

## La base genética de la enfermedad.

Maria Jackson, Leah Marks, Gerhard HW May y Joanna B. Wilson

Essays Biochem. 2018 Dec 3; 62(5): 643–723.

### Resumen

---

La genética juega un papel, en mayor o menor medida, en todas las enfermedades. Las variaciones en nuestro ADN y las diferencias en la forma en que ese ADN funciona (solo o en combinación), junto con el entorno (que abarca el estilo de vida), contribuyen a los procesos de la enfermedad. Esta revisión explora las bases genéticas de la enfermedad humana, incluidos los trastornos de un solo gen, los desequilibrios cromosómicos, la epigenética, el cáncer y los trastornos complejos, y considera cómo nuestra comprensión y nuestros avances tecnológicos se pueden aplicar para proporcionar un diagnóstico, manejo y tratamiento adecuados para los pacientes.

**Palabras clave:** cáncer, genética, genómica, bases moleculares de la salud y la enfermedad.

### Introducción

---

Cuando la mayoría de las personas consideran la base genética de la enfermedad, pueden pensar en los raros trastornos de un solo gen, como la fibrosis quística (FQ), la fenilcetonuria o la hemofilia, o incluso en los cánceres con un componente hereditario claro (por ejemplo, predisposición hereditaria a la mama). Sin embargo, aunque los trastornos genéticos son raros individualmente, representan aproximadamente el 80% de los trastornos raros, de los cuales hay varios miles. La gran cantidad de desórdenes raros significa que, colectivamente, aproximadamente 1 de cada 17 individuos se ven afectados por ellos. Además, nuestra constitución genética desempeña un papel, en mayor o menor medida, en todos los procesos de enfermedad, incluidos los trastornos comunes, como consecuencia de la multitud de diferencias en nuestro ADN. Algunas de estas diferencias, solas o en combinaciones, podría hacer que un individuo sea más susceptible a un trastorno (por ejemplo, un tipo de cáncer), pero podría hacer que el mismo individuo sea menos susceptible a desarrollar un trastorno no relacionado (por ejemplo, diabetes). El entorno (incluido el estilo de vida) desempeña un papel importante en muchas afecciones (por ejemplo, la dieta y el ejercicio en relación con la diabetes), pero nuestras respuestas celulares y corporales al entorno pueden diferir según nuestro ADN. La genética del sistema inmunológico, con una enorme variación en la población, determina nuestra respuesta a la infección por patógenos. Además, la mayoría de los cánceres resultan de una acumulación de cambios genéticos que ocurren a lo largo de la vida de un individuo, los cuales pueden ser influenciados por factores ambientales. Claramente, entendiendo la genética y el genoma en su conjunto y su variación en la población humana,

Con tantos trastornos genéticos, es imposible incluir más de unos pocos ejemplos dentro de esta revisión, para ilustrar los principios. Para obtener más información sobre condiciones específicas, hay una serie de recursos de búsqueda en Internet que proporcionan una gran cantidad de detalles confiables.

Estos incluyen Genetics Home Reference ( <https://ghr.nlm.nih.gov/> ), Gene Reviews ( <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/> ), la sección 'Educación' de la Instituto Nacional de Investigación del Genoma Humano ( <https://www.genome.gov/education/> ) y Herencia Mendeliana en Línea en el Hombre ( <https://www.omim.org/> ).

En esta revisión, se asumirá la comprensión y el conocimiento de los principios y técnicas básicos en biología molecular, como la estructura del ADN y la PCR, pero las explicaciones y animaciones de la PCR (y algunos otros procesos) están disponibles en el Centro de aprendizaje de ADN ( <https://www.dnalc.org/resources/> ). El enfoque aquí estará en las enfermedades humanas, aunque gran parte de la investigación que define nuestra comprensión proviene del estudio de modelos animales que comparten genes similares o relacionados.

### El genoma humano y la variación.

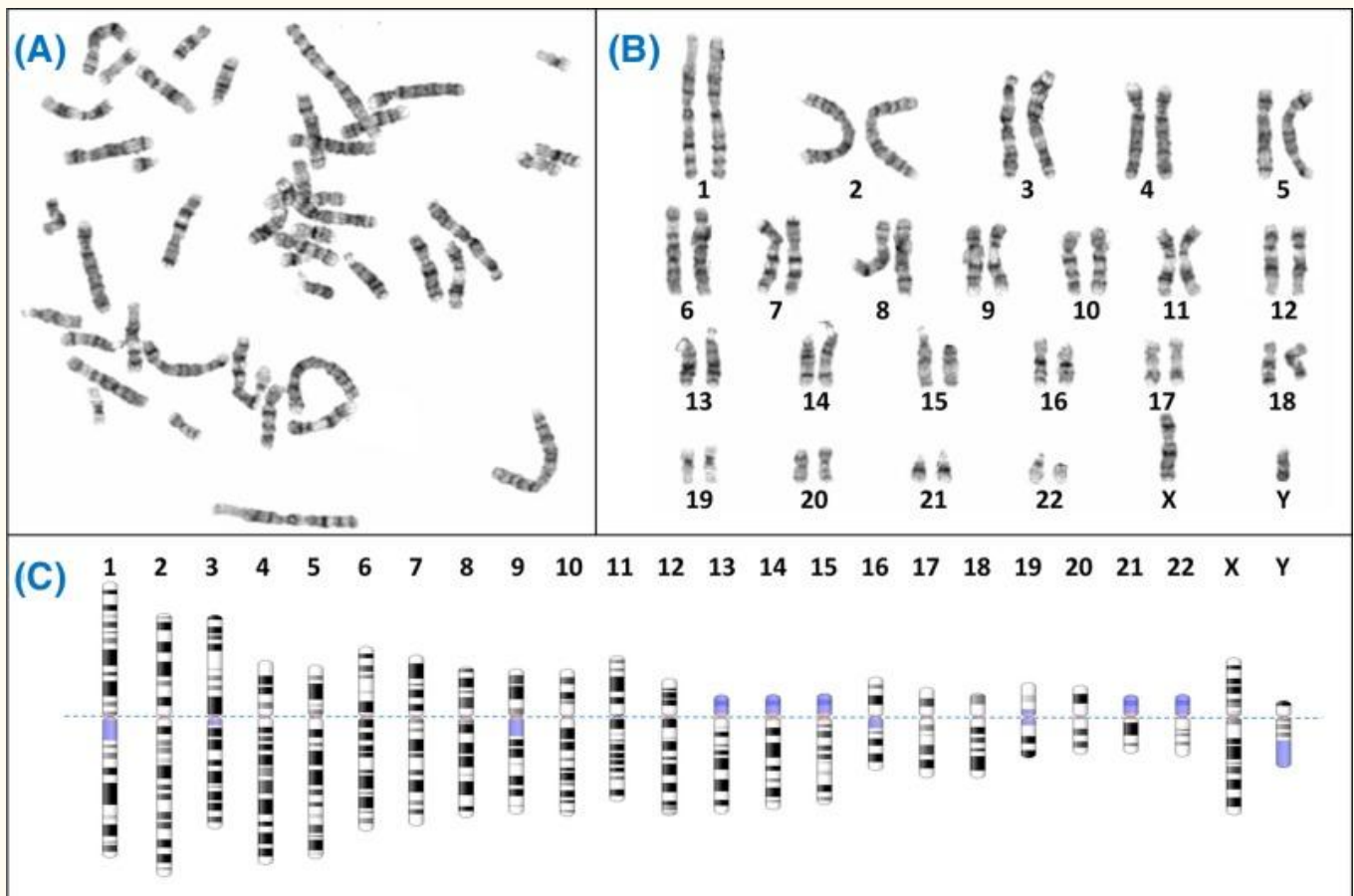
---

El genoma humano y la secuencia de referencia del genoma humano.

Las instrucciones completas para generar un ser humano están codificadas en el ADN presente en nuestras células: el genoma humano, que comprende aproximadamente 3 mil millones de pb de ADN. Científicos de todo el mundo colaboraron en el 'Proyecto del genoma humano' para generar la primera secuencia de ADN de todo el genoma humano (publicado en 2001), con muchas adiciones y correcciones realizadas en los años siguientes. La información sobre la secuencia del genoma para humanos y muchas otras especies está disponible de manera gratuita a través de varios portales, incluido el Centro Nacional de Información

Biocientífica (NCBI; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) y Ensembl (<http://www.ensembl.org/>), que también proporciona una gran cantidad de información relacionada.

La mayoría de nuestro ADN está presente dentro del núcleo como cromosomas (el ADN nuclear o el genoma nuclear), pero también hay una pequeña cantidad de ADN en las mitocondrias (el ADNmt o el genoma mitocondrial). La mayoría de los individuos poseen 23 pares de cromosomas ( [Figura 2](#) ), por lo tanto, gran parte del contenido de ADN está presente en dos copias, una de nuestra madre y otra de nuestro padre.



**Figura 2. Bandas Giemsa (bandas G) para formar un cariotipo**

( A ) La propagación de la metafase de este tipo se obtiene a partir de células cultivadas detenidas en metafase utilizando colcemid, seguido de tinción de Giemsa para crear bandas claras y oscuras características. En general, las bandas oscuras representan regiones que son ricas en AT y pobres en genes. ( B ) Los cromosomas de la diseminación se organizan en pares para ver el cariotipo, a menudo utilizando un software especializado como Cytovision. ( C ) Se utilizan como referencia las representaciones esquemáticas de los patrones de bandas G, llamados ideogramas. Los ideogramas se alinearon en el centrómero (línea de puntos); Las regiones sombreadas en azul son muy variables. Observe, por ejemplo, la variación entre los brazos p del cromosoma 13, 14 y 15 en (B). De hecho, los brazos p de los cromosomas acrocéntricos (13, 14, 15, 21, 22) tienen un contenido muy similar, que incluye las regiones organizadoras del núcleo o NOR. Cada NOR contiene una repetición en tándem de ADN ribosomal (ADNr) que codifica los ARNr. Entre los cinco grupos de acrocéntricos hay aproximadamente 300–400 repeticiones de ADNr, aunque el número real varía entre los individuos. Ideogramas cromosómicos de la página de decoración del genoma del NCBI

El genoma nuclear humano codifica aproximadamente 20000 genes codificadores de proteínas, que típicamente consisten en secuencias codificantes de proteínas (exones) y no codificantes (intrones). Nuestro genoma también contiene aproximadamente 22000 genes que codifican solo moléculas de ARN; algunos de estos ARN forman componentes de la maquinaria de traducción (ARNr, ARNt) pero hay muchos más que desempeñan diversas funciones dentro de la célula, incluida la regulación de la expresión de otros genes. De hecho, ahora se cree que hasta el 80% de nuestro genoma tiene actividad biológica que puede influir en la estructura y función. El genoma humano también contiene más de 14000 'pseudogenes'; estas son copias imperfectas de genes codificantes de proteínas que han perdido la capacidad de codificar proteínas. Aunque originalmente se consideraban como reliquias evolutivas, ahora hay evidencia de que algunos pueden estar involucrados en la regulación de sus parientes codificantes de proteínas, y de hecho, la desregulación de las transcripciones codificadas de pseudogene se ha reportado en el cáncer. Además, la similitud de secuencia entre un pseudogen y su contraparte normal puede promover eventos de recombinación que inactivan la copia normal, como se observa en algunos casos de enfermedad de Gaucher letal perinatal. Además, algunos pseudogenes tienen el potencial de ser aprovechados en la terapia génica para generar genes funcionales mediante enfoques de edición de genes. La distribución de los genes entre los cromosomas no es igual: el cromosoma 19 es particularmente denso en genes, mientras que los autosomas para los cuales es viable la trisomía (13, 18, 21) son

relativamente pobres en genes ( la similitud de secuencia entre un pseudogen y su contraparte normal puede promover eventos de recombinación que inactivan la copia normal, como se observa en algunos casos de enfermedad de Gaucher letal perinatal. Además, algunos pseudogenes tienen el potencial de ser aprovechados en la terapia génica para generar genes funcionales mediante enfoques de edición de genes. La distribución de los genes entre los cromosomas no es igual: el cromosoma 19 es particularmente denso en genes, mientras que los autosomas para los cuales es viable la trisomía (13, 18, 21) son relativamente pobres en genes ( la similitud de secuencia entre un pseudogen y su contraparte normal puede promover eventos de recombinación que inactivan la copia normal, como se observa en algunos casos de enfermedad de Gaucher letal perinatal. Además, algunos pseudogenes tienen el potencial de ser aprovechados en la terapia génica para generar genes funcionales mediante enfoques de edición de genes. La distribución de los genes entre los cromosomas no es igual: el cromosoma 19 es particularmente denso en genes, mientras que los autosomas para los cuales es viable la trisomía (13, 18, 21) son relativamente pobres en genes ([Tabla 1](#) ).

**tabla 1. ADN y contenido genético de los cromosomas humanos.**

<b>Cromosoma</b>	<b>Longitud aproximada (pb)</b>	<b>Genes codificantes de proteínas</b>	<b>Genes codificantes no proteicos</b>	<b>Pseudogenes</b>
1	248956422	2047	1964	1233
2	242193529	1303	1605	1033
3	198295559	1075	1160	768
4	190214555	753	984	732
5	181538259	881	1200	710
6	170805979	1041	989	803
7	159345973	989	977	893
8	145138636	670	1041	629
9	138394717	778	786	678
10	133797422	728	880	568
11	135086622	1312	1053	815
12	133275309	1036	1197	627
13	114364328	321	586	378
14	107043718	820	857	519
15	101991189	613	986	513
16	90338345	867	1033	467
17	83257441	1185	1198	531
18	80373285	269	608	246
19	58617616	1474	895	514
20	64444167	543	594	250
21	46709983	231	403	183
22	50818468	492	513	332
X	156040895	843	640	872
Y	57227415	63	108	392
Mitocondrial	16569	13	24	

Tenga en cuenta que aunque estos números parecen ser muy precisos, deben tomarse como indicativos solamente, ya que (i) los cromosomas de cada individuo variarán de la secuencia de referencia, y (ii) la secuencia del genoma de referencia humana se actualiza continuamente con correcciones (los datos aquí son de GRCh38.p12, que representa una 'construcción' particular del genoma humano). Tenga en cuenta que los datos para los cromosomas acrocéntricos 13, 14, 15, 21, 22 no incluyen las repeticiones de la matriz de ADN ribosómico presentes en los brazos p (consulte la [Figura 2](#) ). Datos de Ensembl, junio de 2018.

Desde el comienzo del Proyecto del Genoma Humano, se reconoció que había una gran cantidad de variación en la secuencia de ADN entre individuos sanos, y por lo tanto no existe una secuencia de ADN humano "normal". Sin embargo, si vamos a describir cambios en la secuencia de ADN, necesitamos describir estos cambios con respecto a alguna línea de base; Esta línea de base es la secuencia del genoma de referencia humana.

La definición de mutación de un genetista es "cualquier cambio hereditario en la secuencia de ADN", donde heredable se refiere tanto a la división celular somática (la proliferación de células en los tejidos) como a la herencia de la línea germinal (de padres a hijos). Tales cambios en el ADN pueden no tener consecuencias, pero a veces conducen a diferencias observables en el individuo (el 'fenotipo'). En consecuencia, en el pasado tales alteraciones en la población humana, en particular cuando estaban asociadas con un estado de enfermedad, se denominaban "mutaciones". Sin embargo, para muchas personas, esta terminología tiene connotaciones negativas, y recuerda a los "mutantes" vistos en la ciencia ficción y las películas de zombis! Por lo tanto, la práctica moderna, particularmente para la genética médica dentro del contexto de un servicio de salud, es referirse a las diferencias de la secuencia de referencia como 'variantes'. Las variantes pueden clasificarse además como benignas (no asociadas con la enfermedad) o patógenas (asociadas con la enfermedad), aunque hay un número creciente de variantes de ADN humano identificadas para las cuales todavía no estamos seguros del efecto; estas se denominan 'variantes de significado incierto' o VUS ([Tabla 2](#)).

Tabla 2

**Agencia Internacional para la Investigación sobre la clasificación de variantes de cáncer**

Clase de variante	Descripción	Recomendaciones de vigilancia	Prueba predictiva
5	Definitivamente patógeno	Vigilancia completa de alto riesgo según pautas actuales.	Pruebas genéticas ofrecidas a familiares en riesgo.
4	Probable patógeno	Vigilancia completa de alto riesgo según pautas actuales.	Pruebas genéticas ofrecidas a familiares en riesgo.
3	Incierto	Vigilancia basada en antecedentes familiares y otros factores de riesgo conocidos.	No se ofrecen pruebas genéticas
2	Probablemente no patógeno	Tratar como si no se hubiera detectado "mutación"	No se ofrecen pruebas genéticas
1	No patógeno	Tratar como si no se hubiera detectado "mutación"	No se ofrecen pruebas genéticas

Si bien este sistema se diseñó para clasificar variantes en relación con un posible papel en la predisposición al cáncer, también se puede usar para clasificar variantes en otras situaciones.

Cuando existen dos (o más) versiones diferentes de una secuencia de ADN en la población, se hace referencia a ellos como 'alelos': cada alelo representa una versión particular (o variante) de esa secuencia. Al analizar muchos genomas humanos, podemos calcular la frecuencia con la que se produce una variante en particular en la población, a menudo expresada como la 'frecuencia de alelo menor' o MAF. Cuando el MAF es al menos el 1%, una variante puede denominarse 'polimorfismo', aunque este es un corte bastante arbitrario.

**Variantes de un solo nucleótido:** las variantes más frecuentes en nuestro genoma son las sustituciones que afectan solo a un par de bases (pb), denominadas variantes de un solo nucleótido (SNV) o como polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) ([Figura 1](#)), según el MAF. Se ha estimado que hay al menos 11 millones de SNP en el genoma humano (con un promedio de aproximadamente 1 por cada 300 pb). También parece probable que si secuenciamos los genomas de todos los habitantes del planeta, para la mayoría de las posiciones en nuestro genoma, descubriríamos al menos un individuo con un SNV, siempre que esa variación sea compatible con la vida.

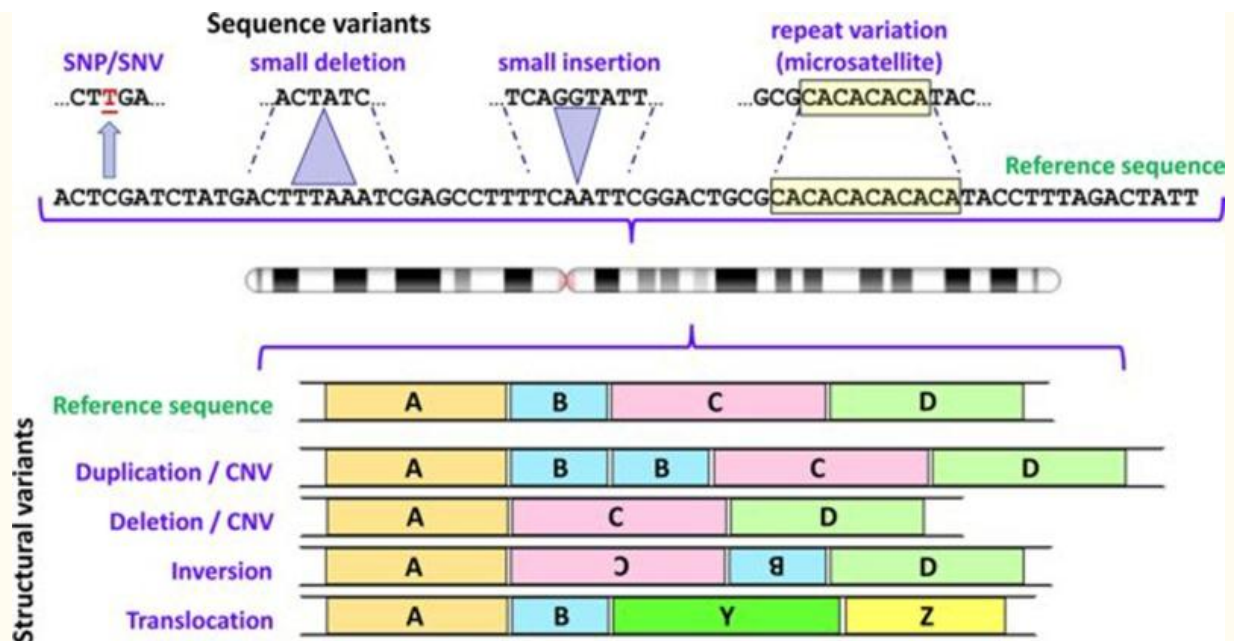


Figura 1. Algunos tipos de variantes encontradas en los genomas humanos

La variación que involucra uno o unos pocos nucleótidos se muestra arriba del ícono del cromosoma, y las variantes estructurales a continuación; en cada caso, las variantes se representan en relación con la secuencia de referencia. Para la representación de las variantes estructurales, A, B, C y D representan grandes segmentos de ADN; Y y Z representan segmentos de ADN de un cromosoma diferente. Tenga en cuenta que la diferenciación entre las CNV y las eliminaciones / inserciones depende del tamaño del segmento de ADN relevante (consulte el texto para obtener más detalles). Abreviatura: CNV, variante de número de copia. Ideograma cromosómico de la página de decoración del genoma del NCBI.

**Inserciones y eliminaciones (indels):** las inserciones o eliminaciones de menos de 1000 pb también son relativamente comunes en el genoma humano, siendo los más pequeños los indels más numerosos.

**Variantes estructurales: las variantes** estructurales se definen como variantes que afectan a segmentos de ADN mayores de 1000 pb (1 kb). Incluyen translocaciones, inversiones, grandes eliminaciones y variantes de número de copias (CNV). Las CNV son segmentos de nuestro genoma que varían en tamaño desde 1000 a millones de pb, y que, en individuos sanos, pueden variar en el número de copias de cero a varias copias ( Figura 1 ). Por análisis de muchos genomas humanos, es evidente que existe CNV para aproximadamente el 12% de la secuencia del genoma humano. Las CNV más grandes pueden contener varios genes completos. Cuando la frecuencia de la población de una CNV alcanza el 1% o más, puede denominarse polimorfismo de número de copia (CNP).

