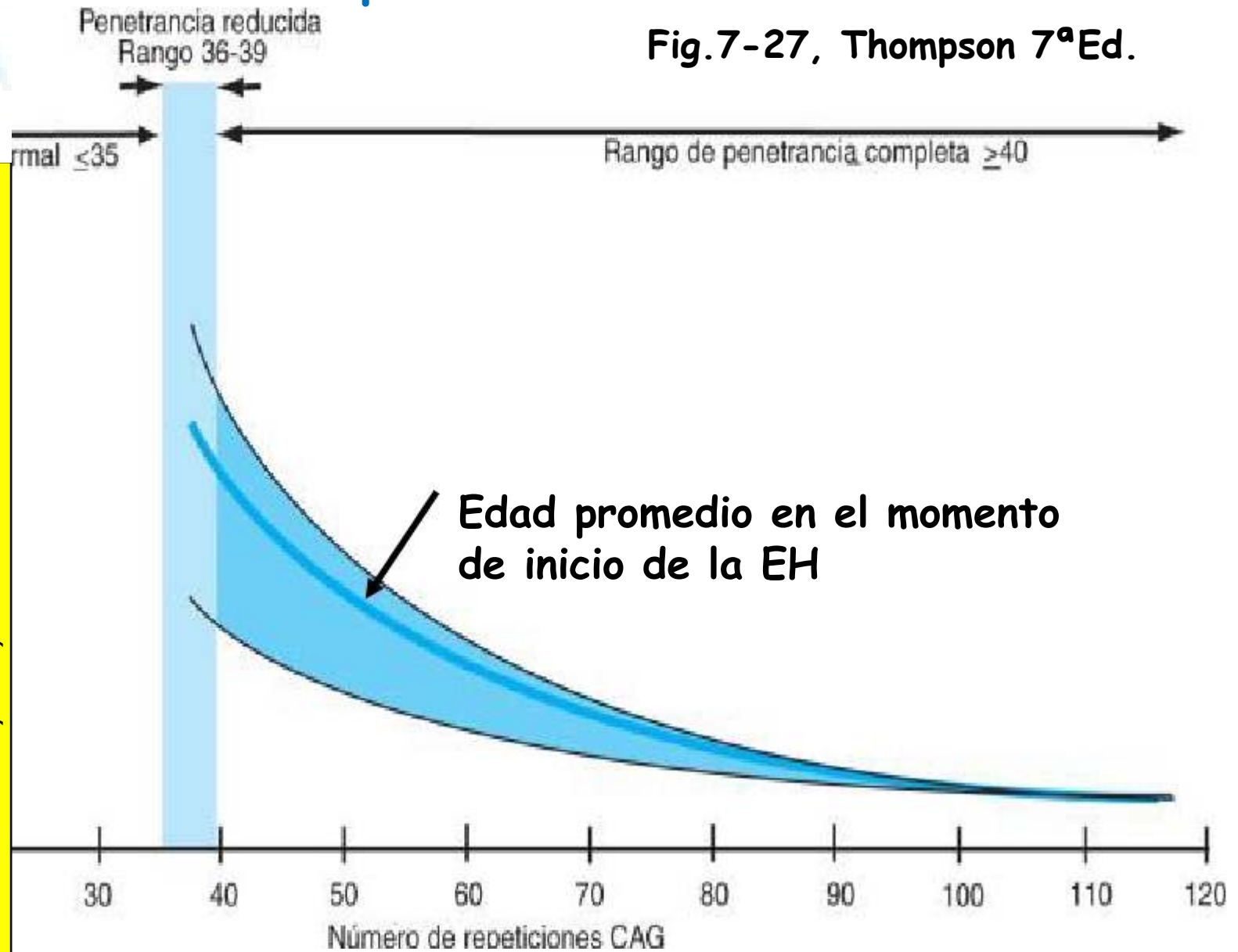
con 36-39 repeticiones, se asocian con la
edad de inicio tardío o con síntomas mínimos

con más de 40 repeticiones, se manifiesta la
enfermedad siempre. Además cuanto mayor es la
edad de inicio antes aparece y más grave es la
enfermedad.

CLASES PARTICULARES, TUTORÍAS TÉCNICAS ONLINE
LLAMA O ENVÍA WHATSAPP: 689 45 44 70
ONLINE PRIVATE LESSONS FOR SCIENCE STUDENTS
CALL OR WHATSAPP: 689 45 44 70

Enfermedad de Huntington relación de la edad de inicio con el número de repeticiones CAG

Fig.7-27, Thompson 7ªEd.



CLASES PARTICULARES, TUTORÍAS TÉCNICAS ONLINE
LLAMA O ENVÍA WHATSAPP: 689 45 44 70
--
ONLINE PRIVATE LESSONS FOR SCIENCE STUDENTS
CALL OR WHATSAPP:689 45 44 70

