

# Tema 26

## 1. FACTORES QUE MODIFICAN LOS PATRONES DE HERENCIA MONOGENICA

- Heterogeneidad alélica y/o de locus
- Penetrancia incompleta
- Expresividad Variable
- Anticipación
- Sello genómico
- Pleiotropía
- Mutaciones nuevas
- Mosaicismo gonadal

## 2. HERENCIA MITOCONDRIAL

Patrones de identificación. Heteroplasmia

**Heterogeneidad genética:** Una misma enfermedad puede deberse a distintas alteraciones genéticas, por:

- **Heterogeneidad alélica:** es debida a que existen diferentes alelos de un mismo gen (generados por mutaciones distintas en el mismo locus (GEN)). Esos alelos distintos generan alteraciones genotípica distintas (los síntomas dependen del alelo mutado en el enfermo).
- **Heterogeneidad de locus:** mutaciones en distintos loci (distintos genes) generan la misma enfermedad.

# Heterogeneidad alélica

- Existencia de múltiples alelos mutados en el mismo locus para un rasgo monogénico. Mutaciones diferentes producen alteraciones distintas.
- Es frecuente en caracteres AR. Los individuos afectados pueden tener dos mutaciones distintas (se llaman homocigotos compuestos  $aa'$ )
- La variabilidad de los síntomas depende de las mutaciones que tenga el enfermo
- Se da en enfermedades como: fibrosis quística, fenilcetonuria, distrofia muscular de Duchenne...

# Heterogeneidad de locus

- Un fenotipo de una **misma enfermedad** puede estar causado por mutaciones en **diferentes loci situados en cromosomas distintos**, e incluso presentar distintos patrones de herencia.
- Los estados patológicos producidos por estas mutaciones diferentes pueden ser clínicamente indistinguibles.

# Heterogeneidad de locus. Ejemplos

- Se da en las **sorderas neurosensoriales (AR)**, donde se pueden encontrar familias en las que los hijos nacidos de padres sordos (con mutaciones en genes distintos en cada progenitor) tienen una audición completamente normal.
- **Enfermedades neurodegenerativas**. Las formas familiares de la enfermedad Alzheimer presentan mutaciones en genes localizados en diferentes cromosomas (1, 14 y 21)
- **Retinitis pigmentosa**. Presenta Varios tipos de herencia: AD, AR y ligada al cromosoma X
- **La identificación del gen mutado** responsable de una enfermedad que presenta heterogeneidad de locus **es muy importante para el diagnóstico clínico y el consejo genético**

# Penetrancia

- Es la probabilidad (P) de que una persona que tiene un alelo mutado lo exprese en su fenotipo.
  - Si  $P=1$  siempre se expresa y hay **Penetrancia completa**.
  - Si  $P<1$  Algunas veces no se expresa y entonces el alelo mutado tiene **Penetrancia incompleta o reducida**.(portadores en **AD**) (también llamado alelo no penetrante)
- La penetrancia es un concepto de **todo o nada**: o se expresa o no se expresa el alelo mutado en el fenotipo en un individuo.
- En la población, es el porcentaje de personas con un genotipo determinado que están realmente afectadas
- Una persona no penetrante puede transmitir la mutación a la generación siguiente

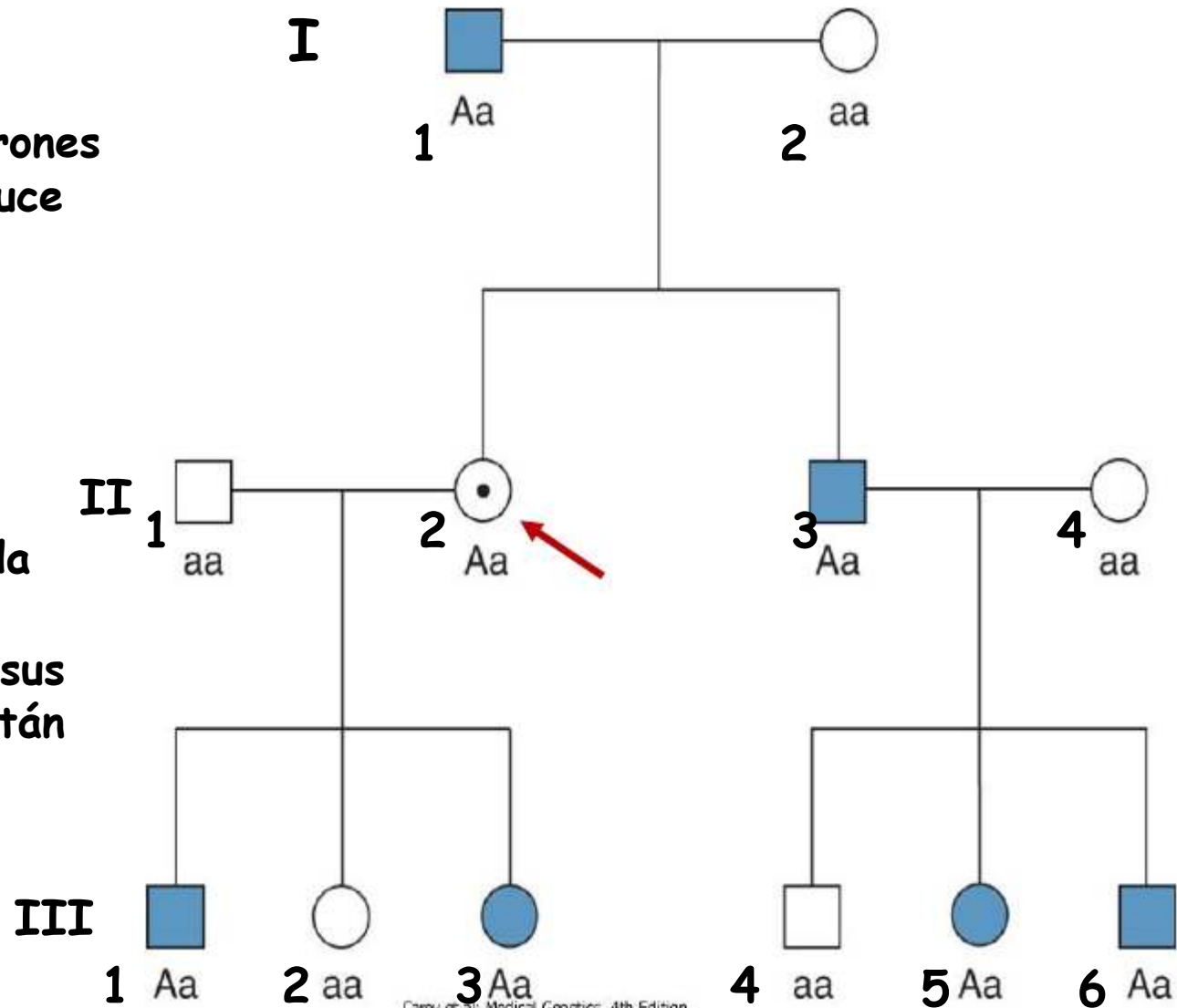
# Árbol con patrón de herencia de un rasgo con penetrancia reducida

Fig.4-10 Jorde 4ª Ed.

