

TEMA 7: GENÉTICA HUMANA

1. EL CARIOTIPO HUMANO
2. LA HERENCIA EN LA ESPECIE HUMANA
3. ALTERACIONES GENÉTICAS
4. ALTERACIONES CONGÉNITAS
5. DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDADES GENÉTICAS

1. EL CARIOTIPO HUMANO

El cariotipo es patrón cromosómico de una especie. Nos muestra el número, tipo y estructura de los cromosomas.

El cariograma es la imagen ordenada según el tamaño y la forma de las parejas de cromosomas homólogos de un individuo. Se numeran y ordenan en función del tamaño y la posición del centrómero.

Las células somáticas humanas, salvo alteraciones, contienen 46 cromosomas (23 parejas de homólogos)

- 22 pares de autosomas
- 1 pareja de cromosomas sexuales (XX= mujer, XY = varón)

En las células somáticas de las mujeres uno de los cromosomas X se inactiva (al azar) y queda “empaquetado” en el núcleo celular en un proceso denominado lionización. El cromosoma forma una mancha densa denominado corpúsculo de Barr. Este proceso fue descubierto por Mary Lyon.

2. HERENCIA EN LA ESPECIE HUMANA

En la especie humana como en otras especies los caracteres hereditarios tienen un componente genético y otro ambiental. Esto origina que algunos de ellos varía de forma:

Continua, en la que hay una variación gradual para un carácter como:

- la estatura,
- el color del pelo,
- el color de la piel...

Discontúna, en la que hay variedades claramente reconocibles, como:

- Lóbulo de la oreja separado (dominante) o unido (recesivo)
- Nacimiento del pelo “pico de viuda” dominante
- Doblar la lengua como U (dominante)
- Labios gruesos (dominante) frente a finos...

Los caracteres hereditarios en ocasiones dependen de un solo gen con varios alelos como los grupos sanguíneos o pueden depender de la acumulación de un mismo gen. Este es el caso de la herencia cuantitativa. Un ejemplo es el color de la piel. Supongamos que hay dos alelos A= melanizado (oscura) y a= clara y que para ese carácter hay 2 pares de genes. Entonces:

Gentipos posibles	AAAA	AAAa	AAaa	Aaaa
Fenotipo resultante (piel)	muy morena	morena	pálida	Muy pálida

➤ LOS GRUPOS SANGUÍNEOS Y FACTOR RH

Los grupos sanguíneos ABO y el factor Rh son dos caracteres que no están ligados, se heredan de forma independiente porque están en diferentes cromosomas

El grupo sanguíneo ABO se hereda controlado por un gen que tiene alelismo múltiple (alelo A, alelo B y alelo 0) con codominancia alelo A = alelo B > alelo 0. Los alelos A y B controlan la producción de una proteína de la membrana de los glóbulos rojos que puede ser reconocida por el sistema inmune. El alelo 0 no codifica ninguna proteína de superficie (ver tabla).

Los genotipos y fenotipos posibles son:

GENOTIPOS	AA, A0	BB, B0	AB	00
FENOTIPO GRUPO SANGUÍNEO	Grupo sanguíneo A	Grupo sanguíneo B	Grupo sanguíneo AB	Grupo sanguíneo 0

El sistema Rh se hereda controlado por otro gen que tiene dos alelos. El alelo + produce otra proteína de superficie en los glóbulos rojos, también reconocible por el sistema inmune. El alelo - no genera ninguna proteína de superficie. Por tanto, el alelo +>-.

Los genotipos y fenotipos posibles son:

GENOTIPO	++ , +-	--
FENOTIPO: FACTOR Rh	Rh (+)	Rh (-)

3. ALTERACIONES GENÉTICAS EN HUMANOS

Las alteraciones genéticas (mutaciones) en humanos, como en el resto de las especies, pueden ser génicas, cromosómicas o genómicas.