Cartagena99

Enfermedad de Huntington de inicio suele ser menor si la transmisión es paterna

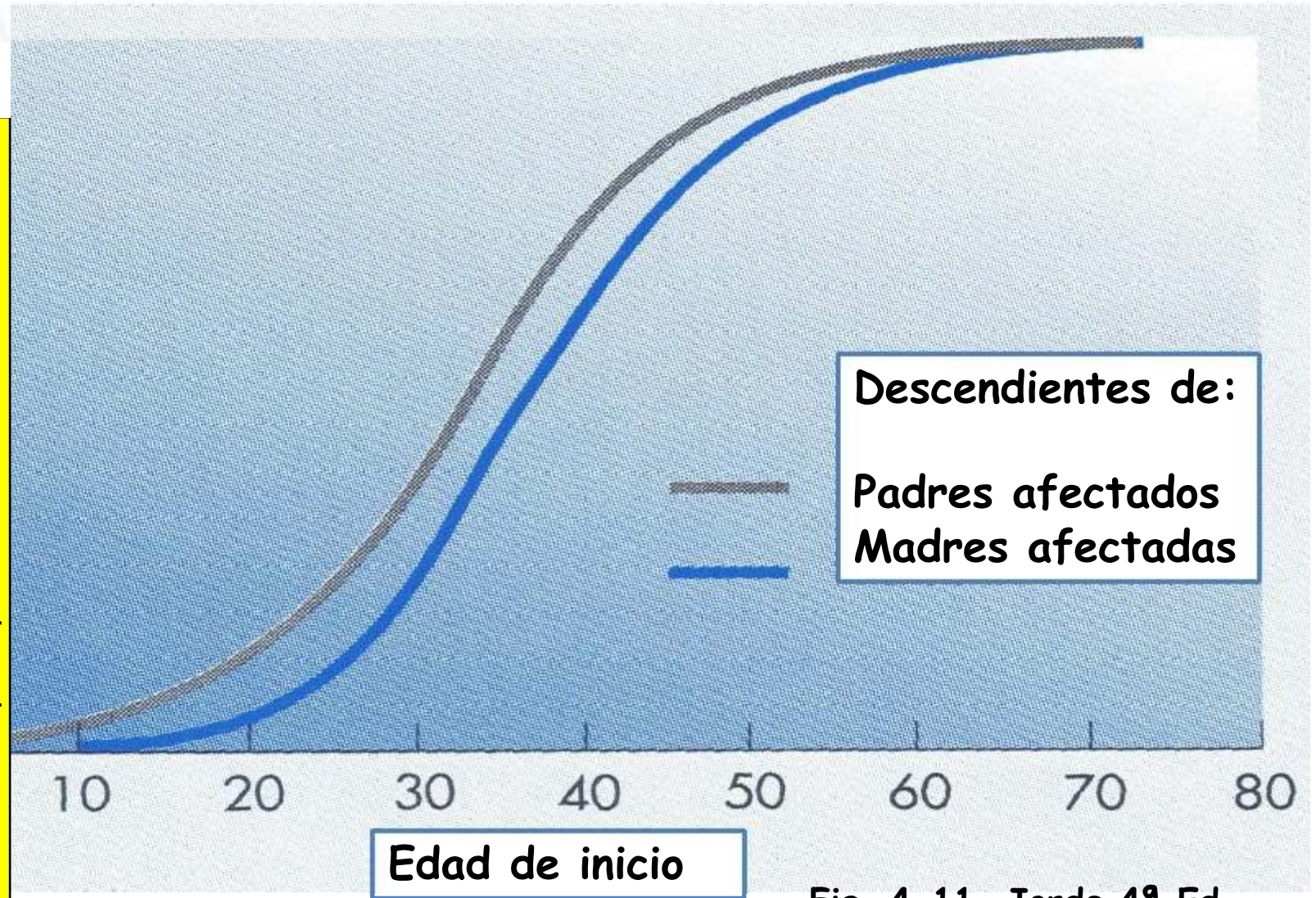


Fig. 4-11, Jorde 4ª Ed.

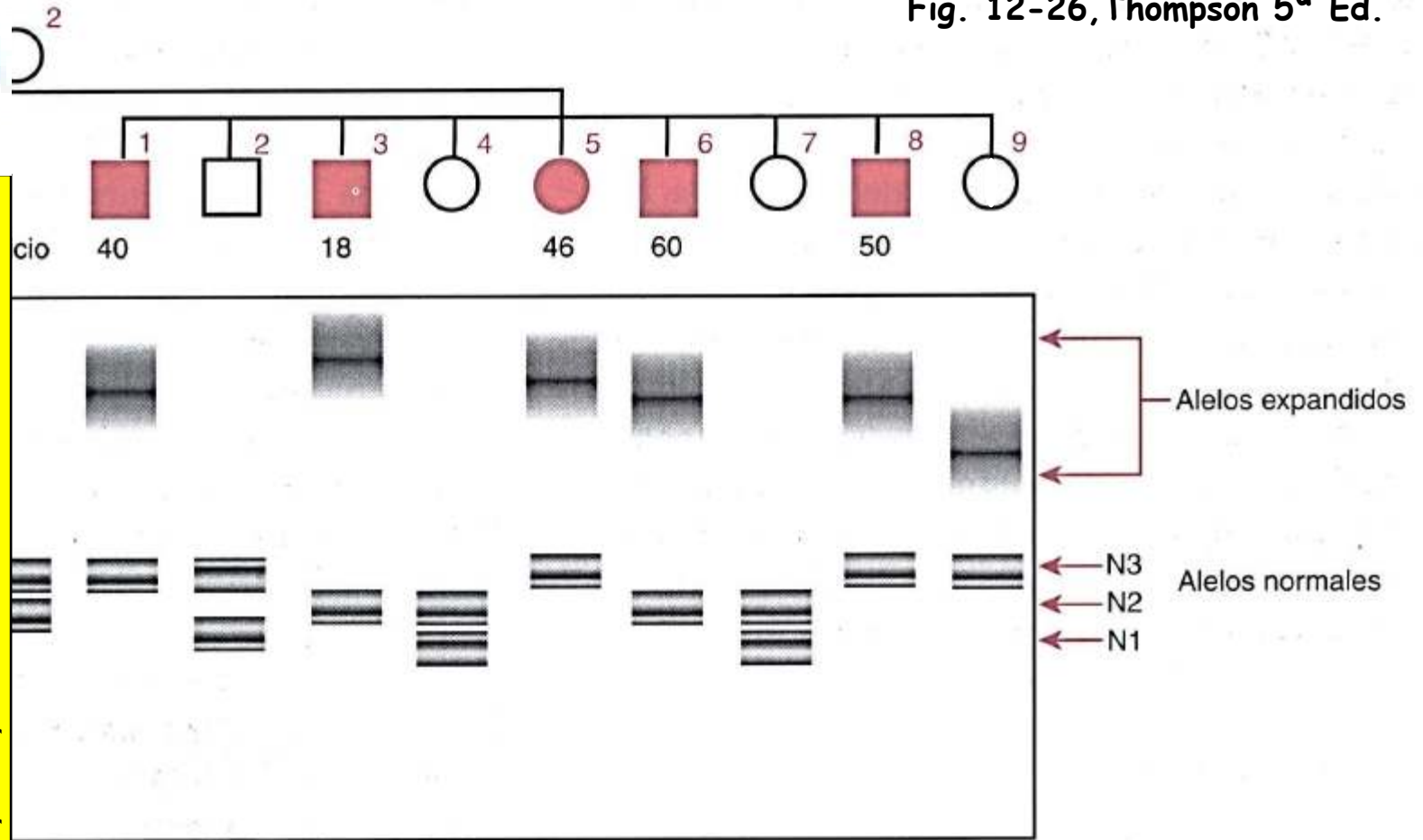


CLASES PARTICULARES, TUTORÍAS TÉCNICAS ONLINE
LLAMA O ENVÍA WHATSAPP: 689 45 44 70

ONLINE PRIVATE LESSONS FOR SCIENCE STUDENTS
CALL OR WHATSAPP:689 45 44 70

Genética de una familia con EH

Fig. 12-26, Thompson 5ª Ed.



