

GENETICA MÉDICA
GUIAS Y CLASES PRÁCTICA

Autora

Araceli Lantigua Cruz

Doctora en Ciencias Médicas. Especialista de Segundo Grado en Genética Clínica.
Profesora titular. Jefa del Departamento Docente de Genética Médica del ISCM
del La Habana y del Área Docente del Centro Nacional de Genética Médica.

Colaboradora

Manuela Herrera Martínez

Doctora en Medicina. Especialista de Segundo Grado en Genética Clínica.
Profesora Auxiliar del ISCM de Villa Clara. Master en Gerencia de la Ciencia y de
la Investigación.

ÍNDICE

Clase teórico práctica No. 1

Tema: Bases moleculares y celulares de la herencia. Mutaciones génicas. Leyes de Mendel / 9

Clase teórico práctica No. 2

Tema: Aberraciones cromosómicas de número / 13

Clase teórico práctica No. 3

Tema: Aberraciones cromosómicas estructurales / 16

Clase teórico práctica No. 4

Tema: Tipos de herencia mendeliana de mutaciones simples y la de terminación del sexo / 18

Clase teórico práctica No. 5

Tema: Criterios para la identificación de las herencias mendelianas / 19

Seminario 1

Tema: Trasmisión de mutaciones simples / 22

Seminario 2

Tema: Interferencias biológicas de la trasmisión de mutaciones simples / 26

Clase teórico práctica No. 6

Tema: Aplicaciones del ADN recombinante, y ligamento y recombinación / 29

Clase teórico práctica No. 7

Tema: Genética poblacional / 38

Seminario 3

Tema: Herencia multifactorial / 41

Clase teórico práctica No. 8

Tema: Etiología genética de los defectos congénitos / 43

Clase teórico práctica No. 9

Tema: Etiología ambiental de los defectos congénitos / 45

Clase teórico práctica No.10

Tema: Prevención de las enfermedades genéticas / 46

CLASE TEÓRICO PRÁCTICA No. 1

Tema: Bases moleculares y celulares de la herencia. Mutaciones génicas.

Leyes de Mendel

Esta Guía de Estudio tiene el objetivo de conducir el estudio de conceptos y fundamentos básicos ya estudiados de la Biología Molecular y Celular con un enfoque dirigido a la comprensión de los problemas fundamentales abordados en la asignatura Genética Médica y a desarrollar en el estudiante habilidades en el uso y manejo de las leyes de la herencia y de los conceptos y términos relacionados con los conocimientos básicos de la Genética y cuyos contenidos aparecen en los capítulos 2 al 5 del texto de estudio de la asignatura.

Al reflexionar sobre las características del material genético las siguientes preguntas pueden ayudar a identificar si lo estudiado ha sido realmente comprendido.

1. ¿Cuáles son las características estructurales del ADN que permiten la transmisión de la información genética?
2. ¿Qué es un gen?
3. ¿Cuáles son las características de la estructura de un gen humano?
4. ¿Cómo está organizado el genoma humano?

Al dar respuesta a estas preguntas se debe tener en cuenta tres aspectos fundamentales: estructura química del ADN, sus características bioquímicas y sus funciones biológicas.

5. ¿Qué aspectos de la estructura del ADN contribuyen a la conservación de la información genética de generación a generación de las divisiones celulares?
Reflexionar sobre la estructura molecular de la doble hélice y sobre las regularidades relacionadas con el enrollamiento de este largo polímero.
6. ¿Cómo ocurre la síntesis del ADN?
7. De acuerdo con las funciones biológicas del gen ¿Qué garantiza este proceso bioquímico?

8. ¿Se producen errores en la síntesis del ADN? ¿Se reparan estos errores después de la síntesis? ¿Cómo se reparan estos errores? Y . si no se logran reparar ¿Qué ocurre?

Los mecanismos bioquímicos que tienen lugar durante el proceso de síntesis del ADN son fenómenos altamente comprometidos en la transmisión y conservación de la información genética. Los errores que pueden ocurrir forman parte de la variación genética del desarrollo. Estos errores son denominados mutaciones.

9. ¿Cómo se expresa la información contenida en el ADN?

10. ¿Qué otro ácido nucleico interviene en la expresión de la información genética?
11. ¿Cuántos tipos de ARN están comprometidos en el proceso de la expresión del mensaje genético?
12. ¿Qué diferencias químicas existen entre la estructura molecular del ADN y del ARN?
13. ¿Qué relación existe entre la síntesis del ARN mensajero y la transcripción del mensaje bioquímico contenido en un gen?
14. ¿En qué estructura celular tiene lugar este fenómeno de transcripción del mensaje genético?
16. ¿Qué relación existe entre la síntesis de proteínas que tiene lugar en el citoplasma celular y la traducción del mensaje genético?
1. ¿Qué es el código genético y qué importancia tiene en la comprensión de la traducción del mensaje genético?
18. ¿Qué importancia tiene que varios codones codifiquen un mismo amino ácido?
Comprender estos aspectos relacionados con diferentes procesos de la expresión de la información genética son fundamentales en la futura comprensión relacionada con las características del fenotipo y sus variaciones.
19. ¿Cómo es la estructura de una célula?
20. ¿Qué características y funciones tiene la membrana plasmática?
21. ¿Cuántos tipos de proteínas puede tener esta estructura celular?
22. ¿Cuáles son los orgánitos celulares membranosos que comunican desde el núcleo hasta la membrana citoplasmática?.
23. ¿Cuáles otros orgánitos no membranosos existen en la estructura celular?
24. ¿Qué características tienen las mitocondrias? ¿Cómo es su ADN?

25 ¿A qué se denomina citoesqueleto celular y cuales tipos de estructuras proteicas contiene?

26 ¿Qué características tiene el núcleo de la célula?

27 ¿Cómo se reproduce una célula? ¿A qué se denomina ciclo celular?

28 ¿Cuáles son las fases del ciclo celular?

Recordar que desde el punto de vista citológico las fases del ciclo celular se correlacionan con la interfase y la división celular.

29 ¿Qué mecanismos bioquímicos determinan la ocurrencia de los diferentes estadios del ciclo celular?

30 ¿Qué relación existe entre el conocimiento de estos mecanismos bioquímicos y los estudios de proliferación celular incontrolada que tienen lugar en el desarrollo de los tumores?

31 ¿Cuáles son las principales proteínas que determinan la ocurrencia y control del ciclo celular?

32 ¿Qué es la mitosis? ¿Cuáles son sus fases y que ocurre en ellas?

33 ¿Por qué las dos células resultantes son diploides? ¿Qué significado biológico tiene esta palabra?

34 ¿Qué diferencias hay entre la célula germinal que inicia la meiosis y los gametos?

35 ¿En qué consisten los eventos que ocurren en la profase de la primera meiosis que son fuente de variación genética?

36 ¿Por qué un locus puede tener más de dos alelos?

37 ¿Cómo surgen los alelos?

38 ¿Cómo calificaría el hecho de que un carácter específico con una cualidad "R" se exprese en el 100% de la descendencia de un cruce entre parentales de dos líneas puras "R" y "N" para ese carácter?

39 Circule en la relación de genotipos, teniendo en cuenta la nomenclatura para los alelos que expresa el carácter dominante y recesivo, solamente aquellos que a su juicio, expresen el carácter dominante:

AA Aa BB Bb aa Bb

40 Explique por qué el carácter recesivo requiere de doble dosis génica para su expresión.

41. Circule los gametos posibles para cada uno de los genotipos diploides que se relacionan en la tabla:

GENOTIPOS GAMETOS POSIBLES

AA A a Aa A a aa A a

42. Si el carácter color negro del pelo de una línea de ratones está determinado por el gen "N" y el carácter color blanco por el gen "n", identifique los genotipos que expresan el color negro en la relación:

NN nN Nn nn

CRUZAMIENTOS	FENOTIPOS EN % DE LA DESCENDENCIA.	GENOTIPOS EN % DE LA DESCENDENCIA
NN × NN		
Nn × NN		
Nn × Nn		
nn × NN		
nn × Nn		
nn × nn		

43. De los siguientes cruces monohíbridos relacionados con la pregunta anterior escriba en los espacios que le corresponden, las probabilidades genotípicas y fenotípicas de la descendencia.

44. Expresé en qué consiste la primera Ley de Mendel y cómo se relaciona ésta con la meiosis.

45. Circule los gametos posibles resultantes de la gametogénesis de los genotipos que se le relacionan en la tabla:

GENOTIPOS	GAMETOS			
AABB	AB	Ab	aB	ab
AaBB	AB	Ab	aB	ab
aaBB	AB	Ab	aB	ab
AABb	AB	Ab	aB	ab
AAbb	AB	Ab	aB	ab
AaBb	AB	Ab	aB	ab
aabb	AB	Ab	aB	ab

46. ¿Por qué el dihíbrido resultante del cruzamiento entre dos líneas puras, para caracteres diferentes es siempre doble heterocigótico?
47. Si usted tiene en un experimento dos líneas puras de ratones para los caracteres color negro y blanco, y forma lisa o rizada del pelaje de modo tal que el ratón negro tiene el pelaje liso y el ratón blanco tiene el pelaje rizado y al hacer el cruzamiento entre ellos obtiene una camada en la que todos los ratoncitos son de pelo negro y liso ¿qué interpretación usted da a este resultado de su experimento?
48. Describa los gametos, genotipos y fenotipos probables, resultantes de un cruce entre un representante de la F1 de la camada del experimento anterior y el doble homocigótico recesivo.
49. Relacione la segunda Ley de Mendel con la meiosis.
50. Si usted hace un cruce entre plantas líneas puras, que presentan color púrpura de la flor y polen redondo en un parental y color blanco de la flor con polen alargado en el otro parental, y la F1 resultante presenta en un 100% los caracteres púrpura y polen redondo como dominantes y Usted quiere investigar el resultado de un retrocruce con el parental doble homocigótico recesivo teniendo en cuenta el enunciado de la segunda Ley de Mendel, que supone que dos pares de genes segregan independientes y al azar, y la progenie obtenida solo muestra descendientes con color púrpura y polen redondo en el 50% y color blanco y polen alargado en el otro 50 %, ¿son estos los resultados que se deben esperar de acuerdo con la segunda ley de Mendel? En caso contrario cómo pudieran explicarse estos resultados.PIENSE jiiii

CLASE TEÓRICO PRÁCTICA No. 2

Tema: Aberraciones cromosómicas de número

Este material docente se ha diseñado con el objetivo de ayudar al estudiante a identificar los tipos de estudios citogenéticos que se requieren para el diagnóstico genético de las aberraciones cromosómicas de número, tanto en interfase como en división celular, a interpretar las causas que dan lugar a estos defectos, a comprender

la nomenclatura que se utiliza para la descripción de sus cariotipos, a consolidar la relación entre las leyes de Mendel y la meiosis a través de la segregación de variantes cromosómicas. Los contenidos abordados en esta guía corresponden con el capítulo 8 del texto.

