

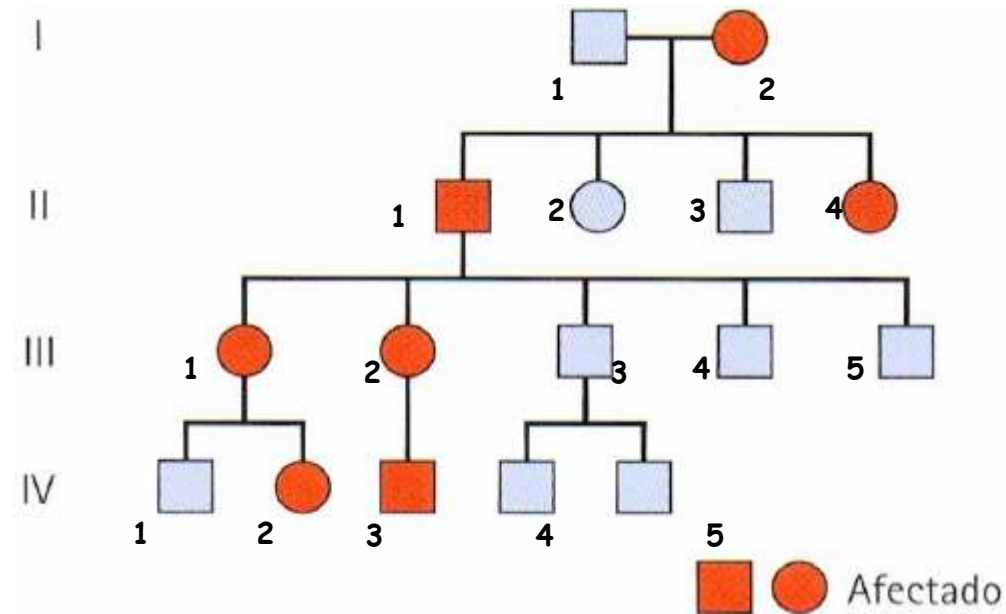
Tema 25.- HERENCIA DEL SEXO II

- Herencias recesiva y dominante ligadas al cromosoma X: Criterios de identificación y enfermedades más relevantes
- Síndrome del X frágil (mutación dinámica)
- Herencia ligada al cromosoma Y

Herencia dominante ligada al X

	Genotipos	Fenotipos
Varones	X_H X_h	Afectados No afectados
Mujeres	X_H/X_H X_H/X_h X_h/X_h	Homocigota afectada Heterocigota afectada Homocigota sana

Herencia dominante ligada al X: Patrones de identificación



Emery, Fig.7-16

- Las familias con este tipo de trastornos presentan más mujeres afectadas ya que los varones transmiten el rasgo a todas sus hijas y no a sus hijos
- En los árboles la transmisión por las mujeres heterocigotas sigue el mismo modelo que el de la herencia autosómica dominante: el 50% de todos sus hijos (varones y mujeres) estarán afectados
- Las mujeres heterocigotas presentan un grado de afectación más leve que los varones y es variable debido a la inactivación al azar del cromosoma X

Herencia dominante ligada al X. Ejemplo 1

Raquitismo hipofosfatémico; los enfermos presentan los huesos deformados debida a una osificación anormal.

La osificación anormal es debida a la alteración de la capacidad de los riñones de reabsorber el fosfato .

La enfermedad es más grave en Varones que en Mujeres heterocigotas



Figura 1. Paciente com raquitismo hipofosfatêmico:

Herencia dominante ligada al X. Ejemplo 2

Incontinencia pigmentaria

Pigmentación cutánea anormal, alteración en los dientes y anomalías oculares y, en algunos casos, afectación neurológica

Sólo se da en mujeres ya que es letal en varones

Mujer heterocigotica (XH/Xh):
Mosaico de pigmentación anómala



Fig.7-17, Emery 13^a Ed.

Herencia recesiva ligada al X

	Genotipos	Fenotipos
Varones	X_H X_h	No afectados Afectados
Mujeres	X_H/X_H X_H/X_h X_h/X_h	Homocigota no afectada Heterocigota no afectada Homocigota afectada

Herencia recesiva ligada al cromosoma X

Descendencia de un varón afectado: el 100% de sus hijas serán portadoras y no transmitirá el carácter a sus hijos

Siempre hay que tener en cuenta la inactivación del cromosoma X para las posibles manifestaciones fenotípicas de las mujeres portadoras

Segregación de gametos de los progenitores:
padre afectado
madre sana homocigótica

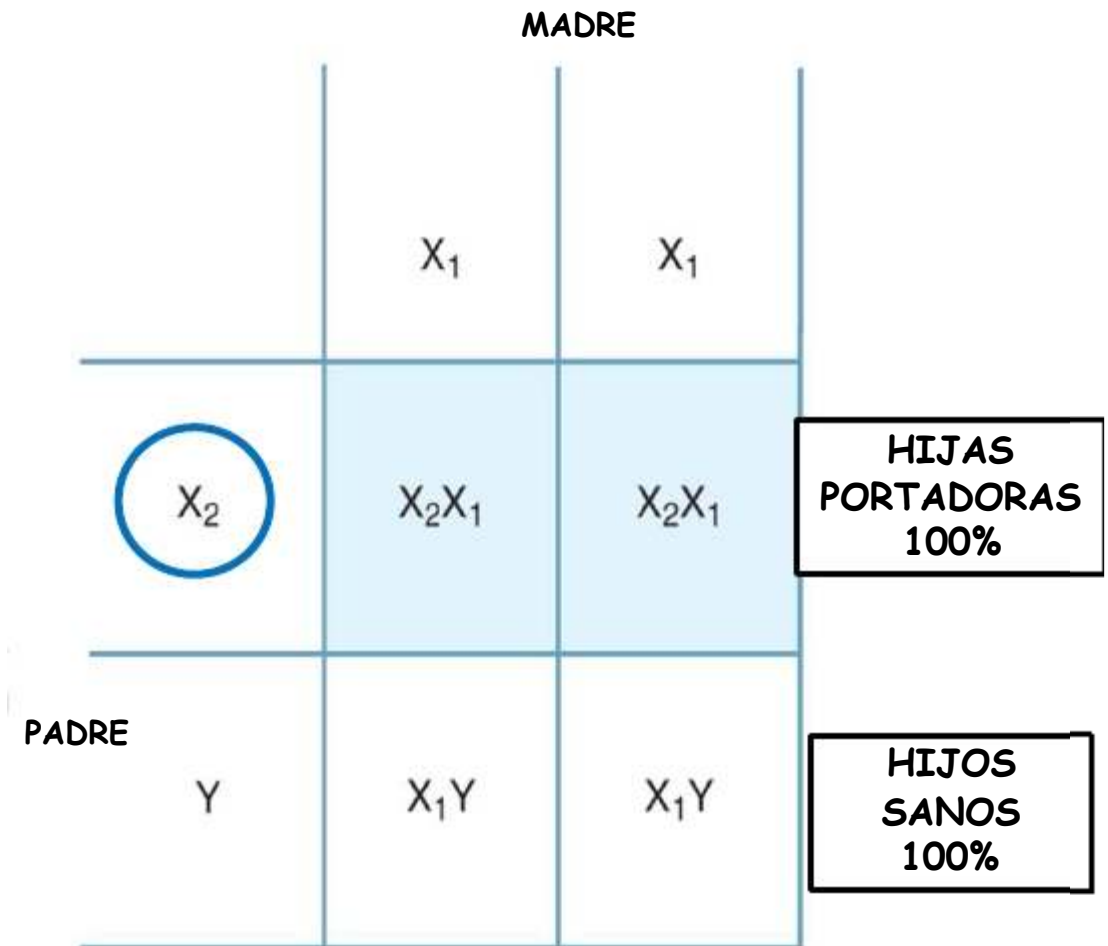


Fig. 5-5, Jorde 4ª Ed.