Individuo muy joven con un número muy elevado de repeticiones
pero asintomática con un alelo expandido

Cartagena99

CLASES PARTICULARES, TUTORÍAS TÉCNICAS ONLINE
LLAMA O ENVÍA WHATSAPP: 689 45 44 70
ONLINE PRIVATE LESSONS FOR SCIENCE STUDENTS
CALL OR WHATSAPP: 689 45 44 70

ercolesterolemia familiar (FH)

- Muy frecuente, 1/500 personas son heterocigotas
- Niveles plasmáticos de colesterol muy elevados
- Un porcentaje elevado de afectados desarrollará una enfermedad cardiaca como consecuencia de la formación de ateromas (acumulación de colesterol en las arterias)
- Formación de xantomas (depósitos subcutáneos de lípidos)



Thompson 7ª Ed.

Cartagena99

CLASES PARTICULARES, TUTORÍAS TÉCNICAS ONLINE
LLAMA O ENVÍA WHATSAPP: 689 45 44 70
--
ONLINE PRIVATE LESSONS FOR SCIENCE STUDENTS
CALL OR WHATSAPP:689 45 44 70

ercolesterolemia familiar (FH)

s elevados de colesterol por mutaciones en el gen LDLR del receptor de las lipoproteínas de baja densidad (LDL).

de dosis génica: manifestación mucho más temprana y grave en homocigotos que en heterocigotos (dominancia incompleta).

Se han descrito **cientos** de mutaciones del gen

CLASES PARTICULARES, TUTORÍAS TÉCNICAS ONLINE
LLAMA O ENVÍA WHATSAPP: 689 45 44 70

--

ONLINE PRIVATE LESSONS FOR SCIENCE STUDENTS
CALL OR WHATSAPP:689 45 44 70

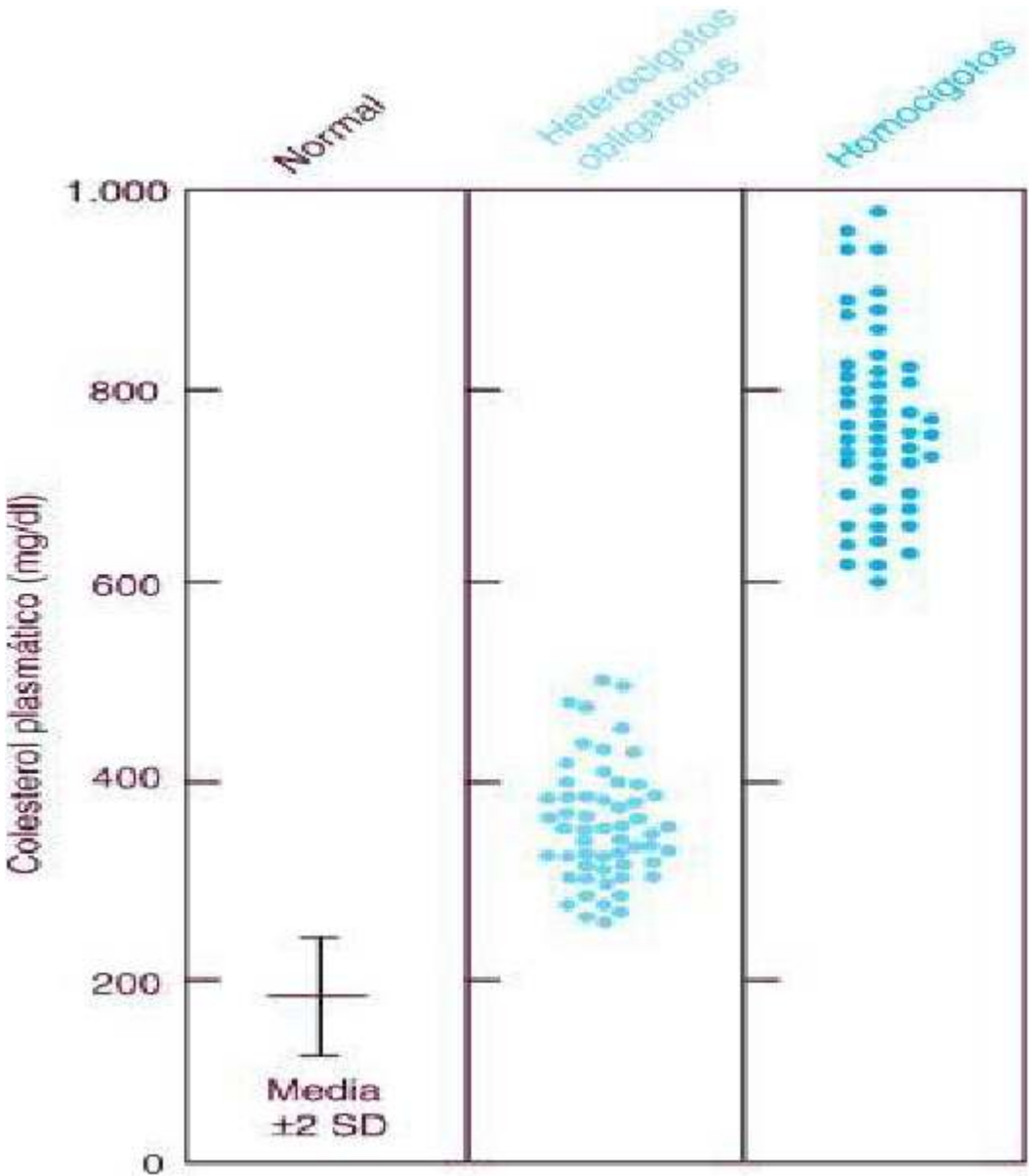


Fig. 12-1 Thompson 7ª Ed.

ión de
 is plasmáticos
 erol
 pacientes
 tos, en
 nitores
 gotos) y
 les

importante
 ar a estos
 lo antes
 para poder
 prevención:

ercicio y
 nto farmacológico

Cartagena99

CLASES PARTICULARES, TUTORÍAS TÉCNICAS ONLINE
 LLAMA O ENVÍA WHATSAPP: 689 45 44 70

ONLINE PRIVATE LESSONS FOR SCIENCE STUDENTS
 CALL OR WHATSAPP:689 45 44 70

Proplasia (AD)

es frecuente de enanismo nos

D) RNV

mento de las
dades respecto al tronco

falia con prominencia

o neurológico normal

cia normal

a de vida casi normal



Fig.4-8, Jorde 4ª Ed.