1. Describa las características de los cromosomas del cariotipo humano atendiendo a la posición del centrómero.
2. ¿Qué es el cariotipo? ¿Cómo se clasifican los cromosomas humanos?
3. ¿Cuáles son los cromosomas humanos que tienen satélites?
4. ¿Cuáles son los cromosomas del cariotipo humano que tienen regiones heterocromáticas?
5. ¿Qué utilidad genética pudieran tener los cromosomas humanos con variantes normales como la heterocromatina y los satélites dobles y gigantes?
6. ¿Cómo se describen los cariotipos con variantes cromosómicas?
7. Enumere los tipos de aberraciones cromosómicas de número.
8. Explique cómo pueden originarse las poliploidias observadas en el humano.
9. Explique el fenómeno de no disyunción como causa aneuploidías.
10. ¿Qué otro mecanismo que afecta la distribución de los cromosomas homólogos puede explicar las monosomías?
 11. Cómo explicar el origen de mosaicismos cromosómicos de número como los siguientes:
45, X / 46, XX / 47,XXX
46, XX / 47, XX, + 21
45, X / 46, XY
12. Describa el significado de los siguientes cariotipos de acuerdo con la nomenclatura internacional.

47, XY, + 21	47, XX, + 18
47, XXX	45, X
47, XXY	49, XXXXY
69, XXX	92, XYY

VARIANTES CROMOSÓMICAS

Regiones cromosómicas	Variantes	Cromosomas
<u>h= heterocromatina</u>	<u>qh+</u>	1qh+; 9qh+; 16qh+; Yq+ ó Yq-
s= satélites	s+	13 s+; 14s+; 15s+; 21s+; 22s+

13 .Interpretar el origen materno o paterno de los cromosomas con variantes de los hijos a partir del cariotipo de los padres. (Parejas).

Cariotipos de la pareja	Cariotipos de los hijos.
46,XY, 9qh+ y 46,XX, 21s+	46,XX, 9qh+; 46,XY, 21s+; 46,XX; 46XX,9qh+, 21s+.
46,XYq+, 1qh+ y 46,XX,16qh+	46, XYq+; 46,XX, 1qh+, 16qh+; 46, XX; 46,XYq+, 16qh+.
46,XY, 13qh+, 14qh+ y 46, XX	46, XY; 46,XX,13qh+; 46,XY, 14qh+; 46,XX, 13qh+,14qh+.
46, XY y 46, XX, 15qh+, 9qh+	46, XY, 9qh+; 46,XY; 46,XY, 15qh+; 46,XX, 9qh+
46,XY,9qh+ y 46,XX,9qh+	46,XX, 46, XY, 46,XX,9qh+, 9qh+.

14 .De los cariotipos triploidías 69, XXX; 69, XYY ; 69, XXY y las tetraploidías 92, XXXX y 92,XXYY señale cuales son aneuploidias y cuales poliploidias y explique cuales pudieron ser sus causas.

15 .Explique el origen meiótico o mitótico de la no disyunción en los siguientes casos :

PADRE	MADRE	AFFECTADO
46,XY, 21s+	46, XX	47, XX,+21, 21s+, 21s+
46,XY	46,XX, 9qh+	47,XXY
46,XY	46,XX	47,XXX
46,XYq-	46,XX	47,XYq-Yq-
46,XY	46,XX	48,XXYY
46,XY	46,XX	49,XXXXXY
46,XY	46,XX	45,X/46,XY
46,XY	46,XX	46,XY/47,XY,+18
46,XY	46,XX	46,XX/45,X/47,XXX
46,XY	46,XX, 13s+	47,XY,+13, 13s+
46,XY	46,XX, 16qh+	47,XY,+16, 16qh+,16qh+

16 .Interpretar resultados de cromatina sexual, para aberraciones de cromosomas sexuales.

Cuerpo Y	Cuerpo de Barr	SEXO FENOTIPICO	CARIOTIPO ESPERADO
Positivo para uno	12% tres cuerpos Barr, 24% dos cuerpos Barr y 40% un cuerpo Barr	Masculino	
Negativo	26% dos cuerpos Barr, 45% un cuerpo Barr	Femenino	
Positivo para dos	45% de un cuerpo Barr	Masculino	
Positivo para uno	0% de cuerpos Barr	Masculino	

17 .Un recién nacido presenta genitales ambiguos. Se indica con urgencia diagnóstico cromatina sexual incluyendo cuerpo Y. Los resultados que se informan son: 30 % de células con presencia de un cuerpo de Barr y 15 % con dos cuerpos de Barr para el cromosoma X y para la cromatina Y se informa que es positiva para un cuerpo Y.

De acuerdo con estos resultados cuales de los siguientes cariotipos sería el más probable:

46, XY; 47, XXY; 48, XXYY; 48, XXXY; 49, XXXXY; 47, XYY.

Explique cuál pudiera ser la causa del cariotipo que seleccionó.

CLASE TEÓRICO PRÁCTICA No. 3

Tema: Aberraciones cromosómicas estructurales

Este material docente está dirigido al estudio de las aberraciones cromosómicas de estructura: sus tipos, su repercusión genómica, el carácter no balanceada y balanceada de las mismas, a la gametogénesis de estas últimas y a la expresión fenotípica general de las aberraciones cromosómicas, aspectos estos tratados en el capítulo 8 del textos de estudio.

1. Describa los tipos de aberraciones cromosómicas de estructura.
2. ¿En qué consiste una deleción y como pueden ser estas? ¿Qué es un cromosoma en anillo?

3. ¿Qué diferencias hay entre un anillo de un cromosoma acrocéntrico y un anillo de un cromosoma metacéntrico o submetacéntrico en relación con el desbalance genómico?
4. ¿Cuál es el resultado de la fecundación de un gameto con una deleción de brazos cortos de un cromosoma específico?
5. Describa el significado de los informes de los siguientes cariotipos :

46, XX, del (5p)

46 , XY, del (9p)

46 , XY, dup (8p)

46 , XX. r(5)

46 ,XY, r (14)

46 , X i(Xq)

46 , XY, i(18p)

Aberraciones estructurales no balanceadas.

6. Explique las características de las aberraciones cromosómicas balanceadas.
7. Describa el resultado de la gametogénesis de portadores balanceados de inversiones paracéntricas y pericéntricas.
 - Gametos resultantes en portadores de inversiones paracéntricas: cromosoma normal, cromosoma portador de la inversión balanceada, cromosomas acéntricos o dicéntricos no viables.
 - Gametos resultantes en portadores de inversiones pericéntricas: cromosoma normal, portador de la inversión balanceada, cromosomas con duplicaciones o deleciones de segmentos que flanquean la región de inversión. Generalmente no viables.
8. Explique la gametogénesis de portadores balanceados de translocaciones recíprocas y por fusión centromérica.
9. ¿ A qué defecto cromosómico estructural se le denomina translocación recíproca?
 - 10 .¿Qué efecto fenotípico se espera como expresión de una translocación recíproca?
 - 11 .Explique la gametogénesis de la siguiente translocación recíproca :
46, XX, t (4q;13q)

- 12 .¿Cómo pueden ser los gametos resultantes?
- 13 .Haga un dibujo de la tétrada que se origina en la meiosis de la profase I.
- 14 .Esquematice los tipos de gametos que pudieran esperarse al finalizar la gametogénesis.
- 15 .Describa los tipos de cigotos que se pueden obtener de los gametos resultantes de esta segregación, al ser fecundados, por un gameto normal para los cromosomas 4 y 13.
- 16 .Explique la gametogénesis de una translocación por fusión centromérica entre los cromosomas 14 y 21. Cariotipo 45, XX, -14, -21, t(14;21).
- 17 .Haga un esquema que le permita explicar todos los posibles gametos a obtener en la meiosis de un individuo con este tipo de aberración cromosómica.
- 18 .Explique los tipos de gametos resultantes y el cariotipo que se esperaría en cada uno de ellos de ser fecundados por un gameto normal para los cromosomas 14 y 21.
- 19 .Enumere las manifestaciones fenotípicas comunes a las aberraciones cromosómicas autosómicas, puede auxiliarse para ello de las características que expresan ejemplos como el síndrome Down, las trisomías 13 y 18 y el síndrome 5 p-.
- 20 .Describa las características fenotípicas más relevantes de los síndromes Turner y Klinefelter.
- 21 .¿Cuáles son las manifestaciones fenotípicas de los portadores de aberraciones cromosómicas balanceadas?
- 22 .¿Qué manifestaciones fenotípicas se pueden esperar de un individuo que presenta en su cariotipo una inversión paracéntrica del cromosoma 2?
- 23.Siendo la inversión pericéntrica del cromosoma 1 una aberración cromosómica balanceada ¿podría este defecto explicar el fenotipo de un niño que presenta retraso mental, labio leporino, cardiopatía congénita, retraso del crecimiento y microcefalia?
Argumente su respuesta.

CLASE TEÓRICO PRÁCTICA No. 4

Tema: Tipos de herencia mendeliana de mutaciones simples y la de terminación del sexo

Esta Guía de Estudio está diseñada para que el alumno, con los conocimientos que posee de acuerdo al orden de las actividades precedentes, sea capaz de forma razonada, de hacer su propia clasificación sobre los tipos de herencias mendelianas que pueden existir en el humano apoyándose además en los contenidos expuestos en el capítulo 9.

Los aproximadamente 50 000 genes que se estima codifican los caracteres humanos, están situados en cualquiera de sus 23 cromosomas haploides, reflexionar sobre las particularidades que esta localización tendrá en relación con el tipo de cromosoma y su participación en la diferenciación sexual, es el objetivo de las siguientes preguntas.

1. ¿Cómo pueden ser clasificadas las herencias de simples mutaciones en el humano atendiendo su localización en los cromosomas?
2. De acuerdo con la expresión de estos genes en el fenotipo, ¿cómo completaría usted la clasificación que propone para la pregunta anterior?
3. ¿Qué papel fundamental tiene el cromosoma Y en el genoma humano?
4. Describa la estructura génica del cromosoma Y.
5. ¿Qué diferencias hay entre el cromosoma Y, el cromosoma X y los cromosomas autosómicos que pudieran necesitar, para el análisis de los tipos de herencia que ha propuesto, conocer el sexo del individuo afectado?
6. ¿Cómo pueden ser los genotipos para el sexo masculino y el femenino en las herencias ligadas al cromosoma X?
7. ¿Por qué las proteínas expresadas por genes cuyos loci se encuentran en el cromosoma X, tienen igual concentración de dosis en la mujer que tiene sus dos cromosomas X y en el hombre donde solo hay uno?

8. ¿Se comportarán de forma diferente la herencia de los loci que se encuentren en la regiones pseudoautosómica de los cromosomas X y Y? ¿Qué papel tienen estas regiones de ADN de estos cromosomas sexuales?

Prepararse para esta clase teórico práctica implica conocer los símbolos que se utilizan para la confección del árbol genealógico y que puede encontrar en su propio libro de texto.

