

## Tema 23.- HERENCIA AUTOSÓMICA

- Herencia dominante y recesiva
- Criterios para identificar sus patrones de transmisión
- Ejemplos más relevantes

# 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)

# Herencia autosómica dominante

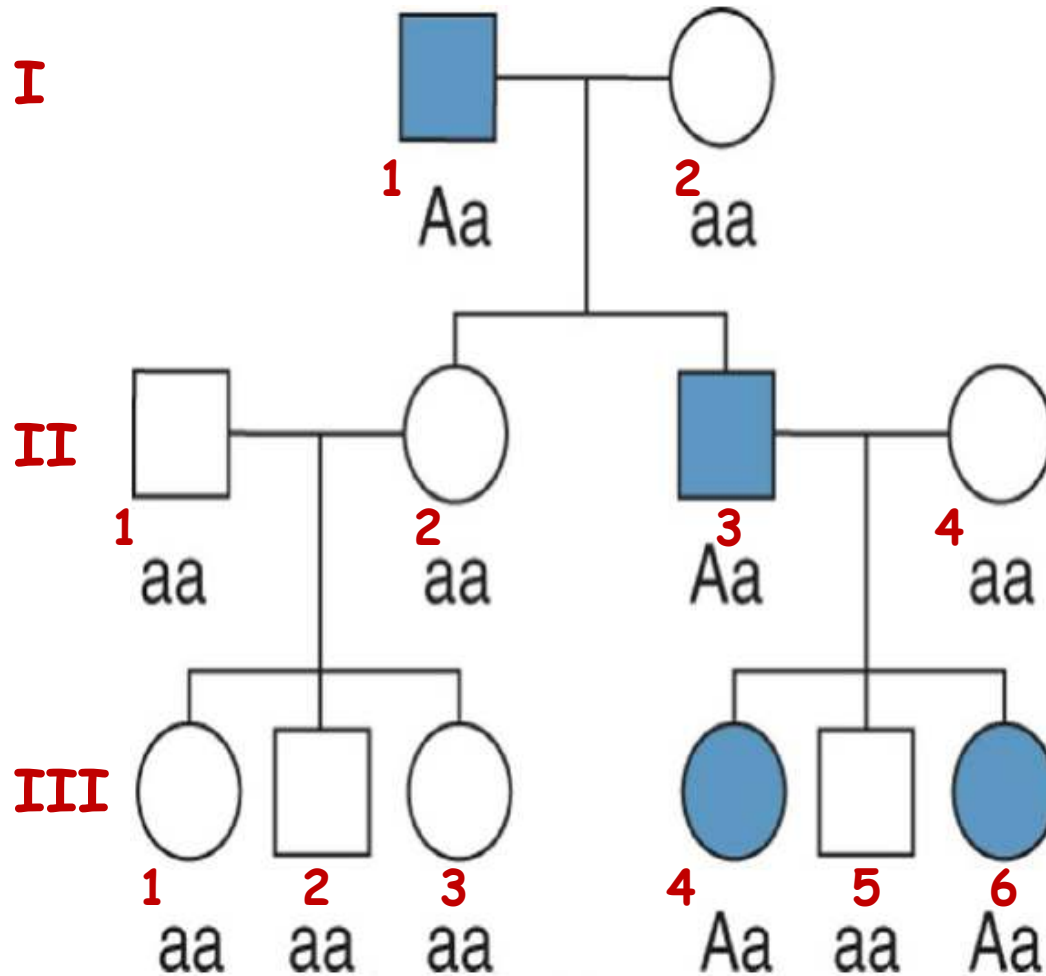
<u>GENOTIPOS</u>	<u>FENOTIPOS</u>	<u>GAMETOS</u>
AA	enfermo	A
Aa	enfermo	A y a
aa	sano	a

Generalmente los enfermos son heterocigóticos (Aa)

Forma de transmisión  
más frecuente:

Aa x aa

# 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

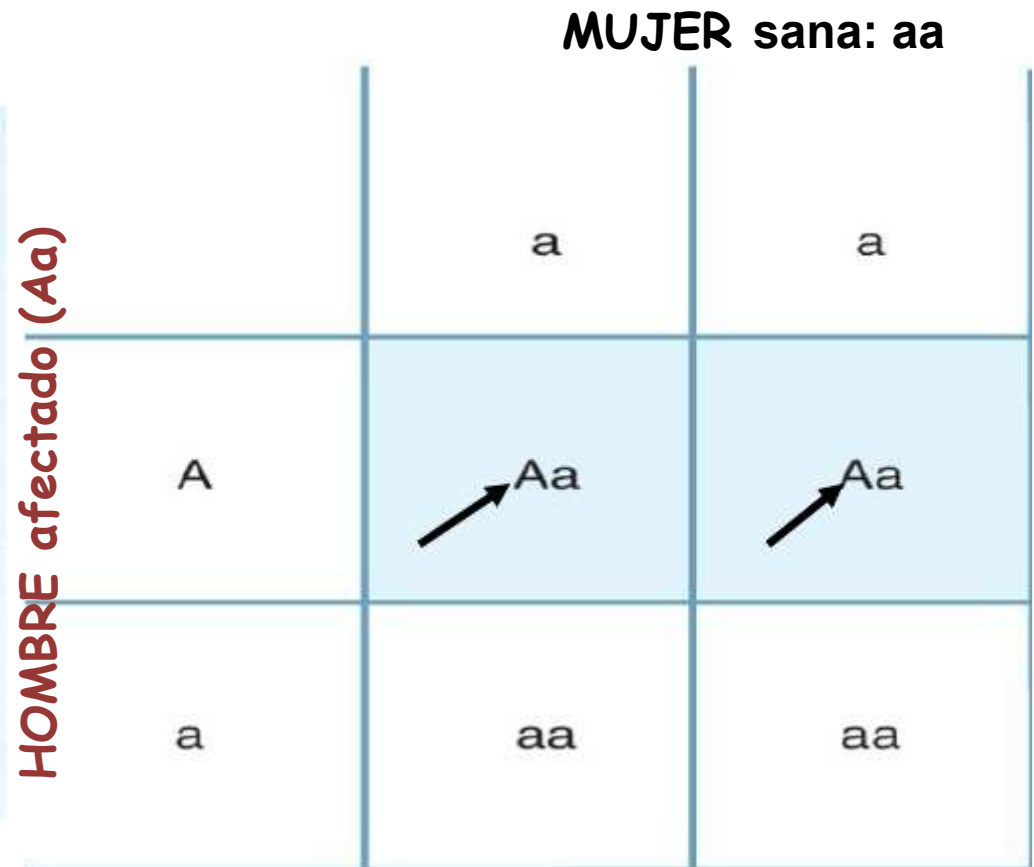
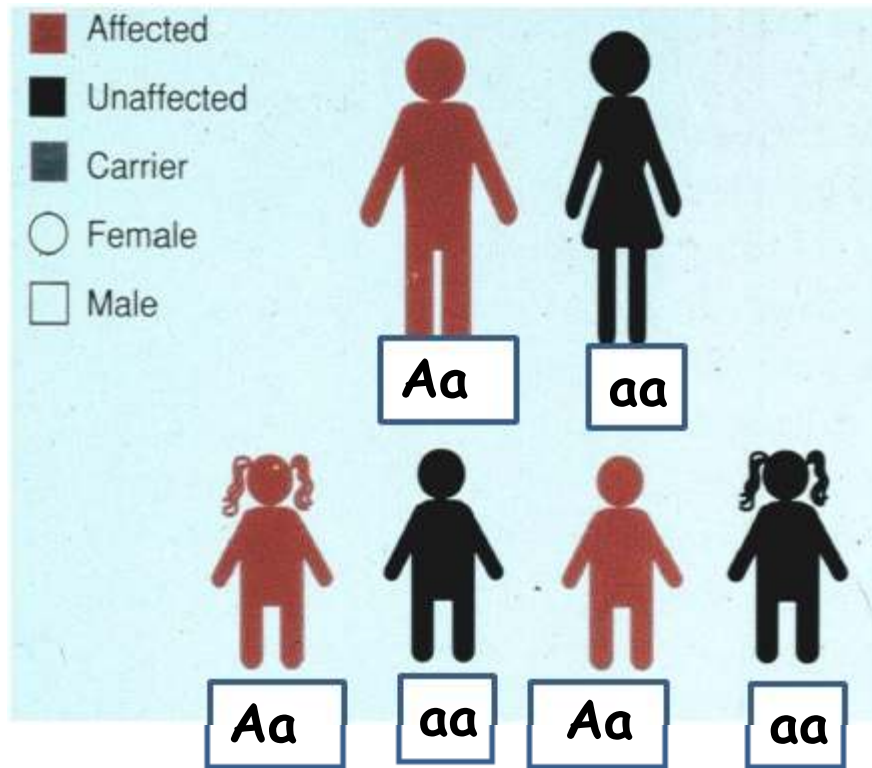
Pueden aparecer casos nuevos en las familias debidos a **mutaciones nuevas**