Herencia recesiva ligada al cromosoma X

Las mujeres portadoras transmiten el rasgo al 50% de sus hijos varones y el 50% de sus hijas serán portadoras

La incidencia es mucho mayor en varones que en mujeres

Generalmente las mujeres heterocigotas están sanas. Algunas pueden presentar alteraciones fenotípicas variables, determinadas por el patrón de inactivación del cromosoma X

Segregación de gametos de los progenitores:
madre portadora,
padre sano

	X_1	X_2	
X_1	X_1X_1	X_1X_2	50% HIJAS SANAS 50% HIJAS PORTADORAS
Y	X_1Y	X_2Y	50% HIJOS SANOS 50% HIJOS AFECTADOS

Fig. 5-4, Jorde 4ª Ed.

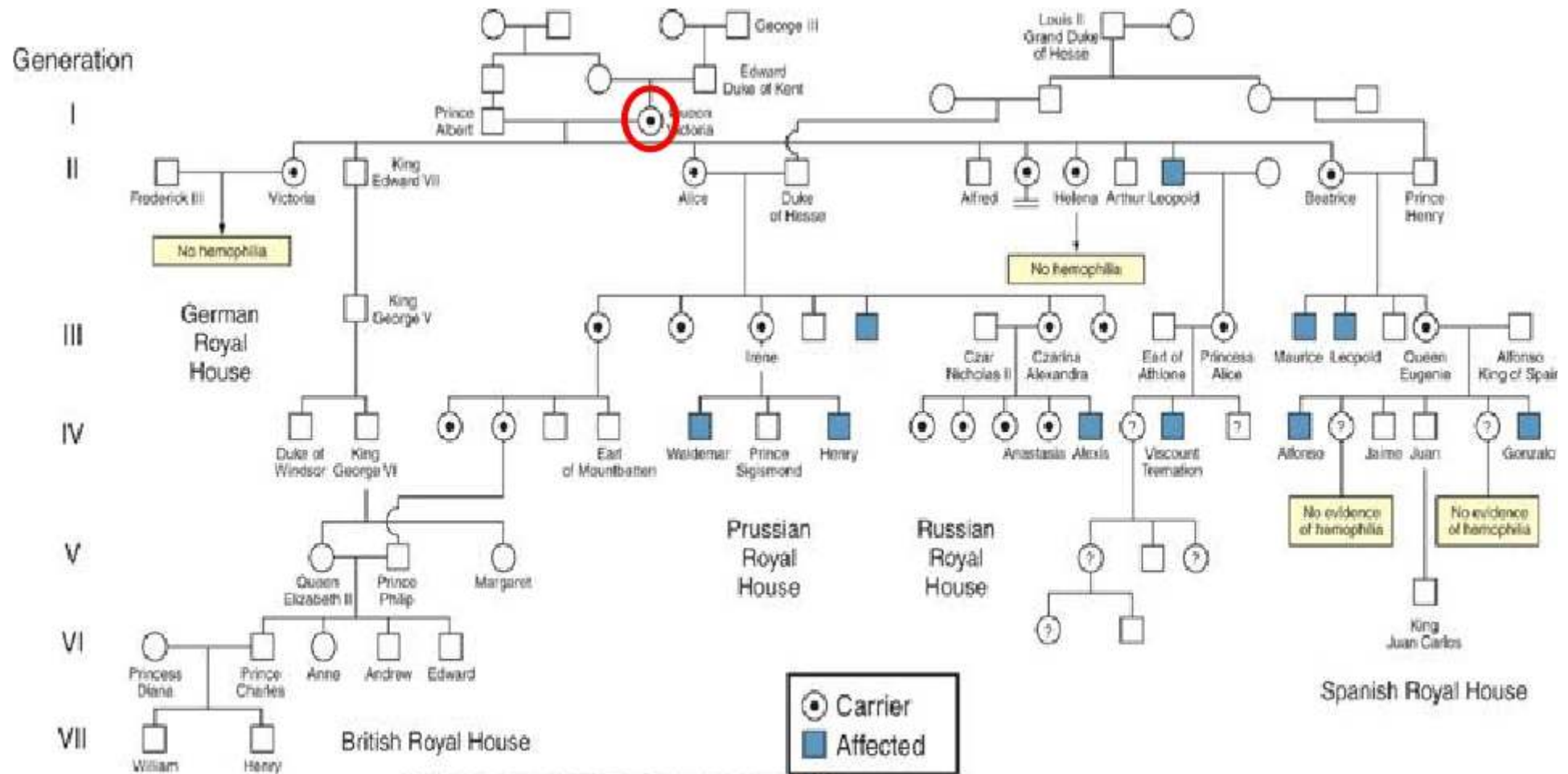
Herencia recesiva ligada al cromosoma X. Ejemplos

- Hemofilias A y B
- Distrofia muscular de Duchenne (DMD)
- Síndrome de feminización testicular o de insensibilidad androgénica

Hemofilia A

- Afecta a 1/5.000-10.000 varones
- Las mutaciones del gen causan deficiencia o disfunción del factor VIII, proteína implicada en el proceso de coagulación que afecta a la formación de fibrina insoluble a partir de fibrinógeno soluble
- El tratamiento consiste en la administración del factor VIII
- El Gen mutado está identificado y secuenciado lo que hace posible su diagnóstico prenatal

Hemofilia A



Carey et al: Medical Genetics, 4th Edition.
 Copyright © 2010 by Mosby, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.

Jorde, 4ª Ed. Comentario Clínico 5-1

Hemofilia B

- **Incidencia: 1/100.000**
- **Mutaciones en el gen F9 que codifica para el factor IX de coagulación**
- **Deficiencia o disfunción del factor IX de la coagulación**
- **Se han identificado muchas mutaciones del gen**

Distrofia muscular de Duchenne (DMD)

- Afecta a 1/3.500 RNV varones
- Los síntomas aparecen a partir de los 5 años
- Degeneración del tejido muscular, debilidad, parálisis, alteración de musculatura cardíaca y respiratoria
- Infiltración de grasa y tejido conectivo en el músculo de las pantorrillas
- Mueren por insuficiencia respiratoria o cardíaca
- Algunas mujeres heterocigotas (portadoras) manifiestan debilidad muscular: **inactivación del cromosoma X**

Distrofia muscular de Duchenne (DMD)



Jorde, 4ª Ed. Comentario Clínico 5-2

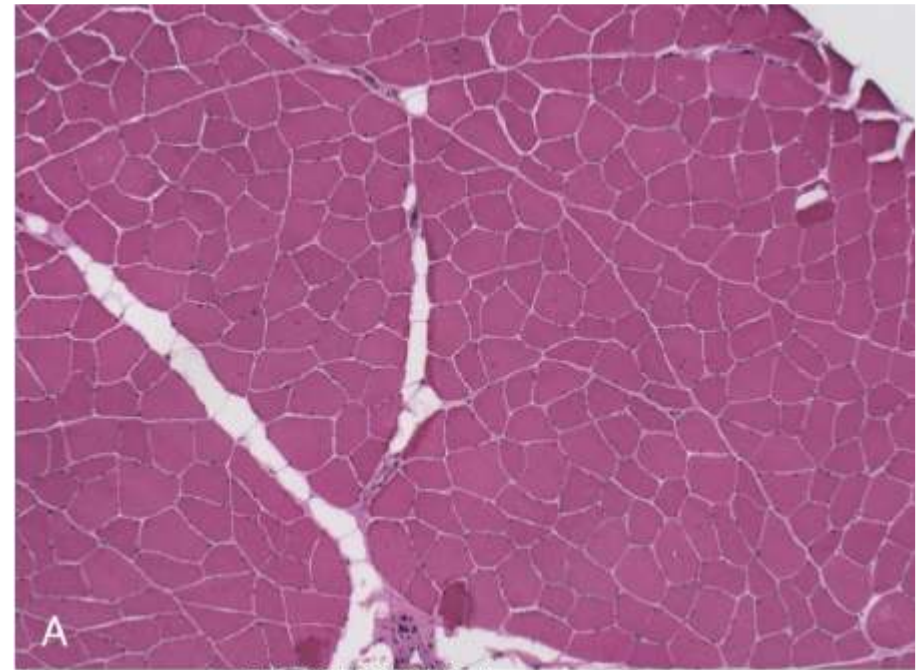


Fig. 7-13 Emery 13ª Ed.