9. Confeccione el árbol genealógico de su familia de no menos de tres generaciones, partiendo de usted como propósitos.

10. Confeccione el árbol genealógico siguiendo la siguiente historia :

José y María son una pareja de longevos de 110 y 108 años respectivamente que tuvieron 8 hijos, José R de 90 años, Ramón de 88 años, María del C de 87, Juana de 86, Angela de 84 años, Eduardo de 83 años, Josefina de 81 años, Daniel el más pequeño de 79 años. A su vez José R tiene cuatro hijos varones, de 69, 67 que cada uno tiene una hija de 50 y 49 años, y un par de gemelos monocigóticos de 66 años, que no tuvieron hijos; Ramón sólo tuvo una hija que actualmente tiene 63 años y que tiene dos hijas de 39 y 25 años respectivamente que no tienen hijos; María del C tiene dos hijos varón y hembra de 61 y 59 años que no tuvieron hijos; Juana tiene tres hijos dos varones de 60 y 58 años respectivamente que no tuvieron hijos, mientras que la hija tiene 57 años, tiene tres hijos dos varones gemelos monocigóticos de 32 años que no tienen hijos y una hija de 28 años que tiene una bebita de un año; ni Angela, ni Eduardo ni Josefina tuvieron hijos; Daniel tiene cuatro hijos dos hembras gemelas monocigóticas de 54 años que cada una tiene un hijo de 25 y 24 años respectivamente y dos varones de 40 y 38 años que no tienen hijos.

CLASE TEÓRICO PRÁCTICA No. 5

Tema: Criterios para la identificación de las herencias mendelianas

La siguiente guía está elaborada sobre problemas y tiene como objetivo el reconocimiento de los tipos de herencia mendelianas siguiendo las semejanzas y

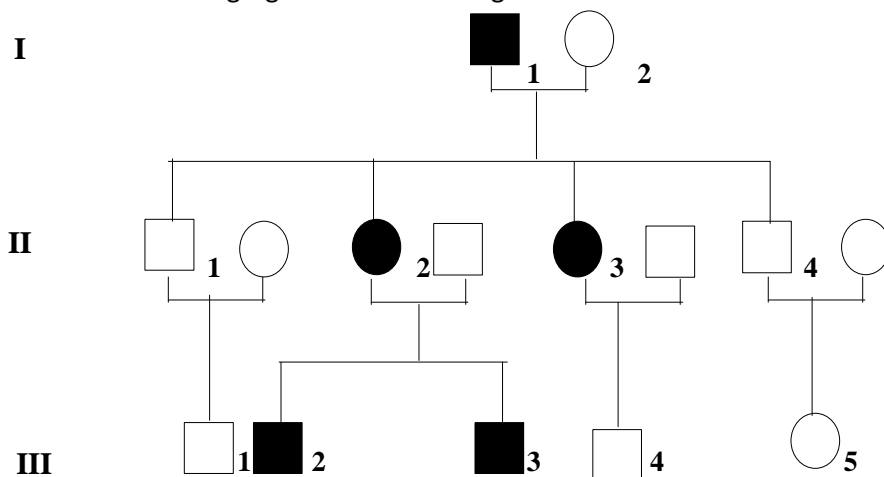
diferencias de acuerdo con la expresión dominante o recesiva y a la localización autosómica o ligada al cromosoma X de simples mutaciones.

Se trata de reflexionar sobre los criterios que deben tenerse en cuenta para la interpretación de un tipo de herencia específico. Los criterios se pueden enumerar pero no necesariamente tienen que estar presentes todos para llegar a un criterio.

Hay criterios comunes para las herencias dominantes y recesivas y criterios específicos que permiten identificar si se trata de herencias cuyos loci están situados en cromosomas autosómicos o en el cromosoma X y cuyos contenidos aparecen en el capítulo 9 del texto.

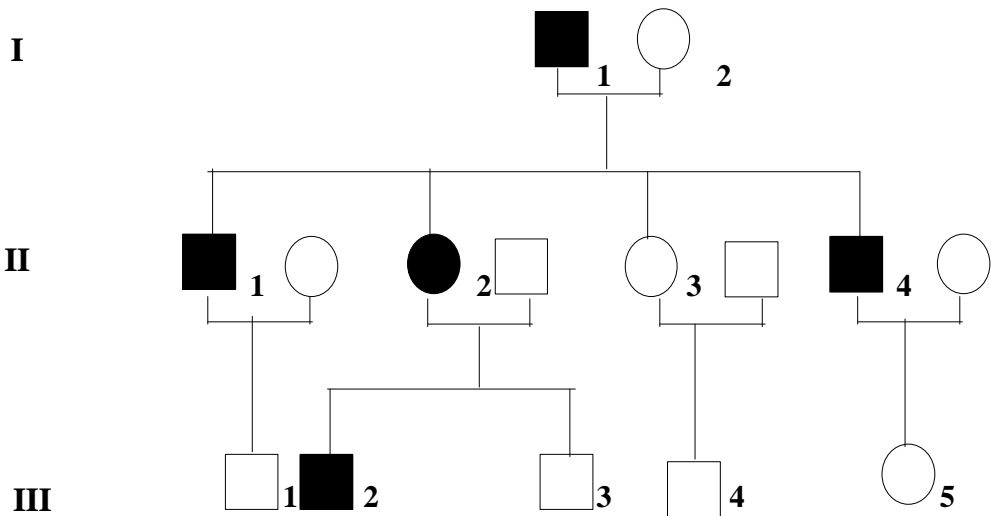
Los siguientes problemas le permitirán comprender y ejercitar lo expresado en los comentarios anteriores.

1. Identifique el tipo de herencia y explique los criterios que le permitieron el análisis de la segregación del defecto genético.



De acuerdo con el tipo de herencia describa los genotipos de los individuos afectados.

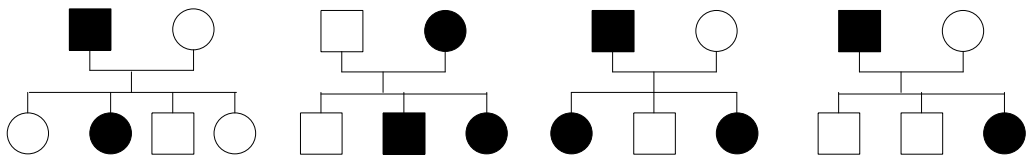
2. Determine el tipo de herencia y señale la probabilidad que tiene la pareja II-4 de tener un hijo afectado.



3. Una pareja sin antecedentes familiares previos, que ambos están afectado por dos enfermedades genéticas denominadas "A" y "B", de modo tal que él presenta la enfermedad "A" pero no la enfermedad "B", mientras que ella presenta la enfermedad "B" pero no la "A", tienen un hijo del sexo masculino que presenta ambas enfermedades. Dibuje el árbol genealógico y exprese los genotipos con las letras que simbolicen los alelos para las enfermedades "A" y "B".

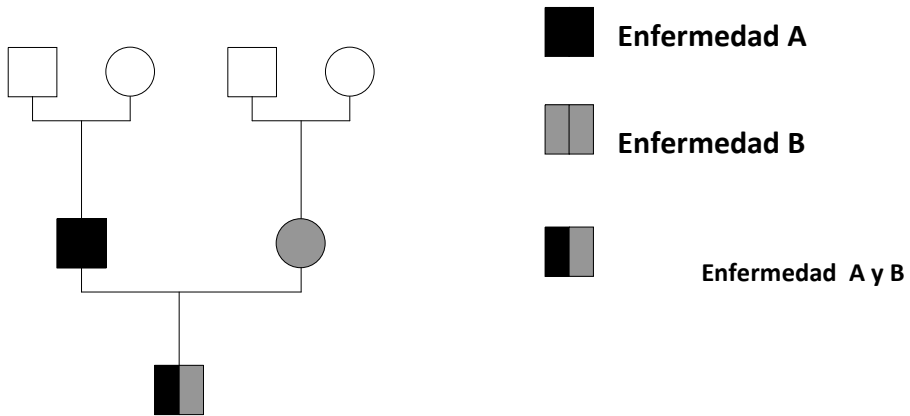
4. Cuatro genetistas clínicos han reportado la misma enfermedad hereditaria rara, cuya mutación dominante se expresa en el fenotipo y han descrito los siguientes árboles genealógicos:

Sin embargo no se ha podido determinar de cual de los dos tipos de herencias dominante se trata ¿Por qué? Explique.



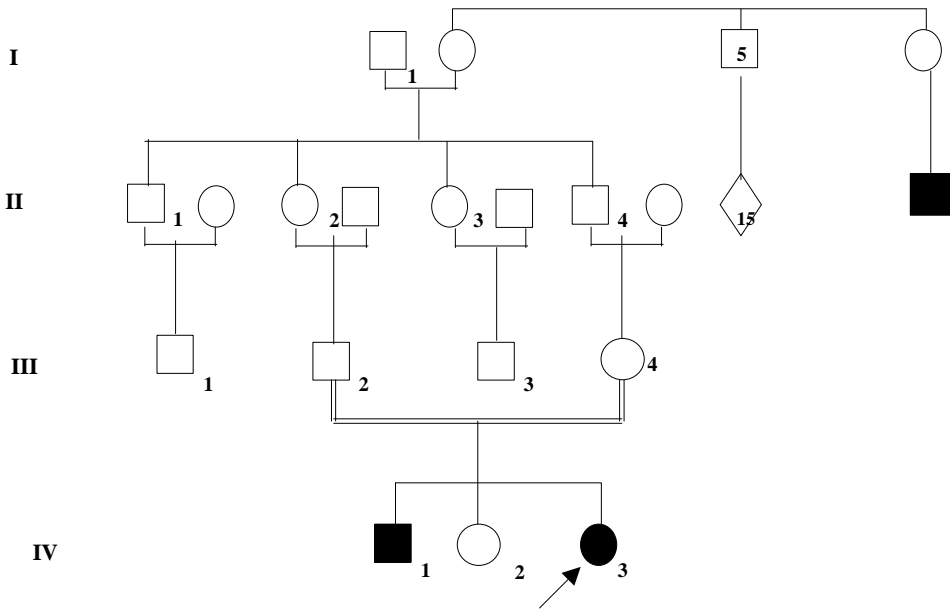
5. Analice las características de expresión de los genes involucrados y determine la probabilidad de que esa pareja tenga hijos sanos; hijos con ambas

enfermedades separadas como los padres o la probabilidad que tengan otro hijo afectado como el actual, con ambas enfermedades simultáneamente.



Para facilitar el análisis identifique con letras los alelos involucrados para ambas enfermedades y de esta forma señale los genotipos que le corresponde a cada miembro de la familia y los genotipos de los posibles descendientes.

- Determine en el árbol genológico el tipo de herencia y señale los genotipos probables de los individuos no afectados fenotípicamente.



7. La hemofilia A, es una enfermedad recesiva ligada al cromosoma X. Una niña de 5 años, cuyo padre no presenta la enfermedad y cuyo tío por vía materna padece de este tipo de hemofilia, presenta también la hemofilia A y además una baja talla proporcionada. Teniendo en cuenta lo aprendido hasta el momento ¿Qué explicación Usted le puede dar a este fenómeno? ¿Qué tipo de estudio Usted haría para confirmar su sospecha diagnóstica? Dibuje el AG por la historia familiar referida.