**Variaciones repetidas: los** genomas humanos contienen un gran número de secuencias repetitivas. Estas incluyen 'repeticiones intercaladas' que constituyen aproximadamente el 45% de nuestro genoma y representan restos de elementos móviles de ADN (transposones). También hay varias clases de 'repeticiones en tándem', en las que las unidades repetidas están una al lado de la otra en una forma de cabeza a cola formando arrays de repeticiones de la misma secuencia (o muy similar). El número de repeticiones en cada matriz puede variar, generando múltiples alelos, de modo que estos loci tienen una alta variabilidad dentro de la población, y se pueden usar para identificar individuos (ver más abajo). Las repeticiones en tándem incluyen minisatélites y microsatélites ( Figura 1 / Tabla 3 ). Aunque generalmente se hereda de forma estable (es decir, con el mismo número de repeticiones) de padres a hijos, las expansiones en algunos microsatélites están asociadas con la enfermedad.

**Tabla 3. Comparación de minisatélites y microsátélites.**

	<b>Minisatélites</b>	<b>Microsatélites</b>
<b>Número dentro del genoma humano</b>	Aproximadamente 1500	Aproximadamente 500000
<b>Ubicaciones dentro de nuestro genoma.</b>	Sobre todo cerca de los extremos de los cromosomas (telómeros).	Dispersos a lo largo de todos los cromosomas.
<b>Unidad de repetición de longitud<sup>1</sup></b>	Aproximadamente 10 a > 100 pb	(1 <sup>2</sup> ) 2 a aproximadamente 6 pb
<b>Número de unidades repetidas dentro de la matriz</b>	Por lo general, desde aproximadamente 60 a > 1000	Generalmente 6 a ~14
<b>Utilizado en</b>	huella de ADN	Perfiles de ADN; estudios de vinculación genética
<b>También conocido como</b>	Número variable de repeticiones en tándem (VNTR)	VNTR, repeticiones cortas en tándem (STR), repeticiones de secuencia simple (SSR)

<sup>1</sup> Tenga en cuenta que las repeticiones con unidades de 7 a 9 pb se pueden clasificar como micro o minisatélites según su comportamiento biológico.

<sup>2</sup> Muchos autores (pero no todos) incluyen repeticiones de mononucleótidos en la categoría de microsátélites.

#### Variación entre individuos sanos.

Dado que no hay dos individuos exactamente iguales (aparte de gemelos idénticos), no será una sorpresa que esto se refleje en nuestro ADN. Lo que sorprende es la cantidad de variación entre nosotros. Al observar cualquier genoma humano, en comparación con la secuencia de referencia, encontraríamos aproximadamente 3 millones de SNP y aproximadamente 2000 variantes estructurales. Los genomas de dos individuos no relacionados diferirán en aproximadamente el 0,5% de su ADN (aproximadamente 15 millones de pb), y la mayor parte de esta variación se puede atribuir a las CNV y las grandes deleciones. Aunque gran parte de la variación en nuestro genoma se encuentra dentro del ADN no codificante, ahora sabemos que, en promedio, cada individuo tiene varios cientos de variantes que se conocen, o se predice, que dañan la función del gen, incluidas aproximadamente 85 variantes que conducen a productos proteicos truncados (incompletos). Además, el número total de genes funcionales por genoma humano puede variar hasta en un 10% entre individuos como consecuencia de las CNV, las grandes deleciones y las variantes de pérdida de función. Ante este enorme nivel de variación, podría preguntarse, no por qué algunas personas se ven afectadas por enfermedades debidas a "mutaciones" heredadas, ¡sino por cómo cualquiera de nosotros logra permanecer relativamente sano. Claramente, no hay ningún requisito para que todos nuestros genes sean funcionales: para muchos genes solo se requiere una copia de trabajo, y en otros casos parece haber un nivel de redundancia o plasticidad incorporado en el sistema. Sin embargo, cada vez es más evidente que algunas de las variaciones en nuestros genomas pueden llevar a una mayor susceptibilidad a enfermedades comunes. el número total de genes funcionales por genoma humano puede variar hasta en un 10% entre los individuos como consecuencia de las CNV, las grandes deleciones y las variantes de pérdida de función. Ante este enorme nivel de variación, podría preguntarse, no por qué algunas personas se ven afectadas por enfermedades debidas a "mutaciones" heredadas, ¡sino por cómo cualquiera de nosotros logra permanecer relativamente sano.

Claramente, no hay ningún requisito para que todos nuestros genes sean funcionales: para muchos genes solo se requiere una copia de trabajo, y en otros casos parece haber un nivel de redundancia o plasticidad incorporado en el sistema. Sin embargo, cada vez es más evidente que algunas de las variaciones en nuestros genomas pueden llevar a una mayor susceptibilidad a enfermedades comunes. el número total de genes funcionales por genoma humano puede variar hasta en un 10% entre los individuos como consecuencia de las CNV, las grandes deleciones y las variantes de pérdida de función.

Ante este enorme nivel de variación, podría preguntarse, no por qué algunas personas se ven afectadas por enfermedades debidas a "mutaciones" heredadas, ¡sino por cómo cualquiera de nosotros logra permanecer relativamente sano. Claramente, no hay ningún requisito para que todos nuestros genes sean funcionales: para muchos genes solo se requiere una copia de trabajo, y en otros casos parece haber un nivel de redundancia o plasticidad incorporado en el sistema. Sin embargo, cada vez es más evidente que algunas de las variaciones en nuestros genomas pueden llevar a una mayor susceptibilidad a enfermedades comunes. Sin embargo, cada vez es más evidente que algunas de las variaciones en nuestros genomas pueden llevar a una mayor susceptibilidad a enfermedades comunes.

#### Variación entre poblaciones.

La mayor cantidad de variación se encuentra dentro de las poblaciones de ascendencia africana, lo que es consistente con la migración inicial fuera de África, y cada grupo de migrantes lleva consigo subconjuntos de variantes. Las variantes comunes tienden a ser compartidas entre todas las poblaciones, mientras que las variantes raras tienen más probabilidades de ser específicas para poblaciones particulares o poblaciones relacionadas. Algunas de las diferencias estarán relacionadas con la adaptación ambiental, por ejemplo, la pigmentación de la piel o las enzimas para desintoxicar las toxinas vegetales de la dieta. Estas mismas enzimas también son responsables del metabolismo de muchas drogas farmacéuticas (y recreativas); las variantes genéticas pueden hacer que algunas personas sean metabolizadoras ultrarrápidas o metabolizadoras deficientes, lo que

puede traducirse en una respuesta farmacológica deficiente o efectos secundarios adversos. Por ejemplo, la deficiencia en dihidropirimidina deshidrogenasa,

### Perfil de ADN

A principios de la década de 1980, con el descubrimiento de minisatélites, que son muy variables dentro de la población pero que se heredan de manera estable de padres a hijos, fue posible usarlos en análisis forenses y pruebas de paternidad, para generar patrones únicos (similares a los códigos de barras de supermercados) para Cada individuo, una técnica conocida como 'huellas dactilares de ADN'. Esta tecnología necesitaba grandes cantidades de muestra (microgramos de ADN) y solía llevar mucho tiempo (1 a 2 semanas) además de requerir el uso de etiquetas radiactivas. Hacia el final de la década de 1980, los microsatélites se informaron por primera vez y, como estos podían analizarse con ensayos simples y rápidos basados en PCR, que necesitaban solo aproximadamente 1 nanogramo de ADN de muestra, el "perfilado de ADN" utilizando microsatélites reemplazó rápidamente el enfoque anterior de huellas dactilares de ADN. Perfil forense de ADN en el Reino Unido *amelogenina* El gen presente en ambos cromosomas X e Y es de 4 pb de tamaño diferente entre ellos, lo que permite la identificación de género.

El proceso es similar al QF-PCR para las pruebas de aneuploidía prenatal, que se analizarán más adelante. Encontrar una coincidencia perfecta entre las dos muestras (p. Ej., De la escena del crimen y el sospechoso) sugiere que estas provienen de la misma persona: la probabilidad de encontrar una combinación perfecta entre muestras de dos personas diferentes se estima en 1 en mil millones, a menos que, por supuesto Son gemelos idénticos. Por otro lado, si las dos muestras no coinciden, se puede concluir que la muestra de la escena del crimen no era del sospechoso. Del mismo modo, en las pruebas de paternidad, el perfil de ADN puede excluir a un hombre como padre de un niño, pero no puede probar que él es el padre con absoluta certeza.

Los perfiles de ADN también son útiles para ayudar a identificar restos humanos, por ejemplo, cuando la descomposición dificulta la identificación física. El hecho de que ciertas variantes (incluidos los alelos de microsatélites) se encuentren con mayor frecuencia en poblaciones de ascendencia particular significa que ya existe la capacidad de hacer algunas inferencias sobre el posible origen ancestral basándose solo en una muestra de ADN y se está realizando una investigación para establecer si las características particulares (por ejemplo) Por ejemplo, el ADN puede predecir el color de los ojos, el color del cabello e incluso las características faciales. De este modo, el perfil de ADN del futuro puede generar una imagen de identidad de un individuo deseado.

El hecho de que ciertas variantes (incluidos los alelos de microsatélites) se encuentren con mayor frecuencia en poblaciones de ascendencia particular significa que ya existe la capacidad de hacer algunas inferencias sobre el posible origen ancestral basándose solo en una muestra de ADN y se está realizando una investigación para establecer si las características particulares (por ejemplo) Por ejemplo, el ADN puede predecir el color de los ojos, el color del cabello e incluso las características faciales. De este modo, el perfil de ADN del futuro puede generar una imagen de identidad de un individuo deseado.

### Mutaciones de *novo* y mosaicismo.

La mayoría de las variantes en nuestro genoma fueron heredadas de uno de nuestros padres. Sin embargo, nuestro ADN se bombardea constantemente con agentes que dañan el ADN y, además, cada vez que el ADN de una célula se replica antes de la división, existe la posibilidad de errores. La secuenciación genómica de tríos (niño más ambos padres) ha demostrado que, en promedio, cada individuo tiene 74 SNV *de novo* que no estaban presentes en ninguno de los padres, además de aproximadamente tres inserciones / eliminaciones *de novo*. Aproximadamente el 1–2% de los niños tendrán una *de novo*. CNV mayor de 100 kb de tamaño.

Los microsatélites tienen una frecuencia de mutación relativamente alta, con la ganancia o pérdida de una unidad de repetición que se produce en aproximadamente 1 por 1000 microsatélites por gameto por generación. En contraste con la aneuploidía, que es más a menudo una consecuencia del error meiótico durante la generación de ovocitos, las nuevas mutaciones son casi cuatro veces más comunes en la línea germinal masculina que en la línea germinal femenina, que probablemente se relacione con el elevado número de divisiones celulares durante la espermatogénesis.

Para ambos sexos, la nueva tasa de mutación aumenta con la edad, aunque, de nuevo, el aumento es más marcado en la línea germinal masculina. La mayoría de las nuevas mutaciones tendrán poco o ningún efecto en la salud, particularmente aquellas que están fuera de las secuencias de codificación, pero algunas están asociadas con la enfermedad.

Si ocurre una nueva mutación durante la embriogénesis o el desarrollo, esto puede llevar al mosaicismo, donde algunas células del individuo tienen esa nueva variante, mientras que otras no. El mosaicismo para una nueva mutación también puede estar presente en las gónadas ('mosaicismo gonadal'), de manera que una nueva variante puede transmitirse a menos del 50% de la descendencia, dependiendo del porcentaje de células gonadales en las que está presente la nueva variante. Las nuevas mutaciones que ocurren durante la embriogénesis y el desarrollo también generan algunas diferencias entre los genomas de gemelos idénticos.

Muy raramente, la fusión de dos embriones generará una quimera: un individuo que tiene dos líneas celulares genéticamente distintas presentes. Cuando la misma constitución de cromosomas sexuales está presente en ambas líneas celulares, el quimerismo solo se puede ver con la observación de aparente falta de maternidad o no paternidad entre los descendientes (donde una línea celular predomina en las gónadas y la otra predomina en las células sanguíneas). La fusión de dos embriones de

diferente sexo puede conducir a la presencia de características de ambos sexos, y el quimerismo se encuentra en aproximadamente el 13% de los casos de hermafroditismo.

## Resumen

La enorme cantidad de variación entre los genomas humanos individuales puede hacer que sea muy difícil determinar qué variantes son benignas y cuáles podrían estar asociadas con una enfermedad. Incluso cuando existe una variante asociada a la enfermedad, esta estará presente en un contexto genómico de millones de otras diferencias de la secuencia de "referencia", algunas de las cuales pueden afectar la gravedad de esa enfermedad en el individuo. Por lo tanto, será cada vez más común investigar influencias genómicas más amplias al considerar la contribución de variantes a la enfermedad.

Tenga en cuenta que se utilizan varias convenciones científicas cuando se hace referencia a cromosomas, genes, proteínas y variantes que los afectan; Estos aseguran una comunicación clara entre científicos y profesionales de la salud. El Sistema internacional para la nomenclatura citogenética humana (ISCN) se utiliza para describir los cariotipos y los cambios a nivel cromosómico. Los loci y los genes individuales, para los cuales a menudo hay múltiples nombres históricos diferentes, ahora han sido asignados nombres únicos específicos por el Comité de Nomenclatura Genética de HUGO (HGNC) (<https://www.genenames.org/>). Las variantes de secuencia se describen de acuerdo con las pautas de la Sociedad de Variación del Genoma Humano (HGVS) (<http://varnomen.hgvs.org/>) para el ADN y las proteínas. Finalmente, dado que los mismos nombres se aplican a los genes y las proteínas que codifican, las cursivas se utilizan para referirse al gen, con la fuente estándar utilizada cuando se hace referencia a la proteína.

## Estructura cromosómica y trastornos cromosómicos.

---

### Introducción

Casi todas las células humanas contienen un genoma diploide completo, que consiste en 2 metros de ADN dispuestos en 46 cromosomas: 22 pares autosómicos homólogos, y los cromosomas sexuales que comprenden dos cromosomas X en las hembras y una X y una Y en los machos. Las excepciones son las células anucleadas, como los eritrocitos (glóbulos rojos), los fragmentos celulares (plaquetas) y las células de la línea germinal haploide (espermatozoides y huevos) que contienen 23 cromosomas. Aunque se han desarrollado mecanismos que aseguran que durante la división celular, las células hijas heredarán un genoma completo, esos mecanismos ocasionalmente cometen errores. Esto puede llevar a células con anomalías cromosómicas, que se pueden clasificar como anomalías numéricas, es decir, la célula hija resultante contiene demasiados cromosomas o muy pocos, o anomalías estructurales, donde se han producido reordenamientos más complejos del genoma.

El complemento cromosómico normal de una especie (es decir, el número, tamaño y forma de los cromosomas) se denomina su cariotipo. Según el ISCN, el cariotipo humano "normal" se denota por 46, XX (hembra) o 46, XY (macho). Los cromosomas humanos consisten en ADN que se envuelve alrededor de un núcleo de proteínas histonas para formar cromatina. La mayoría de las veces, la cromatina existe en forma difusa dentro del núcleo de una célula, sin embargo, durante la metafase del ciclo de división celular, los cromosomas se condensan. Son estos cromosomas condensados los que pueden teñirse con una variedad de productos químicos, y que luego se pueden observar bajo un microscopio de luz, para revelar los patrones de bandas característicos. Las bandas reflejan regiones de cromatina con diferentes características y, por lo tanto, diferentes elementos funcionales.

Una representación fotográfica de los cromosomas metafásicos de una persona, [La Figura 2](#) A, B) y una representación gráfica se llama ideograma ([Figura 2](#)DO). Las manchas disponibles para los cromosomas difieren en sus propiedades químicas y, en consecuencia, en el patrón de bandas resultante. La mancha más utilizada se llama Giemsa por el químico que la desarrolló en 1904; El patrón de bandas resultante de los cromosomas se denomina banda-G.

El análisis microscópico de los cromosomas teñidos se denomina citogenética. Dependiendo de la calidad de la preparación del cromosoma, los citogenéticos capacitados pueden identificar anomalías con una resolución de aproximadamente 3–4 Mb (millones de pb), sin embargo, las anomalías por debajo de este umbral de resolución no pueden identificarse utilizando la citogenética convencional y requieren técnicas moleculares alternativas (ver Sección 'Pruebas genéticas en el laboratorio de diagnóstico').

Al ver los cromosomas de la metafase condensada bajo un microscopio, se pueden identificar algunas características clave ([Figura 3](#)). Todos los cromosomas de los mamíferos tienen un centrómero, que aparece como una cintura estrecha, aquí las proteínas se unen para la separación de los cromosomas durante la división celular. En los seres humanos, el centrómero está ubicado entre los dos brazos del cromosoma, el brazo más corto se llama el brazo 'p' (para 'petite'), mientras que el brazo más largo se llama 'q' ('cola').

Dependiendo de la ubicación del centrómero en relación con los dos brazos, los cromosomas humanos se clasifican como "metacéntricos", donde el centrómero está más o menos en el centro del cromosoma, "submetacéntrico", donde el centrómero está algo desplazado del centro o 'acrocéntrico', donde el centrómero se aleja significativamente del centro, con solo un brazo p muy corto. En algunas especies, como el ratón, el centrómero se encuentra en un extremo del cromosoma, denominado



telocéntrico. En los humanos, los cromosomas 1, 3, 16, 19 y 20 son metacéntricos, los cromosomas 13, 14, 15, 21, 22 e Y son acrocéntricos, mientras que el resto son submetacéntricos.

En los eucariotas, las estructuras en los extremos de cada cromosoma lineal se llaman telómeros y consisten en 300–8000 repeticiones de la secuencia TTAGGG, que forma un bucle al final. Una de las funciones de los telómeros es proteger los extremos de los cromosomas para que no se reconozcan como "ADN dañado" y se reparen erróneamente por la maquinaria de reparación del ADN de la célula. También se adaptan a la pérdida de secuencias durante cada ronda de replicación, que se produce como resultado del llamado 'problema de replicación final'. En las células sin la enzima telomerasa (que extiende los telómeros existentes), se pierde un corto tramo de secuencia desde el extremo 5' de la cadena recién replicada con cada división celular, lo que en última instancia puede conducir a la senescencia celular. Los cromosomas 13, 14, 15, 21, 22 e Y son acrocéntricos, mientras que el resto son submetacéntricos.

Una de las funciones de los telómeros es proteger los extremos de los cromosomas para que no se reconozcan como "ADN dañado" y se reparen erróneamente por la maquinaria de reparación del ADN de la célula. También se adaptan a la pérdida de secuencias durante cada ronda de replicación, que se produce como resultado del llamado 'problema de replicación final'. En las células sin la enzima telomerasa (que extiende los telómeros existentes), se pierde un corto tramo de secuencia desde el extremo 5' de la cadena recién replicada con cada división celular, lo que en última instancia puede conducir a la senescencia celular.

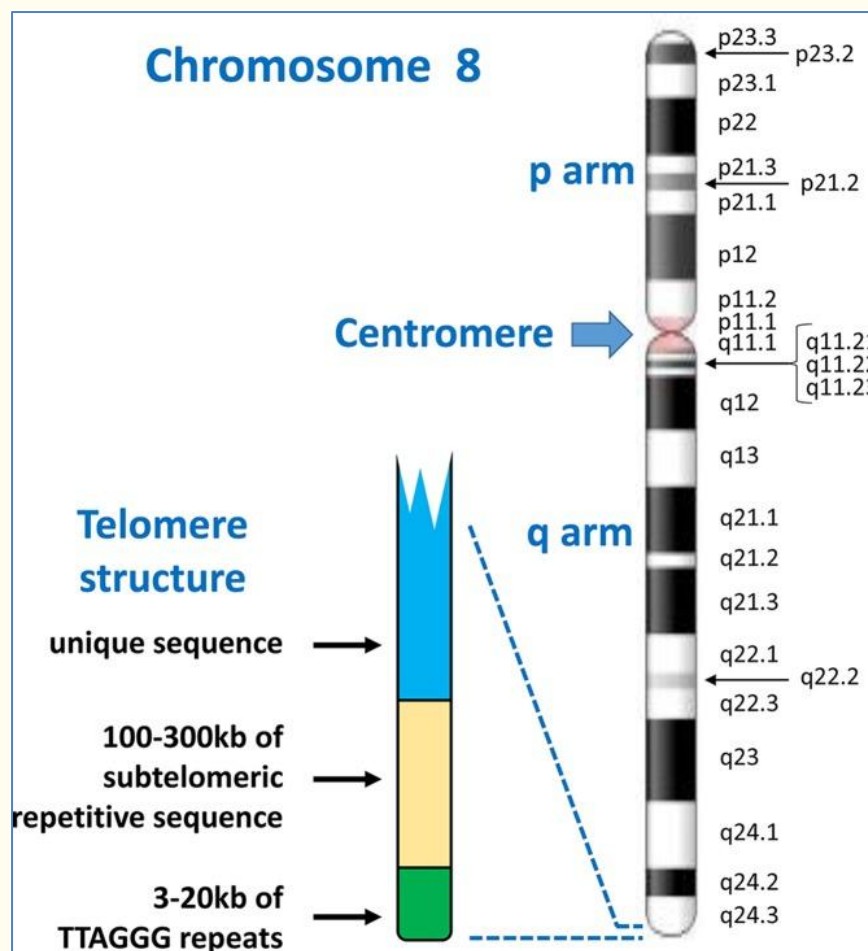
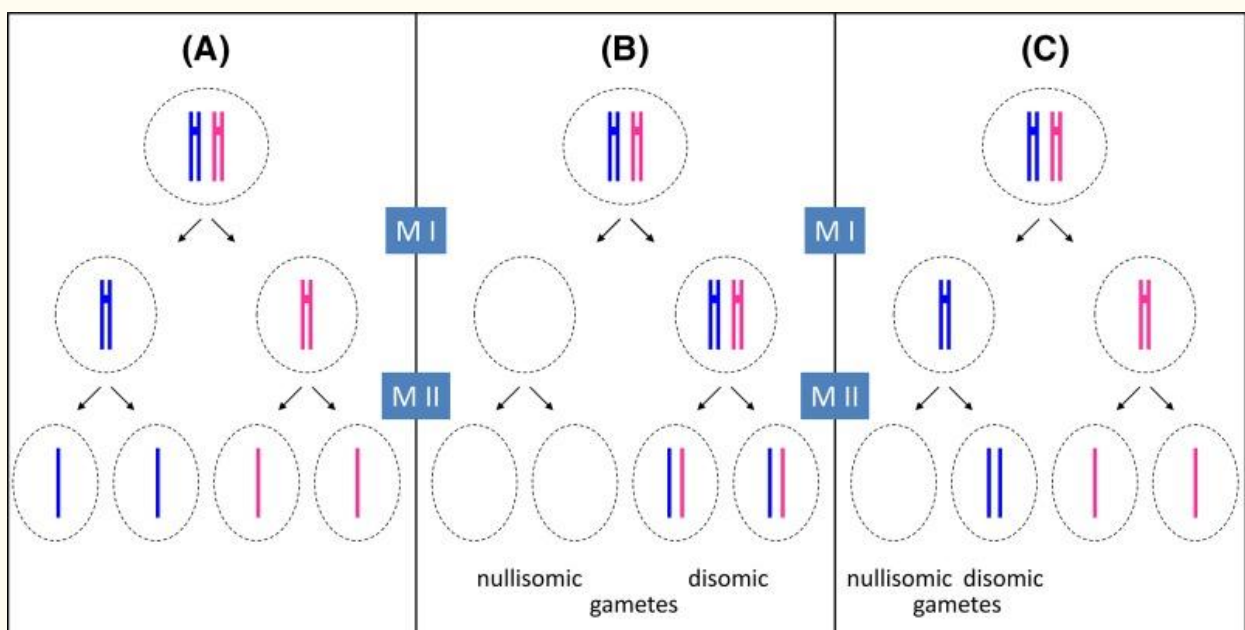


figura 3. Estructura cromosómica y nomenclatura de bandas.