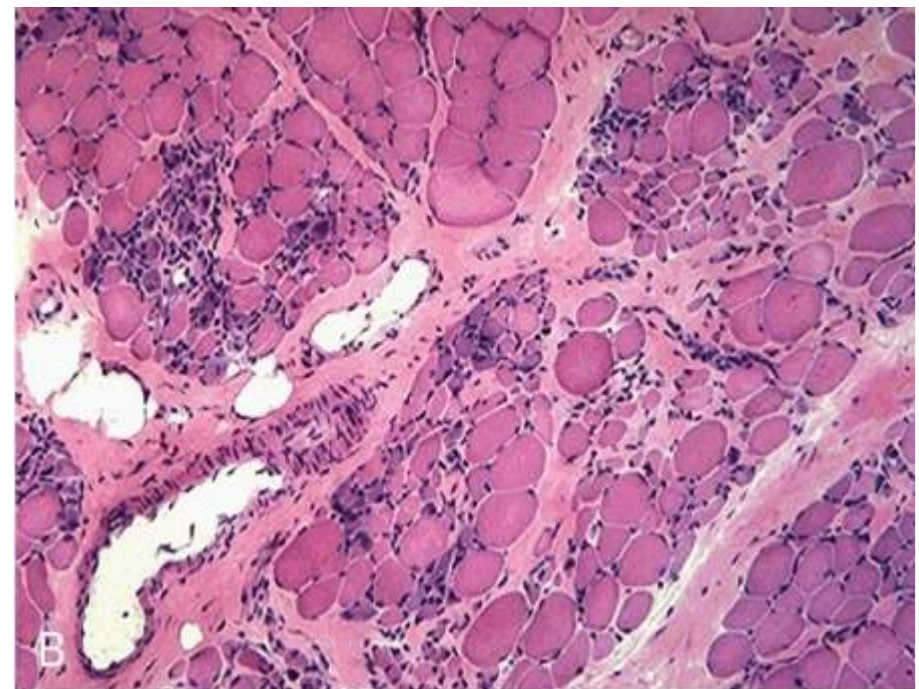
DMD

Sección transversal del tejido muscular de gemelos de un niño sano (A) y de un niño con DMD (B)

Las fibras musculares normales (A) están reemplazadas por grasa y tejido conectivo (B)



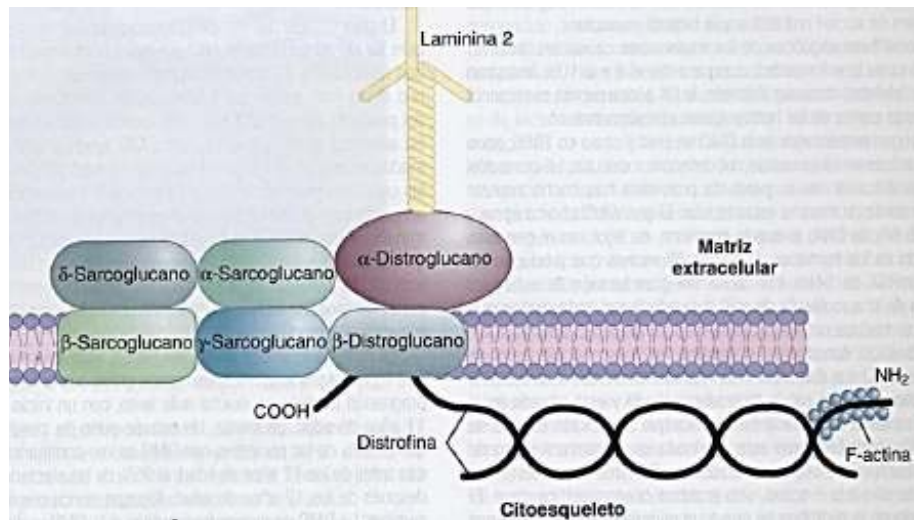
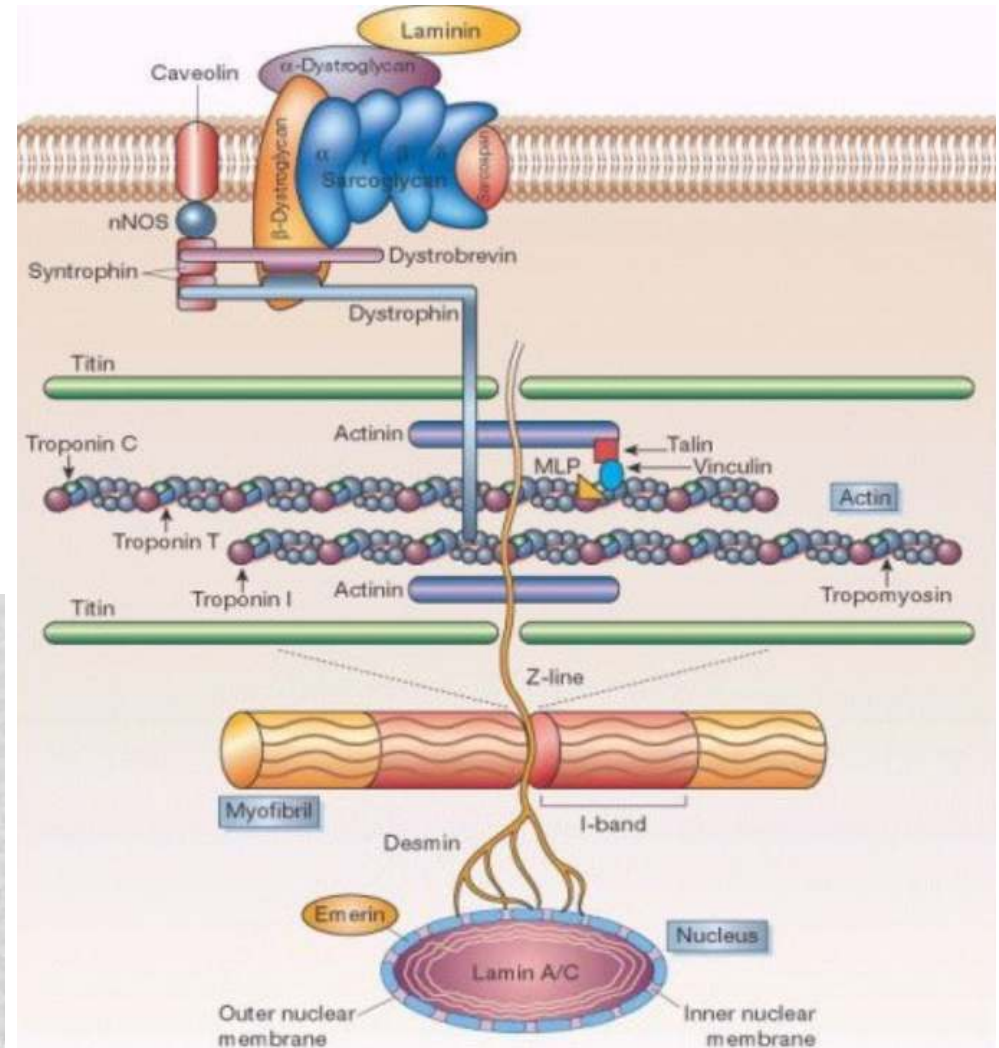
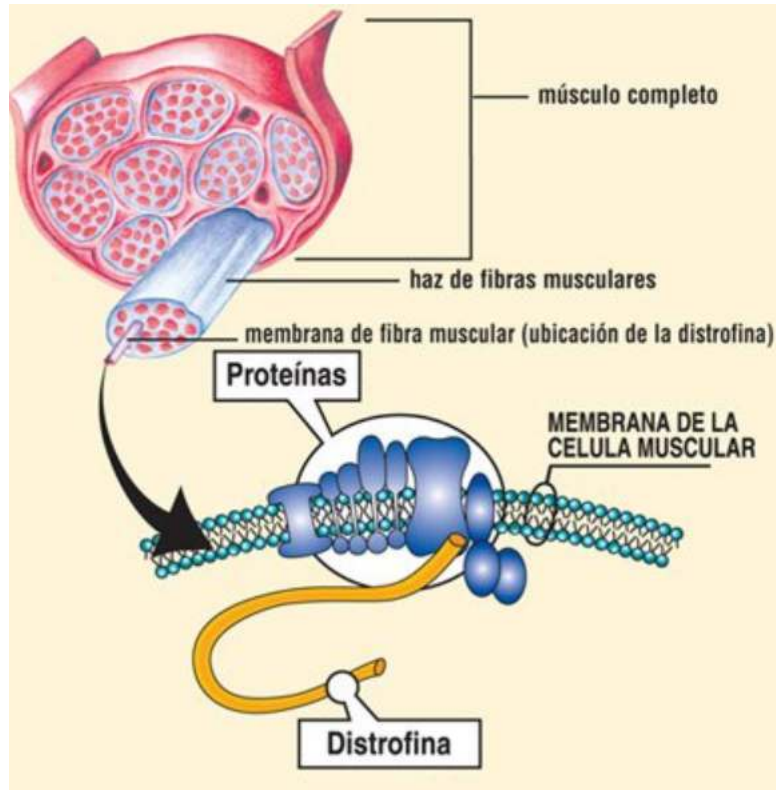
Carey et al. Medical Genetics, 4th Edition.
Copyright © 2010 by Mosby, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.