CLASES PARTICULARES, TUTORÍAS TÉCNICAS ONLINE
LLAMA O ENVÍA WHATSAPP: 689 45 44 70
ONLINE PRIVATE LESSONS FOR SCIENCE STUDENTS
CALL OR WHATSAPP:689 45 44 70

--

Androplasia

Mutaciones en el gen del
del factor de
crecimiento de los fibroblastos

mutación elevada:
Mutaciones/división
de los alelos mutados
inducido por mutación de
relacionada con la mayor
edad del padre

homocigosis: presentan
deficiencias esqueléticas
debido a genes incompatibles con la



Fig. 10.1, Jorde 3ª Ed.

CLASES PARTICULARES, TUTORÍAS TÉCNICAS ONLINE
LLAMA O ENVÍA WHATSAPP: 689 45 44 70
-- --
ONLINE PRIVATE LESSONS FOR SCIENCE STUDENTS
CALL OR WHATSAPP: 689 45 44 70

Herencia autosómica recesiva

GENOTIPOS	FENOTIPOS	GAMETOS
AA	sano	A
Aa	sano	A y a
aa	enfermo	a

**Forma de transmisión
más frecuente:**

$Aa \times Aa$

(portador x portador)

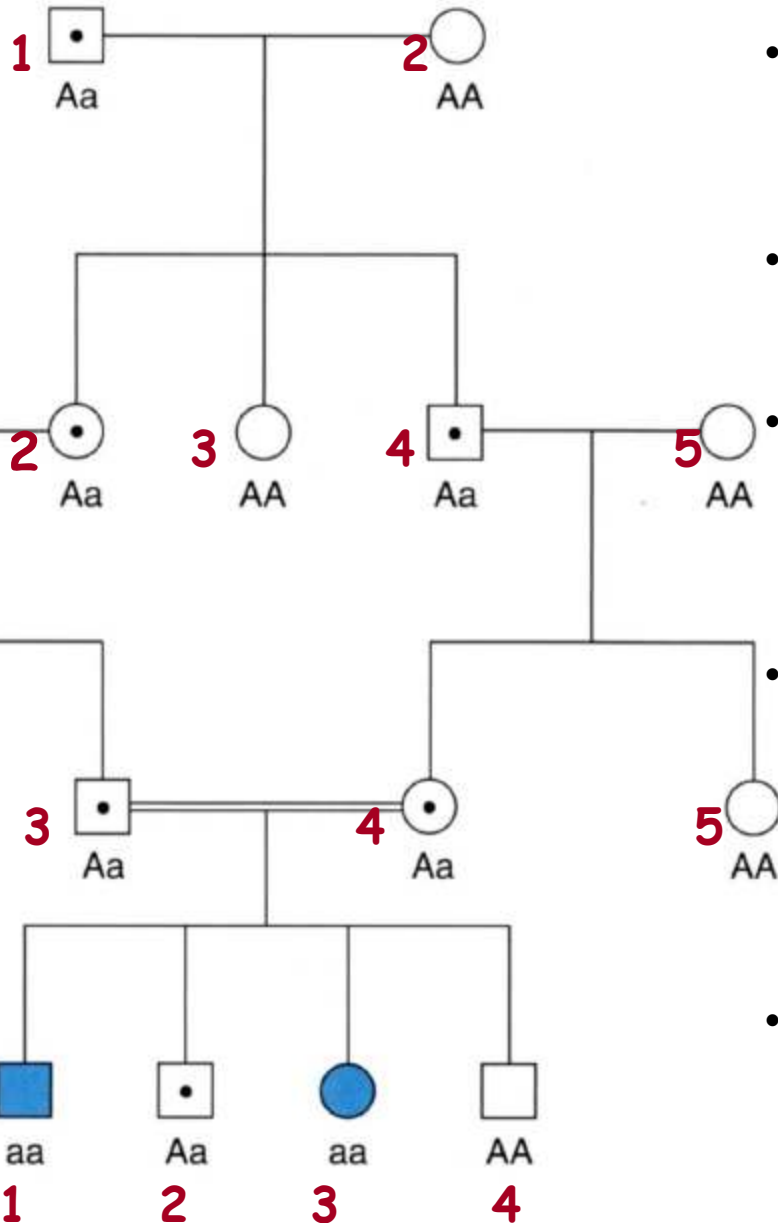
La mayoría de las enfermedades con herencia autosómica recesiva se deben a mutaciones que reducen o eliminan la función del producto del gen