Este ideograma del cromosoma 8 completo ilustra la estructura general de todos los cromosomas humanos: brazos cortos (p) y largos (q), unidos en el centrómero. Cada cromosoma tiene un patrón característico de bandas G, con cada banda anotada por ejemplo, p22 o q23. En los cromosomas que están menos condensados, se ven más bandas como entidades separadas, mientras que las bandas pueden unirse en más cromosomas condensados (por ejemplo, q21.1, q21.2 y q21.3 aparecen como una sola banda [q21] de una forma más cromosoma condensado 8). La forma aprobada de indicar la ubicación q21.1 es q-two-one-point-one ( **noq**-veintiuno-punto-uno). Los telómeros, con una estructura compartida, están presentes en ambos extremos de cada cromosoma. Cada telómero está compuesto por matrices de repeticiones TTAGGG, seguidas de un subtelómero, que está formado por secuencias repetitivas que pueden ser similares entre varios telómeros. Ideograma cromosómico de la página de decoración del genoma del NCBI.

Una anomalía en la que una célula contiene más de dos conjuntos completos del genoma haploide humano (69 cromosomas o más) se denomina poliploidía. La triploidía (tres grupos haploides de cromosomas) ocurre en 1 a 3% de los embarazos y generalmente surge de la fertilización de un solo óvulo con dos espermatozoides o, a veces, de la fertilización que involucra un gameto diploide (huevo o esperma). La viabilidad de los fetos triploides suele ser muy baja y conduce a un aborto espontáneo temprano durante el embarazo, mientras que la tetraploidía (cuatro juegos de cromosomas haploides) es aún más rara y no es compatible con la vida. Sin embargo, una situación en la que el número de cromosomas no es un múltiplo exacto del número de cromosomas haploides se llama aneuploidía.

La aneuploidía generalmente surge porque se forma un gameto que contiene más o menos cromosomas que el complemento normal. Esto se debe a un fenómeno llamado no disyunción, donde los cromosomas replicados no se separan adecuadamente en la división celular y pueden ocurrir durante la meiosis I (no disyunción de los cromosomas emparejados) o la meiosis II (no disyunción de las cromátidas hermanas) ( [Figura 4](#) ). La no disyunción genera células germinales que contienen una copia adicional de uno de los cromosomas o carecen de un cromosoma. La fertilización luego conduce a la formación de un cigoto con un cromosoma adicional o un cromosoma faltante respectivamente ( [Figura 5](#) ). La no disyunción ocurre más comúnmente durante la meiosis II de la formación de ovocitos, y está influenciada por la edad de la madre y otros factores ambientales. El riesgo de tener un feto trisómico aumenta de 1.9% en mujeres de 25 a 29 años de edad a más del 19% en mujeres mayores de 39 años. También hay evidencia de que la deficiencia de ácido fólico, el tabaquismo, la obesidad y la irradiación de dosis bajas con contaminantes radiactivos aumentan el riesgo de no disyunción.



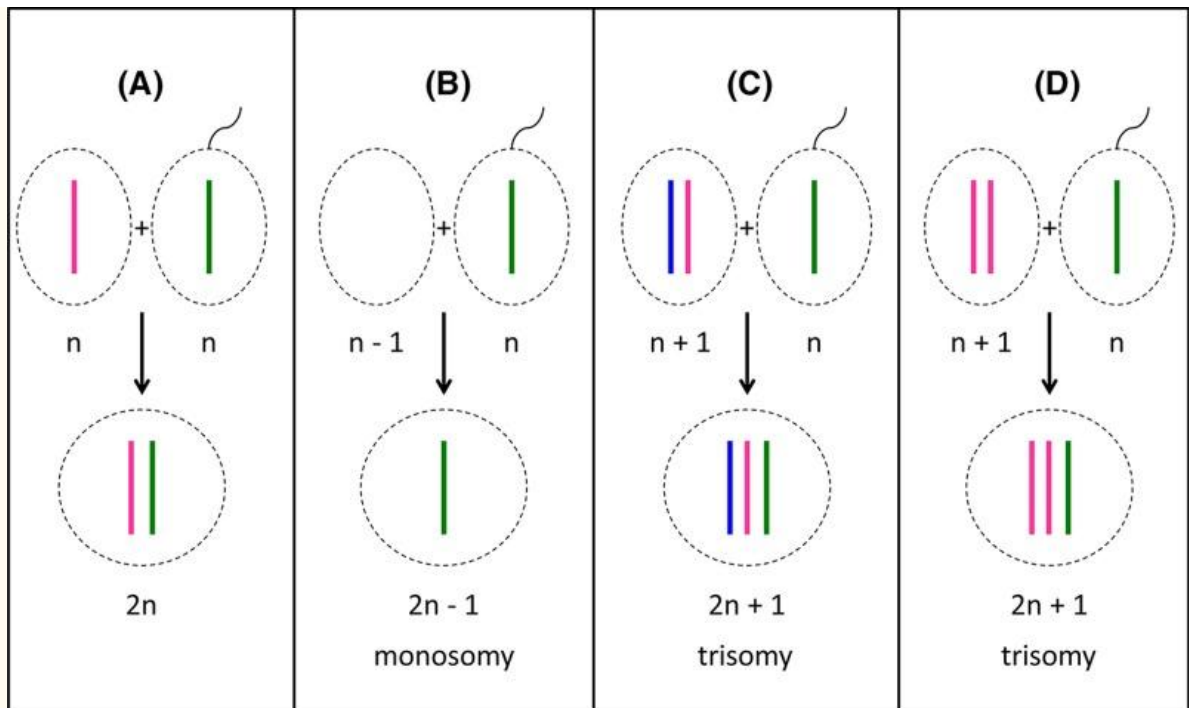
**Figura 4. Principios de meiosis y no disyunción.**

Para simplificar, solo se muestra un par de autosomas recientemente replicados en dos colores diferentes para distinguir el materno del cromosoma paterno y no se considera el cruce. Durante la espermatogénesis, los cuatro productos meióticos pueden formar los gametos (espermatozoides), mientras que en la ovogénesis, solo uno de los cuatro productos realmente se convertirá en el óvulo (óvulo), ya que una célula hija forma un cuerpo polar en la meiosis I (MI) y otra forma un cuerpo polar en la meiosis II (MII). Para mayor claridad, se muestran los cuatro productos meióticos potenciales.

( A ) Durante la meiosis normal, se forman cuatro productos meióticos haploides.

( B ) Si no se produce una disyunción durante el IM, se forman dos células hijas que carecen completamente de este cromosoma particular (nullisómico para este cromosoma), mientras que otras dos contienen dos copias del cromosoma (disómico).

( C ) Si no se produce una disyunción durante la MII, se forma una célula hija nullisómica y una célula disómica, mientras que las dos restantes se forman normalmente.



**Figura 5. Resultados de la fertilización**

( A ) La fertilización de un ovocito normal con un espermatozoide normal conduce a la formación de un cigoto diploide ( $2n$ ).

( B ) Si se fertiliza un ovocito nulisómico, el cigoto resultante será monosómico para un cromosoma.

( C , D ) La fertilización de un ovocito disómico da como resultado cigotos trisómicos. Tenga en cuenta que en (C), el ovocito ha resultado de la no disyunción en la meiosis I, y el cigoto resultante contiene un cromosoma (ignorando el cruce) de cada abuelo materno, así como la contribución paterna. En (D), el ovocito ha resultado de la no disyunción en la meiosis II, y el cigoto resultante contiene dos cromosomas (aparte de las regiones de cruce) de un abuelo.

**Ejemplos de síndromes causados por aneuploidía.**

La mayoría de las aneuploidías son letales. Sin embargo, los que son viables se enumeran en la [Tabla 4](#), junto con las tasas de incidencia aproximadas y los síntomas comunes. Los fetos con trisomía 13 o 18 pueden sobrevivir hasta el término, mientras que los individuos con trisomía 21 pueden sobrevivir más allá de los 40 años. La presencia de un autosoma adicional generalmente conduce a anomalías de desarrollo severas, y solo a trisomías de cromosomas pequeños con genes pobres ( [Tabla 1](#) ) parecen ser tolerados. Las monosomías autosómicas tienen consecuencias aún más graves, ya que invariablemente conducen a un aborto espontáneo durante las primeras etapas del embarazo. Las consecuencias del desarrollo de tales trisomías y monosomías son el resultado de un desequilibrio de los niveles de productos genéticos críticos codificados en los cromosomas afectados. Por ejemplo, las características principales del síndrome de Down (DS) se asocian con la presencia de tres copias de una región de 1.6 Mb en la ubicación del cromosoma 21q22.2, denominada Región crítica del síndrome de Down.

Tabla 4. Aneuploidias viables

Aneuploidía	Nombre común	Incidencia estimada entre nacimientos por vida.	Los síntomas pueden incluir
<b>Trisomía 13</b>	Síndrome de patau	Aproximadamente 1:16000	Discapacidad intelectual grave, defectos cardíacos, anomalías cerebrales o de la médula espinal, ojos pequeños o poco desarrollados, dedos o dedos adicionales, labio y paladar hendidos, tono muscular débil
<b>Trisomía 18</b>	Síndrome de edwards	Aproximadamente 1:5000	Retardo del crecimiento intrauterino, bajo peso al nacer, defectos cardíacos y anomalías de otros órganos, cabeza pequeña, de forma anormal, mandíbula y boca pequeñas, puños cerrados, discapacidad intelectual grave
<b>Trisomía 21</b>	Síndrome de Down	Aproximadamente 1:800	Discapacidad intelectual leve a moderada, aspecto facial característico, tono muscular débil, defectos cardíacos, anomalías digestivas, hipotiroidismo, mayor riesgo de problemas de audición y visión, leucemia, enfermedad de Alzheimer
<b>Trisomía x</b>	Síndrome de triple x	Aproximadamente 1:1000	Aumento de la altura, mayor riesgo de problemas de aprendizaje, retraso en el desarrollo del habla, habilidades motoras y del lenguaje, tono muscular débil, dificultades de comportamiento y emocionales, convulsiones, anomalías renales
<b>47, XYY</b>		Aproximadamente 1:1000	Increased height, increased risk of learning disabilities, delayed development of speech, language, and motor skills, weak muscle tone, hand tremors, seizures, asthma, scoliosis, behavioural and emotional difficulties
<b>47,XXY</b>	Klinefelter syndrome	1:500 to 1:1000	Small testes, low testosterone levels, delayed and incomplete puberty, breast enlargement, reduced facial and body hair, infertility, increased height, increased risk of breast cancer, learning disabilities, delayed speech and language development
<b>48,XXX</b>		Approximately 1:18000 to 1:40000	Testículos pequeños, niveles bajos de testosterona, pubertad tardía e incompleta, agrandamiento de los senos, reducción del vello facial y corporal, infertilidad, aumento de la estatura, temblores, problemas dentales, enfermedad vascular periférica, trombosis venosa profunda, asma, diabetes tipo 2, convulsiones, defectos cardíacos. retraso en el desarrollo del habla y del lenguaje, problemas de aprendizaje
<b>45, X</b>	Síndrome de Turner	Aproximadamente 1:2500	Baja estatura, pérdida temprana de la función ovárica, infertilidad, ausencia de pubertad, correas del cuello, anomalías esqueléticas, problemas renales, defectos cardíacos

Los nombres comunes se dan, cuando están disponibles, junto con las tasas de incidencia estimadas y los síntomas frecuentemente asociados con la condición.

Tener un número anormal de cromosomas sexuales generalmente tiene consecuencias más leves que números anormales de autosomas y se describe con más detalle en la sección "Los cromosomas sexuales, X e Y".

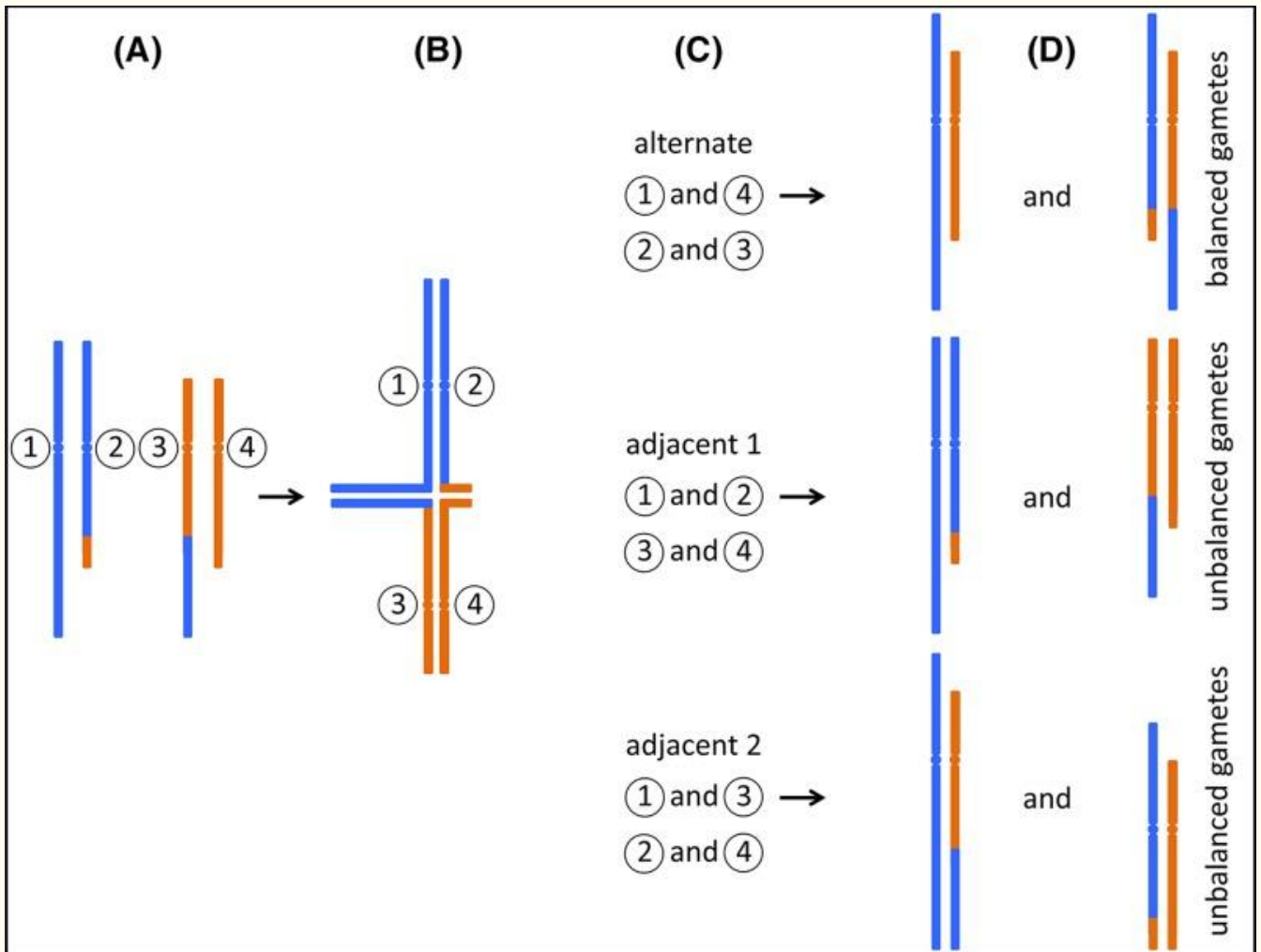
#### Anomalías estructurales

El daño en el ADN, por ejemplo, por radiación o productos químicos mutagénicos, puede conducir a roturas cromosómicas. Los puntos de control complejos del ciclo celular evitan que las células con roturas cromosómicas no reparadas, en particular los extremos rotos libres (es decir, los extremos sin telómeros), entren en la mitosis. Existen mecanismos de reparación del ADN que reconocen roturas de cromosomas e intentan repararlas. Sin embargo, estos mecanismos ocasionalmente reparan los cromosomas rotos de manera incorrecta, lo que puede resultar en cromosomas con anomalías estructurales. Los errores durante la recombinación, por ejemplo, entre homólogos mal pareados, también pueden dar como resultado tales anomalías.

Si un solo cromosoma sufre rupturas, una reparación incorrecta puede provocar la pérdida (eliminación) de material, inversión o incorporación a una estructura circular: un cromosoma en anillo. Los cromosomas estructuralmente anormales resultantes pueden propagarse de manera estable durante la división celular, siempre que posean un único centrómero. Los cromosomas sin un centrómero eventualmente se pierden. Rara vez se encuentran cromosomas con dos centrómeros, en estos casos parece que un centrómero parece estar suprimido.

Si ocurren roturas individuales en dos cromosomas separados, la unión incorrecta de los fragmentos resultantes puede conducir al intercambio de material entre los cromosomas (translocación). En una translocación recíproca equilibrada, el ADN de dos

cromosomas diferentes se intercambia sin pérdida neta. Si los dos cromosomas híbridos (o "derivados") resultantes portan un centrómero, se replicarán y segregarán de manera estable. Sin embargo, durante la formación de gametos, puede suceder que solo uno de los cromosomas híbridos, junto con uno de los cromosomas inalterados, se segreguen en un gameto ( [Figura 6](#) ). La fertilización de tales gametos conduce a la formación de un cigoto con trisomía parcial del material genético de uno de los cromosomas involucrados en la translocación, y una monosomía parcial del material del otro cromosoma participante. Dependiendo de la ubicación de los puntos de ruptura y, por lo tanto, de la cantidad de material genético presente en forma trisómica o monosómica, dichos embriones pueden ser viables, pero tienen un alto riesgo de anomalías del desarrollo. Sin embargo, aproximadamente 1 de cada 500 individuos lleva una translocación recíproca equilibrada. Estos portadores a menudo parecen asintomáticos, sin embargo, hay una mayor tasa de aborto involuntario asociada con cualquiera de los padres que es portador de translocación y la descendencia de portadores puede presentar anomalías congénitas.



**Figura 6. Segregación de traslocaciones recíprocas.**

( A ) Un portador de una translocación recíproca tiene una copia inalterada de cada cromosoma que participa en la translocación, junto con dos cromosomas híbridos. Solo se muestran los cromosomas relevantes, para ilustración, cada uno está etiquetado con un número en un círculo.

( B ) Durante la meiosis, las cromátidas hermanas replicadas se emparejan con sus homólogos. En el caso de un portador de translocación, pueden formarse los denominados 'cuadrivalentes', en los cuales cuatro en lugar de dos cromosomas se emparejan.

( C ) Se ilustran tres posibles caminos de segregación. Durante la segregación "alternativa", los cromosomas 1 y 4, y los cromosomas 2 y 3 se segregan en gametos separados. La segregación 'Adyacente 1' y 'Adyacente 2' conduce a diferentes combinaciones como se indica. Tenga en cuenta que también pueden ocurrir otros patrones de segregación, por ejemplo, cuando tres cromosomas se segregan en un gameto y solo uno en el otro. ( D ) Solo la segregación alternativa lleva a gametos que llevan los dos cromosomas "normales" inalterados, o los dos cromosomas híbridos. Se espera que los cigotos formados a partir de estos gametos sean fenotípicamente normales (a menos que haya una interrupción genética crítica en el punto de ruptura de la translocación). Sin embargo, en los otros dos casos, todos los gametos tienen un cromosoma inalterado y otro híbrido. La fertilización de estos gametos conduce a cigotos que llevan trisomía parcial de un segmento cromosómico y monosomía parcial de un segmento diferente.