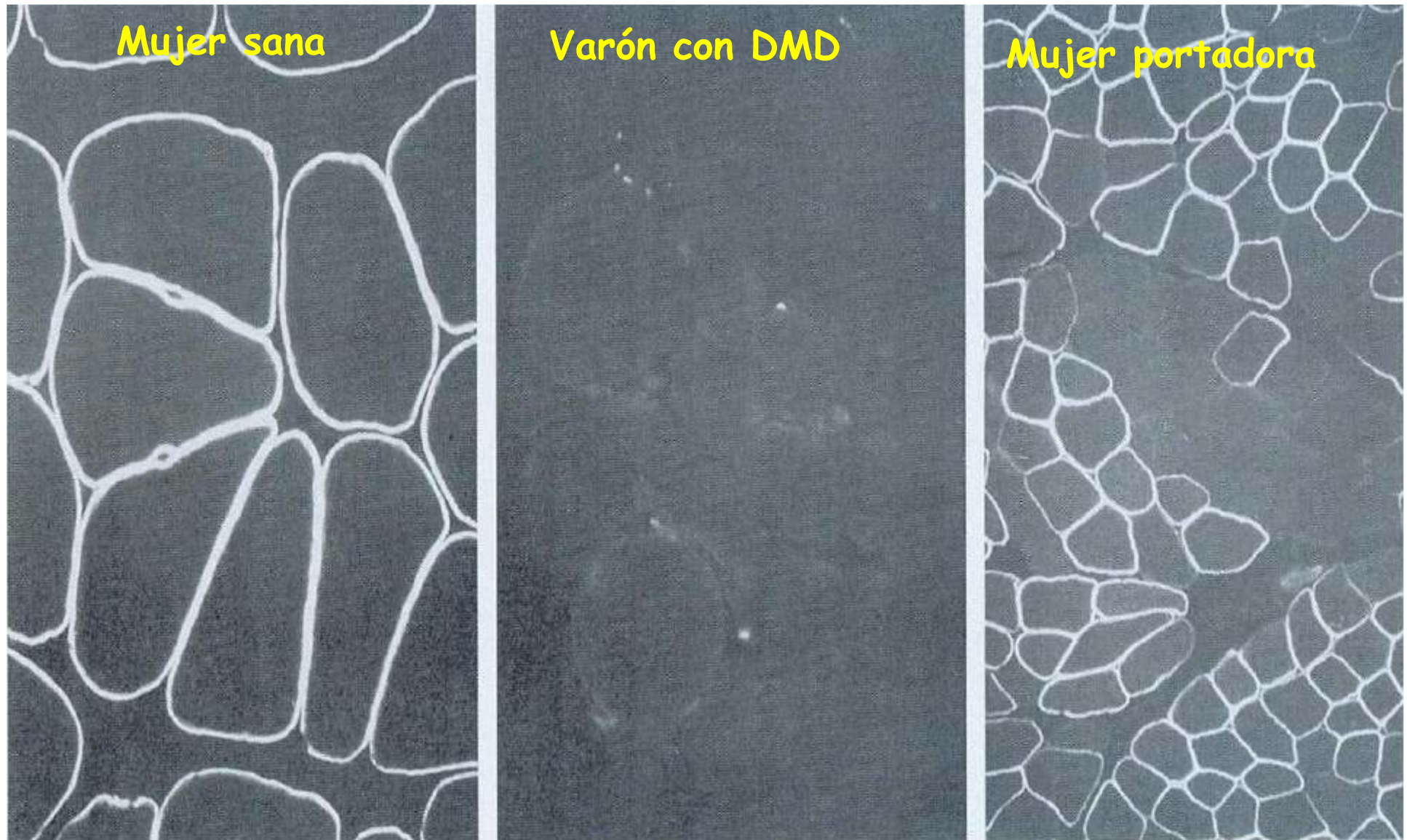


DMD

- Gen excepcionalmente grande (2500 Kb). Es el gen más grande que se ha encontrado en humanos.
- Tasa de **mutación muy elevada** (100×10^{-6} Mutaciones/división) relacionada con el gran tamaño del gen. 1/3 de los afectados tienen su origen en mutaciones nuevas. **La mayoría de las mutaciones nuevas se originan durante la espermatogénesis.**
- La **distrofina**, es una **proteína del esqueleto de la membrana (corteza celular)** de la célula del músculo esquelético. Es una proteína implicada en el mantenimiento de la integridad estructural de su **citoesqueleto** porque a través de la distrofina y de las proteínas integrales de la membrana citoplasmática se permite la interacción de los filamentos de actina del citoesqueleto con la **matriz extracelular (acoplamiento mecánico)**. Cuando la distrofina está mutada la célula muscular no es capaz de soportar el estrés mecánico de las contracciones y se rompen (muerte celular de las células musculares).

DMD (mecanismo celular implicado)





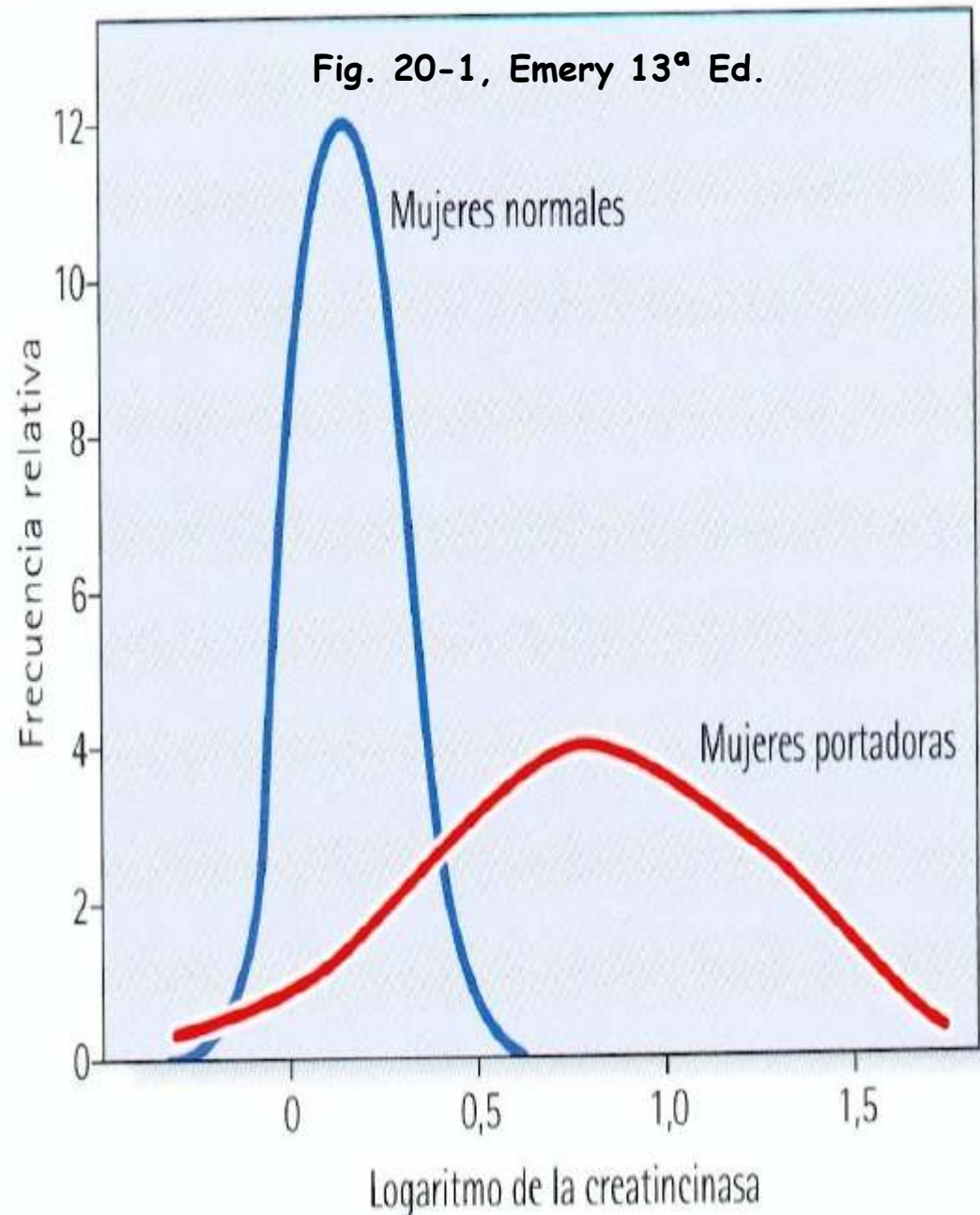
Tinción inmunohistoquímica para la demostración de la presencia de distrofina en músculo esquelético