- Modificación de los patrones de herencia AD: se produce **salto de generaciones**

- El alelo **no penetrante** se transmitirá a la descendencia de II-2

- II-2, portadora obligada del alelo mutado A, su padre (I-1) y dos de sus hijos (III-1 y III-3) están enfermos



# Edad de inicio

- No todos los trastornos genéticos se manifiestan en el momento del nacimiento (congénitos)
- Enfermedades importantes se diagnostican en edades avanzadas
- El retraso en la edad de inicio de algunos caracteres dificulta la identificación del modo de herencia
- En algunos casos, la edad de aparición del carácter depende de cuál de los dos progenitores sea el transmisor (enfermedad de Huntington)



# Expresión variable

- Es el distinto grado de expresión del fenotipo en individuos que presentan el mismo genotipo
- Las **causas** pueden ser:
  - ✓ Factores ambientales
  - ✓ Interacciones génicas
  - ✓ Heterogeneidad alélica
- En **mutaciones dinámicas**, la expresividad está relacionada con la expansión del triplete (Huntington, X fragil, Distrofia Miotónica)
- Ejemplos:
  - ✓ **Neurofibromatosis tipo 1 (AD)**  
Fenotipo muy variable, desde manchas "café con leche" a neurofibromas muy grandes
  - ✓ **Fibrosis quística (AR)**



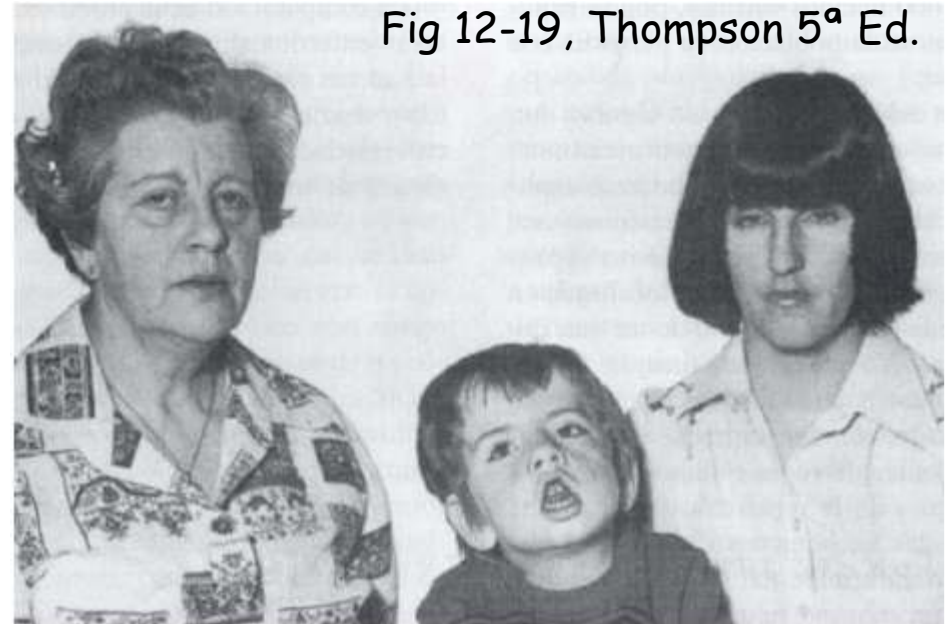
Fig.4-17, Jorde 3º Ed.

# Anticipación

- Tendencia de algunos caracteres a manifestarse antes y de forma **más grave** en las generaciones sucesivas
- Este fenómeno tiene una explicación biológica basada en la **expansión de repeticiones de triplete inestables** durante la meiosis: cuanto mayor es el número de repeticiones, los síntomas aparecen a edades más tempranas y con mayor expresividad

# Anticipación. Ejemplo

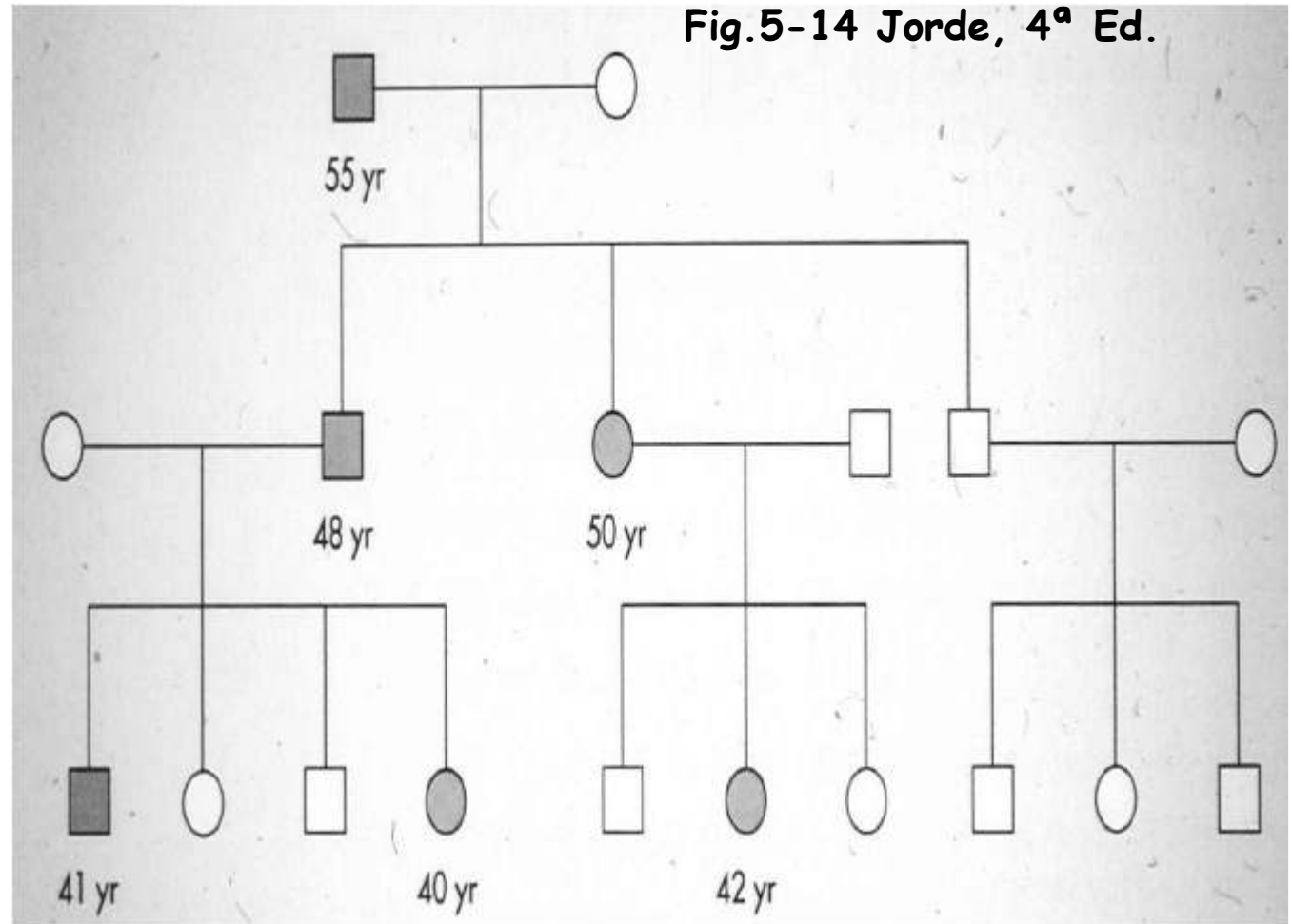
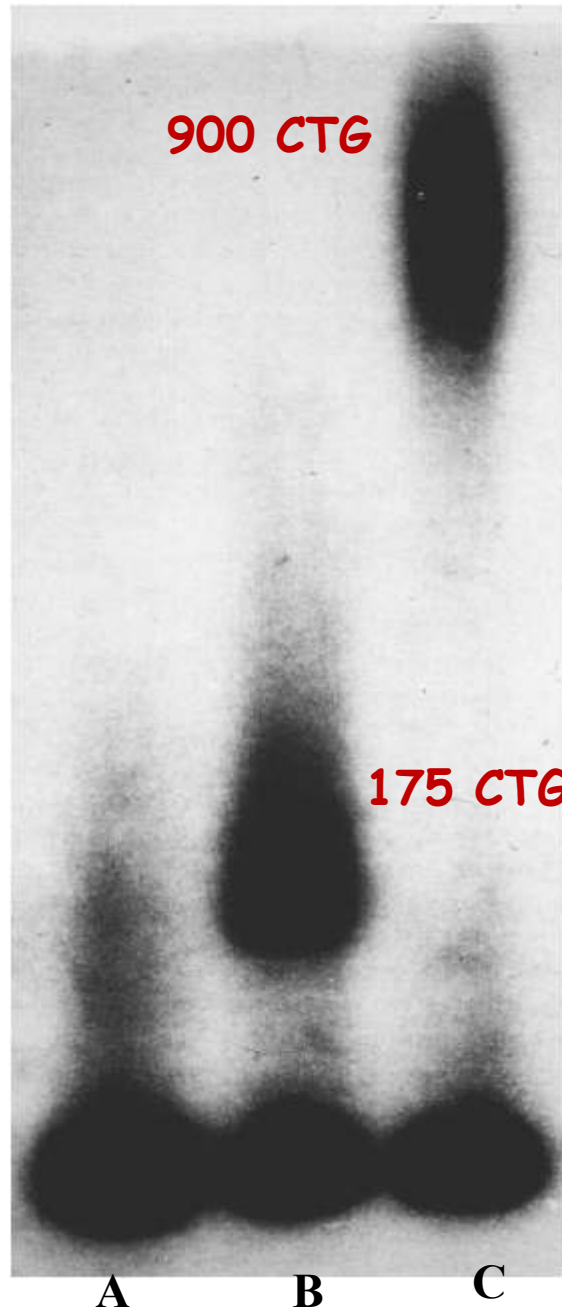
**Distrofia miotónica (AD):** la mutación es una expansión de la repetición del triplete CTG del gen DMPK (cromosoma 19)