Un segundo tipo de translocación es la translocación de Robertson. Aquí, dos cromosomas acrocéntricos se rompen en el centrómero, pierden sus brazos p cortos y forman un solo cromosoma, que contiene un centrómero y los brazos q de ambos

cromosomas originales. Los portadores de translocaciones de Robertson son generalmente fenotípicamente normales ya que solo una pequeña cantidad de material genético, la región organizadora nucleolar (NOR), está presente en los brazos cortos de todos los cromosomas acrocéntricos (ver [Figura 2](#)). Por lo tanto, la pérdida de dos brazos cortos puede ser compensada por los cromosomas acrocéntricos restantes. Sin embargo, de manera similar a las translocaciones recíprocas, la formación de gametos y la posterior fertilización pueden llevar a la formación de cigotos con monosomía o trisomía de uno de los cromosomas acrocéntricos participantes y, por lo tanto, de niños con desequilibrios cromosómicos. Como es el caso de la meiosis en portadores de translocaciones, la meiosis en portadores de inversiones también puede conducir a la formación de gametos que llevan una combinación desequilibrada de cromosomas. Por lo tanto, tales portadores también pueden tener hijos con desequilibrios cromosómicos. Las frecuencias portadoras para las translocaciones e inversiones de Robertson que no se consideran variantes normales se estiman en 1: 1000 y 1: 2000 respectivamente.

Las translocaciones e inversiones verdaderamente equilibradas no conducen a la pérdida neta de material genético, por lo tanto, solo afectan el fenotipo del portador si una ruptura de un cromosoma ha interrumpido un gen importante o una ruptura afecta la expresión de un gen sin interrumpir su región de codificación, por ejemplo mediante la yuxtaposición de la región de codificación completa de un gen a las secuencias de control de un gen diferente.

#### Microdeleciones, microduplicaciones, CNVs.

El análisis genético molecular de pacientes con síntomas que no pueden explicarse mediante la citogenética puede conducir a la identificación de las causas subyacentes, que en muchos casos son microdeleciones, microduplicaciones y otras CNV. Dichas variaciones pueden involucrar genes únicos o relativamente pocos genes, lo que puede permitir a los investigadores determinar qué gen particular es responsable de síntomas específicos. [Tabla 5](#) muestra ejemplos de síndromes de microdelección y microduplicación, junto con genes clave, cuando se conocen, y síntomas asociados. Tenga en cuenta que en algunos casos, tanto la microdelección de una región clave como la microduplicación de la misma región se han identificado como causantes de síndromes "recíprocos". Un ejemplo es una región de 3.6 Mb a 17p11.2, que, cuando se elimina, causa el síndrome de Smith-Magenis, pero cuando se duplica, causa el síndrome de Potocki-Lupski.

Tabla 5. Algunos síndromes de microdelección y microduplicación.

Síndrome	Localización cromosómica y genes clave (si están identificados)	Tamaño típico de eliminación / duplicación	Incidencia estimada entre los nacidos vivos	Características fenotípicas típicas (no exhaustivas, y no todas estas características se ven en todos los casos)
Síndrome de Di George / síndrome de delección 22q11	22q11.2 <i>TBX1, COMT</i>	Eliminación de 3 Mb (90% de los casos)	1/4000	Defectos cardíacos congénitos, paladar hendido, retraso en el desarrollo, dificultad de aprendizaje, mayor riesgo de enfermedad mental, infecciones recurrentes
Síndrome de Williams / Síndrome de Williams-Beuren	7q11.3 <i>CLIP2, ELN, GTF2I, GTF2IRD1, LIMK1</i>	Eliminación de 1.5–1.8 Mb	1/7500 a 1/10000	Estenosis aórtica supravalvular, problemas en las articulaciones y piel floja, discapacidad intelectual leve a moderada, aspecto facial 'elfin' característico
Síndrome de Smith-Magenis	17p11.2 <i>RAI1</i>	Aproximadamente 3,6 Mb de eliminación	1/15000 a 1/25000	Discapacidad intelectual leve a moderada, patrones de sueño perturbados, problemas de conducta que incluyen agresión y autolesión
Síndrome de cri-du-chat	5p15.2 <i>CTNND2</i>	Aproximadamente 5 a 40 Mb de eliminación	1/15000 a 1/50000	Grito de gato, microcefalia, problemas psicomotores graves y discapacidad intelectual grave
Síndrome de Wolf-Hirschhorn	4p16.3 <i>NSD2, LETM1, MSX1</i>	Approximately 5–18 Mb deletion	1/50000	Characteristic 'Greek warrior helmet' facial appearance, delayed growth and development, mild to severe intellectual disability
Potocki–Lupski syndrome	17p11.2 <i>RAI1</i>	Approximately 3.6 Mb duplication	1/25000	Developmental delay, mild to moderate learning disability, behavioural problems
Cat eye syndrome/Schmid–Fraccaro syndrome	22q11 <i>ADA2, CECR2</i>	2–5 Mb duplication or triplication	1/50000 to 1/150000	Preauricular skin tags or pits, ocular coloboma, anal atresia with fistula, heart and renal malformations

[Abrir en una ventana separada](#)

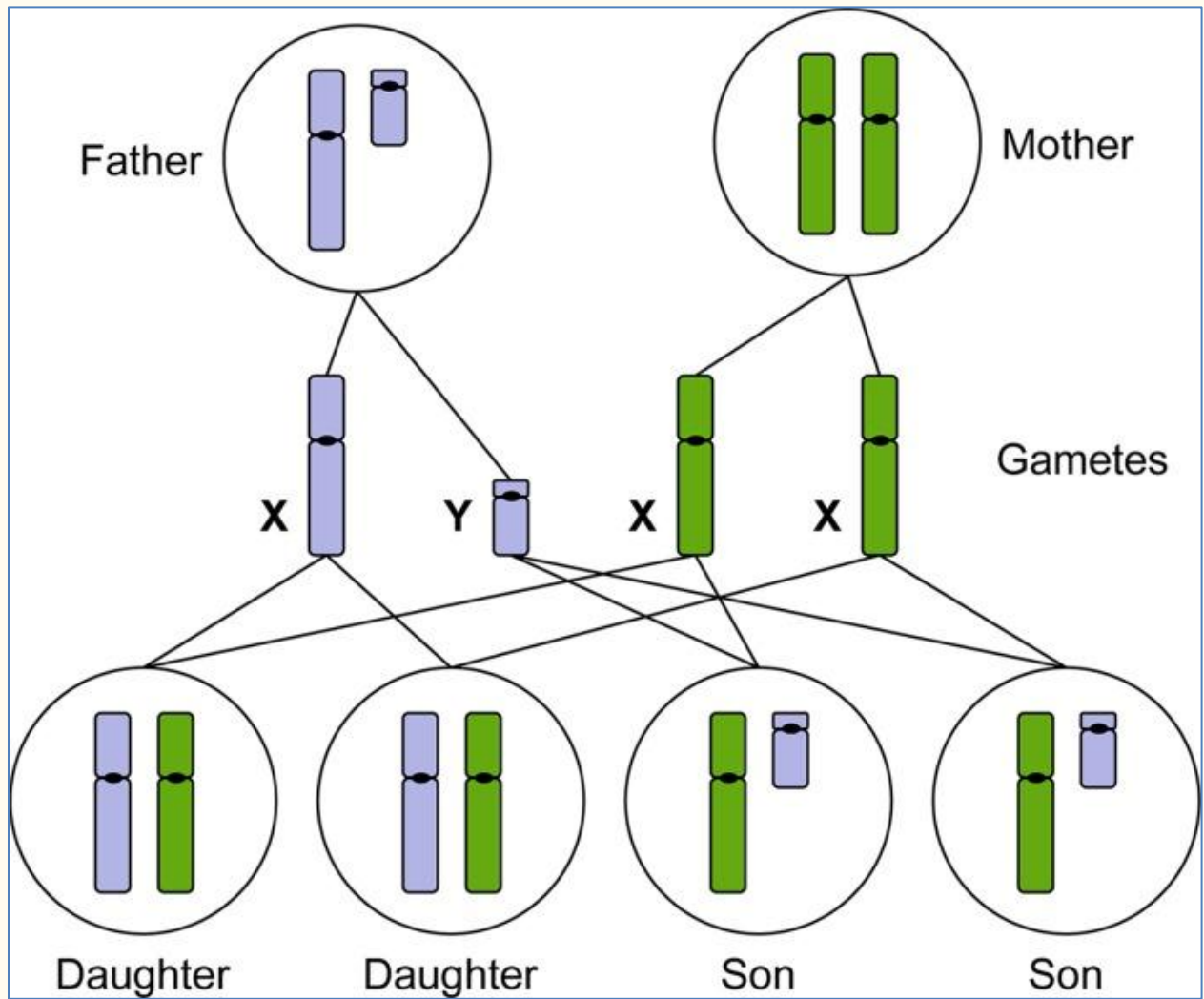
Cuando se han identificado genes específicos asociados con características particulares del síndrome, estos se observan, pero esto no excluye el papel de genes adicionales en la región. El alcance de las eliminaciones / duplicaciones a menudo varía entre los pacientes, pero en general los desequilibrios más grandes se asocian con una mayor gravedad de los síntomas.

## Los cromosomas sexuales, X e Y.

### Introducción

La determinación primaria del sexo en los mamíferos es cromosómica, lo que significa que el desarrollo de las gónadas hacia los machos (testículos) o las hembras (ovarios) está determinado por los cromosomas sexuales. La hembra tiene dos cromosomas X (46, XX) y el macho tiene un cromosoma X y uno Y (46, XY). En algunos animales, la determinación del sexo es parcial o total, ambientalmente determinada (por ejemplo, por la temperatura en la mayoría de las tortugas), pero en los mamíferos, la iniciación del destino sexual está totalmente dirigida por los cromosomas. Junto con el conjunto haploide de autosomas (22 en humanos), cada óvulo de la hembra tiene un solo cromosoma X, mientras que el macho puede generar un esperma que lleva un cromosoma X o Y. Si el óvulo recibe un cromosoma X del esperma, el individuo XX resultante formará ovarios a través del desarrollo y será femenino. Si el óvulo recibe un cromosoma Y del esperma, [Figura 7](#) ). El cromosoma Y es relativamente pequeño (57 Mb, con 171 genes y, de ellos, aproximadamente un tercio son codificación de proteínas (ver [Tabla 1](#) )), pero tiene un gen que es crucial para la formación de los testículos, que codifica un testículo determinante. factor (TDF), también conocido como la región Y (*SRY*) que determina el sexo ([Figura 8](#) ). Todo lo demás es de tipo salvaje, un individuo que lleva una copia de este gen que funciona normalmente se desarrollará como un hombre. Por lo tanto, si falta el cromosoma Y (45, X) o si *SRY* se elimina, se producirá el desarrollo femenino, aunque se necesitan dos cromosomas X para el desarrollo ovárico completo. El desarrollo de las características sexuales primarias, además de las gónadas, es decir, las estructuras reproductivas (pene, epidídimo, vesículas seminales y próstata en los machos; oviductos, vagina, cuello uterino y útero en las hembras), así como las características sexuales secundarias (glándulas mamarias en las hembras, Junto con otras características específicas del sexo, como el tamaño, la musculatura, el vello facial y el cartílago vocal, están determinadas por las hormonas que secretan las gónadas y esto está influenciado por muchos otros factores genéticos y ambientales. El estrógeno, secretado por los ovarios, dirige el desarrollo de la

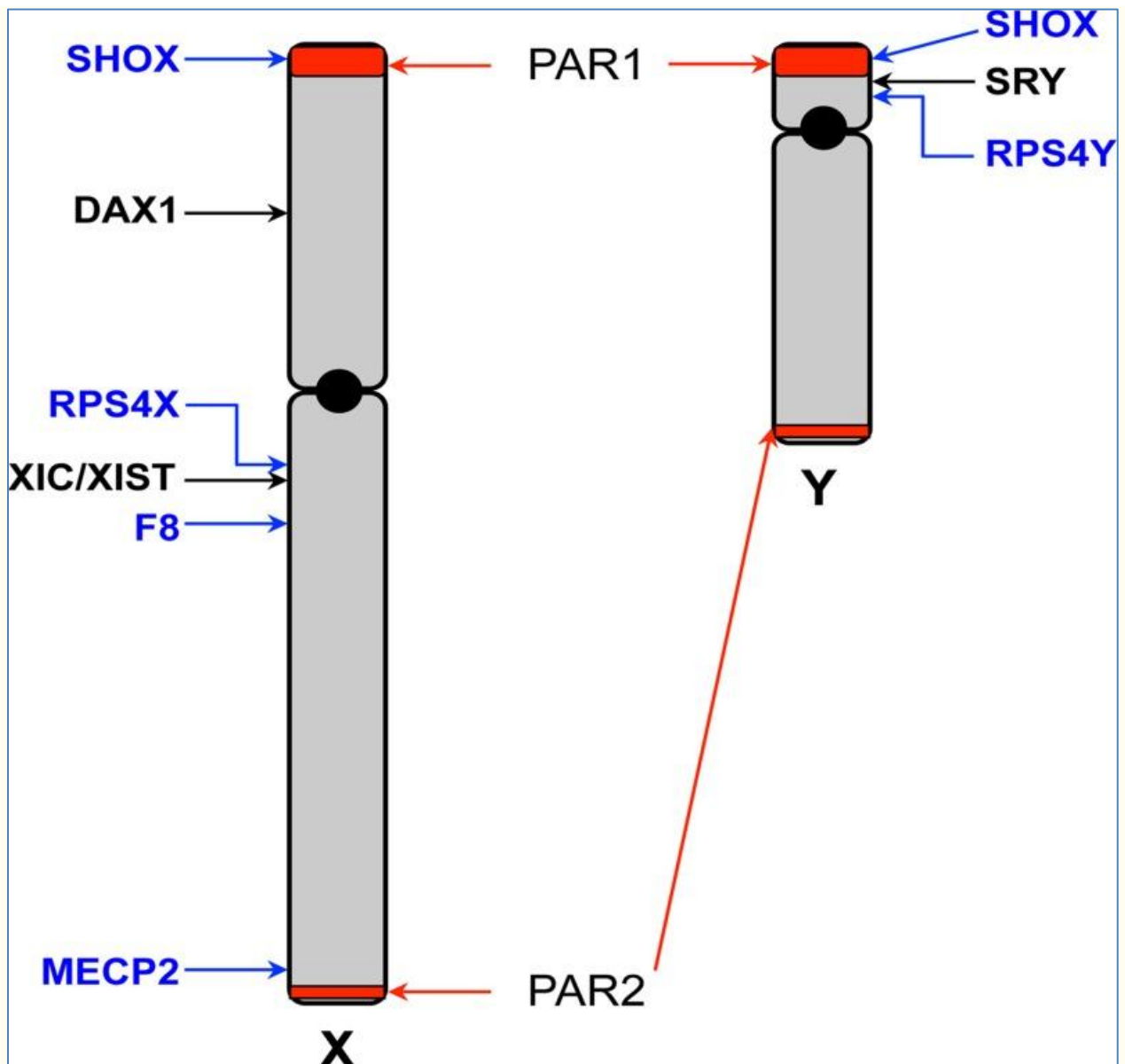
mujer, mientras que los testículos recién formados secretan la hormona del conducto anti-Müller y la testosterona que masculina al feto.



**Figura 7. Los cromosomas X e Y determinan el desarrollo sexual masculino o femenino.**

Los machos producen gametos haploides (espermatozoides) que son 23, X o 23, Y. Las hembras producen gametos haploides (huevos) que son 23, X. Las hijas heredan un cromosoma X de su madre y un cromosoma X de su padre. Los hijos heredan un cromosoma X de su madre y un cromosoma Y de su padre (cromosomas paternos indicados en azul, cromosomas maternos indicados en verde).





**Figura 8. Mapa esquemático de los cromosomas X e Y**

Se representan los cromosomas X e Y, que muestran los brazos y centromeros cortos (p) y largos (q) (círculo negro). Las regiones pseudoautosómicas (PAR) 1 y 2 se resaltan en rojo. Los genes determinantes del sexo *SRY* y *DAX1* están indicados. Se muestra la ubicación del centro de inactivación X (XIC) y el gen *XIST*. Se indican las ubicaciones de otros genes específicamente mencionados en el texto.

El cromosoma X es relativamente grande (156 Mb) e incorpora aproximadamente 1500 genes, más de la mitad de los cuales son codificantes de proteínas (ver [Tabla 1](#)), la gran mayoría de estos no tienen nada que ver con la determinación del sexo y son necesarios tanto para hombres como para mujeres. Como tal, el desequilibrio entre machos y hembras con respecto al número de cromosomas X en el genoma (y, por lo tanto, los niveles de expresión génica potenciales) debe rectificarse y esto se logra mediante diferentes mecanismos en diferentes especies animales. Este fenómeno de equilibrio, denominado "compensación de la dosis", se logra en mamíferos mediante un proceso denominado inactivación del cromosoma X.

Al inicio del desarrollo, en cada célula del embrión femenino, uno de los dos cromosomas X se inactiva, de manera que la mayoría, pero no todos, los genes no se expresan desde el cromosoma inactivo (Xi). Como consecuencia, los niveles de expresión de estos genes en el cromosoma X activo (Xa) en células femeninas son equivalentes a los niveles en células masculinas que solo tienen un cromosoma X.

Con respecto a cuál de los dos cromosomas X están inactivados, esto ocurre aleatoriamente de una célula a otra, pero luego persiste en las subsiguientes divisiones celulares. Esto significa que a medida que el desarrollo continúa, los tejidos femeninos se convierten en un mosaico, un mosaico de expresión, con uno de los dos cromosomas X activados en algunos parches y el otro cromosoma X activado en parches adyacentes.

El resultado de este proceso es visible en las hembras de carey, que son heterocigotas para los genes de color de pelaje negro y naranja ligados al X; La consecuencia de la inactivación de X es evidente como parches de piel al azar de color negro y naranja en el adulto. Como proceso estocástico, la proporción de células que han inactivado el cromosoma X de herencia paterna, en

comparación con el cromosoma X de herencia materna, promediará el 50% cada una. Sin embargo, de un individuo a otro e incluso de un tejido a otro dentro de un individuo, puede haber un sesgo considerable desde la media del 50%.

Piense en el gato de carey, la mayoría muestra áreas aproximadamente de piel naranja y negra, pero algunas son más negras que naranjas, mientras que otras son más naranjas que negras.

Todos los mamíferos femeninos son efectivamente mosaicos de expresión con respecto a sus cromosomas X. La mayoría muestra áreas aproximadamente equivalentes de pelaje naranja y negro, pero algunas son más negras que naranjas, mientras que otras son más naranjas que negras. Todos los mamíferos femeninos son efectivamente mosaicos de expresión con respecto a sus cromosomas X. La mayoría muestra áreas aproximadamente equivalentes de pelaje naranja y negro, pero algunas son más negras que naranjas, mientras que otras son más naranjas que negras. Todos los mamíferos femeninos son efectivamente mosaicos de expresión con respecto a sus cromosomas X.

Una consecuencia para los genetistas del cromosoma Y específico para el hombre y la inactivación de X en las mujeres es que la terminología de las variantes de alelo recesivo y dominante se complica. Además, como se describe a continuación, las variantes de alelos patogénicos en el cromosoma X pueden mostrar una penetrancia de enfermedades enormemente variable en las mujeres.

### Las regiones pseudoautosomales.

Durante la ovogénesis humana, los dos cromosomas X hacen sinapsis en la meiosis I y participan en el cruce, exactamente como lo hacen los autosomas. En la espermatogénesis masculina, a pesar de que los cromosomas X e Y son de muy diferentes tamaños y diferente composición genética, los cromosomas se emparejan (y experimentan recombinación) en meiosis, en regiones cortas de homología en los extremos de cada cromosoma. Estas regiones se denominan regiones pseudoautosómicas (PAR) 1 y 2 ( [Figura 8](#) ), porque están presentes en los cromosomas X e Y; la mayoría de los genes en estas regiones no están sujetos a la inactivación de X en las hembras y se comportan como secuencias autosómicas en términos de patrones de herencia. Todos los genes probados dentro de la inactivación de escape PAR1 más grande en células femeninas, por lo tanto, ambos alelos se expresan en células masculinas y femeninas. La región PAR2 más pequeña ha sido una adquisición reciente en términos evolutivos, no hay equivalente en el ratón (e incluso algunos primates). Los genes PAR2 se comportan de manera diferente. Los dos genes más teloméricos de PAR2, *IL9R* y *CXYorf1*, escapan de la inactivación y se expresan desde el Xi así como el Xa en células femeninas. Sin embargo, otros dos genes de PAR2, *SYBL1* y *HSPRY3*, se desactiva en Xi. Para compensar esto en las células masculinas, los alelos del cromosoma Y de estos dos genes están hipermetilados y no se expresan, por lo tanto, tanto en las células femeninas como en las masculinas, solo se expresa un alelo.

Además de los genes dentro de los PAR, hay varios pares de genes homólogos (o gametólogos) presentes en los cromosomas X e Y, que se encuentran en las regiones específicas de X e Y, que no se someten a recombinación. En consecuencia, estos pares de genes se han separado entre sí a lo largo de la evolución y, a menudo, tienen una secuencia muy diferente entre sí, aunque pueden conservar una función similar. Un ejemplo es el par *RPS4X* y *RPS4Y*, que codifican proteínas ribosómicas de esencialmente la misma función, pero difieren en 19 de los 263 aminoácidos codificados. *RPS4X* escapa a la inactivación, por lo tanto, ambos alelos se expresan en células femeninas, mientras que las células masculinas expresan ambos alelos individuales *RPS4X* y *RPS4Y*.