Fig. 7-16 Thompson 7ª Ed.

DMD

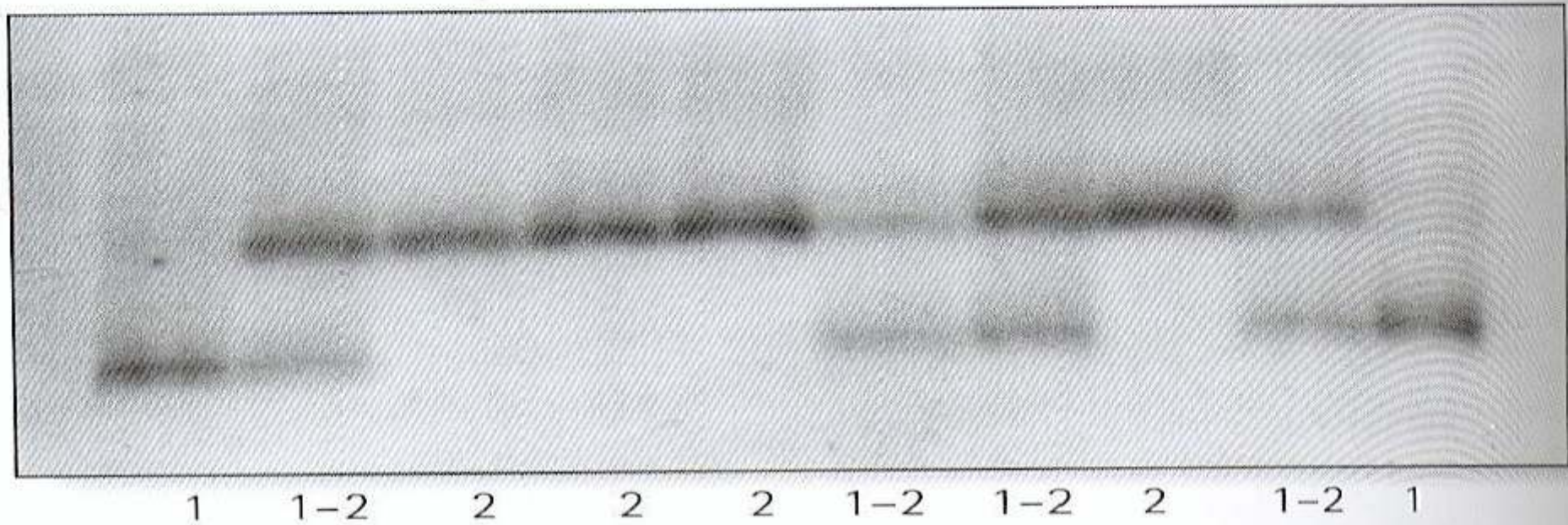
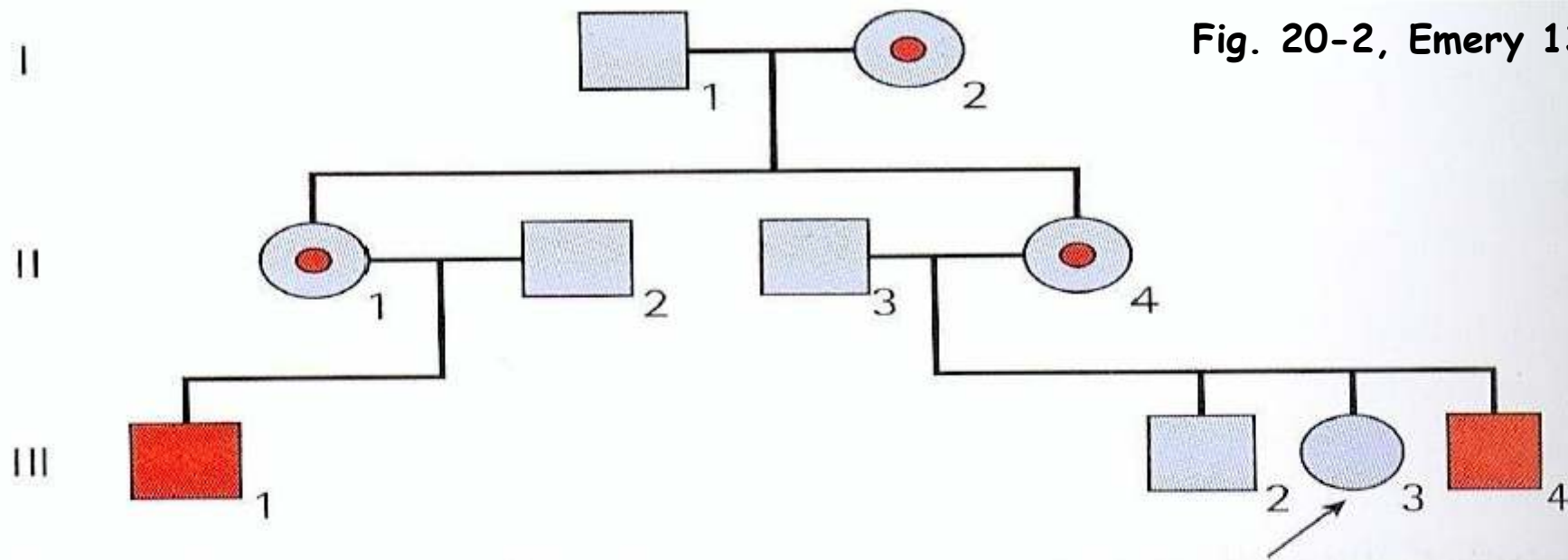
Los varones afectados presentan niveles muy elevados de la **creatinquinasa** en el Suero. Esta enzima se libera al torrente circulatorio a medida que mueren las células musculares

La mayoría de las mujeres portadoras también presentan valores elevados de concentraciones séricas de Creatinquinasa (**detección de Portadores**)



Familia con DMD: III-3 será portadora??

Fig. 20-2, Emery 13^a Ed.