➤ ALTERACIONES GÉNICAS

- Las alteraciones génicas son aquellas que afectan a la secuencia de un gen. Pueden ser:

- AUTOSÓMICAS

Son alteraciones en genes de cromosomas autosómicos como:

- o Polidactilia: alteración que produce dedos supernumerarios. Es un rasgo dominante
- o Albinismo: alteración que tiene como consecuencia que no se sintetiza melanina. Esta sustancia es la responsable de la coloración de ojos, piel y pelo. Presentan pelo blanco, piel muy clara y ojos de color rosado. Es debida a la alteración de un gen y es recesiva frente a la pigmentación normal.
- o Otras alteraciones son la fibrosis quística, la anemia falciforme causadas por alelos recesivos...

- LIGADAS AL SEXO

Son alteraciones que se producen en genes que se encuentran en los cromosomas X o Y. Se dicen que su herencia va ligada al cromosoma X o Y. Como el cromosoma X es mayor que el Y las alteraciones en estos genes de este cromosoma suelen ser más frecuentes. Unos ejemplos son:

- o La hemofilia: es una alteración que dificulta la coagulación de la sangre por la falta de un factor de coagulación sanguíneo. La rotura de un vaso sanguíneo puede causar graves hemorragias difíciles de parar. Se debe a un alelo recesivo que se encuentra en el cromosoma X. Por eso se dice que su herencia va ligada al sexo.

ALELOS	X* =>hemofilia y X =>normal X > X*				
GENOTIPOS	X*X*	X*X	XX	XY	XY
SEXO Y FENOTIPO	MUJER HEMOFÍLICA	MUJER SANA (PORTADORA)	MUJER SANA	VARÓN SANO	VARÓN HEMOFÍLICO

- El daltonismo es la incapacidad para diferenciar algunos colores (verdes, rojos, marrones). Se debe a la alteración de un gen localizado en el cromosoma X recesivo. Por tanto, sigue el mismo patrón hereditario que la hemofilia.
-

ALELOS	$X^* \Rightarrow$ daltonismo y $X \Rightarrow$ visión normal $X > X^*$				
GENOTIPOS	X^*X^*	X^*X	XX	XY	XY
SEXO Y FENOTIPO	MUJER DALTÓNICA	MUJER VISIÓN NORMAL (PROTADORA)	MUJER VISIÓN NORMAL	VARÓN VISIÓN NORMAL	VARÓN DALTÓNICO

Algunas alteraciones se deben a la alteración de un gen autosómico pero su expresión fenotípica se ve influenciada por el sexo. Es el caso de :

- La calvicie: es dominante en varones y recesiva en mujeres.
- Síndrome de Waardenburg: mechón de pelo blanco dominante en varones y recesivo en mujeres.

➤ ALTERACIONES CROMOSÓMICAS

Las alteraciones cromosómicas que afectan a la estructura de un cromosoma

Pueden ser por muchas causas como:

- Deleciones de un fragmento de cromosoma
- Duplicaciones: un fragmento de cromosoma que se repite
- Inversiones: un fragmento de un cromosoma invierte su posición. Es el caso del síndrome de Ambras, la hipertrichosis universal congénita. Las personas que la sufren presentan un vello muy grueso que cubre la totalidad de su cuerpo "síndrome del hombre lobo"
- Traslocaciones: un fragmento de cromosoma se desplaza a otro cromosoma.

➤ ALTERACIONES GENÓMICAS

Son alteraciones que afectan al número de cromosomas total de un individuo.

Pueden ser:

I. ANOMALÍAS QUE APARECEN EN LOS AUTOSOMAS

- Trisomía en el par 21: Síndrome de Down. Descrito por J. Langdon Down y descubierta su causa por Lejeune et al (1958). Presentan tres cromosomas en el par 21. Aparece con una frecuencia de 1 cada 700 nacidos vivos, aumentado las probabilidades con la edad de los padres. Los individuos pueden presentar un retraso mental leve o profundo y unos rasgos faciales característicos.
- Trisomía en el par 13: Síndrome de Patau. Aparece en 1 de cada 12000 nacidos vivos. Presentan deformaciones múltiples y retraso mental muy profundo. La vida media es de unos 130 días.
- Trisomía en el par 18: Síndrome de Edwards. aparece en 1 de cada 6000 nacidos vivos. Los individuos sufren graves alteraciones microcefalia, malformaciones renales y cardíacas, cuello y esternón cortos...