# Herencia autosómica dominante

El riesgo de transmisión, estando un progenitor afectado es del 50%

Segregación de gametos de los progenitores: meiosis

Fig. 4-2, Jorde 4ª Ed.



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

# Herencia autosómica dominante

## Ejemplos

- Enfermedad de Huntington (EH)
- Hipercolesterolemia familiar (FH)
- Acondroplasia

# Enfermedad de Huntington (EH)

- Afecta a entre 5-7/100.000 (OMS)
- Enfermedad neurodegenerativa progresiva (afectación similar en homocigotos y heterocigotos)
- Descontrol motor, alteraciones emocionales y grave deterioro mental que conduce a la incapacidad total
- Incidencia más elevada en determinadas regiones geográficas (lago Maracaibo en Venezuela)
- Edad de inicio variable, entre 30-45 años
- Entre 5-10% se presenta antes de los 20 años

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

# 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 huntingtina se sobreexpresa y causa neurodegeneración.
- Existe relación entre el tamaño de la expansión del triplete y la edad de inicio/expresión de la enfermedad.



Las mutaciones dinámicas se basan en la Expansión de repeticiones inestables.

### Características esenciales:

- Secuencia de ADN con **unidades repetidas**
- En la transmisión del gen, el número de repeticiones puede aumentar (**Expansión de las repeticiones**) durante la meiosis o durante las mitosis previas dando lugar a mutaciones **inestables o dinámicas**.
- **Anticipación:** en los árboles genealógicos se observa que al pasar de una generación a la siguiente la enfermedad aparece a edades más temprana (**debido a la expansión de las Repeticiones**).

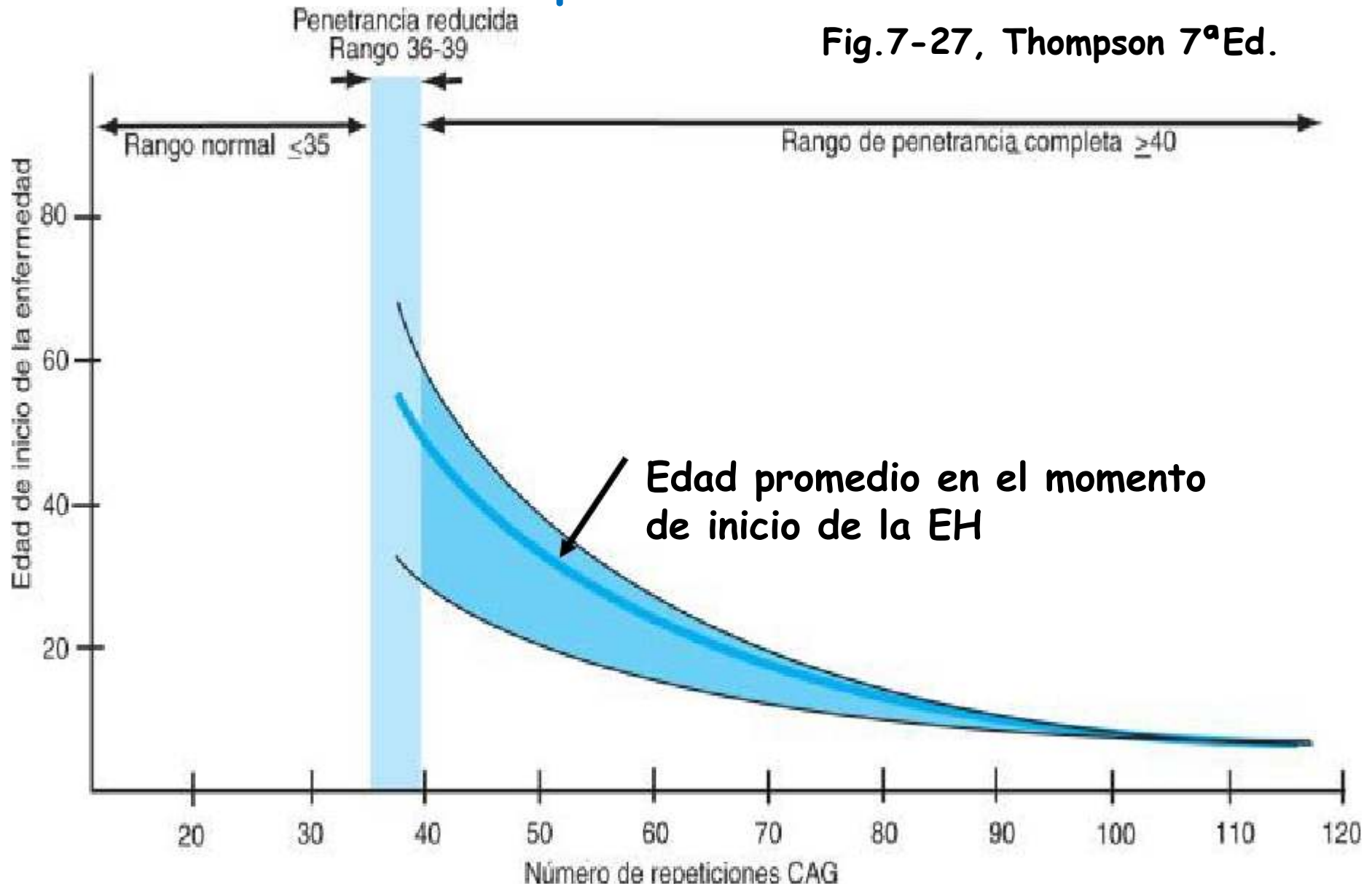
# Enfermedad de Huntington

- Alelos normales tienen entre 9-26 repeticiones del triplete CAG, son estables en la meiosis
- Alelos con 27-35 repeticiones (premutación), no causan la enfermedad pero pueden tener inestabilidad en la meiosis
- Alelos con 36-39 repeticiones, se asocian con la enfermedad de inicio tardío o con síntomas mínimos
- Alelos con más de 40 repeticiones, se manifiesta la enfermedad siempre. Además cuanto mayor es la expansión antes aparece y más grave es la enfermedad.