SEMINARIO 1

Tema: Trasmisión de mutaciones simples

Objetivos del seminario:

- Identificar el tipo de herencia mendeliana explicando sus criterios y el genotipo de los individuos involucrados.
- Explicar los fenómenos que dificultan la determinación de los tipos de herencia.
- Identificar los fenómenos de pleiotropía, penetrancia, expresividad, heterogeneidad genética a partir del análisis del defecto de una proteína específica.

Las enfermedades genéticas mendelianas se deben a defectos de simples mutaciones y estas se caracterizan por afectar a proteínas específicas. En el seminario tendremos la oportunidad de analizar para cumplir sus objetivos, ejemplos en los que los avances moleculares han permitido profundizar en los conocimientos genéticos proporcionando nuevos enfoques médicos de las mismas, entre estos los siguientes:

1. Fibrosis Quística. (FQ)
2. Osteogénesis Imperfecta. (OI)
3. Distrofia Muscular Duchenne (DMD)/ Distrofia Muscular Becker (DMB).
4. Acondroplasia.
5. Hipercolesterolemia familiar.
6. Fenilcetonuria.
7. Déficit de G-6PD.
8. Galactosemia.
9. Homocistinuria.
10. Hiperplasia adrenal congénita deficiencia de 21 hidroxilasa o de 5 alfa reductasa.

Haga una búsqueda en textos de Pediatría, Medicina Interna, Anatomía Patológica, Genética Clínica, INFOMED (sitio OMIM) de las enfermedades que les oriente su profesor, siguiendo el esquema:

ESQUEMA GENERAL

NOMBRE DE LA ENFERMEDAD

SINONIMIAS

FENOTIPO

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

INCIDENCIA

FRECUENCIA EN POBLACIONES

GENÉTICA

TIPO DE HERENCIA.

DEFECTO GENÉTICO.

LOCALIZACIÓN CROMOSÓMICA DEL GEN.

CARACTERÍSTICAS ESTRUCTURALES DEL GEN

(Número de exones, longitud en número de bases etc.)

TIPOS DE MUTACIONES (deleciones, defectos de empalme, cambio de una base por otra etc.)

HETEROGENEIDAD ALELICA, NO ALELICA O AMBAS.

EFFECTO PLEITRÓPICO

ÓRGANOS AFECTADOS, RELACIÓN DE ESTOS

CON LOS DEFECTOS DE SUS FUNCIONES Y LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

Con esta guía de problemas se les facilita a los estudiantes reconocer fenómenos que dificultan el análisis de la segregación mendeliana de simples mutaciones y los prepara para enfrentar el seminario que corresponde a estos contenidos que aparecen en el capítulo 9.

1. En varias regiones del país existe una enfermedad genética hereditaria que se caracteriza por presentar manifestaciones clínicas casi idénticas pero las familias reportadas tienen criterios para diferentes tipos de herencia. Hay una gran familia en la que la condición se trasmite en tres generaciones consecutivas y se ha identificado como herencia autosómica dominante, otras familias se caracterizan por tratarse de hermanos afectados de diferentes sexos y las menos presenta la característica de heredarse en la familia a través de mujeres portadoras. Ninguno de las familias tienen parentesco entre ellas. ¿Cómo explicar esta situación?
2. Una pareja, ambos sanos y que pertenecen a una comunidad aislada, tienen un hijo con una enfermedad metabólica rara debida a un defecto enzimático cuyo tipo de herencia es autosómico recesivo. Los médicos de la región han determinado que esta enfermedad nunca antes había aparecido en esta región. El niño crece y se casa con otro miembro de esa misma comunidad y tienen un hijo con ese mismo defecto metabólico. ¿Cómo explica desde el punto de vista genético este fenómeno?
3. Una niña tiene polidactilia en ambas manos y en ambos pies. El padre no presenta la polidactilia pero se ha descubierto que el abuelo paterno de la niña nació con un dedito extra en la región ulnar de la mano derecha que fue amputado en su infancia.

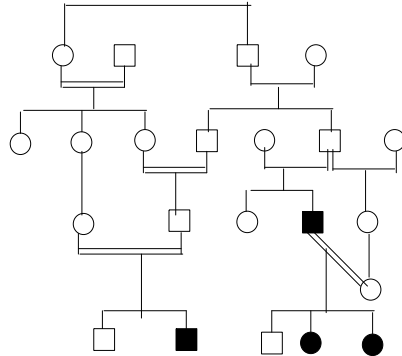
4. Un hombre que padece una forma severa de raquitismo resistente a la vitamina D (enfermedad dominante ligada al X) tiene cuatro hijas, dos de ellas tienen baja talla y severas deformidades de las piernas y las otras dos aparentemente parecen normales y solamente presentan hipofosfatemia (niveles muy bajos de fósforo sérico), sin embargo cada una de estas últimas mujeres tienen dos hijos varones tan severamente afectados como su abuelo. ¿Qué fenómeno biológico puede explicar estas diferencias de severidad clínica entre las hijas de ese hombre afectado?
5. Un hombre que padece de distrofia muscular Duchenne (enfermedad recesiva ligada al cromosoma X), tiene una hermana que presenta síntomas neuromusculares de la enfermedad y que ha renunciado a su descendencia por temor a tener la mutación como su hermano y tiene otra hermana que goza de buena salud y que ahora tiene un hijo de cuatro años al que se le ha diagnosticado la enfermedad. ¿Cómo explicar esta situación en la familia?
6. Las personas afectadas por la sickle cell anemia (Anemia Falciforme) tienen una insolubilidad de la desoxihemoglobina S (fenómeno drepanocítico). En condiciones bajas de oxígeno las moléculas de esta hemoglobina anormal se agregan formando polímeros que distorsionan la configuración de los eritrocitos, estos a su vez bloquean el flujo sanguíneo de los capilares. Las personas afectadas padecen de anemia pero también de crisis dolorosas, defectos óseos, úlceras en la piel. ¿Están todas estas manifestaciones de la enfermedad relacionadas por el propio defecto genético? Explique.
7. Juan y su abuelo materno Luis, padecen de hemofilia A. La esposa de Juan es hija de la tía materna de éste. Juan y su esposa Diana tienen un hijo, Eduardo, y tres hijas Elisa, Emilia y Ana. Eduardo, Elisa y Emilia están enfermos de Hemofilia A.
 - Dibuje el árbol genealógico.
 - Explique por qué Elisa y Emilia están afectadas.
 - Cual es la probabilidad de que Elisa tenga hijos varones y hembras afectados.
 - Qué probabilidad tiene Ana de tener varones hemofílicos o hijas heterocigóticas.
8. Existen muchos tipos diferentes de bajas tallas conocidos como "enanos". Personas con estas características suelen casarse entre sí. En la literatura se ha reportado el casamiento entre una mujer que padece raquitismo vitamina D

resistente (Enfermedad dominante ligada al X) y un hombre que es acondroplásico (Displasia ósea autosómica dominante).

- Escriba los genotipos de la pareja.
- ¿Qué fenotipos usted esperaría en sus hijos?.
- ¿Qué descendencia usted esperaría si la pareja fuera ella acondroplásica y él padeciera del raquitismo resistente a la vitamina D?.

9. La aqueiropodia es un defecto congénito observado solo en Brasil, muy severo que afecta a las cuatro extremidades que consiste en ausencia de manos y pies. Los individuos afectados en el siguiente árbol genealógico están representados en negro.

- Explique el tipo de herencia.
- Señale los genotipos de toda la familia.



10. María está embarazada por segunda vez, su primer hijo Pedro padece una enfermedad genética severa. María tiene dos hermanos Carlos y Juan y una hermana Laura. Juan y Laura son solteros. Carlos está casado con Carolina una mujer no emparentada con él, y tiene una hija de dos años de edad. Los padres de María son Roberto y Beatriz. La hermana de Beatriz, Bárbara, es la madre del esposo de María que tiene 25 años. No existen antecedentes familiares de esta enfermedad. a. Dibuje el árbol genealógico.

- b. ¿Cuál es el tipo de herencia de esta enfermedad genética?.
- c. ¿Puede identificar de acuerdo con el tipo de herencia los genotipos de todas las personas de la familia?

SEMINARIO 2

Tema: Interferencias biológicas de la transmisión de mutaciones simples

Objetivos del seminario:

1. Explicar el fenómeno de mutaciones dinámicas y su relación con la anticipación.
2. Explicar el fenómeno de impronta genómica y su efecto sobre mutaciones específicas.
3. Interpretar la no disyunción como posible fenómeno causal de DU y el efecto de heterodisomías e isodisomías.
4. Interpretar la repercusión en la transmisión hereditaria de mosaicismo gonadal y somático..
5. Identificar las características de mutaciones del ADN mitocondrial.

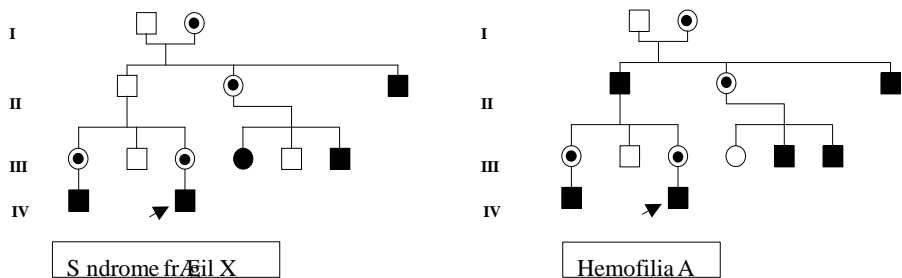
Los contenidos que debes preparar están en relación con los fenómenos biológicos que fueron presentados en la conferencia. Busca en la biblioteca de la facultad textos de genética como el Emery's o en el texto Introducción a la Genética Médica dedicado a la asignatura y revisa las notas de clases.

- Mutaciones dinámicas.
- Impronta genómica.
- Disomías uniparentales.
- Mosaicismo gonadal y somático.
- Herencia mitocondrial.
- En todos estos fenómenos se recomienda ilustrar con enfermedades genéticas en las que éstos se encuentran involucrados.

Con este material docente se pretende motivar la reflexión sobre los fenómenos biológicos que impiden identificar criterios ya estudiados para el diagnóstico de los tipos clásicos de herencia mendeliana. Y que en los textos de Genética Médica pueden aparecer como patrones de herencia atípicos o patrones no clásicos de herencias de genes simples. Una vez vencida las posibles dificultades en la comprensión de estos

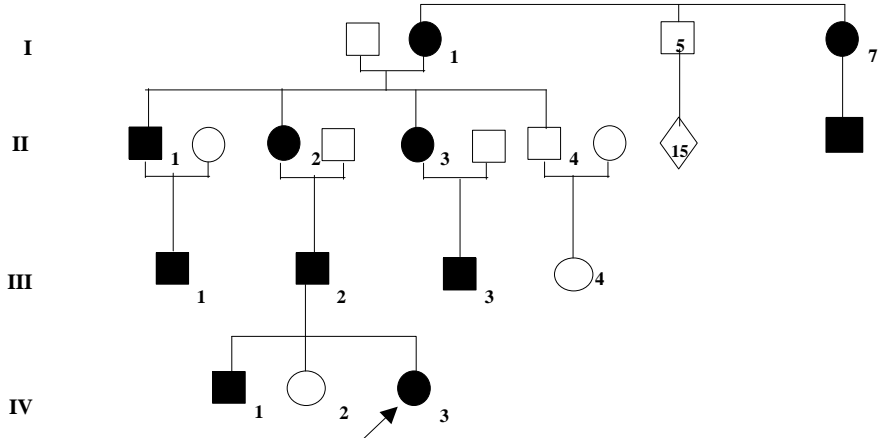
fenómenos podrán preparar el seminario que corresponde a estos contenidos que aparecen en el capítulo 10.