CLASES PARTICULARES, TUTORÍAS TÉCNICAS ONLINE
 LLAMA O ENVÍA WHATSAPP: 689 45 44 70

 ONLINE PRIVATE LESSONS FOR SCIENCE STUDENTS
 CALL OR WHATSAPP:689 45 44 70

Herencia autosómica recesiva (AR): patrones que la identifican

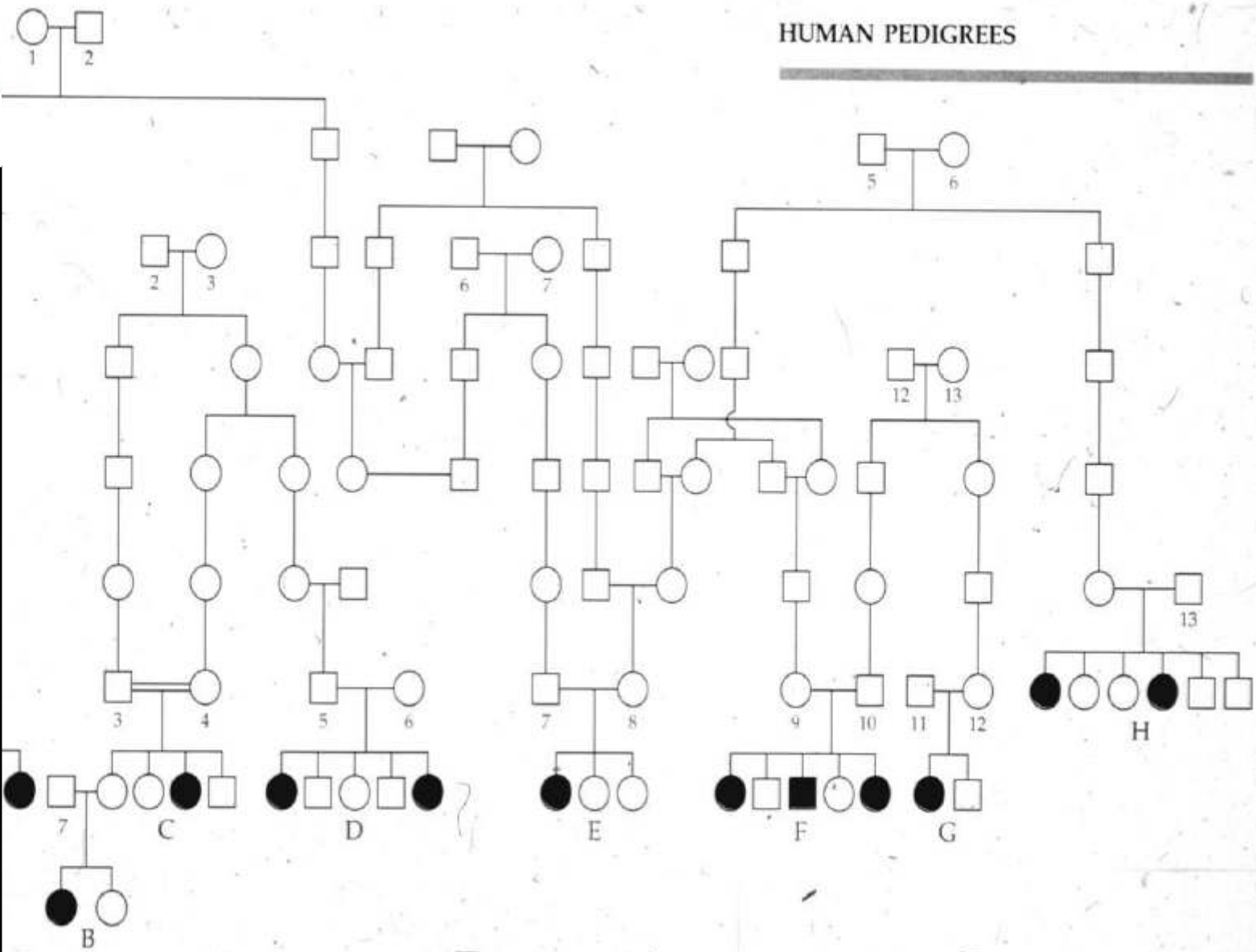


- Se expresa sólo en homocigotos recesivos, con los **dos alelos mutados** (aa)
- Tanto en varones como en mujeres
- Suele aparecer en varios hermanos dentro de una misma generación (**herencia horizontal**)
- Por lo general los padres de los afectados son ambos heterocigotos (**portadores**), con fenotipo normal, razón por la que en los árboles hay saltos de generaciones
- Es mucho más frecuente que las enfermedades raras se den en familias **consanguíneas** (en este árbol III-3 y III-4 son primos hermanos)

CLASES PARTICULARES, TUTORÍAS TÉCNICAS ONLINE
 LLAMA O ENVÍA WHATSAPP: 689 45 44 70

 ONLINE PRIVATE LESSONS FOR SCIENCE STUDENTS
 CALL OR WHATSAPP: 689 45 44 70

Herencia autosómica recesiva



CLASES PARTICULARES, TUTORÍAS TÉCNICAS ONLINE
LLAMA O ENVÍA WHATSAPP: 689 45 44 70

ONLINE PRIVATE LESSONS FOR SCIENCE STUDENTS
CALL OR WHATSAPP:689 45 44 70

Herencia autosómica recesiva (AR)

En los hijos de
 dos heterocigotos
 no afectados,
 uno será portador

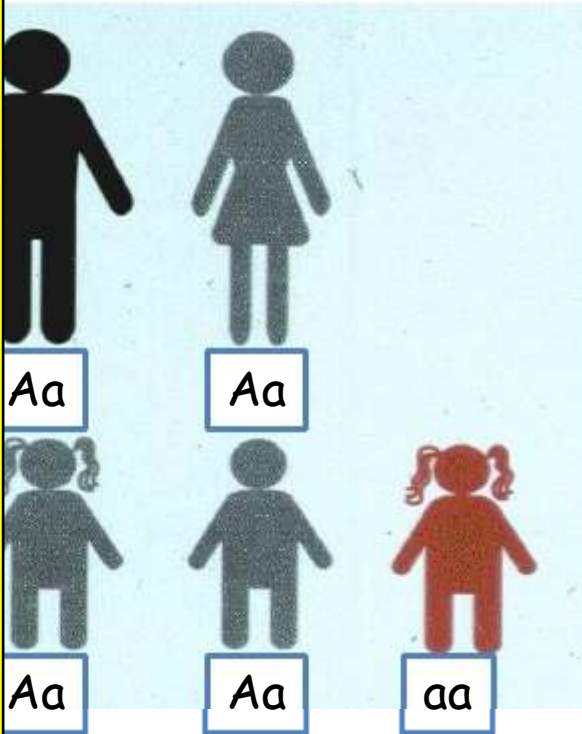
Segregación de gametos de
 los progenitores: meiosis

MUJER (portadora)

	A	a
A	AA	Aa
a	Aa	aa

HOMBRE (portador)

Carey et al: Medical Genetics, 4th Edition.



CLASES PARTICULARES, TUTORÍAS TÉCNICAS ONLINE
 LLAMA O ENVÍA WHATSAPP: 689 45 44 70
 ONLINE PRIVATE LESSONS FOR SCIENCE STUDENTS
 CALL OR WHATSAPP:689 45 44 70

encia autosómica recesiva. Ejemplos

sis quística (FQ)

medad de Tay-Sach

plasia suprarrenal congénita

romatosis hereditaria

medades metabólicas (alcaptonuria, fenilceto-
etc....)