# Enfermedad de Huntington

## Correlación de la edad de inicio con el número de repeticiones CAG

Fig.7-27, Thompson 7ªEd.





# Enfermedad de Huntington

La edad de inicio suele ser menor si la transmisión es por vía paterna

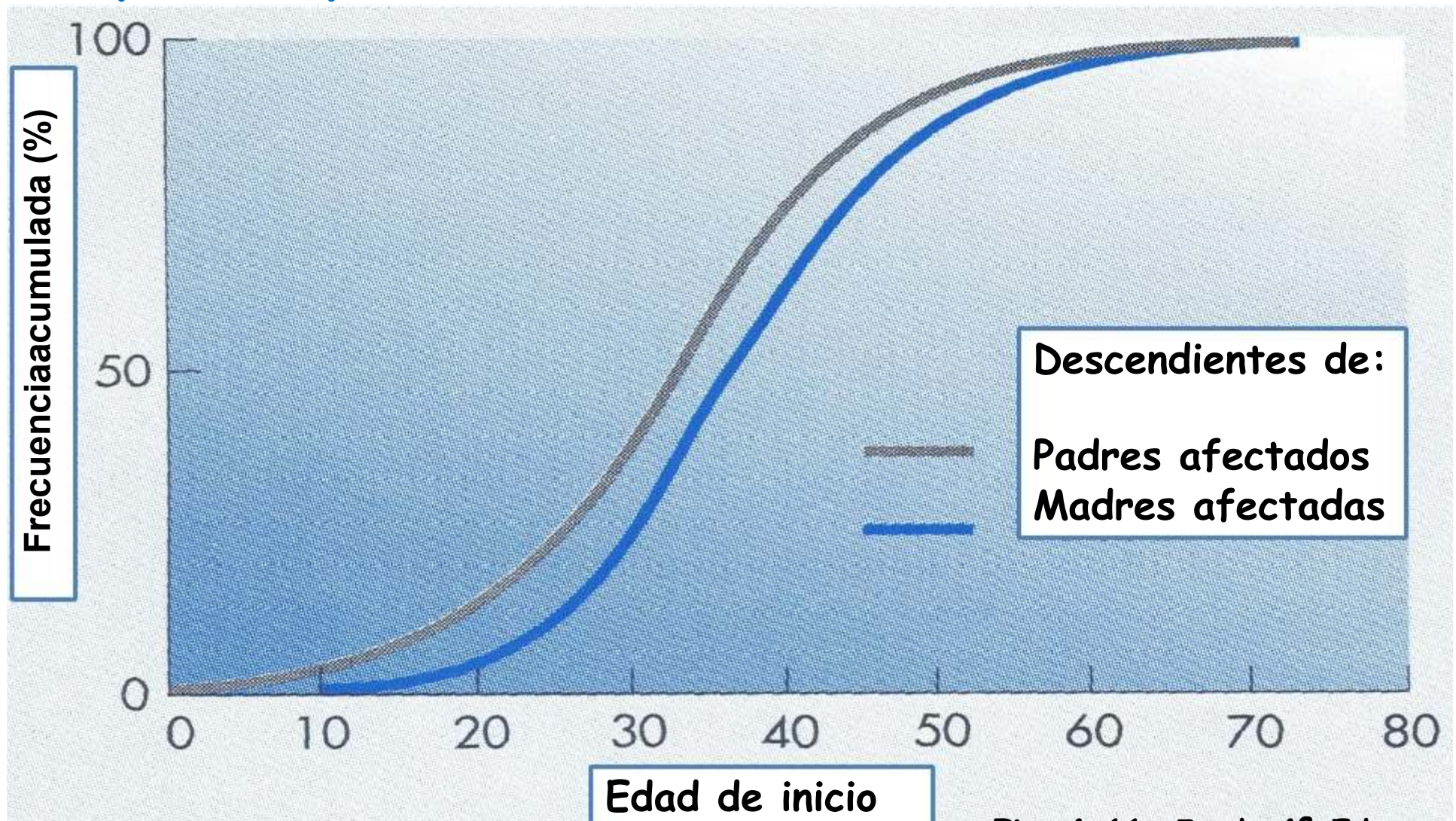
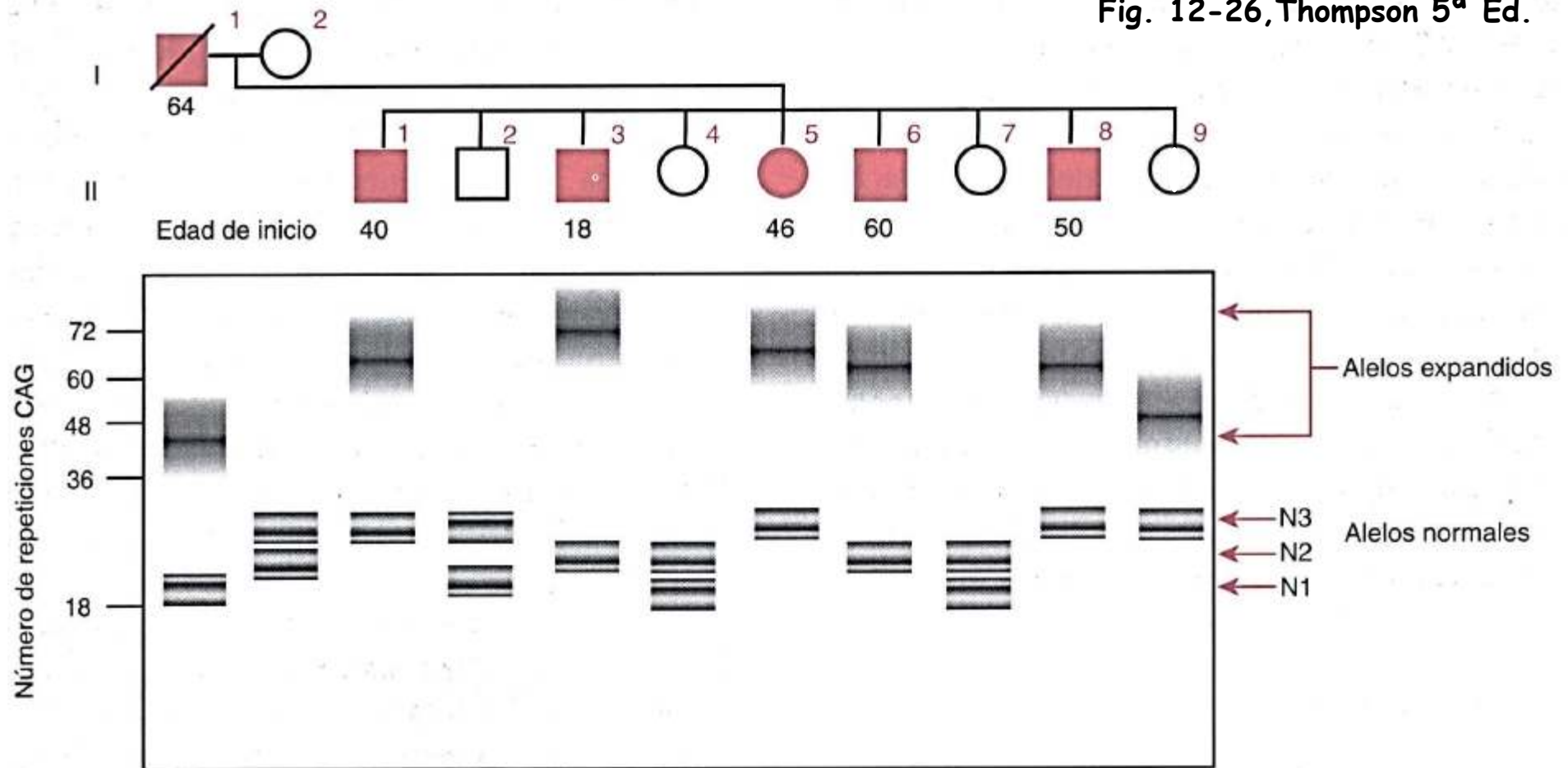