### SRY, DAX1 y determinación del sexo.

El gen *SRY* se encuentra en el brazo corto del cromosoma Y, a solo 5 kb del límite PAR1 ( [Figura 8](#) ). Codifica un factor de transcripción y es un desencadenante para impulsar el desarrollo sexual masculino. En 46, XY individuos donde el gen es disfuncional o eliminado, se produce el desarrollo femenino. Además, en aproximadamente el 80% de los casos 46, XX en hombres, el gen *SRY* se encuentra desplazado a un cromosoma X.

En el embrión en desarrollo, una estructura larga y estrecha llamada cresta genital es el precursor de la formación de gónadas en ambos sexos. Las células somáticas de la cresta genital se diferencian en células de Sertoli, que promueven el programa de diferenciación testicular o en células de la granulosa, que promueven la diferenciación ovárica. La expresión de *SRY* en la cresta genital induce el inicio de la diferenciación celular de Sertoli. Si bien la expresión de *SRY* es breve, inicia una cascada de eventos que conducirán al desarrollo masculino. El siguiente gen en la cascada es *SOX9*, un gen autosómico (ubicado en el cromosoma 17) que también codifica un factor de transcripción y es esencial para el desarrollo de los testículos. La expresión de *SOX9* en la cresta genital actúa para inducir la expresión de varios otros genes necesarios para el desarrollo testicular, y también la hormona del conducto anti-Müller, que suprime el desarrollo ovárico. Por lo tanto, lo contrario es el caso durante el desarrollo ovárico en individuos XX, donde se reprime *SOX9*. Algunos individuos 46, XX raros que tienen una copia adicional del gen *SOX9*, se desarrollan como hombres (a pesar de la ausencia de un gen *SRY*). Por el contrario, los individuos que tienen una variante no funcional de *SOX9* o delección génica, desarrollan un síndrome llamado displasia campomélica (que involucra múltiples sistemas de órganos) y el 75% de los pacientes con 46, XY con este síndrome se desarrollan como hembras fenotípicas o hermafroditas.

Inicialmente se pensó que el desarrollo femenino era el estado predeterminado en ausencia de *SRY*, sin embargo, esto no refleja con precisión la situación de que el desarrollo sexual femenino es un proceso activo, controlado genéticamente. Un gen en el cromosoma X, *DAX1* (también conocido como *NROB1*), que codifica un receptor hormonal / regulador transcripcional, se requiere para el desarrollo sexual femenino. *DAX1* se expresa en la cresta genital poco después de *SRY* y antagoniza la función de *SRY* al

interferir con la inducción de *SOX9*, de una manera dependiente de la dosis. Normalmente, en las células genitales 46, XY, *DAX1* se expresa desde el cromosoma X y *SRY* desde el cromosoma Y, en una proporción que conduce al desarrollo de los testículos. En 46, XX células genitales de cresta, una copia de *DAX1* se expresa (el otro se inactiva en Xi), en ausencia de *SRY*, para producir ovarios. Sin embargo, si hay dos copias activas de *DAX1* (por ejemplo, a través de la duplicación de genes en Xa), junto con *SRY* en 46, XY individuos, esto conduce a gónadas mal formadas que no producen hormona del conducto anti-Mülleriano ni testosterona y los individuos aparecen fenotípicamente. hembra.

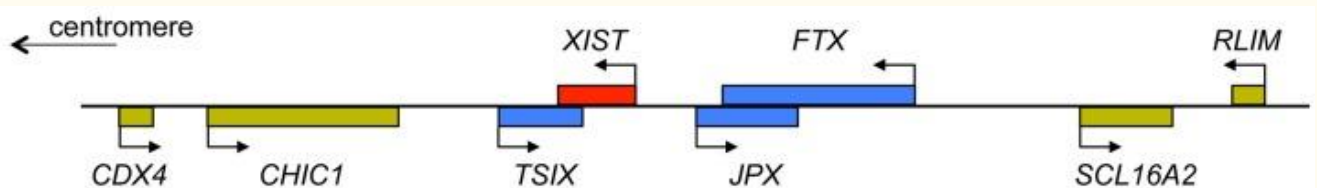
Tras el inicio de la vía de desarrollo femenino, varios genes desempeñan un papel clave en el desarrollo sexual femenino. El gen *WNT4A* (cromosoma 1) codifica un factor secretado que es esencial para el crecimiento de las células del folículo ovárico y está regulado por *SOX9*. El gen *NR5A1 / SF1* (en el cromosoma 9) codifica otro regulador transcripcional importante en las vías masculinas y femeninas (así como en las glándulas suprarrenales). Junto con *SRY*, *SF1* co-regula la expresión de *SOX9* y, por lo tanto, es crítico en la determinación del sexo masculino.

Sin embargo, esta proteína multifuncional también juega un papel más adelante en el desarrollo folicular ovárico. Por lo tanto, las mutaciones en este gen pueden conducir a trastornos del desarrollo sexual (DSD), incluida la reversión sexual, tanto en individuos XX como en XY. Por lo tanto, los genes *SRY* y *DAX1* (presentes en los cromosomas Y y X respectivamente) determinan el sexo, ya que actúan para cambiar el destino sexual masculino y femenino. Sin embargo, en cada caso, hay reguladores críticos posteriores que promueven un programa y / o inhiben el otro programa y las variantes o formas mutadas de estos genes pueden causar DSD.

El cromosoma Y humano tiene 63 genes que codifican proteínas y, aparte de los genes dentro de los PAR y los gametólogos, la mayoría se expresa en los testículos y está involucrada en la fertilidad masculina. El cromosoma Y también tiene un gran número (392 en el último recuento) de pseudogenes. Esto se debe al hecho de que el cromosoma Y (fuera de los PAR) no tiene un compañero de recombinación. Como consecuencia, a través de la evolución, las mutaciones dañinas de los genes no se pueden separar (y, por lo tanto, se pueden seleccionar) de los genes necesarios y, por lo tanto, de tales mutaciones perjudiciales, ahora en forma de pseudogenes, que se articulan junto con los genes necesarios.

### El proceso de inactivación de X

Al inicio del desarrollo femenino (el blastocisto temprano), un cromosoma X en cada célula 46, XX se inactiva. Esto se inicia desde una región llamada X-inactivation center (XIC) en Xq13 y en humanos ocurre al azar, puede ser el cromosoma X heredado de la madre o el heredado del padre. La inactivación comienza con la expresión de un ARN largo, no codificante, ubicado dentro de la XIC, llamado transcripción específica inactiva de X (*XIST*), del cromosoma que se silenciará ( [Figura 9](#) ). *XIST* ARN recubre el cromosoma desde el cual se expresa, extendiéndose desde la XIC hacia afuera en ambas direcciones a lo largo de toda la longitud del cromosoma. Esto conduce a varios cambios epigenéticos a lo largo del cromosoma recubierto, incluido el agotamiento de la ARN polimerasa II, la pérdida de la acetilación de histonas y un aumento en la ubiquitinación de histonas y la metilación represiva para silenciar la expresión del gen en Xi. El cromosoma Xi se condensa y puede verse microscópicamente como un área densa al lado del núcleo denominado cuerpo de Barr (como lo describió por primera vez el citogenético Murray Barr). La inactivación es estable a través de divisiones celulares subsiguientes, de modo que se mantiene el mismo Xi en cada linaje celular a lo largo del desarrollo y la vida adulta, con la excepción de la línea germinal. En las células germinales se invierte la inactivación X,



**Figura 9 . El XIC**

Una vista simplificada de los genes ubicados en el XIC (no a escala), que se mapea en el Xq13.2 en el cromosoma X humano y abarca más de 1 Mb. *XIST* (rojo) está rodeado por una serie de otros genes de ARN no codificantes (azul), que tienen un efecto sobre la regulación de *XIST*, incluyendo *TSIX*. Además, hay genes que codifican proteínas (amarillo), dentro de la región XIC y recientemente se ha demostrado que *RLIM* regula la expresión de *XIST*. Las eliminaciones en esta región afectan el proceso de inactivación del cromosoma X, pero la función de todos los genes y las regiones de secuencia ubicadas en XIC aún no se han entendido completamente.

En el XIC se expresa otra transcripción no codificante, parcialmente superpuesta y en la dirección opuesta (antisentido) a *XIST*, la transcripción *TSIX* se expresa específicamente desde el cromosoma Xa activo ( [Figura 9](#) ). *TSIX* actúa localmente como un regulador negativo de la expresión *XIST* y protege a Xa contra la inactivación. En condiciones de aneuploidía, con más de dos cromosomas X, solo una X permanece activada, lo que revela que hay un mecanismo de conteo en juego. Para cada conjunto de autosomas, un cromosoma X permanece activo, aunque la forma en que esto ocurre actualmente no se conoce bien. Eliminación de secuencias XIC (incluyendo *XIST* y *TSIX* genes) de un cromosoma X todavía permite la inactivación del otro, el cromosoma X de tipo salvaje, en 46, XX individuos. Además, en ratones transgénicos, la introducción de un XIC en un autosoma, hace que el autosoma esté sujeto a silenciamiento. Estos estudios muestran que XIC (y *XIST*) son necesarios para el inicio de la inactivación

del cromosoma en *cis*, pero que el mecanismo de conteo debe incluir factores y regiones fuera de *XIST* y *TSIX*. Se piensa que la inactivación del cromosoma X (y el mecanismo de conteo) debe ser regulada por activadores codificados en X y supresores codificados autosómicamente que controlan el *XIST*. Recientemente, un gen ligado a X, *RLIM* (o *RNF12*), ubicado a 500 kb aguas arriba de *XIST*, se ha identificado como un importante regulador de la expresión de *XIST*, ya que la proteína *RLIM* actúa para degradar un inhibidor de la transcripción de *XIST*. Sin embargo, las complejidades de este proceso aún están lejos de ser plenamente comprendidas.

Aproximadamente una quinta parte de los genes en el cromosoma X desactivan la desactivación en Xi. Estos tienen un homólogo del cromosoma Y (por ejemplo, ubicado en un PAR, como se describe anteriormente), o aquellos que no tienen un homólogo Y tienden a residir en grupos (principalmente en el brazo corto, Xp) y aparentemente el 2:1 La dosificación (expresión en mujeres: células masculinas) no es problemática. Se cree que estos genes están rodeados por una secuencia de ADN que se une a un factor de proteína (denominado CTCF) que puede aislar a los genes de las acciones de *XIST*.

### Aneuploidía

Debido al bajo recuento de genes del cromosoma Y y al proceso de inactivación de X, tener un número anormal de cromosomas sexuales tiene consecuencias más leves que un número anormal de autosomas. Las mujeres con síndrome de Triple X (47, XXX) o los hombres con 47, XYY tienden a ser más altos que el promedio, pero por lo general muestran pocas otras diferencias físicas (Tabla 4) y tienen una fertilidad normal, por lo que pueden ir sin diagnosticar. La inactivación de X en 47, las células XXX conducirán a la inactivación de dos cromosomas X, por lo que a pesar de la presencia de la trisomía, la gran mayoría de los genes ligados a X se expresarán solo en la única Xa de cada célula. Sin embargo, la sobreexpresión de genes que escapan a la inactivación de X (como se describió anteriormente) da lugar al síndrome. En 47 hombres XYY, hay el doble de la dosis del gen del cromosoma Y. Por lo tanto, habrá el doble de los niveles de expresión del gen específico de Y y una dosis adicional de productos de los genes que tienen un homólogo del cromosoma X (una dosis de X y dos dosis de Y). Los varones con 47, XYY, así como las características mencionadas anteriormente, tienden a tener un mayor riesgo de problemas de comportamiento, emocionales y sociales.

Los hombres con síndrome de Klinefelter (47, XXY) portan un cromosoma X adicional y tienden a ser estériles; sin embargo, los síntomas suelen ser muy sutiles (Tabla 4) y solo se notan en la pubertad. Nuevamente, uno de los dos cromosomas X se desactivará (Xi) en cada célula, por lo tanto, las células 47, XXY solo mostrarán una sobreexpresión de genes (en comparación con 46, células XY) que escapan a la inactivación de X (en 47, XXX individuos, esto la expresión adicional está en el contexto del desarrollo femenino, mientras que en 47, XXY los individuos está en el contexto del desarrollo masculino, por lo que puede tener diferentes consecuencias). Los hombres con 48, XXXY muestran un síndrome más grave, como resultado de la sobreexpresión adicional de genes que escapan a la inactivación de X, así como a la expresión de genes específicos de Y.

La pérdida completa del cromosoma X, 45, Y es letal embrionaria temprana. Sin embargo, las mujeres con monosomía del cromosoma X (45, X) o pérdida parcial de un cromosoma X, desarrollan el síndrome de Turner (Tabla 4). En 45, X casos en los que se pierde un cromosoma sexual completo (X o Y), el cromosoma X restante no sufre inactivación, sin embargo, esto conduce a la mitad de los niveles de expresión normales de los genes que no experimentan inactivación del cromosoma X. Como tal, la pérdida de dosificación de varios de estos genes contribuye al síndrome. En los casos en que solo hay una pérdida parcial del cromosoma X, estos individuos mostrarán algunas características del síndrome. Un gen que se encuentra dentro de PAR1, con alelos en los cromosomas X e Y, *SHOX* (Figura 8), es responsable de aproximadamente dos tercios del déficit de altura observado en individuos con síndrome de Turner. Con la pérdida de esta región del cromosoma X, *SHOX* se expresa desde el otro alelo, por lo tanto, solo a la mitad de los niveles habituales y esto no es suficiente (haploinsuficiencia) para lograr completamente su función relacionada con el crecimiento requerida. Las mutaciones heterocigóticas de pérdida de función en este gen solo en hombres y mujeres causan disquirostrosis Leri-Weill, que se caracteriza por displasia esquelética y baja estatura. La pérdida de la función en ambos alelos causa displasia mesomélica de Langer, que se asocia con aplasia severa de las extremidades y déficit severo de estatura. Por el contrario, la duplicación del gen *SHOX* se asocia con estatura alta.

### Variantes patogénicas de un solo gen.

#### Hemofilia A, un ejemplo de herencia recesiva ligada al X

La hemofilia A es una condición en la que la coagulación de la sangre es defectuosa, debido a la deficiencia en la actividad de uno de los factores de coagulación de la sangre, el factor VIII. Los síntomas pueden variar considerablemente, desde casos leves, donde los pacientes solo sangran excesivamente después de un traumatismo o cirugía mayor, hasta casos graves, donde los pacientes sufren hasta 30 episodios anuales de sangrado espontáneo o excesivo, incluso después de un traumatismo menor. El factor VIII está codificado por el gen *F8*, ubicado en el cromosoma Xq28 (Figura 8) y el gen está sujeto a la inactivación de X. No hay Y homólogo, por lo tanto, si los hombres heredan una variante patógena alelo en el cromosoma X materno (o en el 30% de los casos tienen una *enfermedad de novo*.mutación), se verán afectados y la gravedad de la enfermedad reflejará el tipo de mutación (que va desde la expresión de una proteína disfuncional hasta la ausencia completa del factor). Las hembras que son heterocigotas, portadoras de una copia de un alelo de variante patógena, generalmente son asintomáticas y, por lo tanto, la hemofilia muestra un patrón de herencia recesivo ligado al X típico (consulte la sección "Trastornos de un solo gen"). Sin embargo, como resultado de la inactivación de X, algunas células expresarán el *F8* de tipo salvajealelo (de Xa), mientras que otras células expresarán la variante patógena y la relación de expresión global entre los dos alelos puede ser 50:50 o sesgada a una u

otra. Ninguna célula expresará ambos alelos. Como consecuencia, la mayoría de las portadoras femeninas producen suficiente factor VIII (entre el 30 y el 70% de los niveles circulantes normales, la variación depende tanto de la naturaleza del alelo variante como del grado en que está silenciada con Xi) para no verse afectada en gran medida. Sin embargo, una proporción significativa de portadoras femeninas muestran algunos problemas de sangrado (por ejemplo, sangrado menstrual abundante) y en algunos casos (portadoras que tienen menos del 30% de los niveles normales de factor VIII) pueden mostrar síntomas leves de hemofilia. En casos raros, donde las hembras heredan dos alelos variantes, se ven más gravemente afectadas, como en los machos.

### Síndrome de Rett, un ejemplo de herencia dominante ligada al X

El síndrome de Rett es un trastorno del neurodesarrollo dominante, ligado al X, que se observa predominantemente en mujeres y se manifiesta en bebés entre los 6 y 18 meses de edad. Después de una fase inicial de desarrollo aparentemente normal, los individuos desarrollan discapacidades mentales y físicas graves, mostrando problemas de coordinación, crecimiento más lento, movimientos repetitivos, convulsiones, escoliosis y otros problemas. La edad a la que aparecen los síntomas por primera vez y la gravedad, varía considerablemente de un individuo a otro. El síndrome de Rett afecta aproximadamente a 1 de cada 10000 mujeres y es un trastorno de un solo gen que afecta al gen *MECP2* unido a X. Debido a la severidad de los síntomas, esto usualmente surge como un *novomutación*. Los niños con una mutación similar tienen un fenotipo más grave, por ejemplo, encefalopatía congénita, y mueren poco después del nacimiento. *MECP2* codifica una proteína que se une al ADN metilado y tiene una importante función epigenética como represor de la expresión génica. Aunque el gen se expresa normalmente en todo el cuerpo, su función es esencial en las células nerviosas maduras y las consecuencias fenotípicas de las mutaciones de pérdida de función (por ejemplo, las mutaciones de pérdida de expresión o mutaciones que dan lugar a una proteína no funcional) son más profundo en el cerebro. La naturaleza de la mutación y la medida en que el alelo ha perdido la función dicta una variable observada en la gravedad de la enfermedad. Adicionalmente, el *MECP2*. El gen está sujeto a la inactivación del cromosoma X, por lo que también contribuye a la variación observada en la gravedad de la enfermedad. Si el alelo mutante muestra inactivación sesgada (de modo que este alelo se desactiva con más frecuencia en Xi que el alelo de tipo salvaje), esto puede resultar en síntomas mucho más leves. Se ha propuesto que después de la inactivación de X durante el desarrollo, las células que inactivaron el cromosoma portador del alelo *MECP2* de tipo salvaje y, por lo tanto, expresan el *MECP2* mutante. El alelo, se puede seleccionar contra, dando como resultado un patrón de cuerpo de inactivación X sesgada. Además, otros factores genéticos pueden exacerbar o aliviar la patogenicidad de la enfermedad para contribuir a la variación observada. Los niveles de *MECP2* son críticos y muy poco y demasiado nocivos. Por lo tanto, las mutaciones que resultan en la sobreexpresión de este gen dan lugar a un síndrome diferente (síndrome de duplicación *MECP2*). En los hombres, la duplicación de *MECP2* conduce a una discapacidad intelectual grave y epilepsia; duplicaciones similares en las hembras conducen a una condición más variable dependiendo de la proporción de células que inactivan el cromosoma X que contiene la duplicación.

En conclusión, la presentación y la gravedad de los síndromes y enfermedades resultantes de las variantes de los cromosomas sexuales no solo están influenciadas por la naturaleza de la variante en sí, sino también por la ploidía ligada al sexo de estos cromosomas y las consecuencias de la inactivación del cromosoma X.

## Trastornos de un solo gen

---

### Introducción

Muchas condiciones y enfermedades dependen del genotipo en un solo locus (o gen), con herencia siguiendo las leyes de Mendel de segregación, distribución independiente y dominio. Por lo tanto, estas enfermedades a menudo se llaman 'mendelianas', aunque no todos los trastornos hereditarios siguen las leyes de Mendel (por ejemplo, enfermedades de repetición de tripletes y trastornos de la impronta). Hasta la fecha, se han identificado más de 6000 fenotipos para los cuales se conocen las bases moleculares, estos fenotipos y los genes asociados se recopilan en la base de datos OMIM ('Herencia en línea de Mendel en el hombre', <https://www.omim.org/>). Algunos ejemplos bien caracterizados se muestran en la [Tabla 6](#).

Tabla 6. Ejemplos de enfermedades mendelianas

Patrón de herencia	Enfermedad	Gen / region	Naturaleza de las variantes	Frecuencia estimada
Dominante autosómico	Deficiencia de glut1 (enfermedad de De Vivo)	<i>SLC2A1</i>	Las mutaciones reducen o eliminan la función.	Raro, aproximadamente 1/90000
	Osteogénesis imperfecta (enfermedad de los huesos frágiles)	<i>COL1A1</i> o <i>COL1A2</i> (90%)(también <i>CRTAP</i> o <i>P3H1</i> )	<i>COL1A1</i> / <i>COL1A2</i> : generalmente mutaciones sin sentido que conducen a proteínas (colágeno) de estructura alterada	6–7 / 100000
	Acondroplasia	<i>FGFR3</i>	Activar mutaciones puntuales.	1/15000 a 1/40000
Autosómica recesiva	Fenilcetonuria	<i>PAH</i>	Muchas mutaciones diferentes, incluyendo mutaciones sin sentido, sin sentido, que empalman	1/10000 a 1/15000
	Fibrosis quística	<i>CFTR</i>	Más de 2000 variantes diferentes conocidas.	1/2500 a 1/3500 en caucásicos, menos común en otros grupos étnicos
	Anemia falciforme	<i>HBB</i>	Varias variantes missense, deleciones genéticas.	1/70000 a 1/80000 en los EE. UU., Más común en otros países
Recesivo ligado al X	Hemofilia a	<i>F8</i>	Missense and nonsense mutations	1/4000 to 1/5000 males
	Duchenne muscular dystrophy	<i>DMD</i>	Usually deletions or duplications	1/3500 to 1/5000 (Duchenne and Becker muscular dystrophy together)
X-linked dominant	Fragile X syndrome	<i>FMR1</i>	CGG trinucleotide repeat expansion	1/4000 (males), 1/8000 (females)
	Rett syndrome	<i>MECP2</i>	Missense mutations, abnormal epigenetic regulation	1/8500 females
	X-linked hypophosphatemic rickets	<i>PHEX</i>	Deletions, insertions, missense, nonsense, splicing mutations	1/20000
Y-linked	Nonobstructive spermatogenic failure	<i>USP9Y</i>	Most commonly deletions	1/2000 to 1/3000

[Abrir en una ventana separada](#)

Las enfermedades se muestran junto con sus patrones de herencia, el gen afectado, los tipos de mutación más comunes y las tasas de incidencia estimadas. Tenga en cuenta que algunas enfermedades, por ejemplo, la osteogénesis imperfecta (de las cuales hay varias formas), pueden ser causadas por variantes patógenas en uno de varios genes diferentes.