CLASES PARTICULARES, TUTORÍAS TÉCNICAS ONLINE
LLAMA O ENVÍA WHATSAPP: 689 45 44 70

ONLINE PRIVATE LESSONS FOR SCIENCE STUDENTS
CALL OR WHATSAPP:689 45 44 70

Fibrosis quística (FQ)

Enfermedad pulmonar progresiva que cursa con infecciones respiratorias recurrentes

El defecto de las células pancreáticas provoca una deficiencia en la secreción de enzimas pancreáticas (digestión anormal)

La mayoría de los varones son estériles debido a la ausencia o obstrucción de los conductos deferentes

Retraso en el crecimiento

Cloruro sódico elevado en sudor (facilita el diagnóstico)

La esperanza de vida media de supervivencia es reducida

CLASES PARTICULARES, TUTORÍAS TÉCNICAS ONLINE
LLAMA O ENVÍA WHATSAPP: 689 45 44 70
--
ONLINE PRIVATE LESSONS FOR SCIENCE STUDENTS
CALL OR WHATSAPP: 689 45 44 70

Fibrosis quística (FQ)

Prevalencia en Europa
de 1/2000 (1/25
de heterocigotos)

Se encuentran más de 1.500
mutaciones en el gen CFTR
conductance transmembrane

El más frecuente que el enfermo
tiene dos mutaciones
homocigotos

El más frecuente es la
(10% en caucásicos)
deleción de 3 pares de

País	%
Dinamarca	88
Holanda	79
Reino Unido	78
Irlanda	75
Francia	75
Estados Unidos	66
Alemania	65
Polonia	55
Italia	50
Turquía	30

Tabla 19-3, Emery 13^ª Ed.

Cartagena99

CLASES PARTICULARES, TUTORÍAS TÉCNICAS ONLINE
LLAMA O ENVÍA WHATSAPP: 689 45 44 70
ONLINE PRIVATE LESSONS FOR SCIENCE STUDENTS
CALL OR WHATSAPP: 689 45 44 70

de la FQ

ador de la
i transmembrana
is quística (CFTR)
250 kb) y se
n el cromosoma 7,

CFTR actúa como
cloruro,
transporte
cloro y la formación de

nes del gen
entre más sodio
epiteliales
a acumulación
espeso en el pulmón, páncreas...

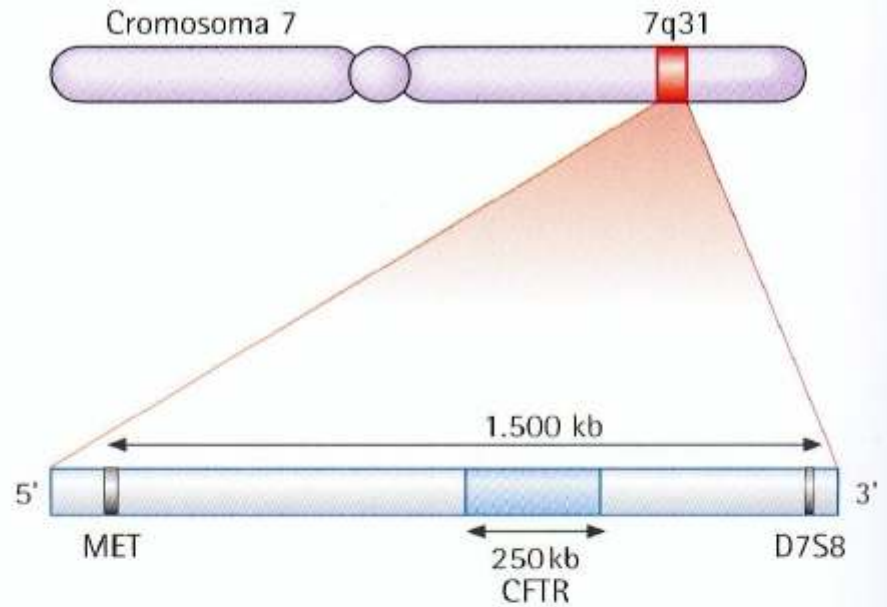
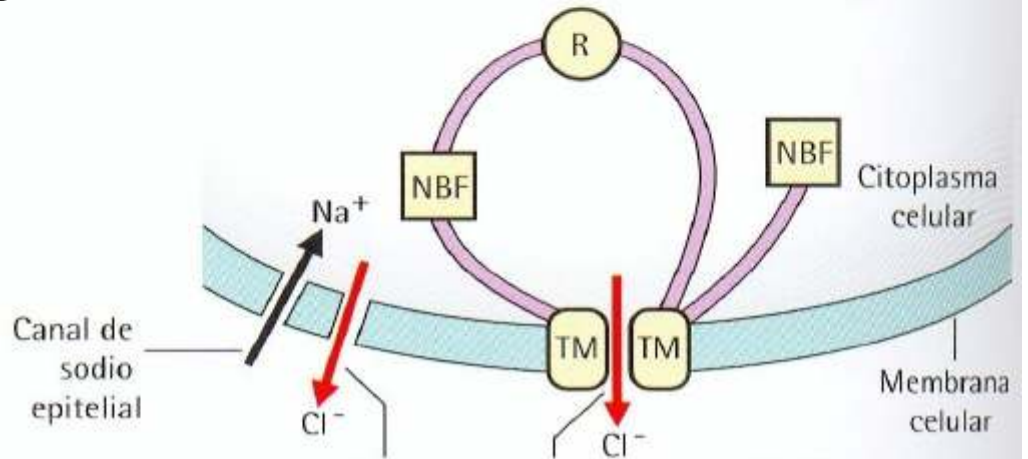


Fig.19-8, Emery 13^ª Ed.