II.- ANOMALÍAS QUE APARECEN EN LOS CROMOSOMAS SEXUALES;

- Constitución XXY: Síndrome de Klinefelter. Frecuencia de 1 cada 400 nacidos vivos. Varones eunucoides, poca velloidad, ginecomastia. Un 25% con retraso mental. Son estériles, ya que carecen de espermatogénesis.
- Síndrome de duplo Y, XYY: Corresponde a varones de estatura elevada (a partir de 1,80 m), inteligencia algo inferior a la normal. Se ha relacionado con un comportamiento agresivo y antisocial, pero no hay pruebas que lo demuestren.
- Constitución XO: Síndrome de Turner. Es la falta de un cromosoma X. Tiene una frecuencia de 1/2500 niñas, mujeres de aspecto infantil casi siempre estériles. Baja estatura, implantación baja de la oreja y deficiencias cardiovasculares.
- Síndrome de triple XXX. Presentan un cromosoma X de más. Son individuos femeninos con órganos sexuales atrofiados y fertilidad limitada, alta probabilidad de tener problemas de lenguaje y del habla. Aparece en 1/1500 niñas.

4. ALTERACIONES CONGÉNITAS

Las alteraciones congénitas son aquellas modificaciones de la forma, la estructura o el tamaño de los órganos durante el desarrollo fetal.

Se producen por alteraciones genéticas o factores ambientales.

Por ejemplo:

- Espina bífida: malformación congénita del tubo neural y se debe al cierre incorrecto de la columna vertebral. Se debe a un déficit de ácido fólico durante el embarazo.
- Labio leporino: es la presencia de una hendidura o separación en el labio superior, se acompaña del paladar hendido (sin soldar los huesos)
- Debidas a infecciones:
 - o la infección materna durante el embarazo por el protozoo *Toxoplasma* (toxoplasmosis) produce en el feto lesiones en el cerebro, en los ojos y otros órganos.
 - o El virus Zika durante el embarazo puede producir microcefalia en el feto.
- Debidas a agentes químicos: es el caso de la talidomida, medicación que se administraba a las embarazadas para disminuir las náuseas y generaba graves malformaciones en el feto.

5. DIAGNOSTICO DE ENFERMEDADES GENÉTICAS

Las pruebas de diagnóstico precoz permiten una detección temprana del desarrollo de una enfermedad para poder aplicar tratamientos o intervenciones que permitan evitar que la enfermedad se manifieste o lo haga de forma menos grave.

En el caso de las enfermedades genéticas hay tipos de pruebas:

- Citogenéticas: mediante la obtención y estudio del cariograma.
- Bioquímicas: indagan la presencia de determinadas moléculas en las células o fluidos corporales que nos indiquen alguna enfermedad.
- Généticas: permiten el estudio y comparación de moléculas de ADN para detectar mutaciones relacionadas con ciertas enfermedades.

Estas pruebas se realizan:

- En el estudio de la predisposición para padecer determinados tipos de enfermedad (como en el caso de determinados tipos de cáncer)
- Estudios de si futuros padres son portadores de alguna enfermedad (en este caso se puede hacer selección embrionaria para evitar que el nacido tenga la enfermedad)
- Diagnóstico neonatal, detectar la presencia de enfermedades en el recién nacido (neonato). Se realiza un análisis de sangre.
- Diagnóstico prenatal, es decir, detectar la presencia de enfermedades en el embrión/feto antes del nacimiento. Si portan anomalías se podría practicar un aborto terapéutico.

Para realizar el diagnóstico prenatal se deben obtener células fetales. Se utilizan dos técnicas la amniocentesis y la biopsia coriónica.

➤ AMNIOCENTESIS

Es una técnica de diagnóstico prenatal en la que se extrae una muestra de líquido amniótico que contiene células fetales con el fin de estudiarlas. Se hace entre las semanas 14 y 20 del embarazo mediante punción abdominal.

Es una técnica con cierto riesgo de aborto por lo que sólo se recomienda cuando exista riesgo de tener un feto con anomalías y se piensa practicar un aborto terapéutico si da positivo. Se practica en los siguientes casos:

- Padres con antecedentes de anomalías cromosómicas, enfermedades genéticas o espina bífida.
- Padres con embarazos mayores de 35 años (mayor probabilidad de síndrome de Down)