Variabilidad en la expresión clínica en una familia afectada de distrofia miotónica: abuela (100 repeticiones) con cataratas, madre (100 repeticiones) con problemas musculares y cataratas y nieto (+ de 1000 repeticiones)

**La gravedad aumenta y la edad de inicio es menor a lo largo de las generaciones,** a la vez que aumenta el número de repeticiones del triplete

# Árbol de una familia con distrofia miotónica



4-5 CTG

La edad de inicio es menor en las generaciones sucesivas coincidiendo con las expansiones del triplete

# Impronta o sello genómico

- En algunos caracteres la expresión del fenotipo depende del progenitor que ha aportado el alelo mutado o el cromosoma anómalo
- Algunos alelos se expresan de diferente manera cuando se heredan del padre o de la madre
- La impronta o sello genómico es un cambio **epigenético** en el que se hipermetila el ADN y se hipoacetilan las histonas (silenciamiento genico)
- La expresión diferente de los alelos puede ocurrir en todas las células somáticas
- Síndrome de Prader-Willi y Síndrome de Angelman: **los genes del cromosoma 15 responsables se expresan de manera diferente dependiendo del gameto del que procedan**

# Impronta o sello genómico

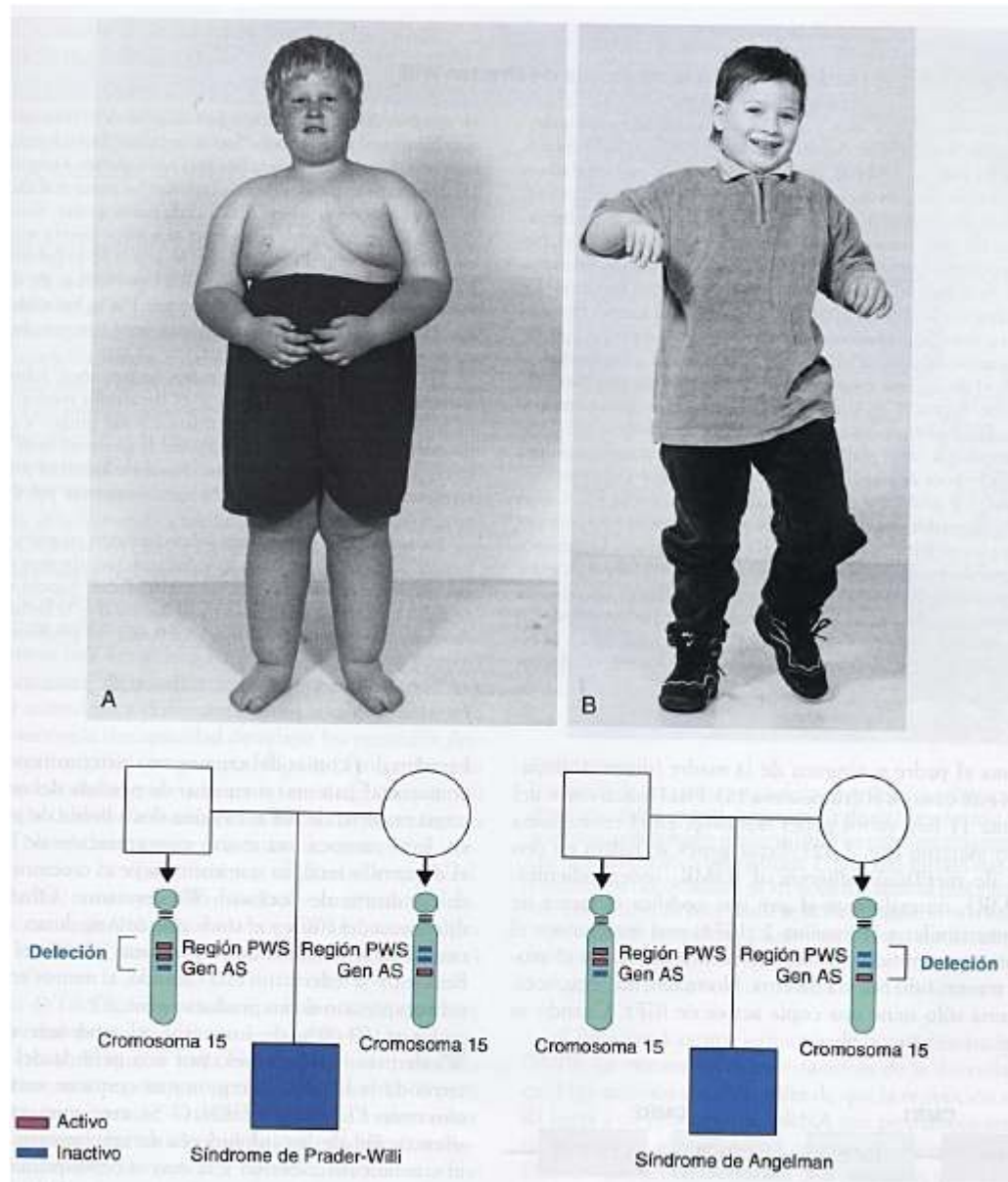
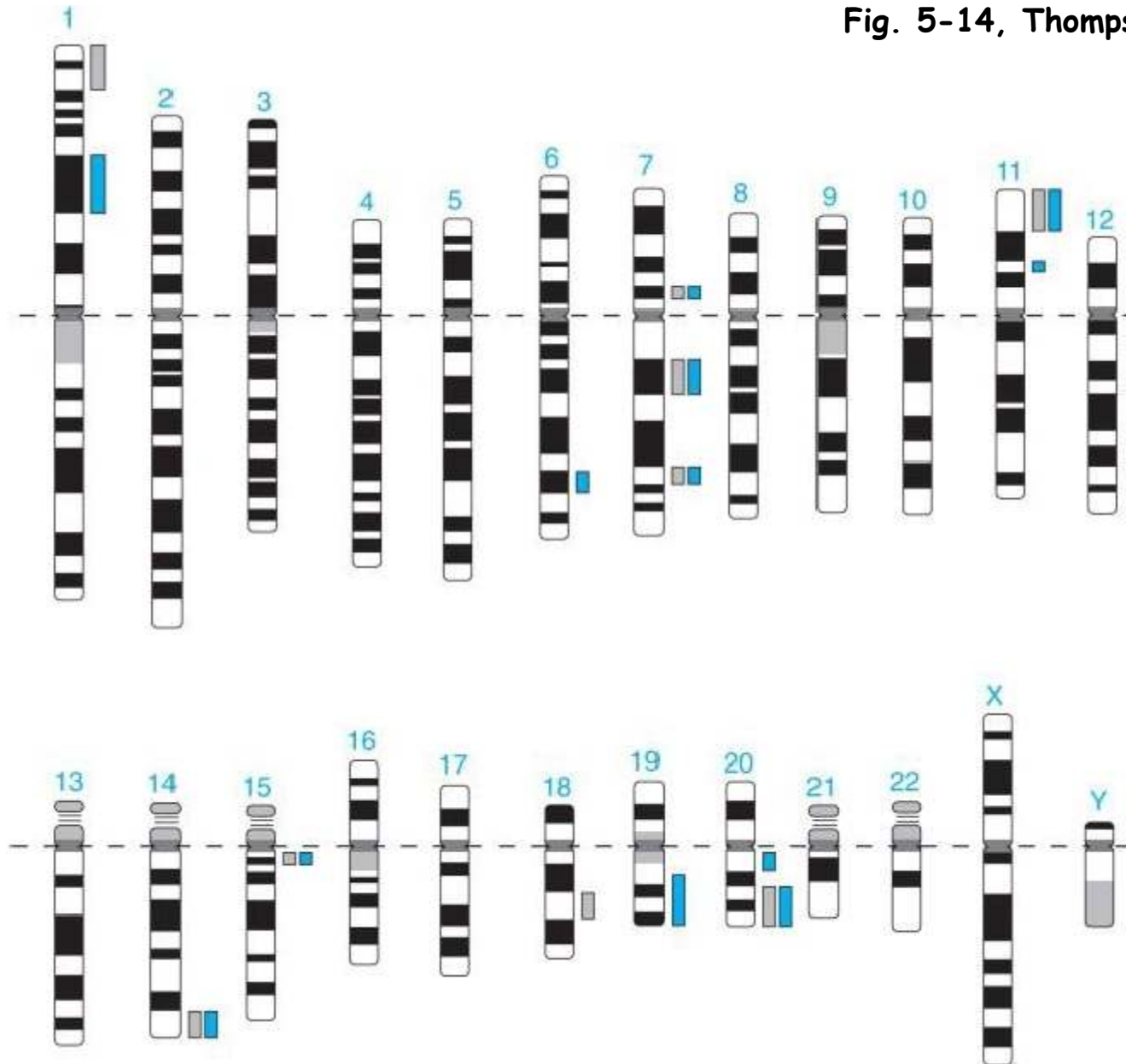


Fig. 5-11 Jorde 4<sup>ª</sup> Ed.