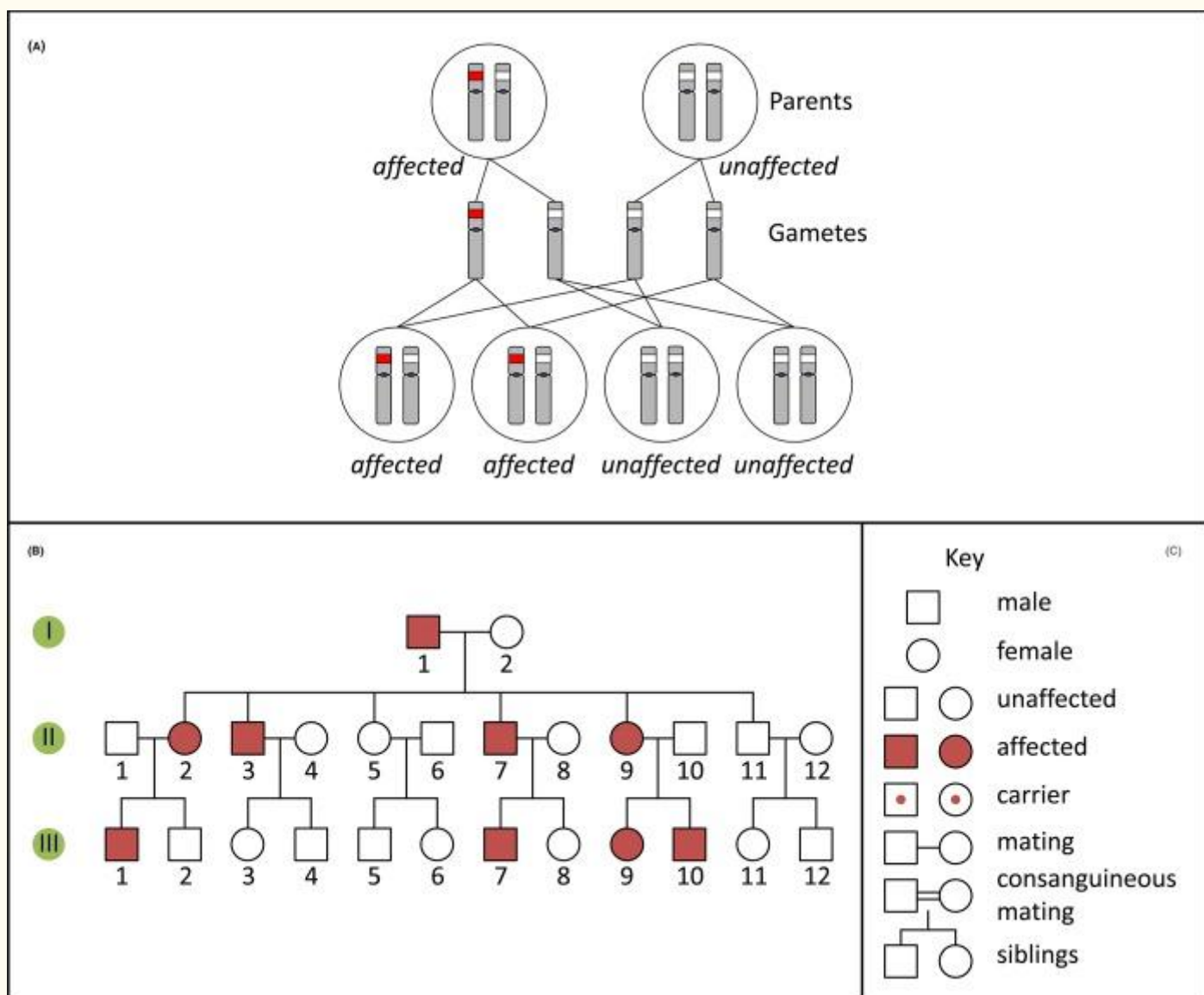
#### Modos de herencia y ejemplos.

Las enfermedades mendelianas pueden reconocerse por sus patrones característicos de herencia en árboles familiares o pedigrís. Los pedigrís también pueden revelar si el locus en cuestión reside en un autosoma o en un cromosoma sexual y si una variante genética es dominante o recesiva. Para comprender los conceptos de las variantes dominantes y recesivas, es importante recordar que cada célula humana diploide tiene dos copias (llamadas alelos) de cada gen autosómico, una heredada de la madre y otra del padre. Con frecuencia, estos alelos no son idénticos. Una persona que lleva dos copias idénticas del mismo alelo en ambos autosomas es homocigótica para este alelo, mientras que una persona que lleva dos alelos diferentes es heterocigótica para el locus. Un alelo dominante es uno que conduce a un fenotipo particular (por ejemplo, un trastorno genético) no importa si el segundo alelo es "normal" o no. Esto se debe a que el segundo alelo "normal" no puede compensar el efecto del alelo dominante. Un alelo recesivo, por otro lado, no conduce a un fenotipo en sí mismo, aquí, el alelo "normal" es suficiente o puede compensar. Sin embargo, si una persona hereda alelos recesivos de un gen de ambos padres, entonces se muestra el fenotipo

correspondiente porque no hay un alelo "normal" presente para compensar. En consecuencia, se pueden distinguir cinco tipos distintos de patrones de herencia mendelianos. Si una persona hereda los alelos recesivos de un gen de ambos padres, entonces se muestra el fenotipo correspondiente porque no hay un alelo "normal" presente para compensar. En consecuencia, se pueden distinguir cinco tipos distintos de patrones de herencia mendelianos. Si una persona hereda los alelos recesivos de un gen de ambos padres, entonces se muestra el fenotipo correspondiente porque no hay un alelo "normal" presente para compensar. En consecuencia, se pueden distinguir cinco tipos distintos de patrones de herencia mendelianos.

### Dominante autosómico

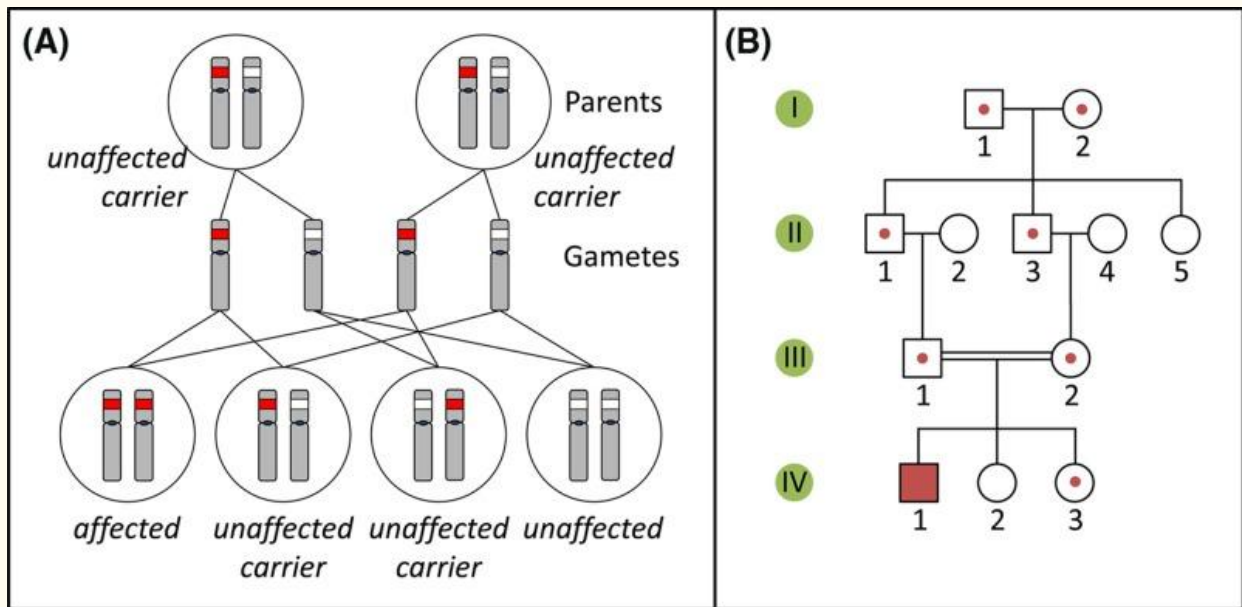
Una persona con un trastorno autosómico dominante generalmente tiene al menos un padre afectado de manera similar y en promedio el 50% de sus hijos tendrá el trastorno. Tales condiciones se revelan en pedigrís ( [Figura 10](#)) porque la enfermedad ocurre en cada generación, afecta tanto a hombres como a mujeres, y la transmisión puede ocurrir de cualquiera de los padres a la descendencia de ambos sexos. Con frecuencia, pero no siempre, los trastornos autosómicos dominantes son causados por variantes genéticas que transmiten una función novedosa a un producto genético (denominado ganancia de función). En este caso, la presencia de un alelo "no patógeno" normal del gen en el autosoma homólogo no puede compensar la función alterada del gen mutado. Tenga en cuenta que los trastornos autosómicos dominantes también pueden ser causados por alelos de pérdida de función, si el 50% de la expresión génica normal del alelo normal no es suficiente, un fenómeno denominado haploinsuficiencia.



**Figura 10. Herencia autosómica dominante y pedigrí.**

( A ) Patrón de herencia de una variante autosómica dominante (rojo). Sólo se muestran los cromosomas relevantes. ( B ) Pedigrí de una familia con una condición autosómica dominante. ( C ) Tecla para símbolos de pedigrí.

Las condiciones autosómicas recesivas son causadas por variantes patógenas de pérdida de función que por sí mismas no conducen a un fenotipo reconocible. Aquí, la presencia de un segundo alelo funcional del gen en cuestión en el autosoma homólogo es suficiente para compensar. En consecuencia, tales condiciones solo se manifiestan en individuos que portan variantes patógenas en ambos loci homólogos (ya sea dos variantes recesivas idénticas o dos diferentes). Por lo general, estos individuos tienen dos padres no afectados, que son ambos portadores heterocigotos no sintomáticos de un único alelo patógeno ( [Figura 11](#) ). Los hijos de dos padres portadores tienen un 25% de probabilidad de heredar ambas variantes patógenas, mientras que los hijos de individuos afectados son portadores obligados de una variante patógena. La incidencia de la enfermedad con frecuencia aumenta en familias donde los padres son consanguíneos (relacionados por descendencia). En familias con múltiples generaciones afectadas, las enfermedades autosómicas recesivas a menudo se saltan una o más generaciones.

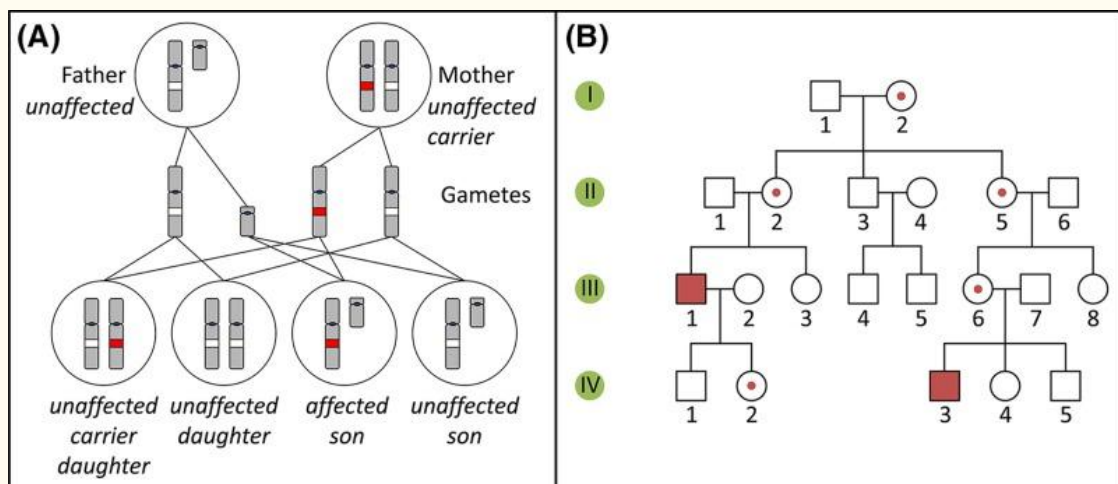


[Figura 11](#). Herencia autosómica recesiva y pedigrí.

( A ) Patrón de herencia de una variante autosómica recesiva (rojo). Sólo se muestran los cromosomas relevantes. ( B ) Pedigrí de una familia con una condición autosómica recesiva. Consulte la [Figura 10 C](#) para la clave de los símbolos.

### Recesivo ligado al X

Las enfermedades causadas por variantes recesivas en los loci ubicados en el cromosoma X afectan a mujeres y hombres de manera diferente. Los hombres tienen un solo cromosoma X, por lo tanto, si tienen una variante patógena, no tienen un segundo alelo para compensar su efecto y se verán afectados por la enfermedad. Todas sus hijas heredarán su cromosoma X, por lo tanto serán portadoras, mientras que sus hijos no se verán afectados ( [Figura 12](#) ). Dado que las hembras tienen dos cromosomas X, típicamente solo se verán afectadas por la enfermedad si heredan una variante patógena del gen relevante de su padre (afectado) y una segunda variante patógena de su madre, que podría ser un portador no afectado o un homocigoto , individuo afectado. Sin embargo, debido al fenómeno de la inactivación del cromosoma X en las hembras, estas variantes a menudo no son completamente recesivas y pueden mostrar algunos aspectos del fenotipo en portadoras femeninas (como se explica en la sección "Los cromosomas sexuales, X e Y").



[Figura 12](#). Herencia recesiva ligada al X y pedigrí



( A ) Patrón de herencia de una variante recesiva ligada al X (rojo). Sólo se muestran los cromosomas relevantes. ( B ) Pedigrí de una familia con una condición recesiva ligada al X. Consulte la [Figura 10 C](#) para la clave de los símbolos.

### Dominante ligado al X

Una variante patógena dominante en el cromosoma X típicamente afectará tanto a hombres como a mujeres (pero esto también se complica por la inactivación de X). Todas las hijas de un varón afectado heredarán la condición, mientras que todos sus hijos no se verán afectados. En el caso de una mujer afectada, si tiene una sola variante patógena, sus hijos tendrán un 50% de probabilidad de verse afectados. Sin embargo, si ella ha heredado una variante patógena de cada uno de sus padres, sus padres generalmente se verán afectados y todos sus hijos también se verán afectados. La situación real puede ser más complicada, por ejemplo, en condiciones de inicio tardío si un padre aparentemente no afectado murió antes de que desarrollara el trastorno o si uno de los alelos patógenos no es penetrante debido a la inactivación de X no aleatoria. Los trastornos dominantes ligados al X son raros, [Tabla 6](#).

### Enlazado en Y

Dado que el cromosoma Y es muy pequeño y solo contiene comparativamente pocos genes, los trastornos de un solo gen ligados a Y son aún más raros que los dominantes ligados a X. Como gran parte del cromosoma Y existe en un estado hemigótico (con la excepción de los genes con homólogos en el cromosoma X), las definiciones recesivas y dominantes no se aplican; como tal, se manifestará el fenotipo de las variantes del cromosoma Y. En consecuencia, los machos afectados también han afectado a los padres, a menos que *de novo*. Ha ocurrido una mutación, y todos sus hijos serán afectados. Dado que las hijas de los varones afectados heredarán el cromosoma X normal de su padre, y no el cromosoma Y afectado, no se verán afectadas, y su descendencia tampoco se verá afectada. Un ejemplo de una afección ligada a Y es la falla espermatogénica no obstructiva, que conduce a problemas de fertilidad en los machos que pueden abordarse mediante métodos de reproducción asistida, como la fertilización *in vitro* (FIV).

### Tipos de variantes y sus efectos.

Los trastornos mendelianos son causados por variantes patógenas en loci individuales (en genes individuales), por lo tanto, es relevante discutir brevemente qué tipos de mutaciones están involucradas y cuáles son sus consecuencias sobre la función de los genes. Esto depende de dónde se haya producido el cambio dentro de la secuencia de un gen (por ejemplo, dentro de la región codificante, en una región de control o en una región involucrada en la modificación postranscripcional).

Las mutaciones se pueden clasificar en aquellas en las que los nucleótidos se intercambian por diferentes en los que el número total de nucleótidos no cambia, y en las que los nucleótidos se eliminan, insertan o una combinación de los mismos, con un cambio concomitante en el número total de nucleótidos. Cuando solo están involucrados unos pocos nucleótidos, esto se conoce como una microlesión, si solo está involucrado un solo nucleótido, esto se conoce como una mutación puntual.

La siguiente sección describirá brevemente las mutaciones en las regiones de codificación, pero las microlesiones fuera de la región de codificación de un gen aún pueden tener graves consecuencias. Las mutaciones que cambian la regulación de la expresión de un gen (p. Ej., Mutaciones del promotor) pueden conducir a la producción de una cantidad excesiva o insuficiente de la proteína resultante, lo que puede conducir a un fenotipo notable. Las mutaciones también pueden ocurrir en las secuencias intrónicas conservadas directamente adyacentes a los límites intrón-exón. Dichas mutaciones pueden conducir a un empalme aberrante de la transcripción resultante, con consecuencias posteriores en la proteína codificada. Además, las mutaciones en los ARN no codificantes pueden tener efectos profundos, por ejemplo en uno de los numerosos miARN, que actúan para controlar la expresión de otros genes.

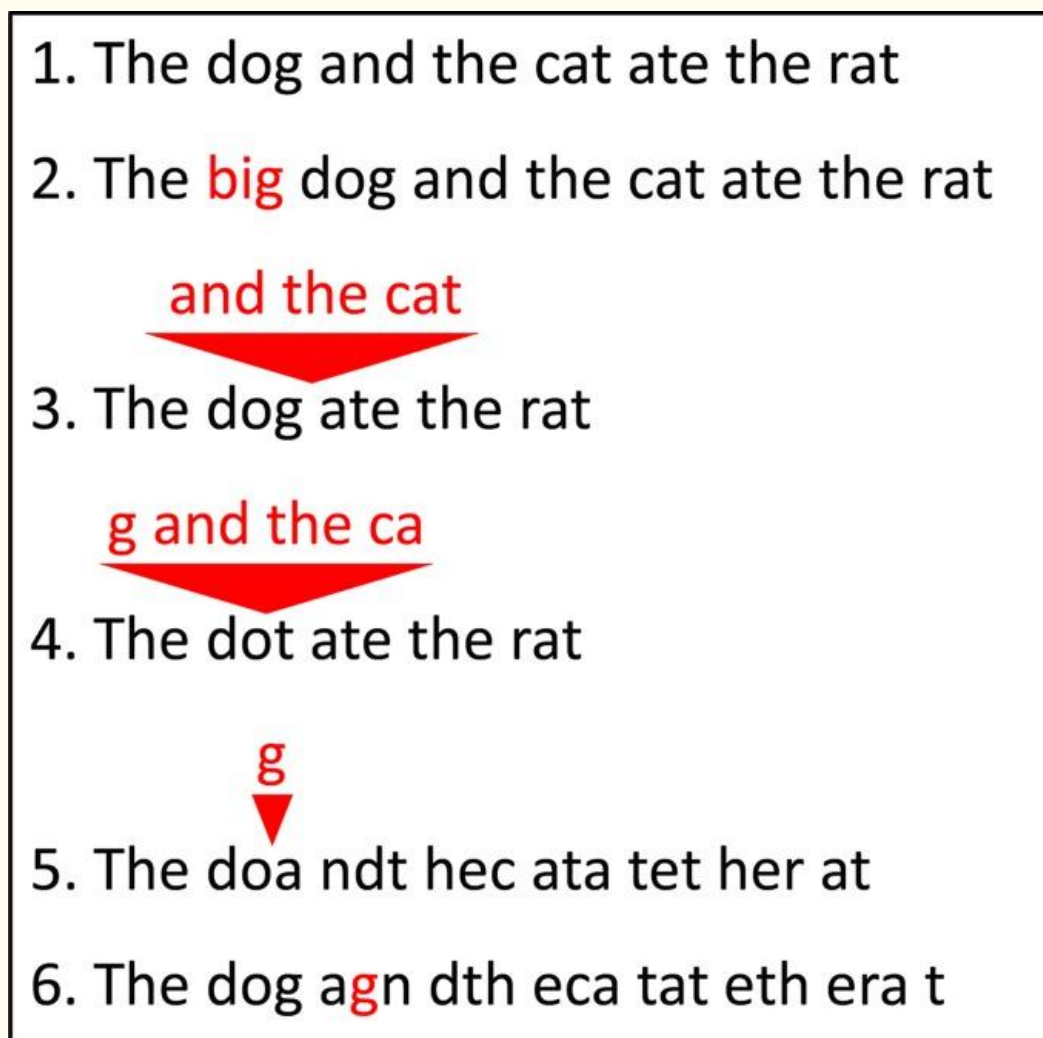
### Mutaciones puntuales

Una mutación puntual es una que cambia un nucleótido por sustitución (un par de bases se reemplaza por otro), eliminación o adición. Si se produce una mutación puntual de sustitución dentro de la región de codificación de un gen, son posibles varios resultados: mutaciones silenciosas o sinónimas conducen al intercambio de un codón por un codón diferente que aún codifica el mismo aminoácido. Por ejemplo, los codones ATT, ATC y ATA codifican para el aminoácido isoleucina y si una mutación cambia de ATT a ATC, esto no conducirá a un cambio en la secuencia de la proteína codificada, por lo tanto, no se espera que tales mutaciones cambien la función de las proteínas codificadas. Las mutaciones de falta de sentido conducen a un cambio en el codón de modo que codifica un aminoácido diferente. Por ejemplo, un cambio de GAG a GTG conducirá a la incorporación de valina en la proteína resultante en lugar de ácido glutámico. Dichos cambios podrían conducir a la pérdida completa de la función de la proteína resultante o a un cambio dramático en la función, o podrían tener solo un pequeño efecto que puede ser tolerado. Esto depende del contexto del aminoácido dentro de la proteína madura, su función y de las características químicas de los aminoácidos que se intercambian. Las mutaciones sin sentido conducen a un codón para un aminoácido que se intercambia por uno de los tres codones de parada. Por ejemplo, un cambio de TAC a TAG conduce a un cambio del codón para la tirosina a un codón de parada. La traducción de la secuencia de codificación mutada resultante conduce a la formación de un polipéptido truncado prematuramente, y la mayoría de tales truncamientos conducen a proteínas no funcionales,

## Inserciones, supresiones e indeles.

El término 'indel' se refiere a mutaciones que cambian el número total de nucleótidos en un genoma, por **en**serción, **del** etion o una combinación de ambos. Los Indels generalmente se refieren a pequeños cambios desde una mutación puntual, hasta 1 kb. Los indeles que se producen en secuencias que controlan los niveles de expresión génica o el empalme de la transcripción conducirán a una expresión o empalme genético aberrante, pero el efecto de los indeles en las secuencias de codificación depende del número real de nucleótidos insertados o eliminados.