CLASES PARTICULARES, TUTORÍAS TÉCNICAS ONLINE
LLAMA O ENVÍA WHATSAPP: 689 45 44 70
ONLINE PRIVATE LESSONS FOR SCIENCE STUDENTS
CALL OR WHATSAPP:689 45 44 70

Relación entre genotipo y fenotipo en la FQ

Las mutaciones influyen de diferentes maneras en la gravedad de la enfermedad y en la edad del diagnóstico

Tabla 12-7, Thompson 5ª Ed.

de la fibrosis quística asociada con $\Delta F508$ frente a otros alelos

	$\Delta F508/\Delta F508$	$\Delta F508$ /otro alelo	Otro alelo/otro alelo
pacientes	151	117	25
diagnóstico	52 %	40 %	8 %
edad (años)	99 %	72 %	36 %
edad (años)	1 %	28 %	64 %
edad diagnóstico (\pm DE)	$1,8 \pm 3,3$ años	$4,4 \pm 5,9$ años	$8,4 \pm 8,3$ años

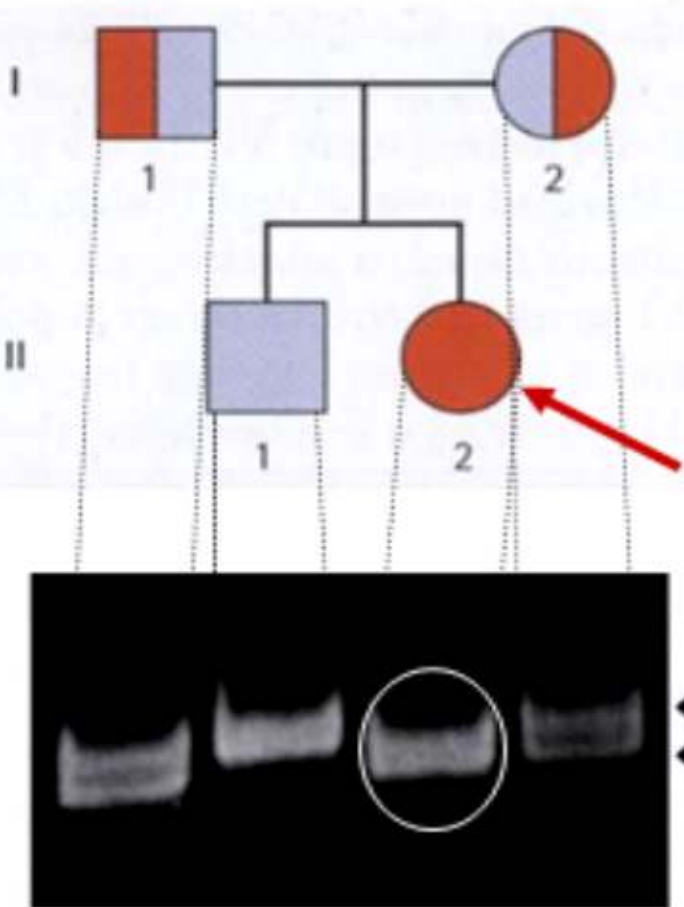
SP: insuficiencia pancreática; SP: suficiencia pancreática.

Wilmshurst P, Davies JC, Wilson R, et al (1990) The relationship between genotype and phenotype in cystic fibrosis: the common mutation ($\Delta F508$). N Engl J Med 323:1517-1522.

Identificación de la mutación para el diagnóstico y gravedad de la enfermedad es clave

CLASES PARTICULARES, TUTORÍAS TÉCNICAS ONLINE
 LLAMA O ENVÍA WHATSAPP: 689 45 44 70
 ONLINE PRIVATE LESSONS FOR SCIENCE STUDENTS
 CALL OR WHATSAPP: 689 45 44 70

sis quística



Si se conoce la mutación que causa la enfermedad, por ejemplo, en esta familia en la que ambos padres portan la mutación $\Delta 508$ de la fibrosis quística:

Se amplifican por PCR los fragmentos de ADN de 98 y 95 pb que rodean al lugar en el que está la mutación, y se separan las bandas por electroforesis. Comprobamos directamente que **II-2 es homocigoto para $\Delta 508$.**

Emery Fig.19-9 modificada, pag.295

padres I-1 y I-2 son heterocigotos

hermano II-1 es homocigoto para el alelo sano

CLASES PARTICULARES, TUTORÍAS TÉCNICAS ONLINE
LLAMA O ENVÍA WHATSAPP: 689 45 44 70
ONLINE PRIVATE LESSONS FOR SCIENCE STUDENTS
CALL OR WHATSAPP:689 45 44 70

Enfermedad de Tay-Sach (AR)

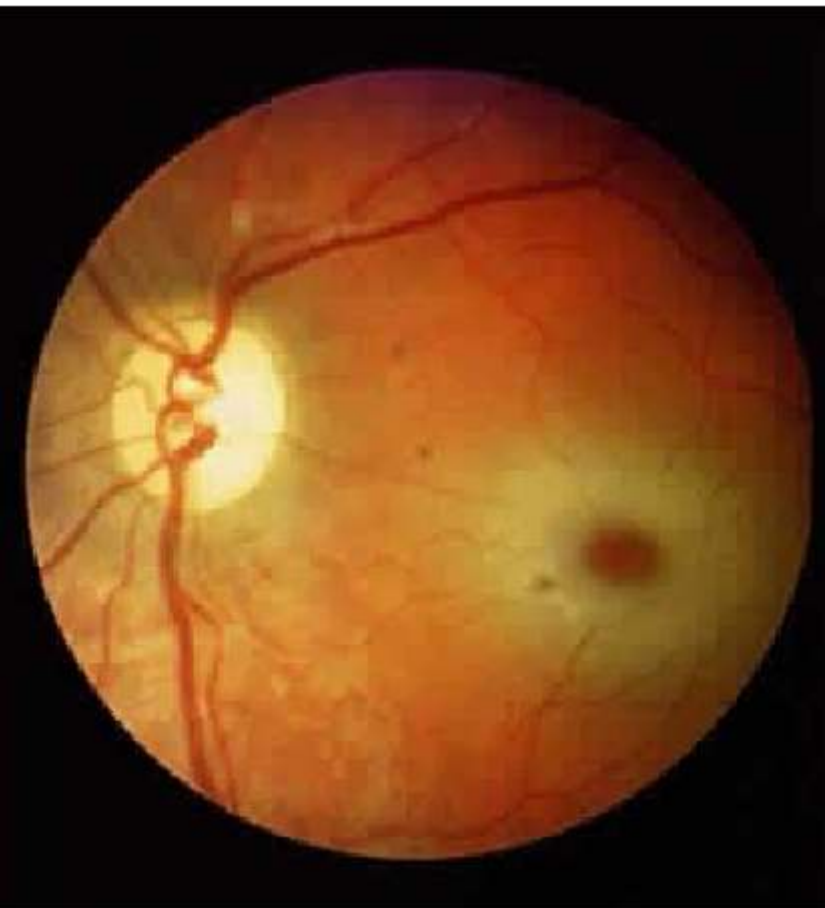


**Enfermedad neurológica
genética rara (1/360.000)**

Inicio de visión

Inicio: 3-6 meses

Progresión entre 2-4 años



CLASES PARTICULARES, TUTORÍAS TÉCNICAS ONLINE
LLAMA O ENVÍA WHATSAPP: 689 45 44 70
ONLINE PRIVATE LESSONS FOR SCIENCE STUDENTS
CALL OR WHATSAPP:689 45 44 70