Síndrome de feminización testicular (por insensibilidad androgénica)

- **Cariotipo 46, XY** con genitales externos femeninos y testículos no descendidos
- La producción de andrógenos es normal, pero no se captan por la **ausencia de receptores androgénicos** (cuyo gen está en el cromosoma X y se encuentra mutado)
- La feminización del feto se produce en el desarrollo embrionario (**pseudohermafroditismo**)

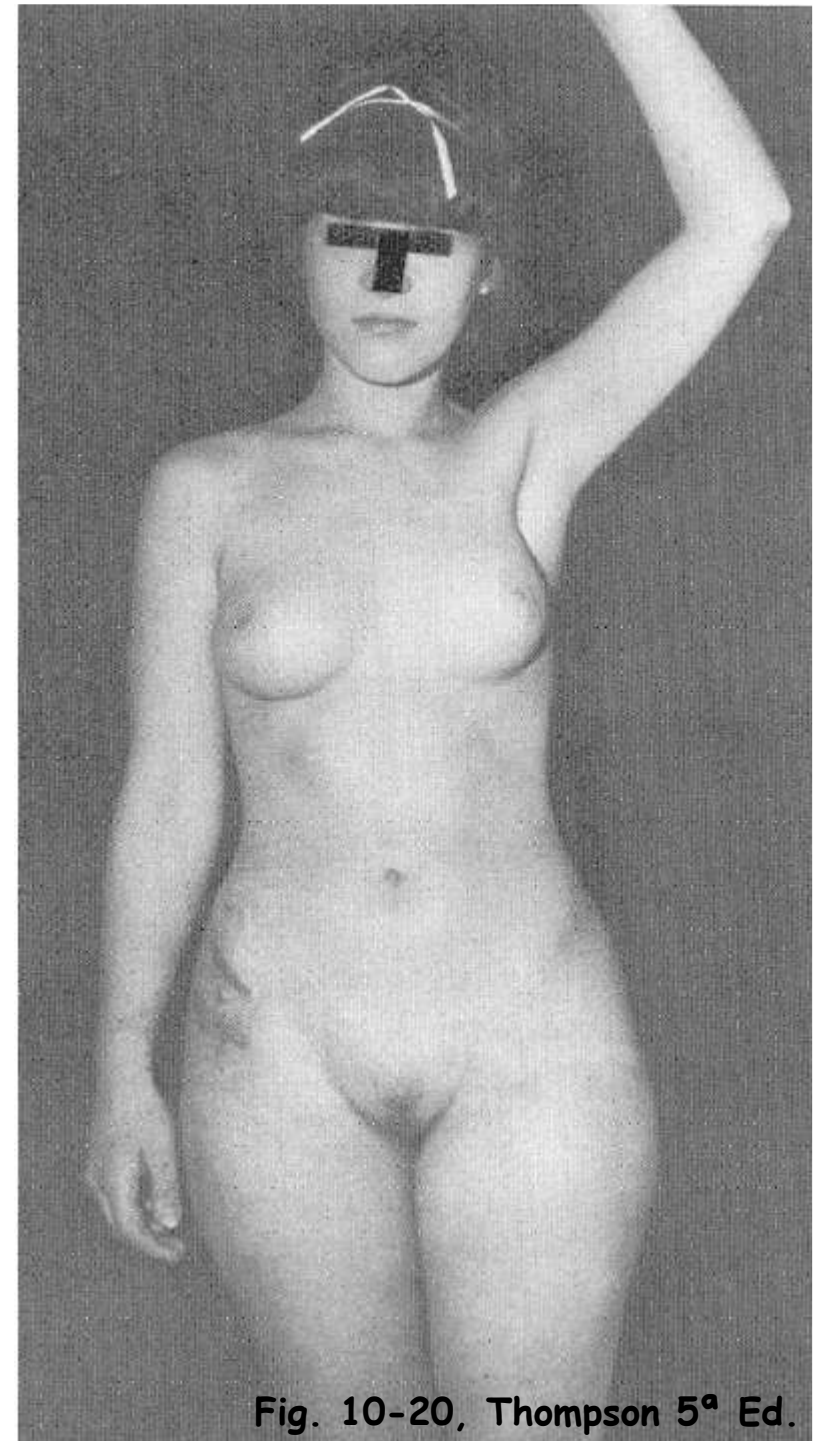


Fig. 10-20, Thompson 5ª Ed.

CONCEPTO DE SÍNDROME

Un síndrome es un conjunto de anomalías que normalmente afectan a más de un tejido y que pueden tener una causa común (síndrome de Down) o diferentes causas (síndrome de Cushing).

Los afectados suelen parecerse más entre sí de lo que se parecen a sus propios hermanos. Las anomalías morfológicas asociadas a un síndrome concreto no son nunca exclusivas de éste, aunque sea más frecuente encontrarlas en él.

Por lo general cada paciente no presenta todos los rasgos típicos del síndrome, pero sí algunos de ellos, que orientan al médico en su posible diagnóstico.

COEFICIENTE DE INTELIGENCIA

Coeficiente de inteligencia: cociente entre la edad mental (estimada por tests) y la edad cronológica, multiplicado por 100.

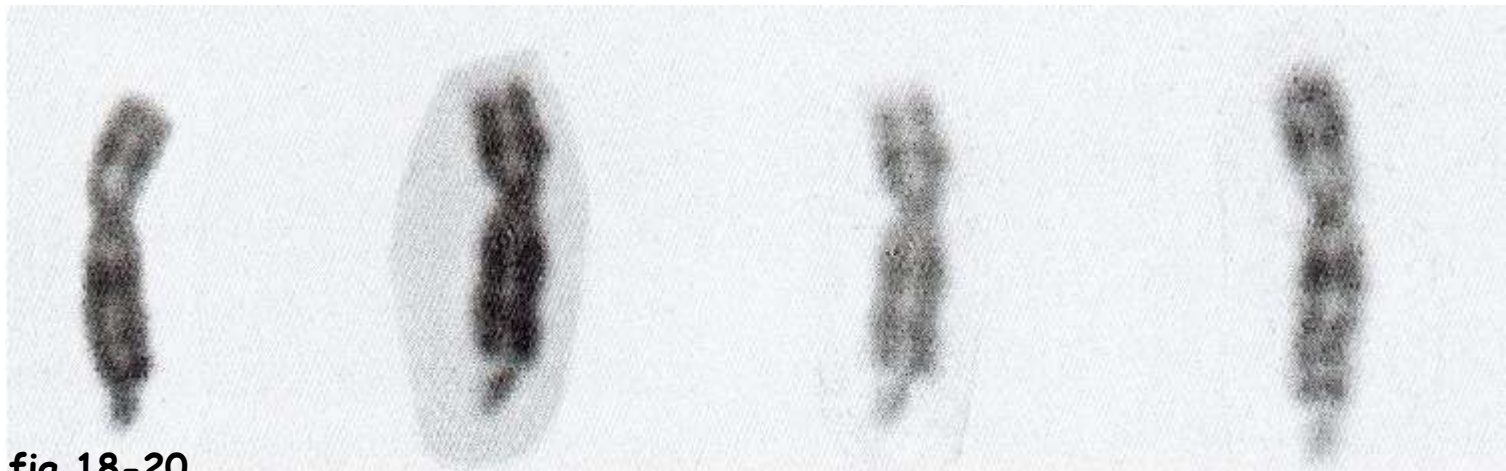
El CI de la media de la población es 100.

Un $CI < 70$ dificulta mucho la independencia del individuo, por lo que $CI = 69$ significa ya un retraso mental leve.

Según este criterio, el 2-3% de los RNV presentan retraso mental.

Síndrome del X frágil: Mutación dinámica en el X

- Es más frecuente en varones (1/4.000) que en mujeres (1/8.000)
- Es la forma más común de retraso mental hereditario (CI entre 20-60)
- Aparece un Lugar "frágil" cercano al telómero de los brazos largos del cromosoma X en el que la cromatina está menos condensada durante metafase
- En esa región se encuentra el gen FMR-1, cuyo producto génico desempeña un papel clave en el desarrollo y función de las neuronas



Emery, fig.18-20

Fenotipos del síndrome del X frágil



Rasgos faciales característicos: frente alta, rostro alargado, mandíbula prominente, macrocefalia, dientes y pabellones auriculares grandes y salientes

X frágil: la mutación dinámica por expansión del triplete **CGG**. Con más de 200 repeticiones, la secuencia se hipermetila y se produce pérdida del producto génico

- Individuos sanos: 6-60 copias del triplete **CGG**
- Portadores sanos: 60-200 copias, secuencia inestable (**premutación**)
- Afectados: 200-1.000 repeticiones (**mutación completa**)