La eliminación de tres (o un múltiplo de tres) nucleótidos de una secuencia de codificación corresponde a la eliminación de uno (o más) codones y conducirá a la expresión de una proteína en la que se eliminan uno (o más) aminoácidos, sin cambios en el Secuencia de aminoácidos restante ( [Figura 13](#) ). Tales polipéptidos todavía pueden ser funcionales. Sin embargo, si un número de nucleótidos que no es divisible por tres se elimina de una región de codificación, todos los codones subsiguientes se alterarán, un fenómeno llamado 'cambio de marco' ( [Figura 13](#) ). Un ribosoma traduce las moléculas de ARNm un triplete (codón) a la vez, antes de pasar al siguiente triplete. Si se elimina un solo nucleótido, el ribosoma aún se traducirá un triplete a la vez, pero a partir del punto de eliminación en adelante, cada triplete ahora diferirá de los originalmente presentes. Esto conducirá a la formación de un polipéptido cuya secuencia diferirá completamente de la presente originalmente. Con frecuencia, dichos cambios de marco conducen a detener la introducción de los codones en el marco de lectura poco después del punto de eliminación, truncando así la proteína.



[Figura 13](#). Inserciones y eliminaciones

( 1 ) Una secuencia de tipo salvaje que consiste en palabras de tres letras. ( 2 ) La inserción de tres letras inserta otra palabra de tres letras y mantiene el resto de la secuencia sin cambios. ( 3 , 4 ) La eliminación de un número de letras que es un múltiplo de tres elimina un número de palabras, pero deja el resto de la secuencia sin cambios. Tenga en cuenta que la oración resultante todavía tiene (más o menos) sentido. La eliminación ( 5 ) o la inserción ( 6 ) de un número de letras que no es un múltiplo de tres cambia todas las palabras de tres letras después del punto de eliminación / inserción. La oración resultante ya no tiene sentido. Estos dos casos son ejemplos de mutaciones de cambio de marco.

La inserción de nucleótidos sigue el mismo principio. La inserción de tres (o un múltiplo de tres) nucleótidos conduce a la inserción de uno (o más) aminoácidos en la proteína traducida, mientras que la inserción de un número de nucleótidos no divisibles por tres conducirá a una mutación de cambio de marco.

## Ejemplos de trastornos de un solo gen

Un caso especial de mutaciones de inserción son los trastornos de expansión de repetición de nucleótidos, típicamente trastornos de repetición de tripletes ( [Tabla 7](#) ). Las repeticiones de trinucleótidos son secuencias repetitivas en las que los tripletes de nucleótidos se repiten en tándem varias veces; en algunos casos, estas repeticiones se ubican en secuencias codificantes y se traducen como extensiones de polipéptidos que consisten en una repetición del mismo aminoácido. Otras repeticiones de trinucleótidos se localizan en secuencias no codificantes. Es posible que la presencia de repeticiones expandidas dentro de una transcripción sea tóxica para la maquinaria de procesamiento de ARN en el núcleo. La secuencia de nucleótidos de las repeticiones de trinucleótidos es a menudo (CAG) *n* o (CTG) *n*, donde *n* es el número de unidades de repetición, pero también se conocen otras repeticiones de trinucleótidos. Un aspecto inusual de estas repeticiones es que pueden volverse inestables y expandirse, de modo que el número de repeticiones aumenta dramáticamente de una generación a otra, un fenómeno denominado "anticipación". Además, las repeticiones (en un cierto número) pueden ser inestables a través de la división celular somática, de modo que las células de algunos tejidos muestran números enormemente variables de repeticiones en el alelo expandido. En todos los casos conocidos de trastornos de expansión de repetición de trinucleótidos, los individuos que llevan varias repeticiones hasta un umbral no muestran ningún síntoma clínico, mientras que los que tienen repeticiones más largas muestran síntomas progresivamente graves.

**Tabla 7. Ejemplos de trastornos de expansión de repetición de nucleótidos**

Enfermedad	Gene	Repetir	Rango normal	Rango patológico	Características de la enfermedad	Incidencia estimada
enfermedad de Huntington	<i>HTT</i>	CAG (codificante glutamina)	9–35	36–39 (posiblemente patógeno) > 39 (patógeno)	Movimientos incontrolados, problemas emocionales, pérdida de la capacidad cognitiva.	3–7 / 100000
Distrofia miotónica tipo 1	<i>DMPK</i>	CTG (3'-UTR)	5-37	50–150 (levemente afectados) 100–1000 (síntomas clásicos) > 2000 (inicio congénito)	Deterioro y debilidad muscular progresiva, contracciones musculares, cataratas, anomalías cardíacas	> 1/8000
Síndrome de temblor / ataxia asociado con X frágil (FXTAS)	<i>FMR1</i>	CGG (5'-UTR)	5-40	55–200 (pre-mutación con respecto a FXS)	Ataxia, temblores, deterioro cognitivo, problemas de aprendizaje, problemas de presión arterial	1/4000 machos, 1/8000 hembras (más leves en hembras)
Síndrome de X frágil (FXS)	<i>FMR1</i>	CGG (5'-UTR)	5-40	200-varios mil	Problemas de desarrollo que incluyen discapacidades de aprendizaje y deterioro intelectual, trastornos del espectro autista, déficit de atención	
Ataxia de Friedreich	<i>FXN</i>	GAA (en el intrón 1)	5–33	66 a > 1000	Deterioro de la coordinación muscular, pérdida de fuerza y sensación, rigidez muscular, alteración del habla, audición y visión, enfermedad cardíaca	1/40000 en personas de ascendencia europea, del Medio Oriente o del norte de África

Se muestran cuatro genes sujetos a repeticiones de expansión, con el gen afectado, secuencia de repetición, rango de repetición normal y patológico, características principales de la enfermedad e incidencia estimada.

### Enfermedad de Huntington

La enfermedad de Huntington (HD) es uno de los trastornos de expansión de la repetición de trinucleótidos en los que la repetición CAG codifica un tracto de poliglutamina dentro de la región codificante del gen de la *huntingtina HTT* en el cromosoma 4p16. Es un trastorno neurodegenerativo progresivo en pacientes con pérdida progresiva de células neurales y atrofia. Los síntomas comienzan con cambios en la personalidad y el estado de ánimo, seguidos por un deterioro constante de las capacidades físicas y mentales. La función de la proteína huntingtina no está clara, pero es esencial para el desarrollo. La herencia sigue un patrón autosómico dominante, causado por una ganancia de función asociada con la expansión de repetición. Los individuos no afectados tienen entre 9 y 35 repeticiones de CAG, la penetrancia incompleta ocurre en portadores de 36 a 39

repeticiones, mientras que la enfermedad es completamente penetrante cuando están presentes 40 o más repeticiones. Se han reportado alelos que contienen 250 y más repeticiones.

Mientras que los alelos repetidos de 9 a 30 casi siempre se transmiten sin cambios a la siguiente generación, los alelos más grandes muestran inestabilidad, tanto en los tejidos somáticos como en la línea germinal, con una tendencia hacia la expansión de una generación a la siguiente. Existe una correlación entre el número de repeticiones y la gravedad de la enfermedad y también una correlación inversa entre el número de repeticiones y la edad de aparición de la enfermedad. El grado de inestabilidad de la repetición también es en gran medida proporcional al número de repeticiones, y también se ve afectado por el sexo del progenitor que transmite, con expansiones más grandes que ocurren en la transmisión masculina. Esto conduce a una "anticipación" en la que una persona aparentemente sana podría tener un hijo con HD de inicio tardío y un nieto con síntomas más graves y un inicio más temprano, y así sucesivamente.

### Acondroplasia

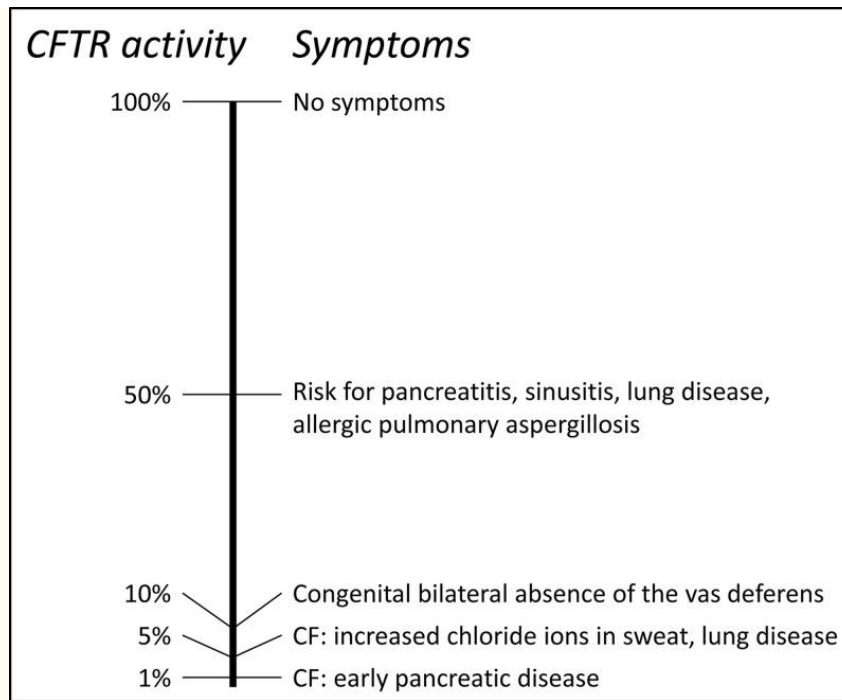
La acondroplasia (ACH) es la forma más común de enanismo en los seres humanos y se hereda de manera autosómica dominante con un 100% de penetrancia. Las personas con ACH tienen extremidades más cortas, una cabeza grande y un tronco de tamaño relativamente normal.

La ACH es causada por variantes específicas en *FGFR3*, el gen del receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) (FGFR3), en el cromosoma 4p16. Casi todos los individuos con ACH son heterocigotos para una variante que conduce a una sustitución de arginina por glicina en la posición 380 (p.Gly380Arg) en la proteína madura. El ochenta por ciento de los casos de ACH se debe a espontáneos, *de novo* mutaciones, que ocurren a menudo durante la espermatogénesis. *FGFR3* es una proteína receptora transmembrana que se une a los ligandos de FGF y desencadena procesos de señalización intracelular. Uno de estos procesos es la inhibición de la proliferación de condrocitos en la placa de crecimiento de los huesos largos. La variante p.Gly380Arg en *FGFR3* genera una versión constitutivamente activa del receptor que puede activarse aún más mediante la unión de FGF. Por lo tanto, esta variante actúa como una mutación de ganancia de función. En consecuencia, la proliferación de condrocitos en las placas de crecimiento se inhibe constitutivamente. Si bien uno de estos alelos variantes (en el estado heterocigoto) conduce a la ACH, la homocigosidad es letal antes del nacimiento o perinatalmente. Curiosamente, las variantes de pérdida de función en *FGFR3* también se han descrito casos que causan una condición diferente, camptodactilia, estatura alta y síndrome de pérdida auditiva (CATSHL). Este es un ejemplo en el que diferentes variantes del mismo gen dan lugar a diferentes fenotipos, llamados "trastornos alélicos".

### Fibrosis quística

La fibrosis quística (FQ) afecta principalmente a los pulmones (lo que ocasiona dificultad respiratoria y frecuentes infecciones pulmonares) y el páncreas (con la alteración de la función exocrina), pero también se ven afectados frecuentemente el hígado, los riñones, los intestinos y el sistema reproductor masculino. Es la enfermedad genética letal más común entre los caucásicos y se hereda en un patrón autosómico recesivo.

La CF es causada por variantes patógenas en el gen *CFTR*, que codifica el regulador de conductancia transmembrana de la CF, una proteína transmembrana que funciona como un canal de cloruro selectivo. Si la proteína *CFTR* no funciona correctamente, el equilibrio de cloruro entre el interior y el exterior de las células se rompe, lo que lleva a la acumulación de moco en pasajes estrechos en los órganos afectados, como los pulmones. Tales bloqueos conducen a daños y funciones reducidas en estos órganos. El *CFTR* gen está ubicado en el cromosoma 7q31 y codifica una proteína de 1480 aminoácidos. El gen tiene aproximadamente 250000 nts de largo y se han identificado más de 2000 variantes patógenas en su secuencia. Estas variantes se clasifican en diferentes clases (por ejemplo, aquellas en las que la síntesis de proteínas es defectuosa, aquellas en las que se producen cantidades reducidas de proteínas normales, aquellas en las que la proteína sintetizada no se procesa correctamente y no llega a la membrana ni a otras). Siempre y cuando un individuo tenga un alelo funcional de *CFTR*, es posible que muestre síntomas leves o ninguno (Figura 14), pero un individuo portador de dos variantes patógenas mostrará síntomas que dependen de la cantidad de proteína funcional generada. La variante patógena más común, que representa aproximadamente el 70% de los alelos de FQ caucásicos, es una delección del codón para una fenilalanina en la posición 508 (p.Phe508del) en la proteína madura. Esta variante en particular conduce a la síntesis de una proteína que no se dobla adecuadamente en su forma 3D, y es degradada por la célula antes de que pueda alcanzar la membrana, lo que representa una pérdida de función.



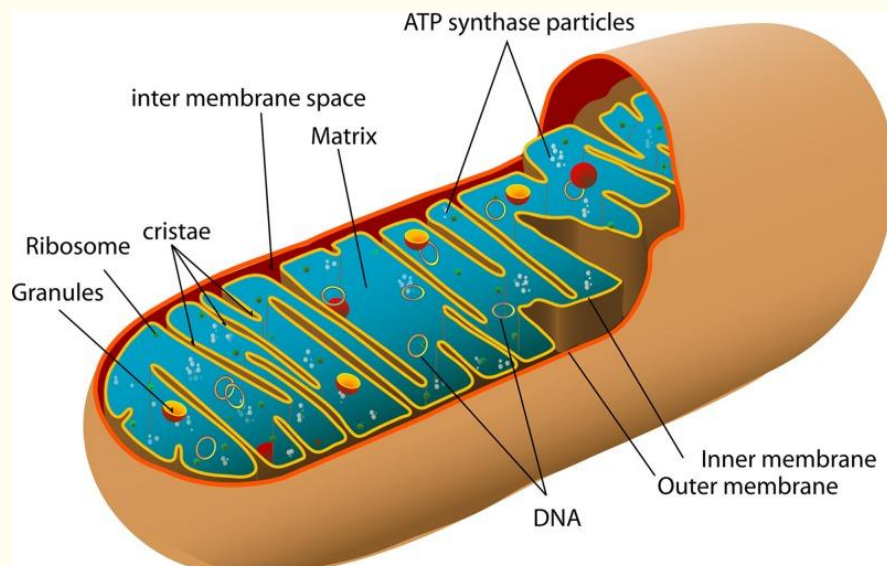
**Figura 14. Los síntomas de FQ dependen de la actividad residual de CFTR**

El lado izquierdo muestra una escala de actividad residual de la proteína CFTR, entre 0 y 100%. El lado derecho muestra los síntomas correspondientes. Tenga en cuenta que los heterocigotos, portadores de un alelo de FQ patógeno, aún conservan el 50% de la actividad de CFTR, por lo tanto, pueden ser asintomáticos o mostrar solo síntomas leves. Sólo los pacientes con 5% o menos de actividad residual de CFTR muestran síntomas completos de FQ. Figura adaptada de [Davis 2001](#).

## Trastornos mitocondriales

### Mitocondrias - estructura y función

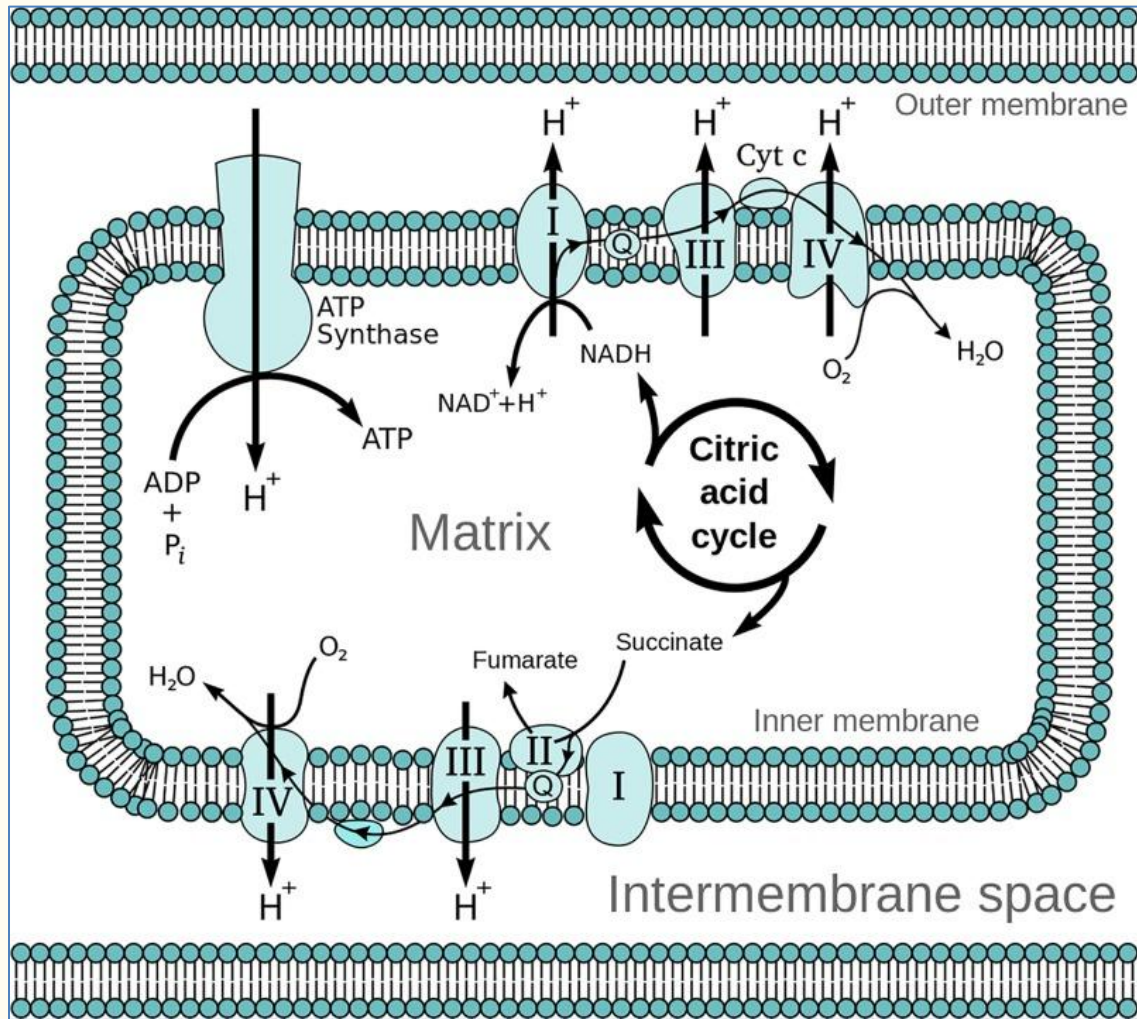
Las mitocondrias son orgánulos celulares que contienen un genoma que es independiente del genoma nuclear, y se cree que han surgido de una relación simbiótica entre una célula bacteriana primitiva y un precursor de una célula eucariota. Las mitocondrias son la 'central eléctrica' de la célula y son responsables de generar energía en forma de ATP. Además, estos orgánulos son estructuras clave para controlar el proceso de muerte celular programada o apoptosis. Como tal, encarnan la vida y la muerte de la célula. Tienen una estructura similar a una cápsula ([Figura 15](#)) con dos membranas, una externa y otra interna, y un espacio intermembrana entre las dos. La membrana interna se pliega sobre sí misma formando crestas que aumentan la superficie total y contienen una serie de complejos de proteínas y cadenas de transporte involucradas en la producción de ATP.



**Figura 15. Estructura mitocondrial**

La mitocondria tiene dos membranas; La membrana interna se pliega en series de crestas en las que se encuentran los portadores de electrones y la ATP sintasa, responsables de la generación de ATP. La matriz de la mitocondria contiene varias copias del ADNmt circular (imagen de Mariana Ruiz Villarreal, reproducida de Wikimedia Commons: Dominio público).