1. Analice las diferencias en los criterios que identifican a las herencias recesivas ligadas al cromosoma X en estos dos árboles genealógicos. ¿Cómo explica estas diferencias?



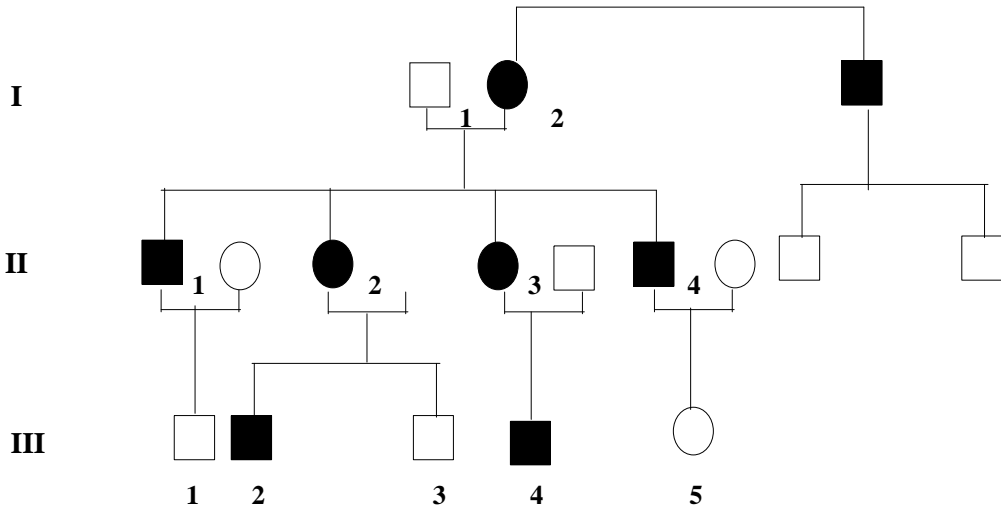
2. En el árbol genealógico corresponde a un tipo de ataxia espinocerebelar en la que se describe que la edad de comienzo de los primeros síntomas de deterioro de la marcha en las dos hermanas I- 1 y I-7 fue a los 60 años, pero los afectados de la segunda generación comenzaron sus primeros síntomas a alrededor de los 40 años, la generación III comenzarán a padecer los primeros síntomas a los 23 años y la generación IV han comenzado a presentar los primeros síntomas antes de los 10 años de edad. ¿Qué
3. Un hombre que padece de hemofilia A se casa con una mujer sana que no es portadora de la mutación, lo que se ha comprobado por estudios moleculares y tiene un hijo varón que es hemifílico como él. A este hijo se le realiza cariotipo que

fenómeno biológico explica esta anticipación de expresión en esta familia?



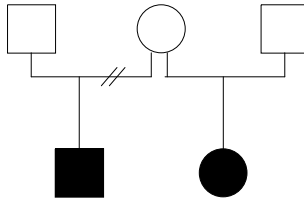
es 46, XY, y se le hacen estudios moleculares para identificar la mutación y resulta ser idéntica a la del padre. ¿Qué explicación usted da a este evento?

- Un hombre daltónico tiene una hija daltónica cuyo cariotipo resultó ser 46, XX, sin embargo la madre de la niña no tiene la mutación del daltonismo y se comprueba por estudios moleculares que los dos cromosomas X de la niña son idénticos al cromosoma X paterno. ¿Qué fenómeno biológico podría explicar esta desviación de los criterios mendelianos de herencia de esta simple mutación?
- ¿Cómo usted interpreta el tipo de herencia en el siguiente árbol genealógico?



¿Por qué los hombres en esta familia no transmiten la enfermedad a su descendencia?
¿Qué características tiene la mujer II-2 que explica por qué todos sus hijos están afectados?

- En el siguiente árbol genealógico se representa la situación experimentada por una señora que teniendo fenotípicamente una talla normal ha tenido dos hijos con acondroplasia por la mutación más común de esta enfermedad. ¿Cómo podría explicarse este fenómeno?



7. Una niña de solo 2 meses presenta asimetría severa de las piernas, la derecha es mucho más gruesa y larga que la izquierda y se ha planteado la posibilidad de un mosaicismo génico para un tipo de enfermedad genética autosómico dominante. ¿Qué fenómeno podría explicar esta posibilidad?

CLASE TEÓRICO PRÁCTICA No. 6

Tema: Aplicaciones del ADN recombinante, y ligamento y recombinación

En el siguiente material se ofrece la posibilidad de reflexionar sobre los fundamentos del estudio del ADN recombinante y su utilidad en caracterización molecular de una mutación, comprender la utilidad de los estudios de ligamento en humanos. Se corresponde con los capítulos 12 y 13 del texto de estudio.

Hasta ahora se han estudiado características genéticas que han ido surgiendo con el avance alcanzado por la tecnología y la interpretación de sus resultados. Así se han incrementado el número de aberraciones cromosómicas estructurales, mecanismos biológicos nuevos, detectados por descubrimientos alcanzados por la aplicación de técnicas moleculares de estudio y manipulación del ADN.

Esta guía aborda un fenómeno genético cuyo estudio actual está dirigido a conocer la localización cromosómica de mutaciones que se expresan como enfermedades genéticas o caracteres diversos del organismo humano.

Las primeras reflexiones para orientar su estudio se encuentran en las respuestas a:

1. ¿Para qué es importante en la práctica de la Genética Médica, conocer en cuál cromosoma y en qué punto y sitio específico está un gen?

2. ¿Cuáles son las técnicas moleculares que se emplean?
3. ¿Cuáles instrumentos permiten conocer las características de tamaño y estructura de un gen en número de bases, exones, intrones o dónde se encuentra ubicado un promotor?
4. ¿Cómo se pueden obtener señales que permitan estudiar los segmentos de ADN y su relación con una mutación que expresa una enfermedad específica?

Las respuestas a estas preguntas requieren estudiar y comprender los fundamentos de la tecnología del ADN recombinante.

¿Cómo estudiar este aspecto de este tema?

En primer lugar ir por pasos, primero conocer las herramientas con las que se trabaja en biotecnología que como su nombre indica no se trata de herramientas comunes sino de herramientas de tipo biológico, pero como herramientas al fin con ellas pueden manipularse el material genético no solo del humano sino de todas las especies que contengan ADN.

¿Cómo obtener cantidades apreciables de segmentos específicos de ADN?
Podemos estudiar los pasos necesarios en tres momentos:

- Obtención de un segmento específico de ADN del genoma humano.
- Unión de este segmento de ADN humano que se estudia a una molécula de ADN de un microorganismo.
- Obtención de múltiples copias del segmento de ADN humano que se estudia o sea clonación de ese segmento.

¿Cómo obtener un segmento de ADN humano para su estudio?

- PRIMERA HERRAMIENTA.
Enzimas de restricción.
- SEGUNDA HERRAMIENTA
Un vector.
- TERCERA HERRAMIENTA
Sondas o probes y oligonucléotidos.

ENZIMAS DE RESTRICCIÓN ¿Qué son?

Las bacterias producen un grupo de proteínas que tienen la propiedad de reconocer ADN extraño que penetre a ellas y de degradarlo o destruirlo. Uno de los mecanismos bioquímicos por el cual se destruye el ADN extraño para la bacteria se conoce con el nombre de restricción y a las enzimas que tienen esta función se les denomina enzimas de restricción.

Cada bacteria tiene sus propias proteínas con estos fines luego es de esperar que siendo un mecanismo común existan tantas enzimas de restricción como bacterias y subtipos de bacterias.

Estas herramientas que son muchas se les nombra de modo tal que puedan ser comercializadas, recordemos que su nombre viene de las letras iniciales del nombre de la bacteria de modo tal que la enzima de restricción de la *Escherichia coli* RYI se conoce con el nombre Eco RI, correspondiendo el I romano con el orden de descubrimiento.

Recordemos otras enzimas de restricción como Bam H I de la bacteria *Bacillus amyloquefaciens* H, la Hnd III del *Haemophilus influenzae* Rd, la Sma I de la bacteria *Serratia marcescens*.

¿Cómo reconocer la acción hidrolítica de cada tipo de enzima de restricción?

Por su sitio de corte del ADN que involucra el reconocimiento por la enzima de cuatro a seis pares de base de la secuencia del ADN y que tienen la característica de ser

La utilidad de un vector depende entonces de las siguientes propiedades:

- Que se replique.
- Que se pueda detectar.
- Que se pueda introducir en una célula.

Mencionemos al menos tres tipos de vectores:

- Los plásmidos (moléculas de ADN circular encontradas en muchas bacterias).
- Los virus que tienen su ADN protegido por una cubierta de proteínas y se fija a su vez a la cubierta de proteínas de la bacteria inyectando su ADN y dejando fuera de la bacteria su estructura proteínica. Aprovecha el aparato metabólico de la bacteria para la replicación de su ADN.
- Los denominados cromosomas artificiales de levadura, que tiene centrómero y telómeros para ambos brazos cromosómicos y que permite insertar ADN entre centrómero y telómeros y que por tal motivo reciben el nombre de cromo.

Las diferencias entre estos vectores está en el tamaño del ADN que permiten insertar.

Ya dentro de la célula el ADN del recombinante se replica y con segmento de ADN humano que se estudia y de esta forma se logra multiplicar el segmento y tener un número de copias muy grande del segmento de ADN deseado, a este fenómeno se le denomina clonación.

A partir del segmento de ADN humano clonado se pueden hacer múltiples investigaciones acerca de la estructura y función de ese segmento, entre ellas la obtención de sondas o probes. Recordemos que se les denomina así a una hebra de ADN obtenida del segmento clonado y a la cual se ha marcado añadiendo fosforo radioactivo. Esta sonda entonces tiene la propiedad de unirse por complementariedad de base con segmento complementario y que se hará visible por la señal radioactiva que emite.

Procedimientos técnicos para el estudio de un gen o de un segmento de ADN que se investiga.

- Para detectar ADN fundamentalmente:
 - Southern blotting.

- PCR.
- Secuenciación.
- Para el estudio de ARNm:
 - Northern blotting.
- Para el estudio de las proteínas:
 - Western blotting.

Recordar que los nombres Northern y Western Blotting fueron asignadas a partir del Southern ¿Por qué Southern? Es algo que deben buscar en la literatura y tiene una historia interesante.

¿En qué consiste el Southern blot?