Enfermedad de Tay-Sach

mutaciones del gen causan deficiencia o ausencia de hexosaminidasa A, por lo que no se pueden eliminar los esfingolípidos. Esto ocasiona la acumulación de lípidos en los lisosomas

Se han identificado más de 70 mutaciones responsables de esta enfermedad. Hay una importante heterogeneidad clínica

Se hereda la enfermedad hexosaminidasa A en los portadores (Aa) con un valor intermedio entre la de las personas sanas no portadoras (AA) y la de las personas afectadas (aa)

CLASES PARTICULARES, TUTORÍAS TÉCNICAS ONLINE
LLAMA O ENVÍA WHATSAPP: 689 45 44 70
--
ONLINE PRIVATE LESSONS FOR SCIENCE STUDENTS
CALL OR WHATSAPP:689 45 44 70

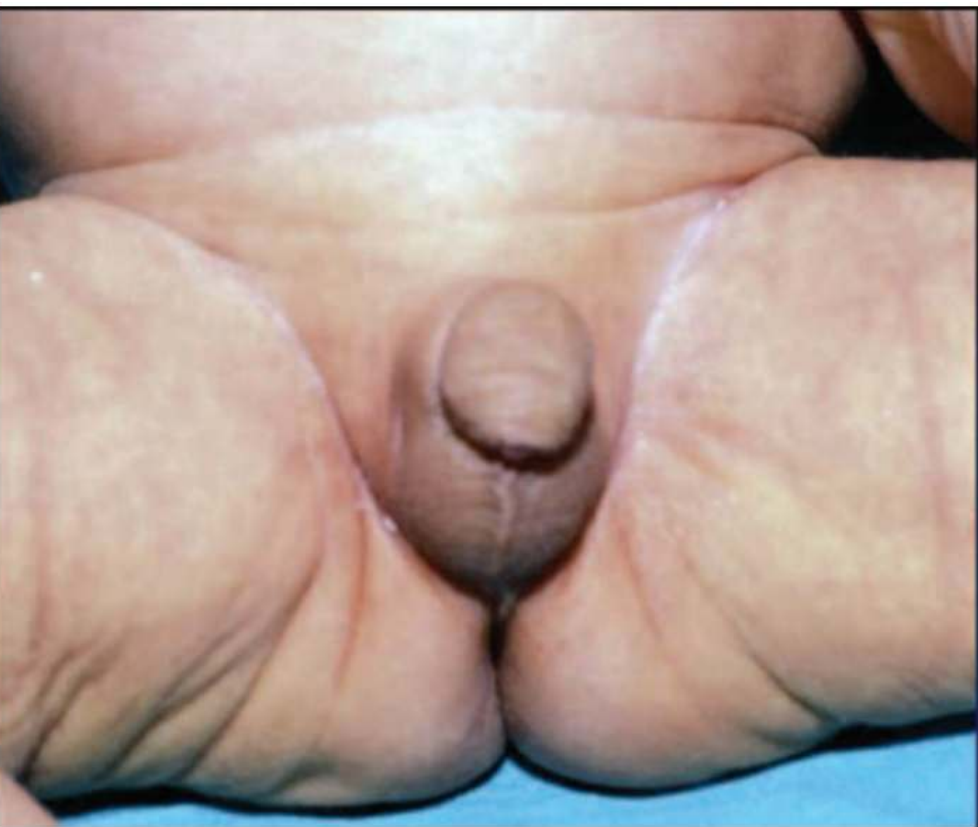


Fig. 2. Genitales externos al diagnóstico neonatal de una paciente con deficiencia de 21-hidroxilasa, forma clásica, con virilización

Deficiencia suprarrenal

ca:

RNV

(portadores)

Se trata de un defecto de la síntesis de los esteroides sexuales. Se caracteriza por una deficiencia de la 21-hidroxilasa.

La deficiencia de 21-hidroxilasa es la causa más frecuente de genitales ambiguos en las niñas (con genitales internos normales y virilización de los genitales externos). En varones suele pasar desapercibida.

Cartagena99

CLASES PARTICULARES, TUTORÍAS TÉCNICAS ONLINE
LLAMA O ENVÍA WHATSAPP: 689 45 44 70
ONLINE PRIVATE LESSONS FOR SCIENCE STUDENTS
CALL OR WHATSAPP:689 45 44 70

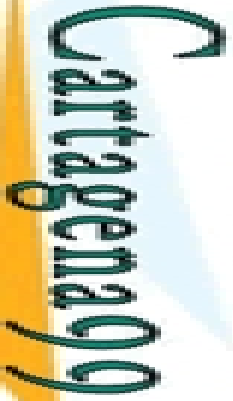
hemocromatosis hereditaria

1000 RNV (1/17 portadores)

Trastorno del metabolismo del hierro que se acumula en varios órganos produciendo importantes alteraciones hepáticas y de otros tipos

Se manifiesta en la edad adulta

Proporción entre varones y mujeres afectados es de 5:1

The logo for Cartagena99 features the word "Cartagena99" in a stylized, green, cursive font. The text is positioned to the right of a vertical orange and yellow gradient bar that tapers at the top and bottom. The background behind the text is a light blue and white abstract shape.

CLASES PARTICULARES, TUTORÍAS TÉCNICAS ONLINE
LLAMA O ENVÍA WHATSAPP: 689 45 44 70

ONLINE PRIVATE LESSONS FOR SCIENCE STUDENTS
CALL OR WHATSAPP:689 45 44 70