Fig. 4-11, Jorde 4ª Ed.

# Genealogía de una familia con EH

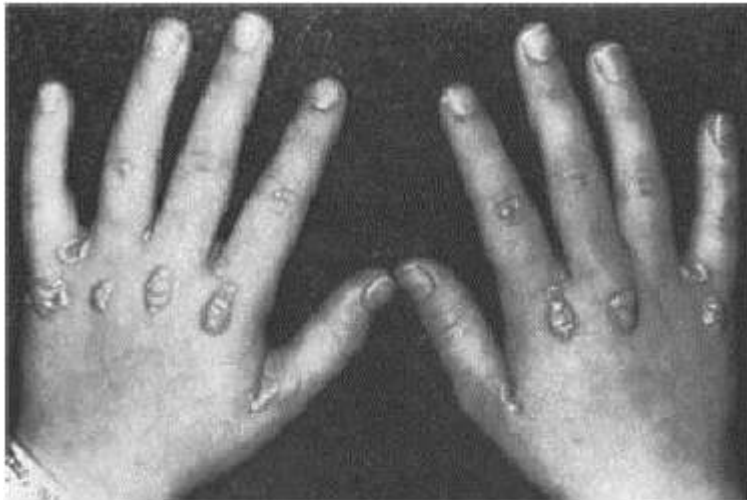
Fig. 12-26, Thompson 5ª Ed.



II-3 Afectado muy joven con un número muy elevado de repeticiones  
II-9 Portadora asintomática con un alelo expandido



# Hipercolesterolemia familiar (FH)



A



B

- 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)

Fig. 7-13 Thompson 7ª Ed.

# Hipercolesterolemia familiar (FH)

- Valores elevados de colesterol por mutaciones en el gen LDLR del receptor de las lipoproteínas de baja densidad (LDL).
- **Efecto de dosis génica**: manifestación mucho más temprana y grave en homocigotos que en heterocigotos (dominancia incompleta).
- Se han descrito **cientos** de mutaciones del gen

## FH

Distribución de los valores plasmáticos de colesterol total en pacientes homocigotos, en sus progenitores (heterocigotos) y en controles normales

Es muy importante identificar a estos enfermos lo antes posible, para poder realizar prevención: **dieta, ejercicio y tratamiento farmacológico**

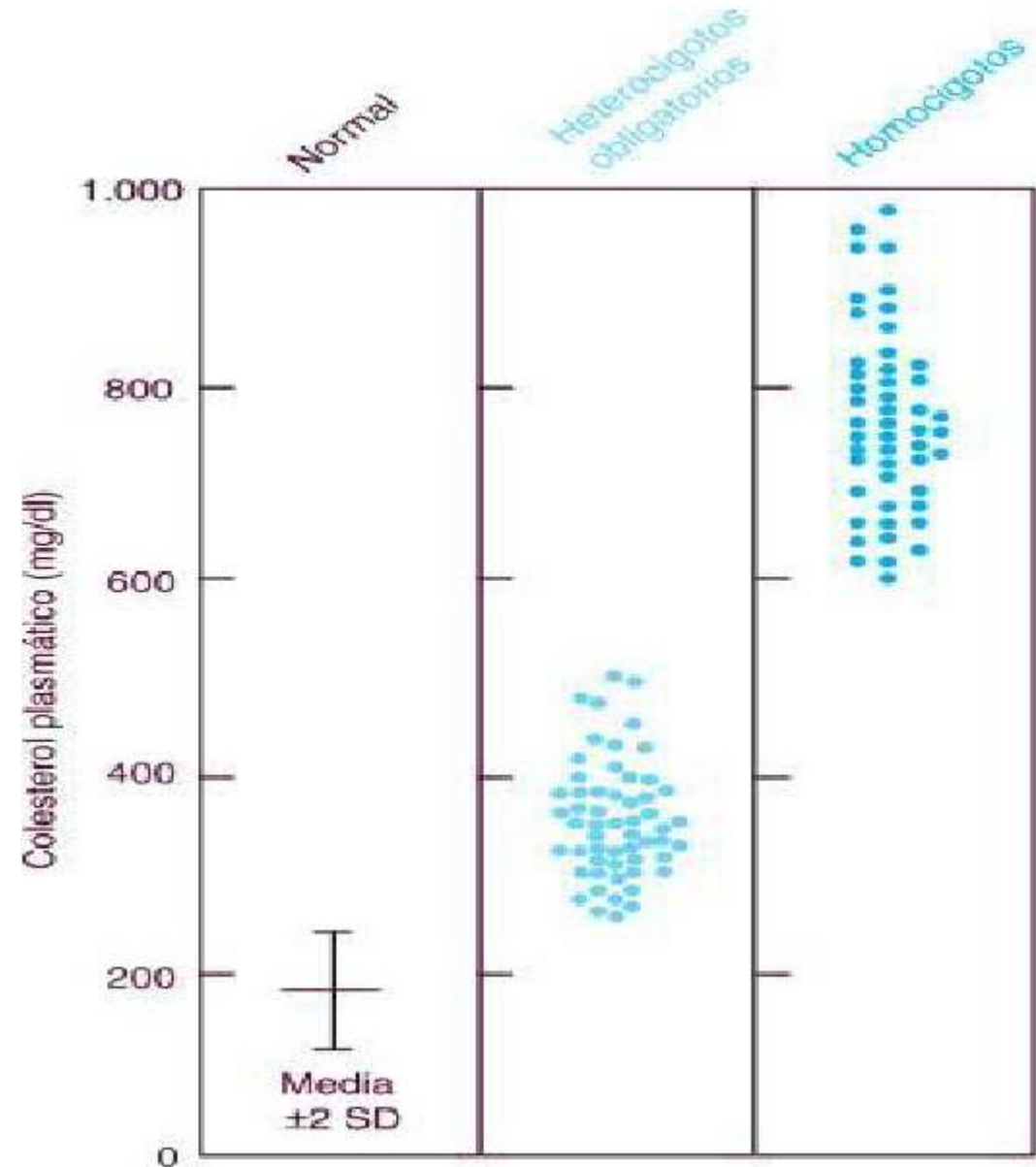


Fig. 12-1 Thompson 7ª Ed.