Es una electroforesis en gel de agarosa en el que se coloca una muestra de ADN por ejemplo de una persona. El ADN se extrae de un tejido humano que generalmente es de leucocitos obtenidos de sangre periférica y que se ha sometido a la acción de una enzima de restricción específica con la cual se obtiene el segmento de ADN que se desea estudiar. Por ejemplo la EcoRI. Al tratar una muestra del ADN extraído, con esta enzima se obtendrán múltiples fragmentos incluyendo el segmento de ADN que ya se ha clonado. Este ADN total sometido a la acción de la EcoRI se expone a la electroforesis y los múltiples fragmentos obtenidos se separan por su peso molecular. Los más ligeros migran o se separan más del origen donde se puso la muestra, mientras que los más pesados quedan más cercanos al origen. El siguiente paso es separar la doble hélice de los fragmentos para lo que se utilizan alcalis. Sobre el gel se coloca en este momento de la técnica, un filtro de nitrocelulosa al cual se transfieren por capilaridad como ocurre con la tinta en un papel secante (de ahí la palabra blot).

¿Cómo ahora reconocer el segmento de ADN que nos interesa?

Pues bien si ese segmento ha sido clonado, se ha podido elaborar una hebra de ADN complementaria marcada con fósforo radioactivo o se ha elaborado una sonda la cual se coloca (esto es una solución que la contiene) sobre el filtro de nitrocelulosa al cual ya se han transferido los segmentos de ADN que estaban en el gel. Entonces la molécula monofibrilar de la sonda se hibridiza con su hebra complementaria transferida al filtro. La señal se hace visible por el fosforo radioactivo y de esta forma podemos identificar el segmento de ADN que hemos querido estudiar.

¿Qué es el PCR?

Esta técnica permite amplificar selectivamente una simple cadena de ADN localizada entre dos oligonucleótidos que señalan los extremos del segmento que ha de amplificarse esto significa que primero se ha de conocer la estructura nucleotídica de los extremos 5' del segmento de ADN que se pretende amplificar y que sirven como iniciadores de la síntesis de ADN que comenzará con la acción de la polimerasa. Es una forma de clonación in vitro de un segmento de ADN.

Primero la muestra de ADN se trata con calor intenso para su desnaturalización, se añaden los oligonucleótidos que se hibridan en sus regiones específicas 5' a medida que ocurre el enfriamiento relativo se añade la polimerasa que se obtiene de una bacteria denominada *Thermophilus aquaticus* por lo que se le llama Taq y que es resistente a cambios de temperatura. Existen equipos que realizan de forma automatizada esta técnica de PCR lo que facilita mucho el proceder obteniéndose muchas copias en pocos minutos. Su ventaja radica en que con muy poca cantidad de ADN es posible hacer un diagnóstico.

Por último la secuenciación cuyos fundamentos técnicos hizo posible conocer la secuencia de bases de cada uno de los cromosomas humanos, sus detalles aparecen en el texto, ahora se realiza de forma automatizada y en poco tiempo se puede conocer la secuencia de un fragmento de ADN que puede no ser un gen específico, pero identificar su secuencia de bases permite al propio tiempo encontrar mutaciones para el locus que se esté estudiando.

¿Qué aplicación tiene la tecnología del ADN recombinante en la que esté involucrada de algún modo la práctica de la Genética Médica?

Utilizando estas técnicas y herramientas se ha podido conocer como está formado en secuencias de bases como ya hemos dicho, un cromosoma humano. Es algo así como conocer cada metro de una carretera o mejor cada Km. En Km hay un área de pastoreo de reses, en otro hay sembrados cítricos, en otro hay un caserío, en dos adyacentes hay varios caseríos agrupados en un Consejo Popular, dos Km continuos hay edificios de escuelas en el campo, 10 Km hay un poblado y así se hace el mapa de una carretera específica. Lo mismo pasa con el ADN que tiene sus medidas en términos de pares de bases (bp) o en kilobases kb, (un kb = 1000 bp) o megabases (Mb = un millón de pares) de bases. El genoma humano haploide tiene 3500 Mb o sea 3, 500 millones de pares de bases (3.5×10^9 bp) en las que se encuentran contenidos entre 30 000 y 50 000 genes.

¿En cuál cromosoma está cada uno? ¿Qué características tienen en su estructura, cómo funcionan, cuántas mutaciones tienen en su estructura?

La aplicación y el análisis de las técnicas mencionadas pueden dar respuestas a esas preguntas.

Métodos de la aplicación de las técnicas PCR, Southern blot y secuenciación.

Los métodos pueden ser clasificados de acuerdo con las intenciones de su uso en directos e indirectos:

Métodos directos: pueden emplearse las técnicas de Southern blot, PCR o secuenciación cuando se ha logrado clonar un segmento de ADN que tiene un significado específico, ya sea para ser usado de referencia en una secuencia de pb de un cromosoma o porque es una cadena simple de ADN que contiene un gen cuyas mutaciones se expresan en una forma proteínica que tiene que ver con las funciones celulares o que se expresa como una enfermedad específica al impedir la función de alguna de esas proteínas. Utilizando estos métodos se pueden caracterizar mutaciones de la Fibrosis Quística, de las hemoglobinas alfa y beta, de las hemofilias, de la fibrilina, del síndrome frágil X, de la distrofia muscular Duchenne. La selección del método será una estrategia que corresponde al equipo de genetistas y técnicos involucrados en los objetivos del estudio.

Métodos indirectos: se emplean las mismas técnicas pero con objetivos de conocer la presencia de un locus y su relación de cercanía con el segmento de ADN conocido. Son métodos de estudio de ligamiento. Entonces las técnicas se aplican sobre el segmento conocido para de forma indirecta y utilizando métodos como el lod score para el caso de humanos, identificar la posibilidad de ligamiento entre ellos. O también conociendo que existe ligamiento inferir de forma indirecta si la persona tendrá o no la mutación que expresa la enfermedad en cuestión.

También cuando aún teniendo un locus clonado no es posible con las sondas construidas identificar todas las posibles mutaciones de un locus y se necesita conocer en un individuo el haplotipo que contiene la mutación problema.

Esto ocurre con locus que contienen muchas mutaciones que afectan la función normal de una proteína como la del gen de la proteína con función de canal de cloruro, que ya ha sido estudiada. Hay familias en las que a pesar de que la clínica diagnostica una fibrosis quística no se identifican las mutaciones conocidas que se realizan en un laboratorio determinado (recordar que hay cerca de mil mutaciones para este locus, que producen la FQ) y entonces hay que acudir al estudio de métodos indirectos en el papá, la mamá y el niño afectado para con esa información poder predecir la

posibilidad de esta enfermedad en un nuevo embarazo de la pareja, como se verá en el Tema 8.

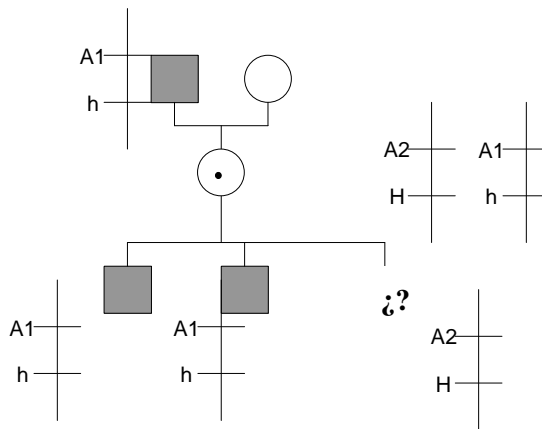
5. Genes ligados al cromosoma X.

H = alelo normal para factor de la coagulación h = alelo mutado, defecto de la coagulación tipo de hemofilia A

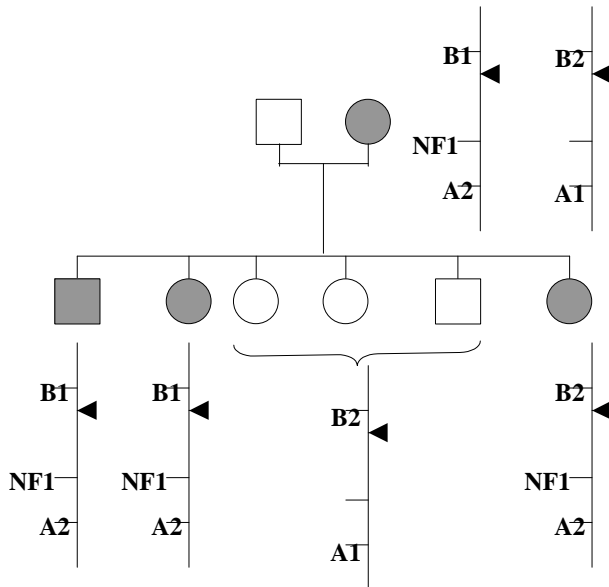
Locus A del segmento de ADN recombinante estudiado (RFLP), tiene dos alelos denominados 1 y 2.

La mujer portadora está embarazada y el estudio del ADN fetal da el resultado expresado en el esquema. ¿Puede tener el hijo la enfermedad? Explique.

6. Ejemplo de la neurofibromatosis 1 (NF1). Se estudian dos loci de RFLP, uno B con dos alelos 1 y 2 por encima del centrómero, y uno A también con dos alelos 1 y 2 por debajo del locus del NF1. Explique la segregación de estos loci en la familia.



7. En el hombre, el sistema ABO (alelos A, B, O), esta ligado al locus de la aldolasa B (alelos al, al+), un gen que funciona en el hígado. La deficiencia, que es recesiva ocasiona una intolerancia a la fructuosa. Un hombre de grupo sanguíneo AB tenía



un padre de grupo sanguíneo B e intolerante a la fructosa y una madre normal de grupo sanguíneo AB. Se casó con una mujer de grupo sanguíneo O e intolerante a la fructosa. Tuvieron diez hijos de los cuales cinco fueron de grupo A, y normales, tres fueron de grupo B e intolerantes a la fructosa y dos de grupo A e intolerantes a la fructosa. Dibuje una genealogía para esta familia y determine la distancia de mapa implicadas. (Calcule las puntuaciones lod para determinar la frecuencia de recombinación más probable entre los dos loci.)

8. La Hemofilia y el daltonismo son caracteres recesivos ligados al cromosoma X. Una mujer normal cuya madre era daltónica y cuyo padre era hemofílico se casa con un hombre normal cuyo padre era daltónico. Tienen los siguientes hijos.
- 3 hijas normales.
 - 1 hija daltónica
 - 1 varón normal 2 varones daltónicos.
 - 2 varones hemofílicos.
 - 1 varón daltónico y hemofílico.
- Estime la distancia genética entre estos dos genes.

9. Suponga que ha determinado que el orden de tres genes es a , c y b y que realizando cruzamiento de dos factores, ha estimado la distancias $a-c = 10$ y $c-b = 5$. Si la interferencia es -1.5 y el cruzamiento de tres puntos es.

$ABC/abc \times acb/acb$

¿Cuál es la frecuencia de dobles recombinantes que espera?

10. ¿Cuáles son los principales requisitos para que se pueda hacer uso del diagnóstico de una enfermedad genética utilizando los estudios de ligamiento y las técnicas de ADN recombinante. ¿Cuáles son sus ventajas y cuáles son sus limitantes?