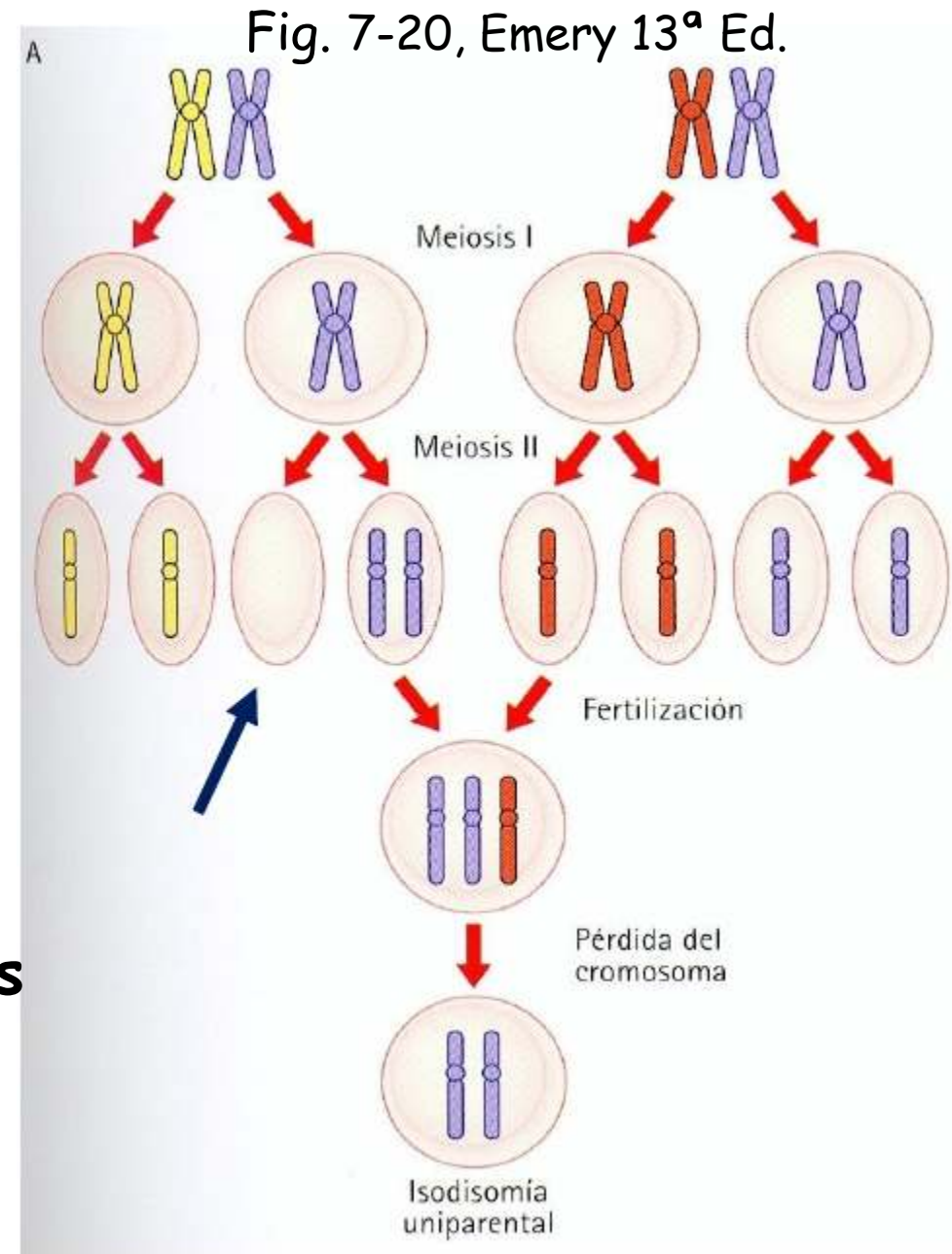
# Impronta o sello genómico

Fig. 5-14, Thompson 7ª Ed.



# Disomía uniparental

- Se produce cuando los 2 **Cromosomas Homólogos** de un par provienen del mismo Progenitor (los dos de origen paterno o de origen materno)
- Proceso de no-disyunción meiótica en Anafase II, seguido de una fecundación por un gameto normal cuyo cromosoma se pierde después (rescate de la trisomía)





# Pleiotropía

Un gen es pleiotrópico cuando sus efectos fenotípicos son diversos porque se afectan varios órganos o sistemas y por tanto aparecen diferentes signos y síntomas.

## EJEMPLO

**La enfermedad de Marfan (AD):**

La mayoría de los casos se producen por mutaciones en el gen que codifica a la fibrilina. Esta proteína forma parte del tejido conjuntivo de distintos sistemas (ocular, esquelético y cardiovascular) de modo que todos ellos se ven afectados.

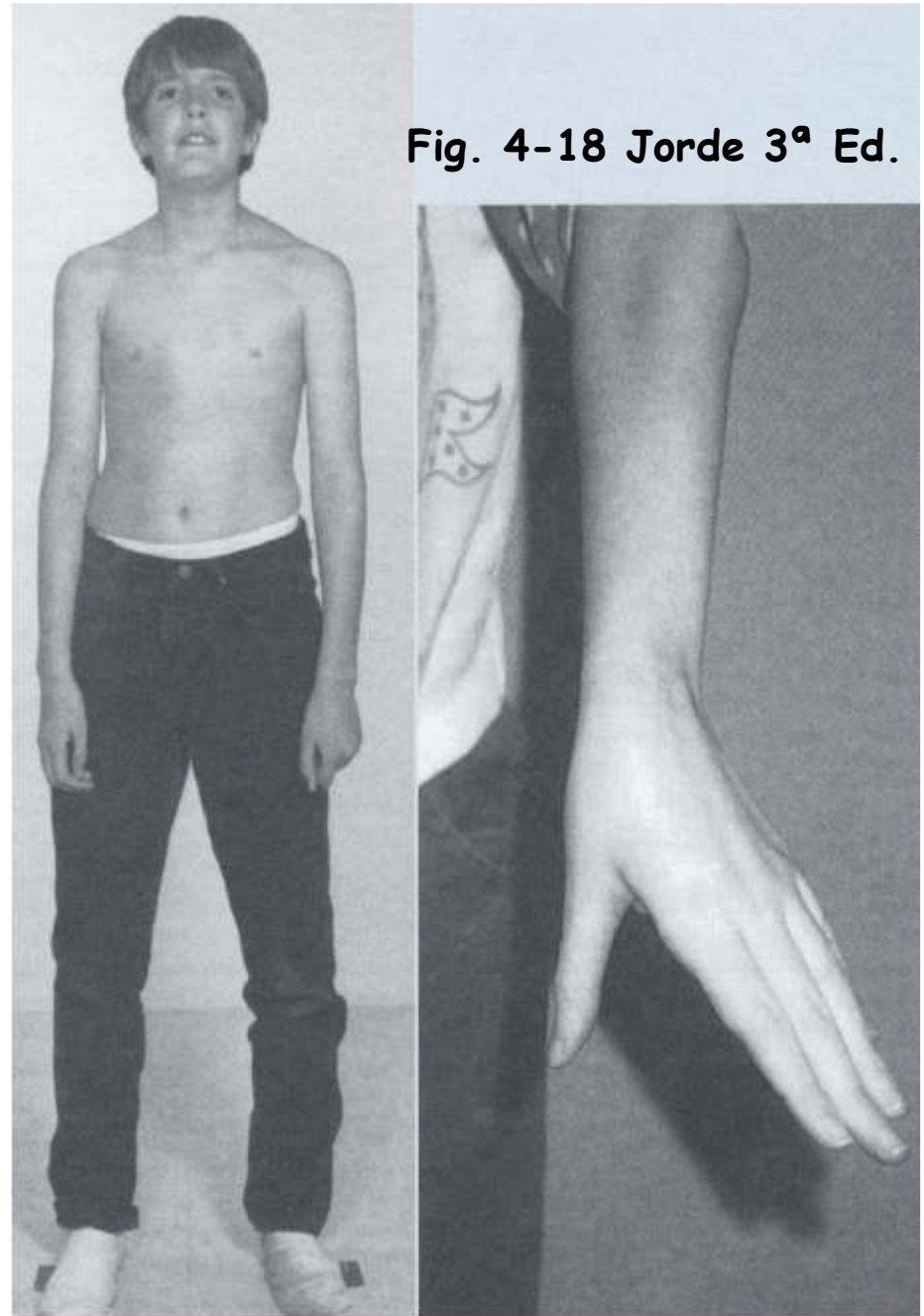


Fig. 4-18 Jorde 3ª Ed.

**Síndrome de Marfan**

# Mutaciones nuevas

- En caracteres **autosómicos dominantes o ligados al cromosoma X**, puede aparecer un individuo afectado sin antecedentes familiares
- La **mutación nueva** se puede originar en la formación de los gametos de alguno de los progenitores
- Para los hermanos de la persona afectada el **riesgo de recurrencia** es muy bajo, pero el de sus hijos depende del modo de transmisión del gen

# Árbol de una familia que presenta una mutación nueva

III-1 mutación nueva

El riesgo de recurrencia para la descendencia del individuo afectado será el correspondiente a la herencia del carácter del que se trate