# Acondroplasia (AD)

- Causa más frecuente de enanismo en humanos
- 1/15.000 RNV
- Acortamiento de las extremidades respecto al tronco
- Macrocefalia con prominencia frontal
- Desarrollo neurológico normal
- Inteligencia normal
- Esperanza de vida casi normal



Fig.4-8, Jorde 4<sup>a</sup> Ed.

# Acondroplasia

**Causa:** mutaciones en el gen del receptor del factor de crecimiento de los fibroblastos

**Tasa de mutación elevada:**  
 $10 \times 10^{-6}$  Mutaciones/división  
: el 90% de los alelos mutados es originado por mutación de "novo" relacionada con la mayor edad del padre

**Letal en homocigosis:** presentan alteraciones esqueléticas importantes incompatibles con la vida



Fig. 10.1, Jorde 3ª Ed.

# Herencia autosómica recesiva

<u>GENOTIPOS</u>	<u>FENOTIPOS</u>	<u>GAMETOS</u>
AA	sano	A
Aa	sano	A y a
aa	enfermo	a

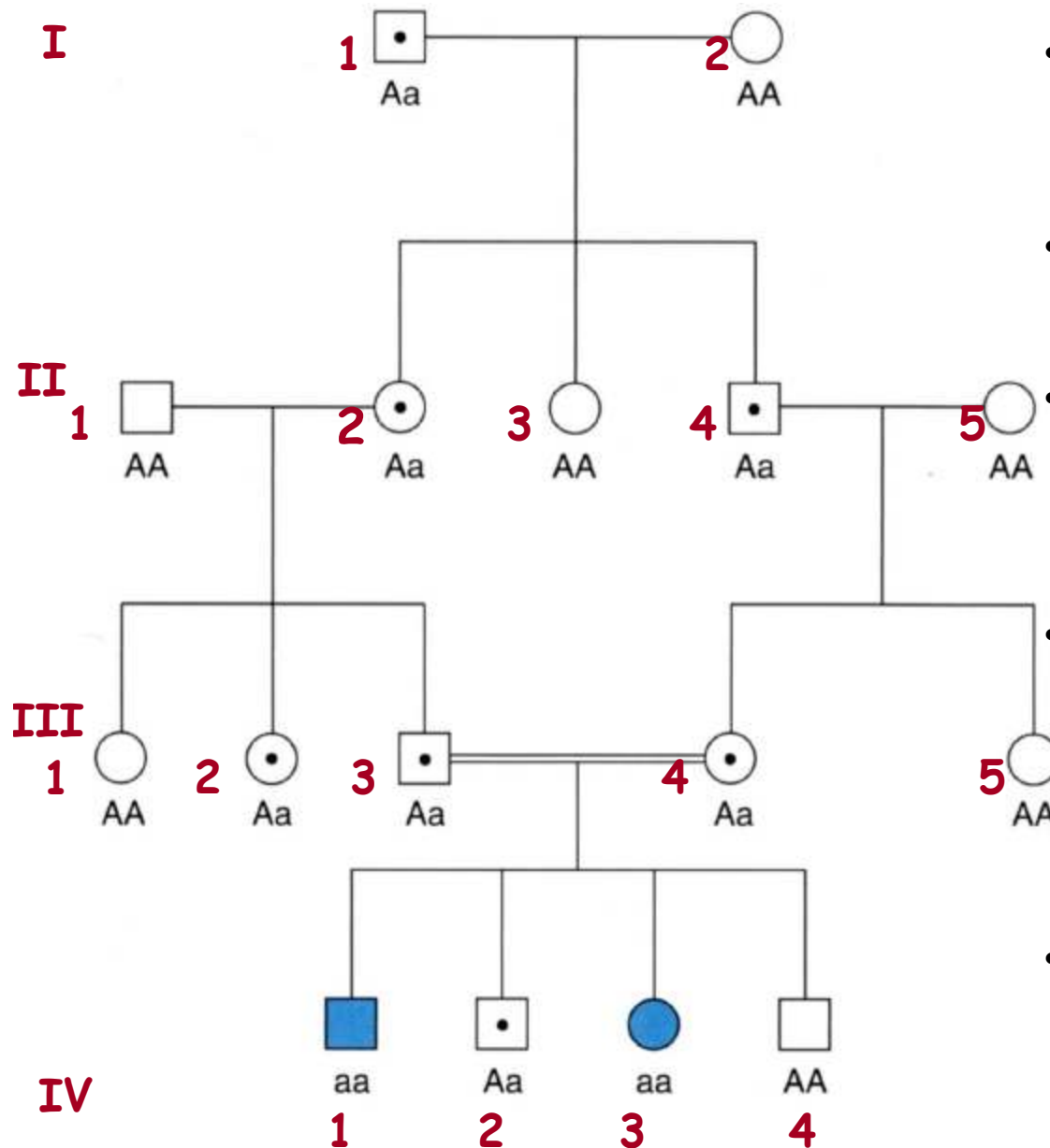
Forma de transmisión  
más frecuente:

$Aa \times Aa$

(portador  $\times$  portador)