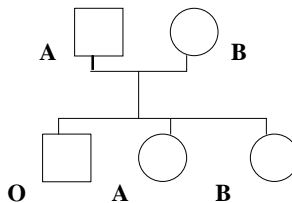
CLASE TEÓRICO PRÁCTICA No. 7

Tema: Genética poblacional

Esta guía comprende dos aspectos: la herencia de los marcadores genéticos y la genética poblacional. Se basa en la solución de problemas específicos que permitirán consolidar los aspectos teóricos de ambos temas. Corresponde con los capítulos 14 y 15 del texto de estudio.

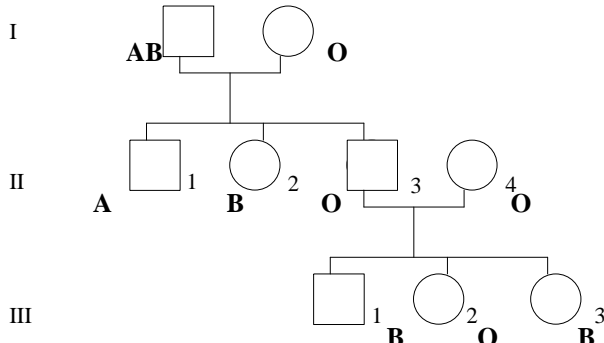
HERENCIA DE LOS SISTEMAS DE GRUPOS SANGUÍNEOS ABO, Rh Y MN

1. Identifique los genotipos de los miembros de la familia I, conociendo el fenotipos de su sistema de grupos sanguíneos ABO.

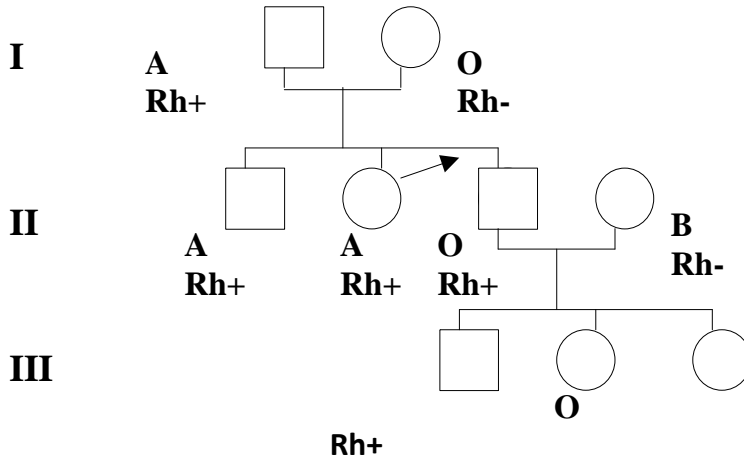


2. ¿Por qué la pareja II 3 -II 4 tienen hijos con grupos sanguíneos B? ¿Teniendo los padres del individuo II 3 grupos sanguíneos AB y O padre y madre respectivamente, cómo explicar con fundamentos biológicos de expresión de

estos genes que el hijo II-3, por reacción de aglutinación utilizando anticuerpos anti A y anti B, tenga un fenotipo O?



3. Haga un análisis de la segregación de los sistemas ABO y Rh en la familia. Identifique los genotipos para cada miembro de la familia.



4. ¿Cómo serán los genotipos de los hijos de una pareja que presenta fenotipo M él y N ella ?

5. Recientemente se dio una noticia sobre una pareja que necesitaba para su único hijo un trasplante de médula ósea y querían conocer la probabilidad de tener otro

hijo con igual haplotipo HLA que pudiera ser su donante. Diga la probabilidad de que dos hermanos de la siguiente pareja, tengan igual genotipo para el sistema HLA.

GENÉTICA POBLACIONAL

6. Calcule las frecuencias fenotípicas y genotípicas en relación con el sistema de grupo sanguíneo Rh de una población de 1150 personas de las cuales 990 son Rh+.
7. Las frecuencias génicas estimadas en una población A en relación con el sistema de grupo sanguíneo MN, hace 20 años, fueron para el alelo M 0.55 y para el alelo N 0.45. ¿Cual será el número de personas con los fenotipos M, MN y N que se pueden esperar en 600 descendientes de esa población, en ausencia de factores de selección, mutación y migración?
8. Determine la frecuencia de heterocigóticos que se espera en una población en la cual se ha estimado que una enfermedad autosómica recesiva B, tiene una incidencia de 3 por cada 1000 recién nacidos.
9. Al realizar un estudio por Southern blot de un locus RFLP denominado A, que tiene dos alelos A1 y A2 en una población de 500 personas, se encuentra que 350 de ellas tienen el alelo A1, 100 el alelo A2 y 50 ambos alelos A1 y A2. ¿Determine las frecuencias génicas de estos dos alelos? ¿Puede considerarse el alelo de menor frecuencia como un polimorfismo? ¿Por qué?

Genotipo HLA del Padre:

A1 B5 Cw6 DR2 DQ w1 DP w6

A1 Bw23 Cw 3DR 3 DQw5 DPw6

Genotipo de la madre:

A3 B7 Cw3 DR9 DQ w7 DP w3

A7 B3 Cw9 DRw13 DQw6 DPw5

Un RFLP situado en el cromosoma 7 y al que se ha denominado

- 10 .Estime la frecuencia génica de una mutación que produce una enfermedad genética que aparece con una incidencia de 1 por 100000 habitantes. ¿Puede considerar esta mutación como polimórfica? ¿Por qué?
- 11 .¿Qué diferencias hay entre flujo genético, deriva génica y efecto fundador?
- 12 . Según los siguientes datos en el año 1980 la incidencia de una enfermedad autosómica recesiva severa era de 1 por cada 2000 nacidos vivos, a partir de ese año se comienzan a realizar acciones preventivas consistentes en ofrecer diagnóstico prenatal de la enfermedad a parejas en las que ambas fueran heterocigóticas. Veinte años después la incidencia de la enfermedad disminuyó a 1 por cada 9000 nacidos vivos ¿Qué efecto puede tener en la frecuencia génica del alelo recesivo la selección por diagnóstico prenatal del homocigótico recesivo en esta población?

SEMINARIO 3

Tema: Herencia multifactorial

La herencia multifactorial es uno de los temas de la genética de mayor interés en las actuales investigaciones del Proyecto Genoma Humano. Es la herencia de los defectos congénitos simples y de las enfermedades comunes también denominadas complejas porque como su nombre indica existen varios genes y mecanismos genéticos involucrados en su expresión. Los objetivos siguientes corresponden con esta actividad docente:

1. Explicar la herencia de rasgos continuos a través de ejemplos en el humano haciendo uso de las categorías afines a este tipo de herencia.
2. Describir los aspectos que caracterizan a la predisposición y susceptibilidad genética en relación con enfermedades complejas y defectos congénitos así como la repercusión de estos conocimientos en el tratamiento preventivo de las mismas.
3. Explicar las características comunes para el análisis de enfermedades o defectos congénitos con herencia multifactorial.
4. Describir el papel de la susceptibilidad de genotipos heterocigóticos en el desarrollo de enfermedades monogénicas específicas.

Este seminario se hará a través de la exposición de los alumnos de las siguientes situaciones:

- La herencia del coeficiente de inteligencia, de la talla, de la circunferencia cefálica, del peso. Señalar la importancia del conocimiento de estos valores para la práctica de la medicina, cómo saber cuando los valores pueden considerarse anormales.
- La herencia multifactorial de defectos de congénitos desarrollando como ejemplos defectos cierre del tubo neural, las cardiopatías congénitas, el labio y paladar hendidos. Características de la heredabilidad a través del estudio de la agregación familiar y de las gradaciones de severidad del defecto.
- Las enfermedades comunes del adulto en especial la diabetes mellitus insulino dependiente y no dependiente, la esquizofrenia, la hipertensión arterial esencial, la epilepsia no asociada a síndromes o enfermedades específicas. Destacar en estas el papel de la epidemiología de la enfermedad, de la agregación familiar y la detección de genotipos susceptibles.
- Importancia de genes susceptibles para determinadas enfermedades multifactoriales en especial para algunos tipos de cáncer como los ejemplos del cáncer de mamas y colo rectal.
- La detección de genotipos susceptibles a determinados ambientes y el desarrollo de enfermedades monogénicas, tomando como ejemplo la deficiencia de alfa 1 antitripsina y la hipercolesterolemia familiar.

Explicar cada una de las características comunes a la herencia de defectos multifactoriales.

Las siguientes situaciones problemáticas permitirán determinar si lo estudiado en el capítulo 16 del texto, correspondiente a la herencia multifactorial, ha sido realmente comprendido y a prepararse para el seminario correspondiente.

1. Imagine que la estatura en el hombre depende de cuatro loci con al menos dos alelos para cada uno de ellos. ¿Pueden dos personas de estatura moderada tener hijos que sean mucho mas altos que ellos? Suponga que el ambiente ejerce un efecto despreciable. ¿Cómo tendrían que ser genotípicamente para esos loci, ambos padres para que algo así sucediera?
2. La capacidad atlética excepcional se encuentra a menudo en varios miembros de la misma familia. Asumiendo que esta cualidad estuviera determinada por el resumen de varios caracteres cuantitativos que involucren por ejemplo masa y

fuerza muscular, capacidad respiratoria y que todos ellos tengan una herencia poligénica diseñe un estudio para determinar hasta que punto pudiera ser cierta la hipótesis de que la capacidad atlética se herede.

3. La variación en la estatura se debe casi por entero a la herencia. Sin embargo después de la segunda Guerra Mundial en algunos países afectados se observó una disminución de la talla de la población correspondiente a la generación involucrada y que se recuperó notablemente en las generaciones siguientes hasta lograrse la talla que caracterizaba a esas poblaciones antes de la guerra. ¿Cómo se puede explicar esta observación?
4. ¿Podrá un factor ambiental como una poderosa alimentación variar la heredabilidad de fenotipos cuantitativos como la talla y el peso?
5. El color de la piel es otro de los caracteres en los que parece estar involucrados poligenes. Si esto es realmente así ¿podría una pareja de tez blanca con antecedentes de abuelos negros tener hijos tan negros como sus abuelos? ¿A la inversa puede una pareja de tez negra tener hijos de tez blanca? Desarrolle una explicación asumiendo herencia multifactorial para este tipo de carácter.
6. ¿Qué significado tiene la agregación familiar para determinar el componente genético de defectos congénitos como el labio leporino, defectos de cierre del tubo neural o las cardiopatías congénitas?
7. ¿Cómo interpretar la comparación de incidencias de defectos congénitos en la población general y la incidencia de estos defectos en una población de familiares de primer grado de los mismos con relación a la participación genética de esos defectos congénitos?
8. ¿Qué significa predisposición genética susceptibilidad genética?
9. ¿Para una enfermedad multifactorial y teniendo en cuenta la predisposición genética, que familiares tienen mayor susceptibilidad a desarrollar la enfermedad frente a determinados factores ambientales?
10. ¿Por qué la consanguinidad puede incrementar en una población donde este tipo de matrimonio sea frecuente, enfermedades de herencia multifactorial?
11. ¿Por qué en los gemelos monocigóticos hay mayor probabilidad de concordancia para desarrollar enfermedades multifactoriales?
12. ¿Por qué la probabilidad de padecer una enfermedad de herencia multifactorial declina con la distancia del grado de parentesco y el afectado?
13. ¿Por qué la probabilidad de una pareja en la que uno de los dos tuvo un hermano afectado por una enfermedad o defecto congénito por malformación aislada

tienen menor probabilidad de tener un hijo afectado en la medida que tienen más hijos sanos, a diferencia de las herencias monogénicas en las que la probabilidad no cambia para cada embarazo?