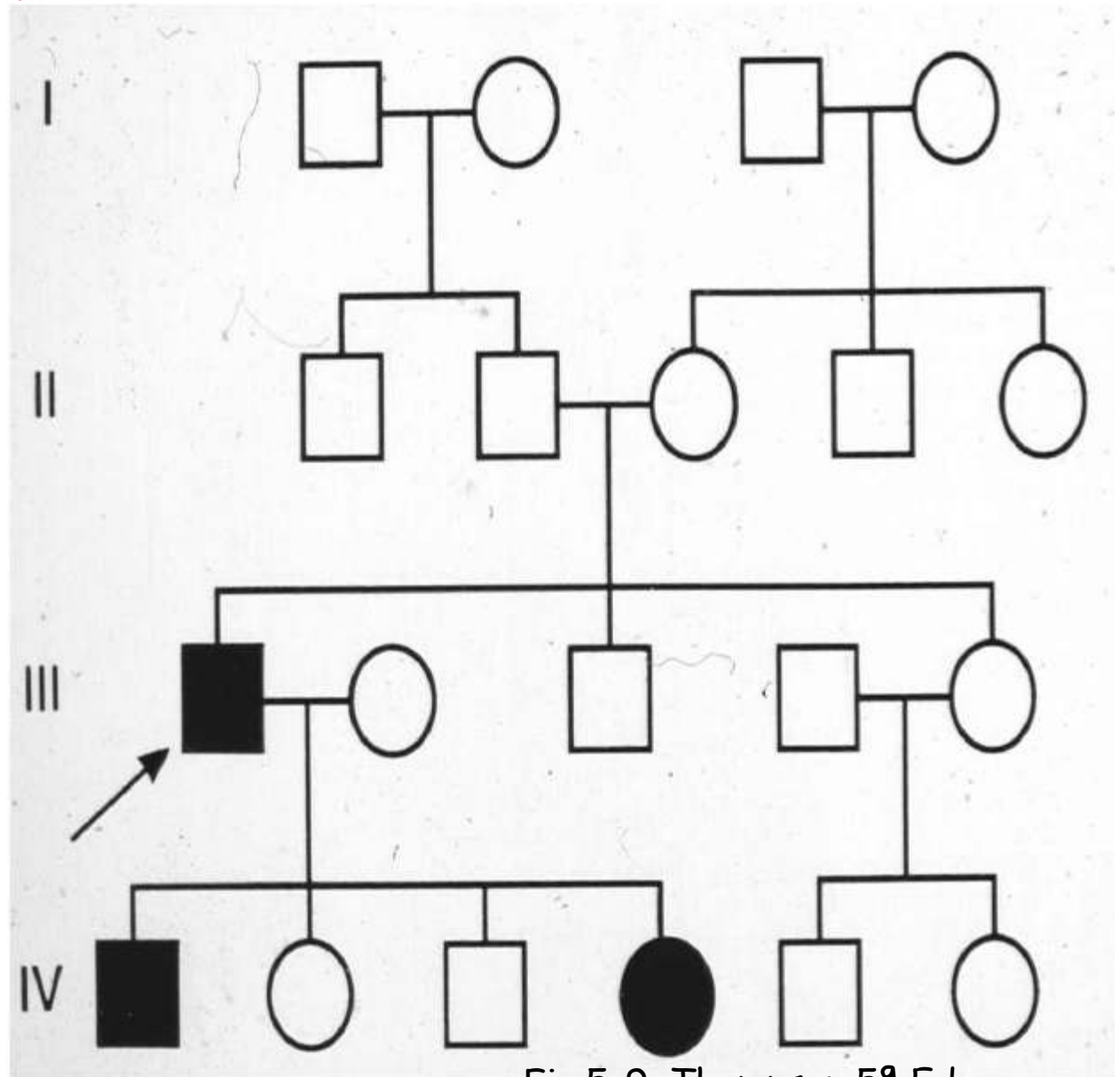


Fig.5-9, Thompson 5ª Ed.

# Mutaciones nuevas. Ejemplos

- **Acondroplasia (AD)**, el 90% de los alelos mutados son debidos a mutaciones nuevas
- **Neurofibromatosis tipo 1 (AD)**, el 50% de los afectados son originados por mutaciones nuevas
- **Distrofia muscular de Duchenne (recesiva ligada al X)**, 1/3 son debidos a mutaciones nuevas

# Mosaicismo de línea germinal

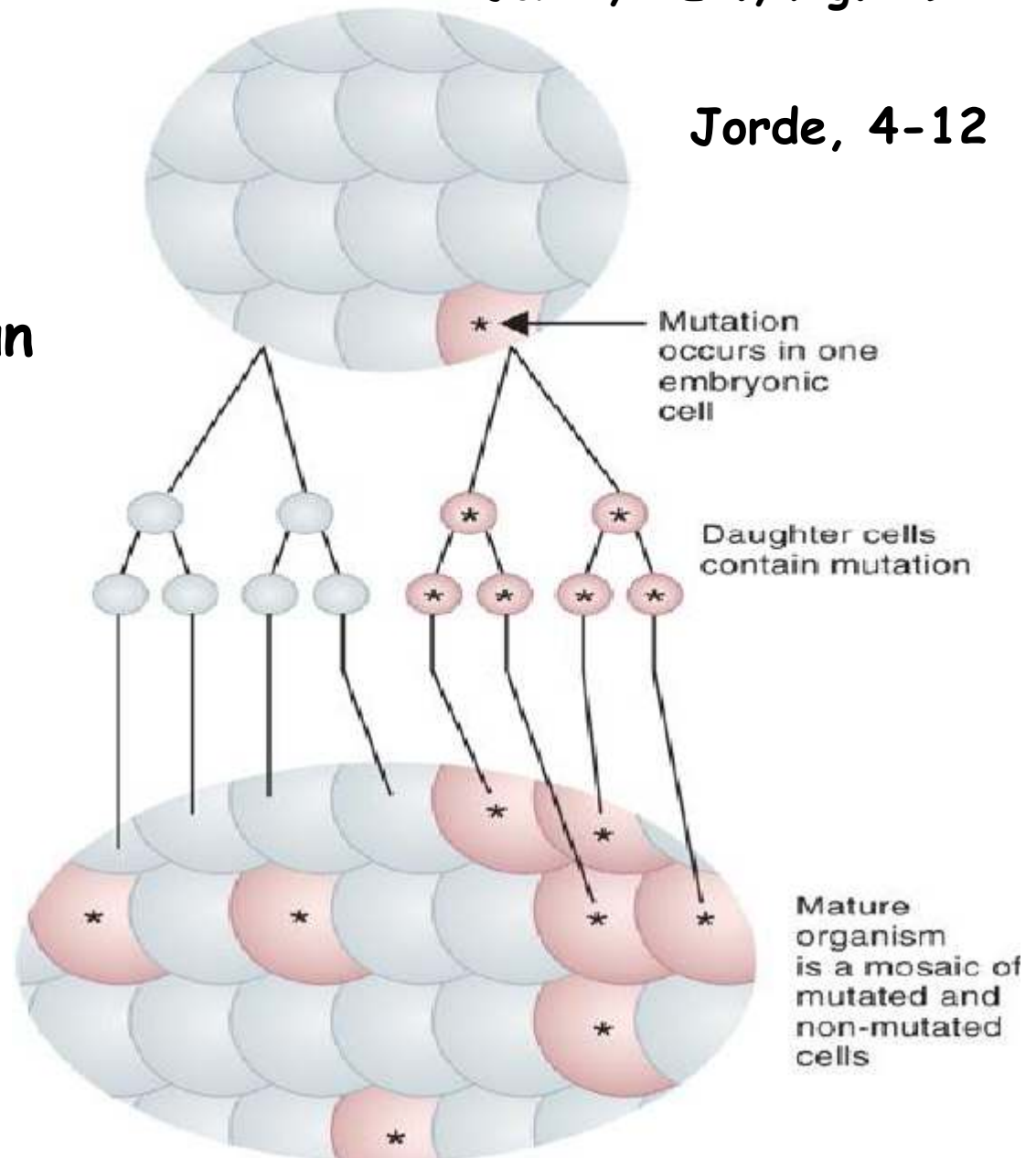
Embryo Jorde, 4ª Ed., Fig. 4-9

Jorde, 4-12

Durante el desarrollo embrionario de uno de los progenitores puede producirse una mutación en una célula de la línea germinal, que originará un **mosaicismo de línea germinal**