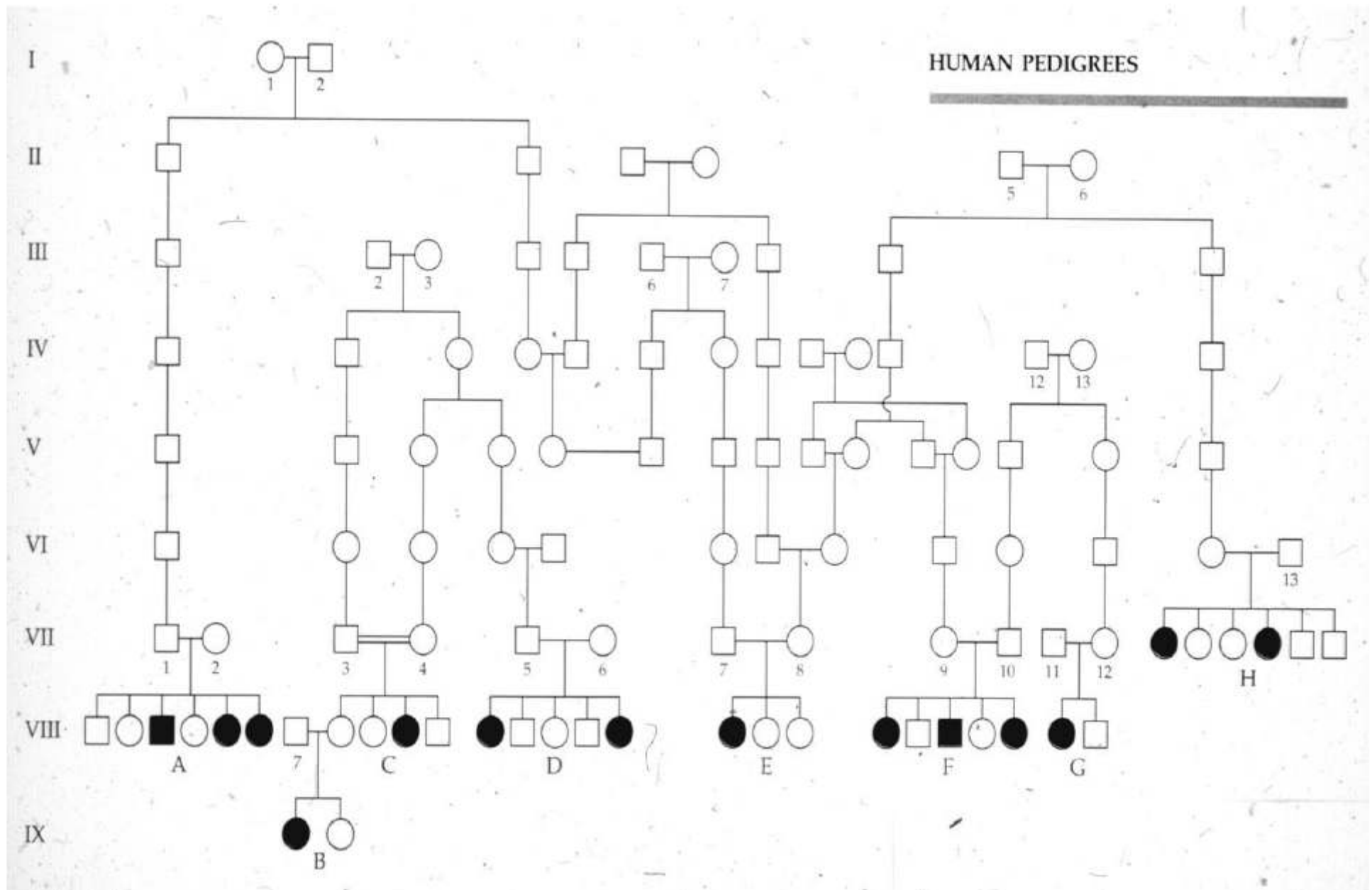
La mayor parte de las enfermedades con herencia autosómica recesiva se deben a mutaciones que reducen o eliminan la función del producto del gen

# 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)

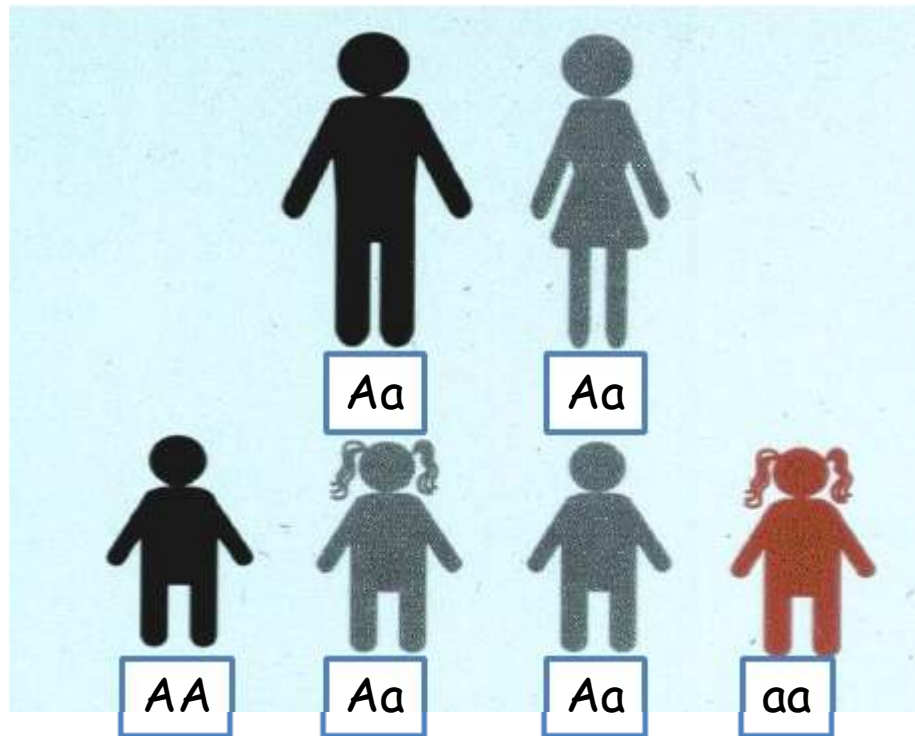
# Genealogía herencia autosómica recesiva



## Herencia autosómica recesiva (AR)

El 25% de los hijos de portadores heterocigotos estarán afectados, el 50% serán portadores

Segregación de gametos de los progenitores: meiosis



MUJER (portadora)

	A	a
HOMBRE (portador)	A	Aa
	a	Aa
		aa

El cuadro de Punnett muestra la segregación de gametos de los progenitores durante la meiosis. El gameto masculino 'a' se cruza con el gameto femenino 'a', resultando en el genotipo 'aa' (afectado), señalado por una flecha.

Carey et al: Medical Genetics, 4th Edition.

# Herencia autosómica recesiva. Ejemplos

- Fibrosis quística (FQ)
- Enfermedad de Tay-Sach
- Hiperplasia suprarrenal congénita
- Hemocromatosis hereditaria
- Enfermedades metabólicas (alcaptonuria, fenilcetonuria, etc....)

# Fibrosis quística (FQ)

- Enfermedad pulmonar progresiva que cursa con infecciones respiratorias recurrentes
- En el páncreas provoca una deficiencia en la secreción de enzimas pancreáticas (digestión anormal)
- La mayoría de los varones son estériles debido a la ausencia u obstrucción de los conductos deferentes
- Retraso en el crecimiento
- Cloruro sódico elevado en sudor (facilita el diagnóstico)
- La edad media de supervivencia es reducida



# Fibrosis quística (FQ)

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

Identificadas más de 1.500  
mutaciones en el gen CFTR  
(cystic fibrosis transmembrane conductance  
regulator)

Es frecuente que el enfermo  
presente dos mutaciones  
distintas: homocigotos  
compuestos a'a

La más frecuente es la  
 $\Delta F508$  (70% en caucásicos)  
es una delección de 3 pares de  
bases

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<sup>ª</sup> Ed.

# Genética de la FQ

El Gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) es grande (250 kb) y se localiza en el cromosoma 7,

La proteína CFTR actúa como un canal de cloruro, regulando el transporte de sodio y cloro y la formación de NaCl.