CLASE TEÓRICO PRÁCTICA No. 8

Tema: Etiología genética de los defectos congénitos

Al iniciar el estudio de estos contenidos es necesario tener presente algunas consideraciones relacionadas con los defectos congénitos tales como la presencia de factores causales o fenómenos que originan el defecto en si mismo y que al propio tiempo suelen ser el resultado de otro factor etiológico genético o ambiental desencadenante del mismo.

Las preguntas que se relacionan en esta Guía de Estudio pueden ayudar a reflexionar y comprender aspectos relacionados con la etiología genética de los defectos congénitos cuyos contenidos aparecen en el capítulo 17 del texto de estudio.

Aspectos comunes del estudio de los defectos congénitos.

1. ¿Cuál es la frecuencia con que aparecen en los recién nacidos los defectos congénitos?
2. ¿Atendiendo a qué criterios los defectos congénitos se clasifican en mayores y menores? ¿Qué significa el término signo dismórfico?
3. ¿Por qué los signos dismórficos tienen diferente valor fenotípico cuando están presente tres o más de ellos que cuando hay solamente uno o dos aislados?
4. Desde el punto de vista de los mecanismos que afectan la morfogénesis ¿cómo pueden ser los defectos congénitos?
5. ¿Qué diferencias hay entre malformación, disrupción deformidades y displasias?
6. ¿Cuáles son los eventos que ocurren después de la fecundación que se consideran como preembriogénesis?
7. ¿Cómo se nutre el cigoto desde la fecundación hasta la formación del blastocisto?

8. ¿Qué papel se le atribuye a las células de la corona radiante que junto a la zona pelúcida acompañan a esta estructura hasta la completa formación del blastocisto?
9. ¿Cuáles son los principales eventos celulares que ocurren en la morfogénesis?
10. ¿Qué tipos de proteínas regulan la proliferación celular?
11. ¿Están estos eventos celulares bajo la acción jerárquica de genes específicos?
12. ¿Cuáles son las principales proteínas involucradas en esta etapa de la vida?
13. ¿Qué características tiene la migración celular? Teniendo en cuenta estas características ¿podría enumerar los tipos de proteínas que se piensan intervienen en este proceso del desarrollo?
14. ¿Qué papel tiene la muerte celular programada en el desarrollo del embrión?
¿Pueden generarse defectos congénitos por fallas de este mecanismo celular?
¿Es la muerte celular programada un proceso celular que solamente ocurre en el desarrollo embrionario?
15. ¿Qué importancia tiene en el desarrollo la inducción embrionaria? ¿Puede una mutación de los genes involucrados en este proceso dar lugar a defectos congénitos? ¿Por qué?
16. ¿Qué grupos de genes intervienen en la formación de estructuras embrionarias específicas?
17. ¿A qué se denominan genes HOX?
18. Existen otros grupos de genes del desarrollo que tienen secuencias conservadas de ADN ¿Cuáles son?
19. Haga una relación de defectos congénitos que se conoce se deben a mutaciones que afecta a algunos de estos genes y que se mencionan en el texto.
20. ¿Cómo funcionan en el desarrollo de las extremidades los genes HOX D 9 al 13?
21. Las enfermedades genéticas se deben a simples mutaciones, aberraciones cromosómicas y a defectos multifactoriales ¿pueden ser esta clasificación igual para las malformaciones?
22. ¿Qué papel tienen los mecanismos moleculares de impronta genómica en la regulación de los genes del desarrollo?
23. ¿Qué función se le propone a la formación de heterocromatina durante el proceso genético del desarrollo embrionario?

CLASE TEÓRICO PRÁCTICA No. 9

Tema: Etiología ambiental de los defectos congénitos

Con esta guía de preguntas se pretende conducir al estudiante al encuentro del razonamiento que permita identificar la acción de un teratógeno sobre momentos específicos del desarrollo embrionario. Los contenidos relacionados con el mismo aparecen en el capítulo 17 del texto de la asignatura.

Defectos congénitos de etiología ambiental 1

1. ¿A qué se denomina agente teratógeno?
2. ¿Cuáles manifestaciones anormales relacionadas con la concepción y el embarazo que suelen ser indicadores de teratogenicidad?
3. ¿A qué se debe el efecto y severidad de expresión de los defectos congénitos que pueden producir los agentes calificados como teratógenos?
4. ¿Cómo pueden clasificarse atendiendo a su naturaleza los agentes teratógenos exógenos?
5. ¿Por qué se puede considerar que el efecto de agentes biológicos sobre el embrión son de tipo disruptivo?
6. ¿Conoce algún mecanismo celular del desarrollo que pueda ser vulnerable a la acción de un agente biológico?
7. De ser así, ¿qué tipos de defectos congénitos podrían producirse?
8. ¿Podría dejar de formarse un órgano por defecto de competencia de una región embrionaria que debe responder al fenómeno de inducción genéticamente programada por el efecto en ese momento del desarrollo de un agente biológico? Argumente su respuesta.
9. ¿Tienen el mismo efecto los teratógenos biológicos antes y después de la semana 12 del desarrollo? ¿Por qué?
10. ¿Cuáles son los defectos congénitos que aparecen con mayor frecuencia como efecto de teratógenos virales?

- 11 .¿Puede transmitirse de madre a hijos la acción de un agente biológico no tratado? En tal caso ¿podría este fenómeno ser confundido como un defecto falsamente hereditario?
- 12 .¿Cómo se clasifican los agentes teratógenos químicos?
- 13 .¿Cuáles son los agentes físicos que actúan como teratógenos durante el embarazo?
- 14 .Además de su acción como teratógenos ¿qué otros efectos tienen sobre el material genético las radiaciones?
- 15 .¿Qué defectos metabólicos maternos pueden tener efectos como teratógenos?
- 16 .Caracterice los tipos de defectos congénitos de las extremidades.

CLASE TEÓRICO PRÁCTICA No. 10

Tema: Prevención de las enfermedades genéticas

Con el análisis de las preguntas y problemas que se exponen a continuación es posible integrar los conocimientos adquiridos en el estudio de los contenidos ofrecidos en el texto y al propio tiempo asimilar y consolidar los nuevos conocimientos en función de la prevención de enfermedades genéticas y defectos congénitos. Los aspectos específicos sobre Asesoramiento Genético aparecen en el capítulo 19 del texto.

1. ¿Qué es el Asesoramiento Genético?
2. ¿Por qué es tan importante conocer el diagnóstico y la etiología de las enfermedades genéticas y defectos congénitos para la determinación de los riesgos de ocurrencia o recurrencia de estos en familias específicas?
3. ¿Atendiendo a qué variables se clasifica la severidad de los riesgos de recurrencia?
4. ¿Qué posibilidades brinda la posibilidad de realizar un diagnóstico prenatal?
5. ¿Es siempre necesario la toma directa por métodos invasivos de una muestra de fluido amniótico o de tejido fetal para ofrecer un diagnóstico prenatal? Explique.
6. ¿Cómo solucionar situaciones como las que a continuación se presentan?
 - a) Pareja que solicita AG porque perdieron un recién nacido por presentar un DTN (defecto de cierre del tubo neural) cerrado que escapó al pesquisaje por AFP y

US fetal.El diagnóstico al estudio clínico-genético y patológico comprueba que se trata de un DTN aislado de etiología multifactorial. A la pareja se les estudió y se encontró que el padre presenta una espina bífida oculta en región sacra y la madre tiene niveles bajos de ácido fólico en sangre. La edad de ambos es de 25 años.

¿Cómo analizar el riesgo de recurrencia?

¿Cómo diseñar el Asesoramiento Genético a esta pareja?

¿Qué opciones reproductivas tiene?

¿Cómo proyectar el diagnóstico prenatal en un nuevo embarazo?

¿Qué acciones debe realizar el especialista en MGI que atiende en el nivel primario de atención a esta pareja?

- b) Pareja amiga de la pareja anterior que solicita AG porque tienen temor ya que conocen lo ocurrido a la pareja. Ellos son remitidos al Genetista Clínico quien luego de realizar interrogatorio por ambas vías, no encuentra factores de riesgo genético en la pareja.

¿Qué tipo de riesgo tiene esta pareja?

¿Qué estimado tendrá este el riesgo?

¿Orientaría a la pareja sobre otros riesgos que deben tener en cuenta antes y durante el embarazo? ¿Cuáles serían estos? ¿Puede su médico de familia orientar a la pareja al respecto?

¿Preguntaría a la pareja la edad que tienen? ¿Por qué?

- c) Padres de un niño de 10 años que presenta distrofia muscular Duchenne. Ambos tienen una edad de 27 años. Desean tener otro hijo.

¿Cómo orientar a la pareja?

¿Cómo califica la severidad del riesgo de recurrencia de la enfermedad?

¿Propone diagnóstico prenatal?

¿Es importante en este caso conocer el sexo fetal? ¿Cómo lo puede conocer?

¿Si se conociera que la mutación del niño afectado es debida a una delección que se extiende del exón 45 al 47?

¿Qué método sería necesario utilizar? ¿Para qué necesita una muestra de tejido fetal? ¿Se aplicaría en este caso un estudio molecular directo o indirecto para conocer si el feto tiene la a mutación?

¿Qué método molecular podría hacerse si no existiera un conocimiento de una mutación posible de caracterizar y se requiriera de utilizar marcadores de ADN

para análisis de la presencia de la mutación por estudios de ligamiento conocidos que flanquean o incluso forman parte del gen de la distrofina?

¿Necesitaría en este caso obtener ADN de ambos padres? ¿Necesitaría obtener muestra de otro familiar? Explique.

- d) Pareja que solicita AG porque el hombre presenta un defecto bilateral de los antebrazos con ausencia de ambos pulgares y en su lugar un pulgar trifalángico, la pareja tienen 24 años respectivamente. El Genetista Clínico diagnostica un defecto radial de herencia autosómica dominante cuyo gen tiene una penetrancia del 100 % y una gran variación en la expresividad que va desde una simple hipoplasia del pulgar hasta la ausencia total de ambos pulgares con ausencia de radios y el defecto que presenta el propositus de esta historia. La esposa no desea tener hijos con este defecto pero a él no le importa tener un hijo con su defecto pero no quisiera que fuera peor que lo que él tiene.

¿Determine el riesgo de recurrencia?

- e) Pareja de primos hermanos que han tenido dos hijos fallecidos de ambos sexos, en los que se diagnosticó un error congénito del metabolismo de metionina y dos hijos de ambos sexos sanos que están en edad reproductiva y desean tener hijos. Se conoce que la frecuencia o incidencia de este defecto en la población es de 1 en 27000.

¿Qué necesita conocer para estimar el riesgo de recurrencia de los hijos sanos?