Los gametos que deriven de las células mutadas llevarán la mutación

Un progenitor sano puede transmitir la misma nueva mutación a varios hijos que serán enfermos



# Herencia mitocondrial

- Las mitocondrias poseen sus propias moléculas de ADN, independientes del ADN nuclear
- Un número pequeño pero significativo de enfermedades están causadas por mutaciones del ADN mitocondrial
- Cada célula humana contiene centenares de mitocondrias, que a su vez tienen muchas copias del ADN mitocondrial
- La tasa de mutaciones del ADN mitocondrial es aproximadamente 10 veces más elevada que la del ADN nuclear, por la ausencia de mecanismos reparadores de la molécula del ADN mitocondrial

# Genoma del ADN mitocondrial

- El ADN mitocondrial (ADNmit.) es una molécula circular de doble hélice de 16 kb
- Contiene 37 genes que codifican la síntesis de 13 polipéptidos implicados en la fosforilación oxidativa de la cadena respiratoria, 22 ARNt y 2 ARNr

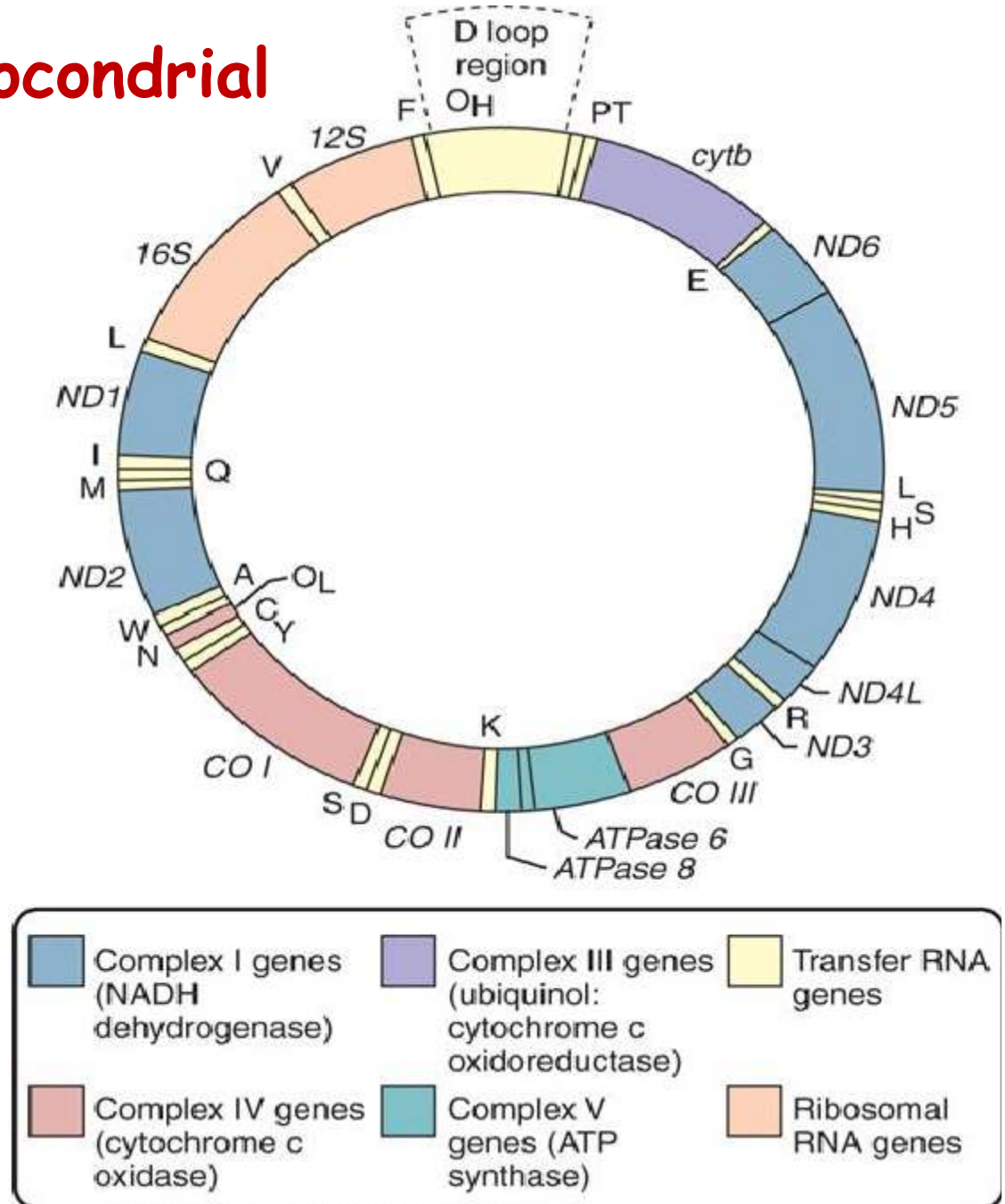


Fig. 5-9, Jorde 4ª Ed.

# Herencia mitocondrial: concepto de heteroplasmia

El número de moléculas de ADN mutado, en una misma célula, es muy variable

El porcentaje de mitocondrias con mutación varía entre células y tejidos:

**heteroplasmia**

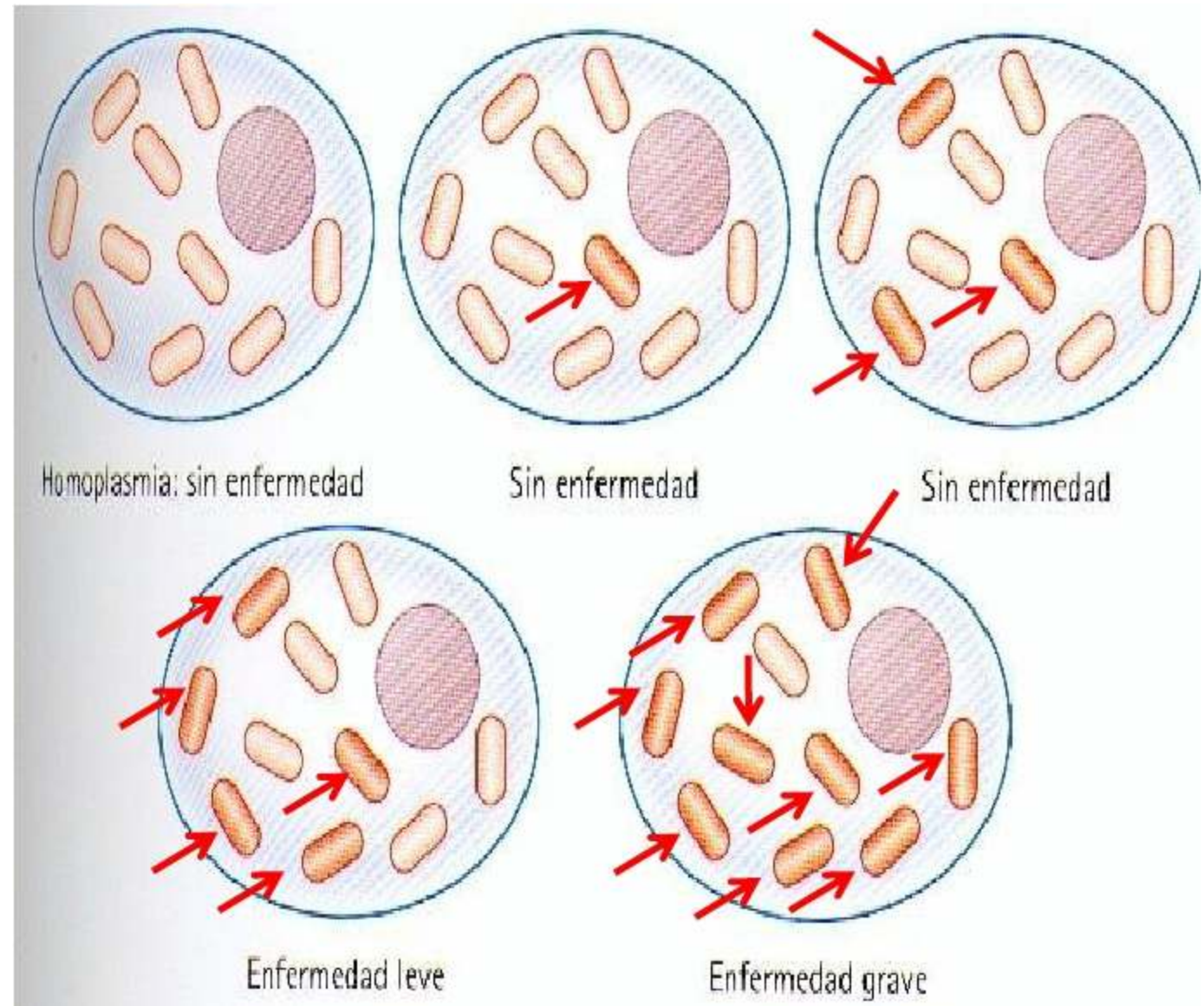


Fig. 7-29, Emery 13<sup>o</sup> Ed.



# Herencia mitocondrial

- **Efecto umbral:** se necesita un n° determinado de mitocondrias con el ADN mutado a partir del cual se produce la enfermedad
- Las enfermedades mitocondriales tienen **penetrancia reducida, expresividad variable y efectos pleiotrópicos**
- La herencia mitocondrial: se transmite **exclusivamente por vía materna**, aunque afecta a ambos sexos; la mayoría de las mitocondrias heredadas proceden del ovocito

# Herencia mitocondrial

- El **número de** mitocondrias es **variable** en las células, dependiendo del tejido y de las necesidades energéticas, siendo más abundante en aquellas con **altos requerimientos energéticos**
- Las enfermedades mitocondriales son **raras**, afectando más a los órganos que más energía necesitan, como el cerebro, el corazón, el páncreas, el riñón y los músculos
- Ejemplos: enfermedad de Wilson, la ataxia de Friedreich y la enfermedad de Leber

**Árbol genealógico de familias con la enfermedad de Leber.** Neuropatía óptica, con pérdida rápida de visión central de los dos ojos

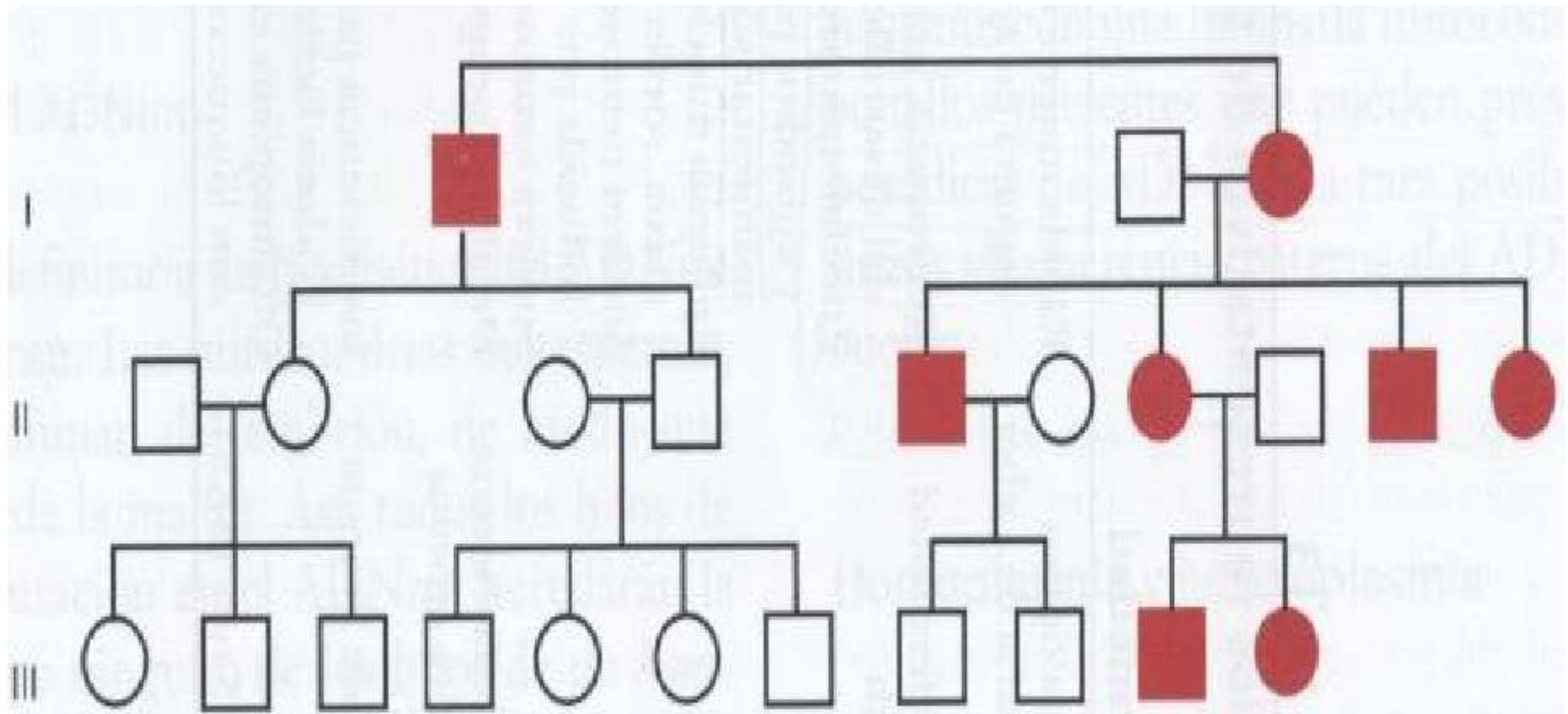


Fig. 7-34, Thompson 5ª Ed.