Las mutaciones del gen causan que entre más sodio a las células epiteliales provocando la acumulación de un moco espeso en el pulmón, páncreas...

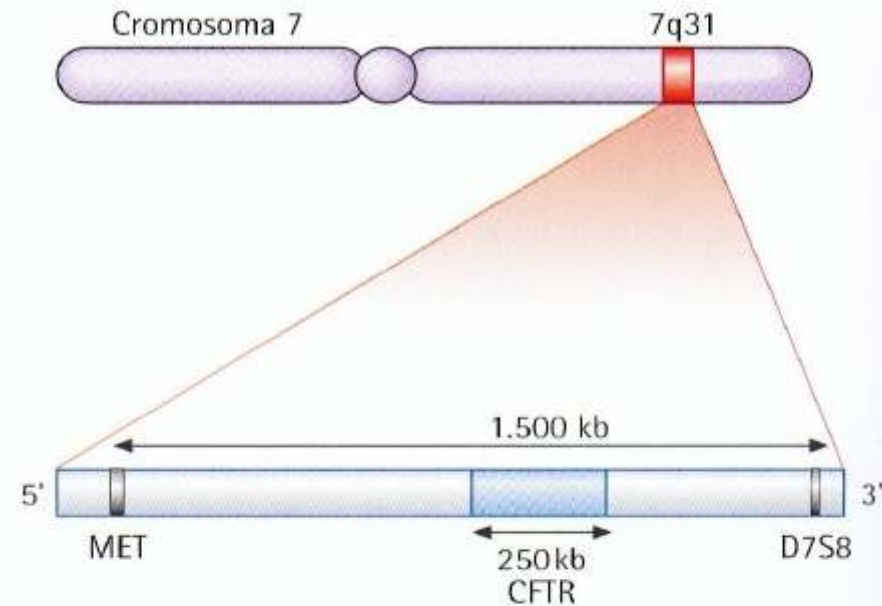
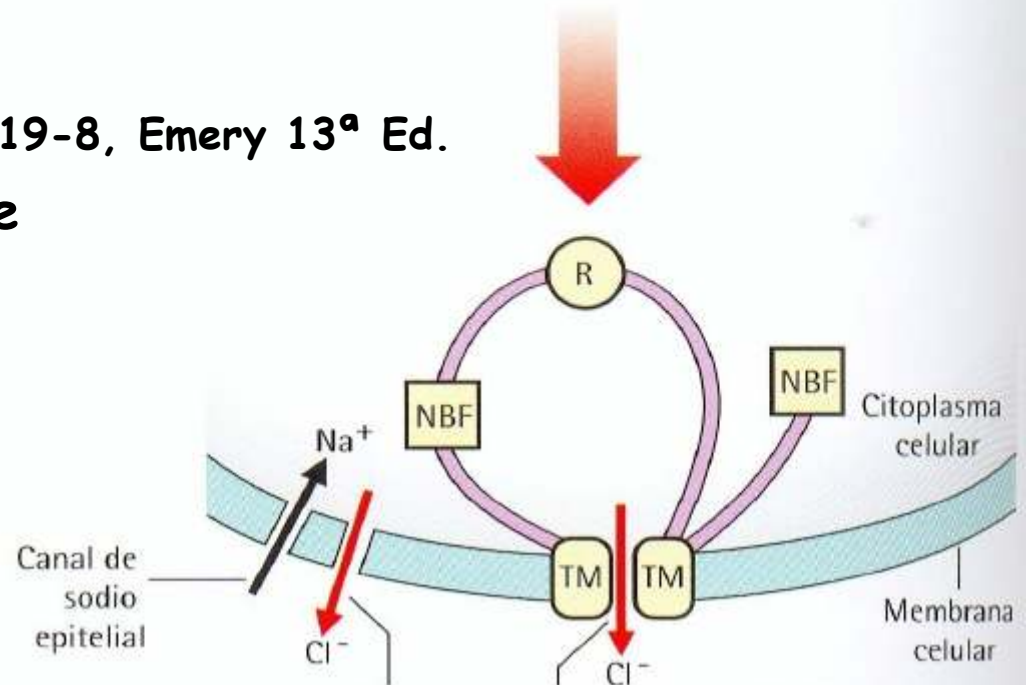


Fig.19-8, Emery 13ª Ed.



# Correlación 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.

**TABLA 12-7**

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

	$\Delta F508/\Delta F508$	$\Delta F508$ /otro alelo	Otro alelo/otro alelo
Número de pacientes	151	117	25
% de todos los pacientes	52 %	40 %	8 %
% con IP	99 %	72 %	36 %
% con SP	1 %	28 %	64 %
Edad del diagnóstico ( $\pm$ DE)	1,8 $\pm$ 3,3 años	4,4 $\pm$ 5,9 años	8,4 $\pm$ 8,3 años

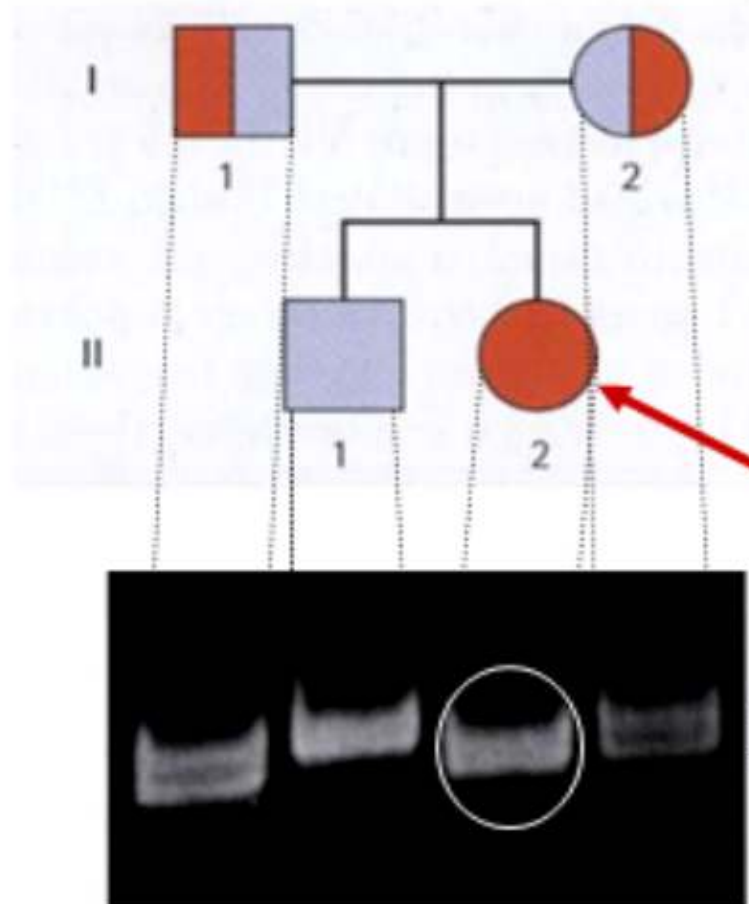
IP: insuficiencia pancreática; SP: suficiencia pancreática.