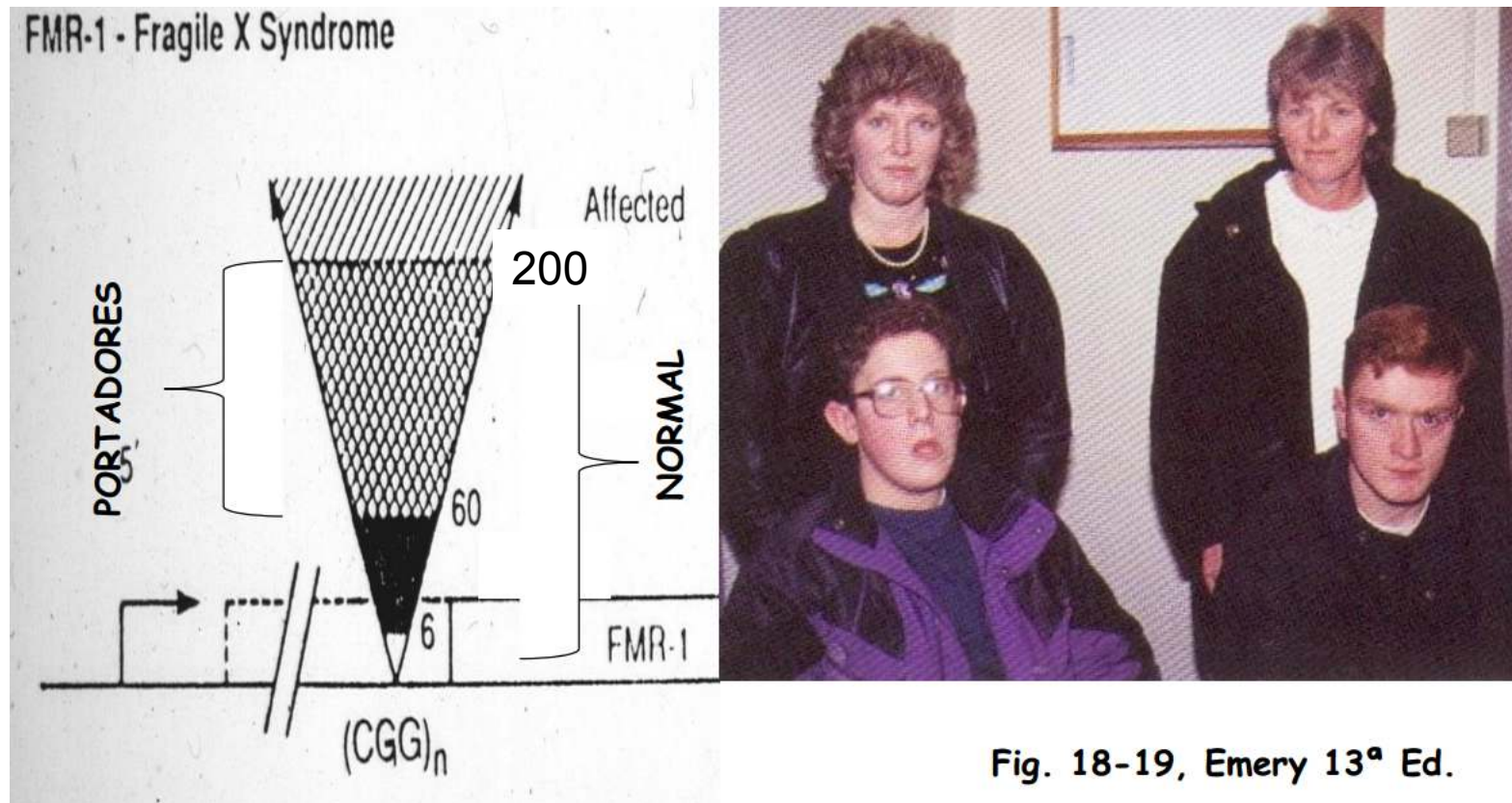


Fig. 18-19, Emery 13^a Ed.

Cromosoma X frágil: modo de herencia

NTM, varón transmisor sano con premutación.

Su hija IV-1 no está afectada: es portadora

La probabilidad de que los hijos varones de IV-1 estén afectados es mucho más alta que la de que estén afectadas sus hijas (inactivación del X)

La expansión de las repeticiones se produce en la ovogénesis

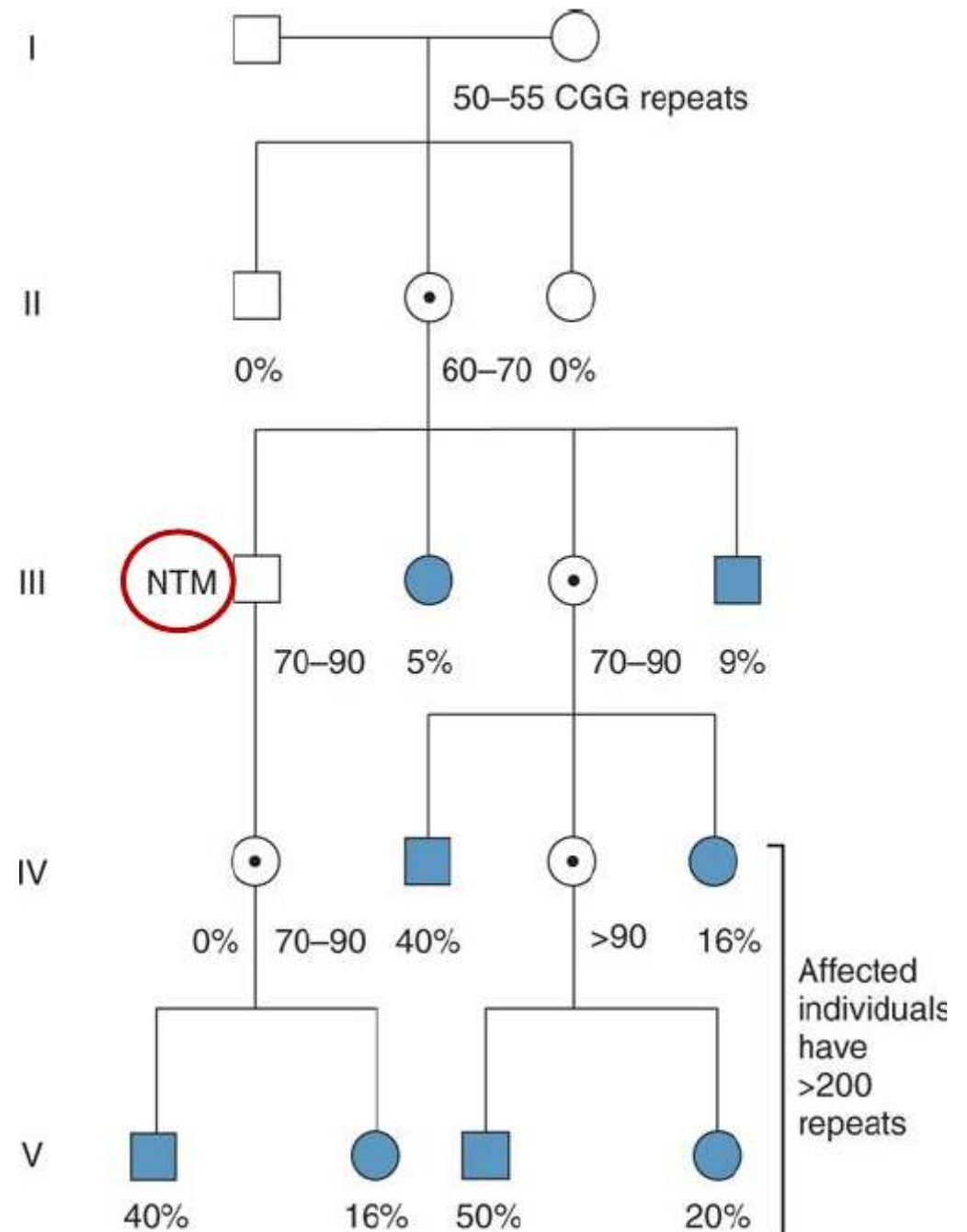


Fig. 5-17, Jorde, 4ª Ed.