Adaptada de Kerem E, Corey M, Kerem B-S et al (1990) The relationship between genotype and phenotype in cystic fibrosis: analysis of the most common mutation ( $\Delta F508$ ). N Engl J Med 323:1517-1522.

**La identificación de la mutación para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad es clave**



# Fibrosis 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  $\Delta 508$ .

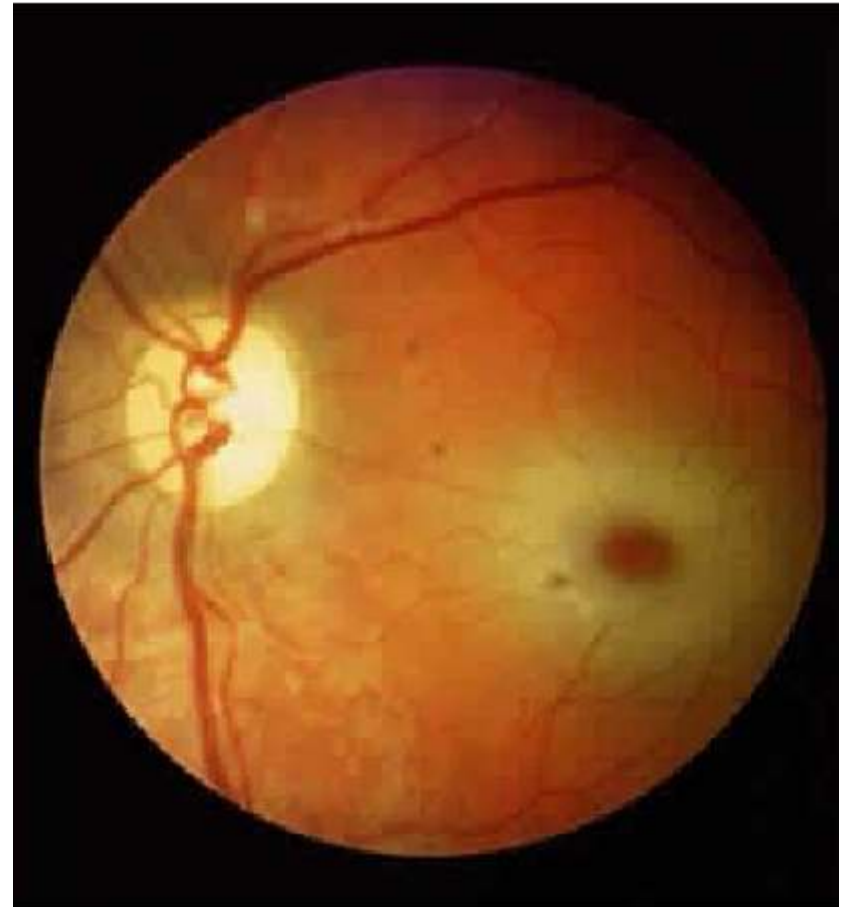
Emery Fig.19-9  
modificada, pag.295

Sus padres I-1 y I-2 son heterocigotos

Su hermano II-1 es homocigoto para el alelo sano

# Enfermedad de Tay-Sach (AR)

- Enfermedad neurológica degenerativa rara (1/360.000)
- Pérdida de visión
- Edad de inicio: 3-6 meses
- Mueren entre 2-4 años

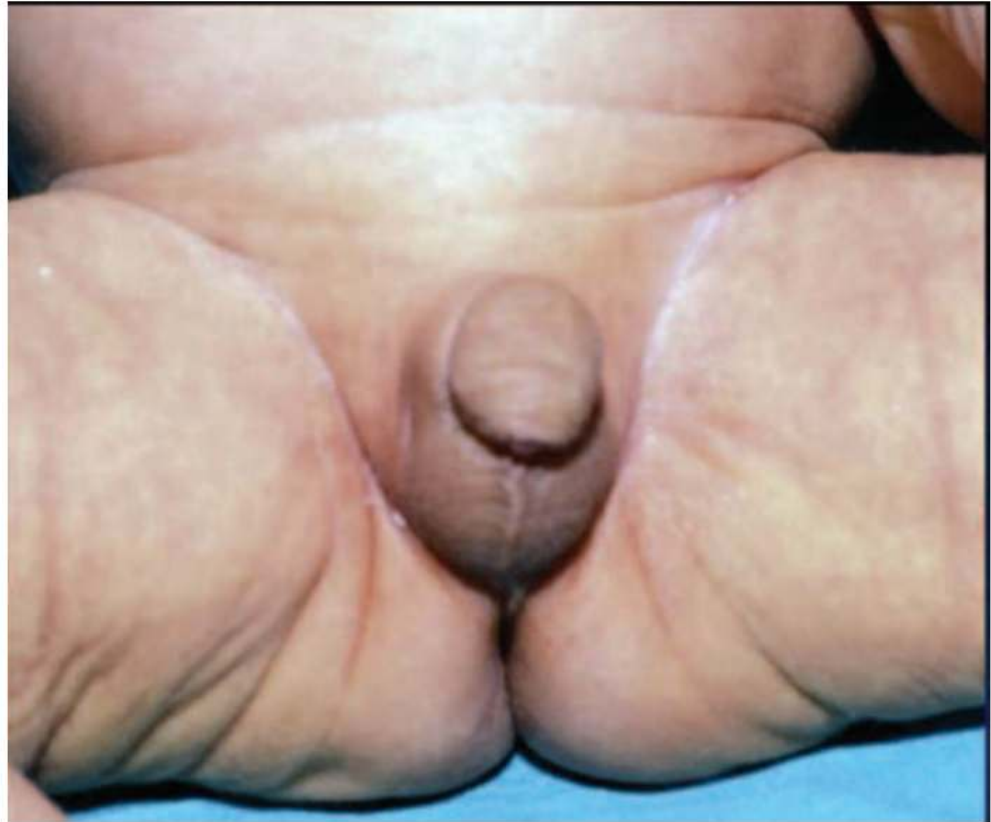


# Enfermedad de Tay-Sach

- Las mutaciones del gen causan deficiencia o ausencia de la hexosaminidasa A, por lo que no se pueden degradar los esfingolípidos. Esto ocasiona la acumulación de lípidos en los lisosomas
- Se han identificado más de 70 mutaciones responsables de una importante heterogeneidad clínica
- La actividad hexosaminidasa A en los portadores (Aa) tienen un valor intermedio entre la de las personas sanas no portadoras (AA) y la de las personas afectadas (aa)

## Hiperplasia suprarrenal congénita:

- 1/1000 RNV  
(1/16 portadores)
- El déficit en 21-hidroxilasa da lugar a una acumulación de androgenos.



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

- Es la causa más frecuente de genitales ambiguos en niñas (genitales internos normales y virilización de los genitales externos). En varones suele pasar desapercibida.

# Hemocromatosis hereditaria

- 1/1.000 RNV (1/17 portadores)
- Trastorno del metabolismo del hierro que se acumula en varios órganos produciendo importantes alteraciones hepáticas y de otros tipos
- Inicio en la edad adulta
- La proporción entre varones y mujeres afectados es de 5:1