Herencia de los genes del cromosoma Y

- El cromosoma Y es muy pequeño (60 Mb)
- Una parte muy importante de este cromosoma no tiene genes codificantes (repeticiones en tándem, ADN satélite, casi dos tercios del cromosoma Y es heterocromatina)
- Se han identificado unos 150 genes, muchos de los cuales parecen influir en el desarrollo sexual masculino y la fertilidad
- El modo de herencia de estos genes es exclusivamente de padres a hijos varones

Cromosoma Y

- Gen SRY (región determinante del sexo en el cromosoma Y): ejerce la función activadora de la diferenciación testicular
- Genes que codifican factores específicos implicados en la formación de los espermatozoides:
 - Regiones AZF: contiene varias familias de genes que se expresan en el testículo
 - Genes DAZ, están delecionados en la azoospermia
 - Gen USP9Y (se han descrito mutaciones), su función no se conoce pero sí que es necesario para la espermatogénesis normal
- Genes para el antígeno de histocompatibilidad H-Y

Cromosoma Y

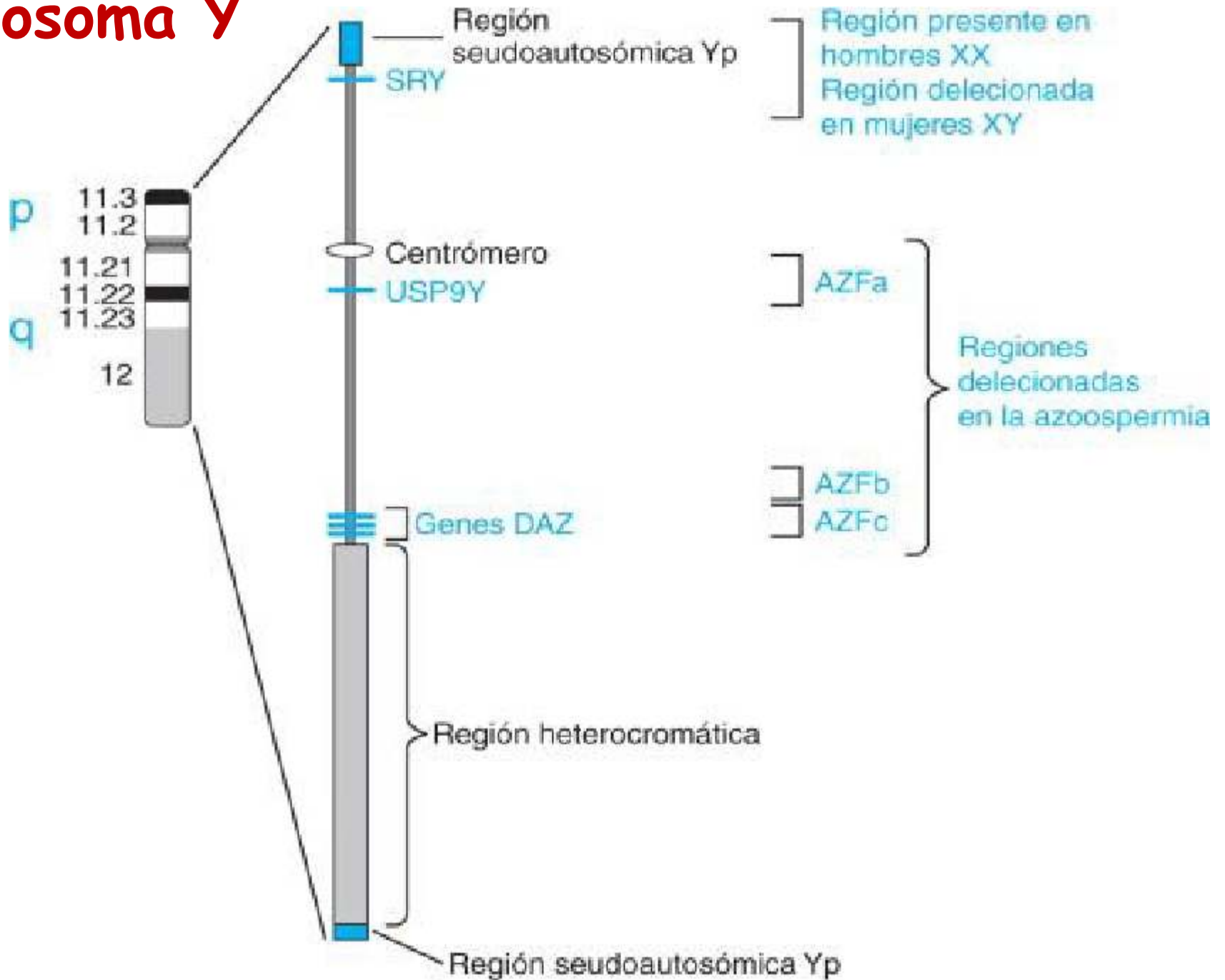
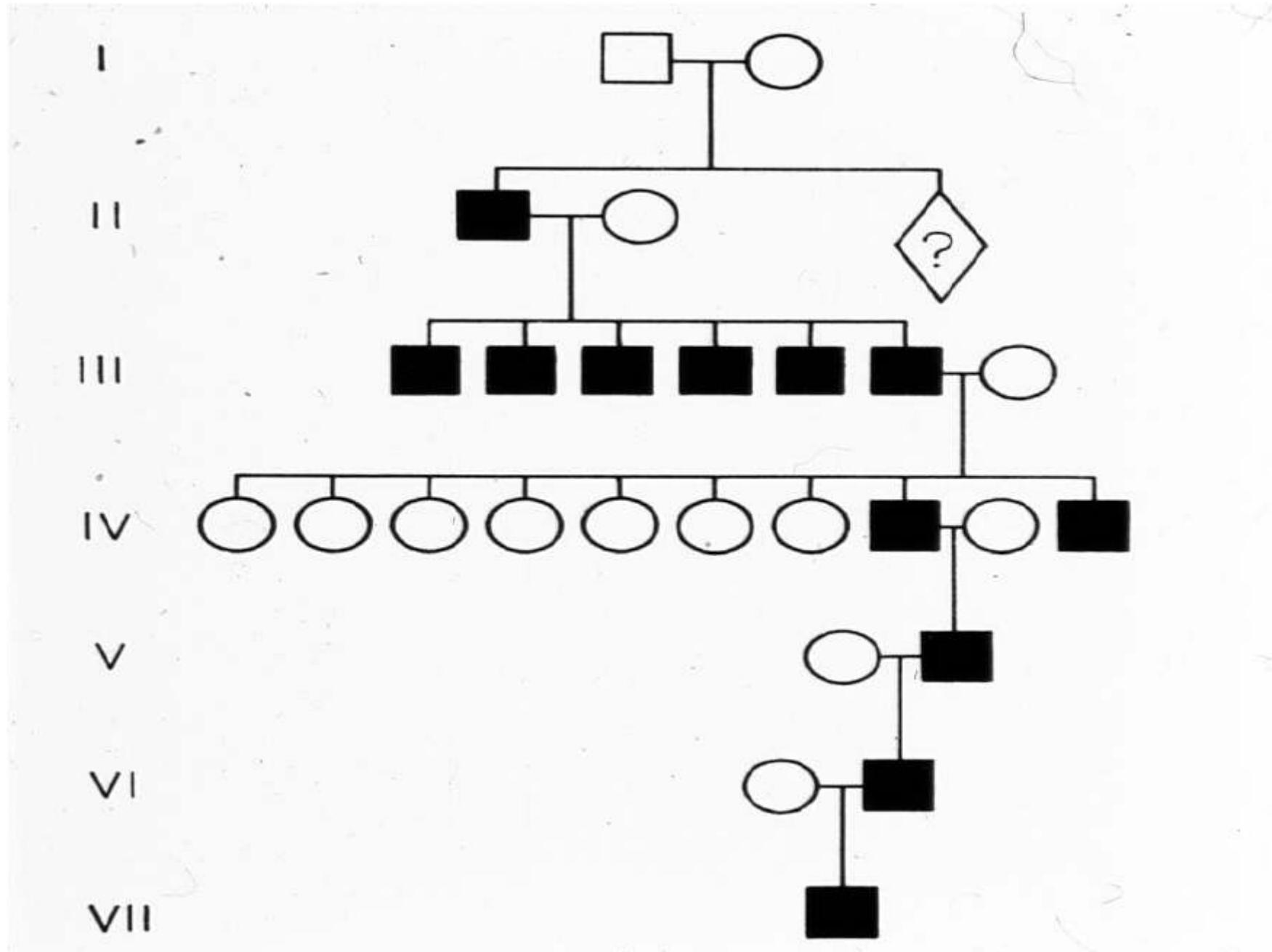


Fig. 6-10, Thompson 7ª Ed.

Árbol genealógico



Orejas peludas