La generación de energía por parte de las mitocondrias involucra varias etapas que se conocen colectivamente como respiración celular. En primer lugar, un azúcar (generalmente glucosa) captado por una célula se descompone por glucólisis en el citoplasma, para generar dos moléculas de piruvato, NADH y ATP. El piruvato producido en la glucólisis se convierte en acetil CoA que luego ingresa en el ciclo de Krebs; ambas reacciones ocurren en la matriz mitocondrial. El producto del ciclo de Krebs es NADH, que sufre una fosforilación oxidativa en la última etapa de la respiración celular. En la fosforilación oxidativa, que se produce en las crestas de la membrana interna, los electrones se transfieren de NADH o  $\text{FADH}_2$  a  $\text{O}_2$  mediante una serie de portadores de electrones ( [Figura 16](#)). Como resultado de este proceso, se forma ATP.



**Figura 16. La cadena de transporte de electrones.**

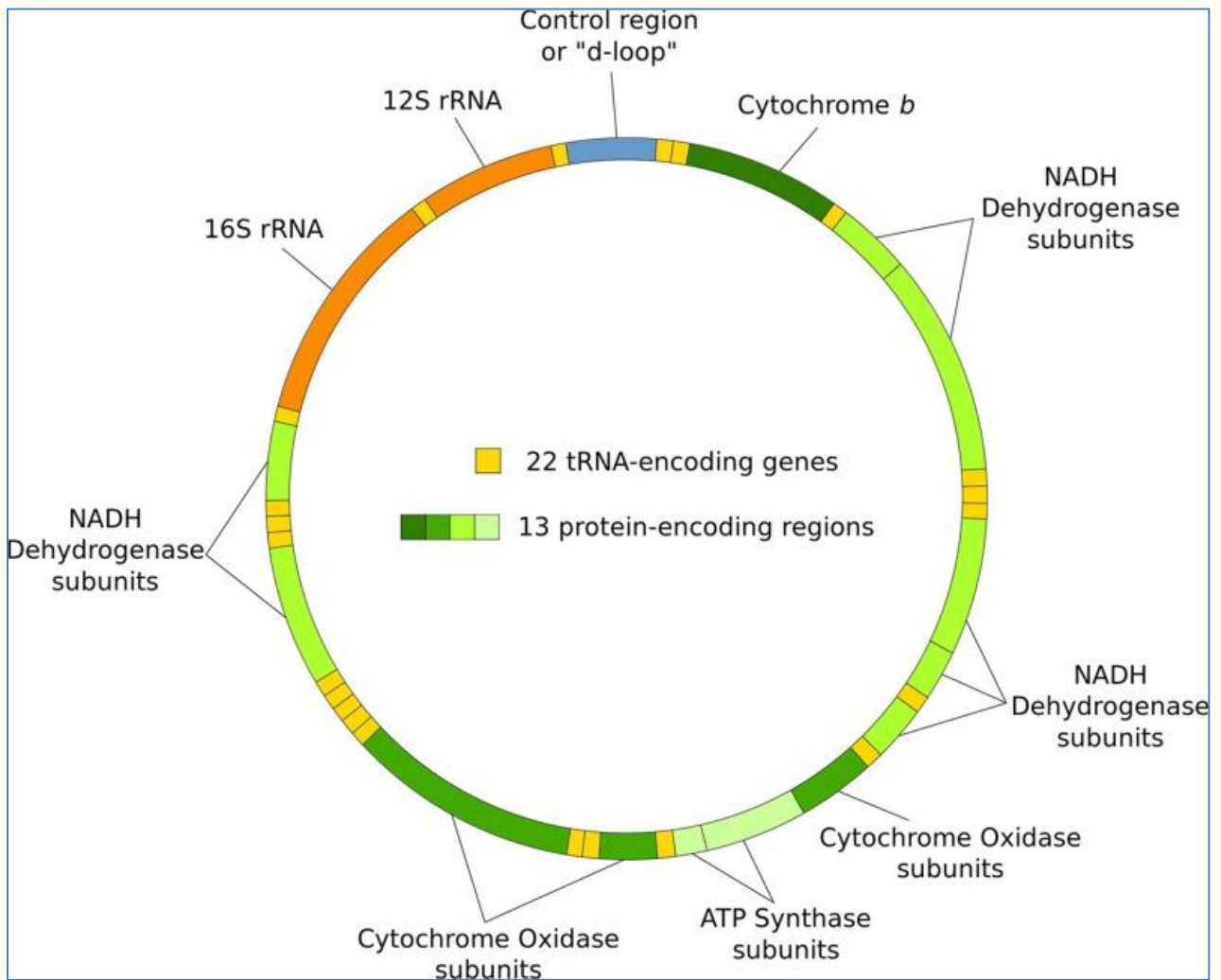
En la membrana interna de las mitocondrias, los electrones de NADH y  $\text{FADH}_2$  pasan a través de la cadena de transporte de electrones al oxígeno, que luego sufre una reacción de reducción y produce agua. La cadena comprende cinco complejos y una serie de transportadores de electrones y electrones pasan de donantes a aceptadores de la cadena, liberando energía que se utiliza para generar un gradiente de protones a través de la membrana mitocondrial (imagen reproducida de Wikimedia Commons: Dominio público).

El control de algunos aspectos de la apoptosis o muerte celular programada (llamada así porque la supervivencia o muerte de la célula está determinada por un equilibrio de componentes celulares) es otra función mitocondrial importante. En las etapas muy tempranas de la apoptosis, las mitocondrias liberan el citocromo c, un componente esencial de la cadena de transporte de electrones, que inicia una vía de activación de la procaspasa, fundamental para la apoptosis. La clave para mediar en las mitocondrias para liberar el citocromo c son las proteínas de la familia BCL que residen en la membrana mitocondrial externa.

#### El genoma mitocondrial

Ubicado en la matriz mitocondrial, el genoma mitocondrial existe como una molécula circular de ADNbc ( [Figura 17](#) ) de aproximadamente 16500 pb que codifica 37 genes, cada uno de los cuales es vital para la función de las mitocondrias. Sin embargo, numerosas proteínas codificadas por el ADN nuclear también contribuyen a la formación y función de las mitocondrias. Cada célula contiene miles de mitocondrias y cada mitocondria contiene múltiples copias del genoma

mitocondrial. Trece de los 37 genes mitocondriales codifican subunidades de los cuatro complejos respiratorios implicados en la fosforilación oxidativa, que están situados en la membrana interna, mientras que el resto codifica para 22 ARNt y 2 ARNr. La mayoría de los componentes de los complejos respiratorios se expresan desde el genoma nuclear y se transportan a las mitocondrias.



**Figura 17. El genoma mitocondrial** Circular y de doble cadena, sin intrones, el genoma mitocondrial comprende 37 genes que codifican los componentes de los complejos respiratorios involucrados en la fosforilación oxidativa, así como para el ARNt y el ARNr. Muchos de los componentes de los complejos respiratorios están codificados por el ADN nuclear (imagen reproducida de Wikimedia Commons: Dominio público).

El genoma mitocondrial es único de varias maneras. Casi el 93% del ADNmt está codificado, en comparación con el genoma nuclear del cual solo el 3% está codificado, y el ADNmt está libre de intrones, histonas y marcas epigenéticas. MtDNA está sujeto a una tasa de mutación 100 veces mayor que la del genoma nuclear, ya que los sistemas de reparación de mtDNA son menos robustos (más propensos a errores) que los sistemas de reparación de ADN nuclear y porque el entorno interno del orgánulo tiene más moléculas reactivas que pueden Daño al ADN (de los productos de la cadena de transporte respiratorio). Es importante destacar que el ADNmt solo se hereda por vía materna: una mujer transmitirá las mitocondrias a todos sus hijos, mientras que un hombre normalmente no transmitirá ninguna de sus mitocondrias ( [Figura 18](#) ).

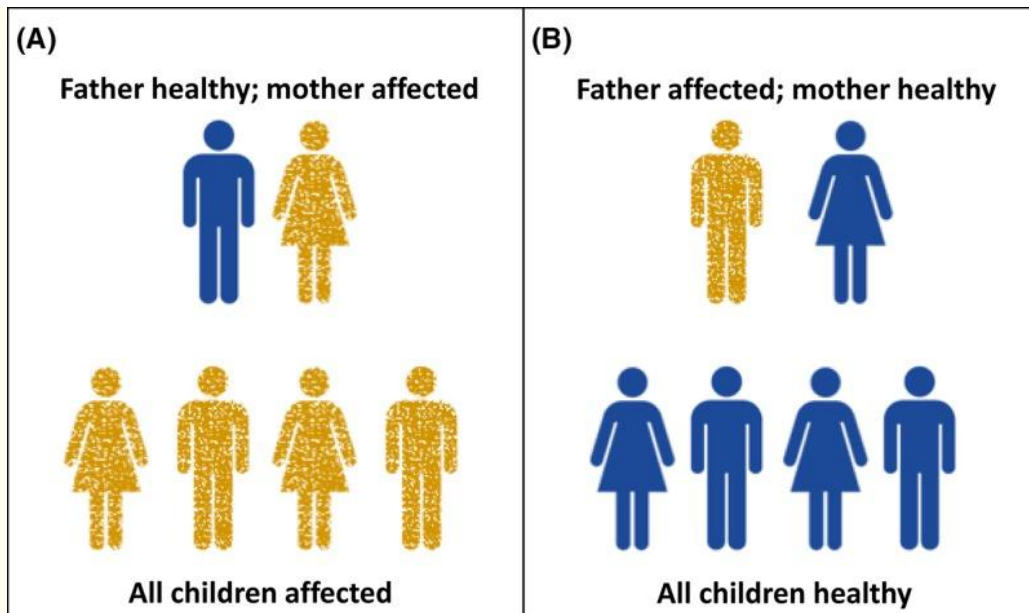


Figura 18. Herencia mitocondrial

En el caso de una mutación mitocondrial (consulte la sección siguiente), una madre afectada ( A ) transmitirá la mutación a todos sus hijos, ya que las mitocondrias se heredan de forma materna. Por otro lado, las mutaciones mitocondriales paternas ( B ) no se transmitirán a sus hijos.

La heteroplasmia es una característica importante del genoma mitocondrial; esto significa que no todas las copias del genoma mitocondrial dentro de una célula son iguales ( Figura 19 ). Si una variante particular está presente en todas las copias del genoma mitocondrial en una célula, se dice que la célula es homoplásmica para la mutación. La situación en la que algunas mitocondrias contienen la mutación y otras que no se denominan heteroplasmia. Obviamente, este es un fenómeno importante cuando se considera la herencia de las mutaciones mitocondriales (que se analiza más adelante) ya que la descendencia puede heredar una proporción alta o baja de mitocondrias mutantes de una madre portadora.

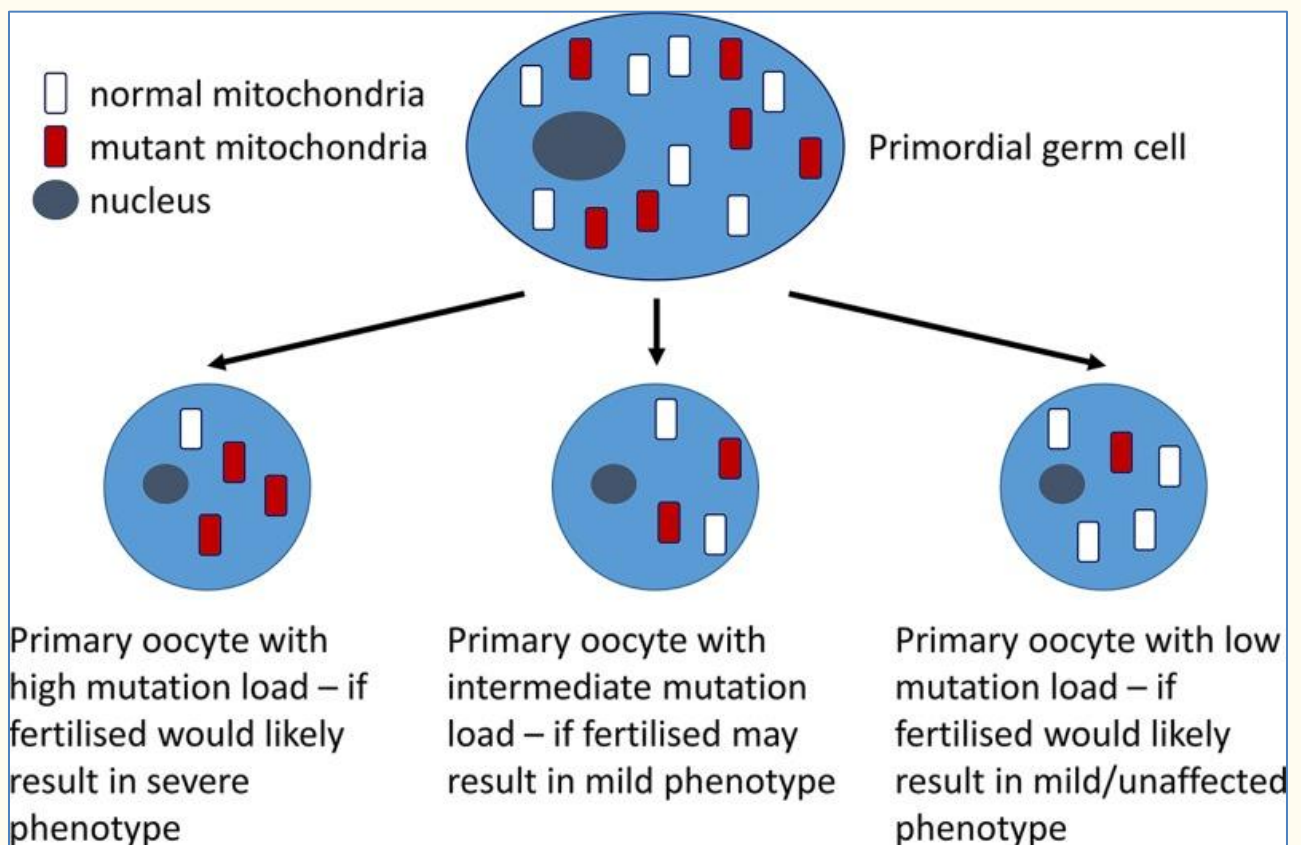


Figura 19 Heteroplasmia

Una célula germinal primordial que contiene una mezcla de ADNmt mutante y normal puede dar lugar a ovocitos que tienen cargas de mutación altas, intermedias o bajas, dependiendo de la región del citoplasma que contribuye a ella.



## Mitocondria y enfermedad

Una serie de afecciones, desde la pérdida de audición relacionada con la edad hasta formas específicas de epilepsia y diabetes, están asociadas con mutaciones en el genoma mitocondrial, y los fenotipos y la gravedad varían ampliamente. A menudo, afecta a tejidos con altos requerimientos de energía, como músculo y tejido nervioso, hay una superposición significativa entre los fenotipos causados por diferentes mutaciones. Como ejemplo, a continuación se describen dos condiciones fenotípicamente distintas causadas por mutaciones mitocondriales.

La neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON, por sus siglas en inglés) es un trastorno de la visión hereditario mitocondrial, con una incidencia reportada de aproximadamente 1/30000 a 1/50000 nacimientos en poblaciones europeas y síntomas que típicamente aparecen en los adolescentes o en los veinte años. El área central de la visión tiende a verse más gravemente afectada, y la visión borrosa y turbia avanza hacia la pérdida de nitidez y la visión del color en las etapas posteriores. La patogenia de la condición resulta de la muerte celular en el nervio óptico. Se sabe que las mutaciones en varios genes mitocondriales, incluidos los que codifican varias deshidrogenasas NADH (*MT-ND 1, 4 y 6*), causan LHON.

El vínculo preciso entre estas mutaciones y la muerte de las células del nervio óptico es desconocido, y se complica aún más por el hecho de que hasta el 85% de los individuos que albergan estas mutaciones nunca desarrollan problemas visuales. En algunas familias, existen complicaciones adicionales, como la conducción cardíaca y los problemas neurológicos leves. Aunque se han asociado muchas mutaciones diferentes con LHON, se cree que una de las tres mutaciones sin sentido está presente en el 90% de las familias afectadas. El diagnóstico genético de las mutaciones que causan enfermedades mitocondriales, como la LHON, se puede llevar a cabo utilizando técnicas basadas en PCR, como la PCR específica de alelo.

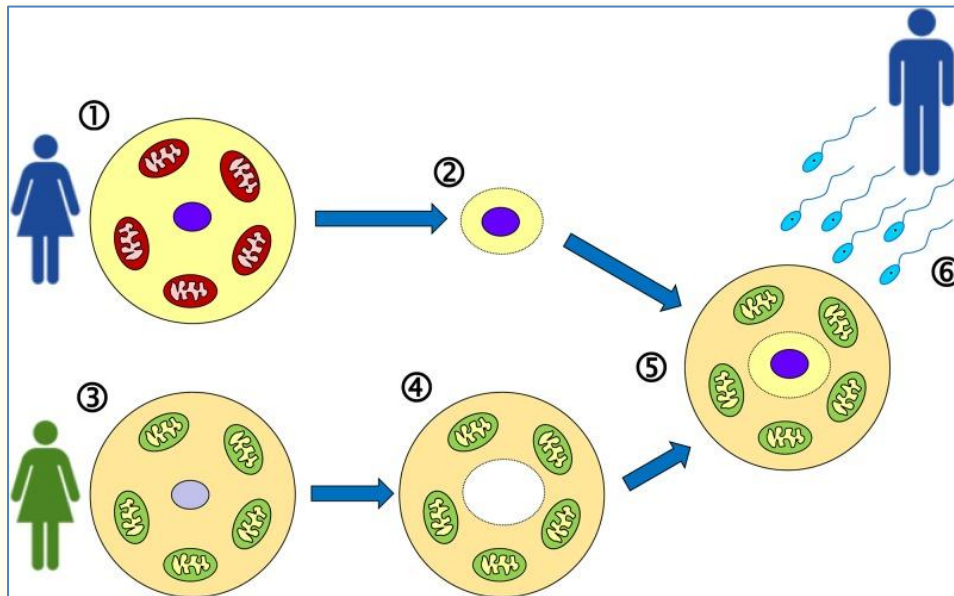
El síndrome de Leigh, en contraste con LHON, aparece típicamente en el primer año de vida. Es una afección neurológica grave y progresiva, con pérdida progresiva de habilidades mentales y motoras. Los niños afectados generalmente mueren dentro de los 2 o 3 años de la primera aparición de síntomas, generalmente debido a una insuficiencia respiratoria. Con una frecuencia general similar a la de LHON, el síndrome de Leigh se encuentra en algunas poblaciones (por ejemplo, en Quebec, Canadá) con una frecuencia mucho más alta. Las lesiones en los ganglios basales, el cerebelo y el tronco encefálico se observan en las imágenes de resonancia magnética en las personas afectadas. Se han observado mutaciones tanto nucleares como de mtDNA en esta condición, afectando a los complejos II, III, IV así como a la ATP sintasa, también conocida como complejo V.

## Terapia para la enfermedad mitocondrial

Una serie de enfoques tradicionales se han utilizado para combatir los síntomas de la enfermedad mitocondrial, principalmente en forma de suplementos dietéticos, con poco éxito. Más recientemente, varias estrategias, incluida la transferencia de genes que utilizan vectores virales asociados a adeno, se han probado, en un intento por reemplazar el gen mutado.

Sin embargo, como actualmente no existe una estrategia efectiva para tratar la enfermedad mitocondrial, el enfoque de prevenir las condiciones en lugar de curarlas parece muy atractivo. Las mujeres que portan una mutación mitocondrial tienen la opción de usar un óvulo o adopción de un donante para evitar la posibilidad de tener un hijo afectado, pero la posibilidad de tener su propio hijo biológico sano es más atractiva para muchos. Así, la terapia de reemplazo mitocondrial o el "bebé de tres padres", en el que el núcleo se extrae de un huevo que contiene mitocondrias mutadas y se coloca en un huevo enucleado de un donante sano, ha ganado un interés creciente en los últimos años.

Hay dos enfoques principales para lograr esto: transferencia pronuclear y transferencia nuclear de huso ( [Figura 20](#)). Con la transferencia pronuclear, que es actualmente la técnica aprobada en el Reino Unido, el óvulo de la madre y el óvulo de un donante se fertilizan con el esperma del padre. Posteriormente, se extrae el núcleo de cada óvulo fertilizado y luego se reemplaza el núcleo del óvulo donante por el de la madre. En la técnica alternativa (transferencia del huso), el núcleo se extrae del óvulo de una madre no fertilizada y luego se inserta en un óvulo donante al que se le ha extraído el núcleo. La fertilización con el esperma del padre se lleva a cabo. Aunque el Reino Unido aprobó la transferencia pronuclear en 2016, el primer bebé que nació con esta técnica fue un niño nacido de padres jordanos en una clínica en México, para evitar la transmisión de una mutación mitocondrial que causa el síndrome de Leigh. Se espera que más bebés sean concebidos usando esta técnica.



**Figura 20. Terapia de reemplazo mitocondrial ("bebé de tres padres")**

Los huevos se recolectan ( 1 ) de la futura madre, cuyas mitocondrias se ven afectadas por una variante de ADN patógena. El núcleo se extrae del huevo ( 2 ). Los huevos también se recolectan ( 3 ) de una hembra donante que tiene mitocondrias sanas, y el núcleo se extrae del huevo, dejando solo el citoplasma ( 4 ). Ahora el núcleo (2) se inyecta en el huevo enucleado (4) para generar un huevo (5) que tiene el ADN nuclear de la futura madre y mitocondrias sanas. Ahora se puede fertilizar *in vitro* utilizando el espermatozoides del padre (6) y dejar que se desarrolle durante algunos días antes de la implantación en la futura madre.

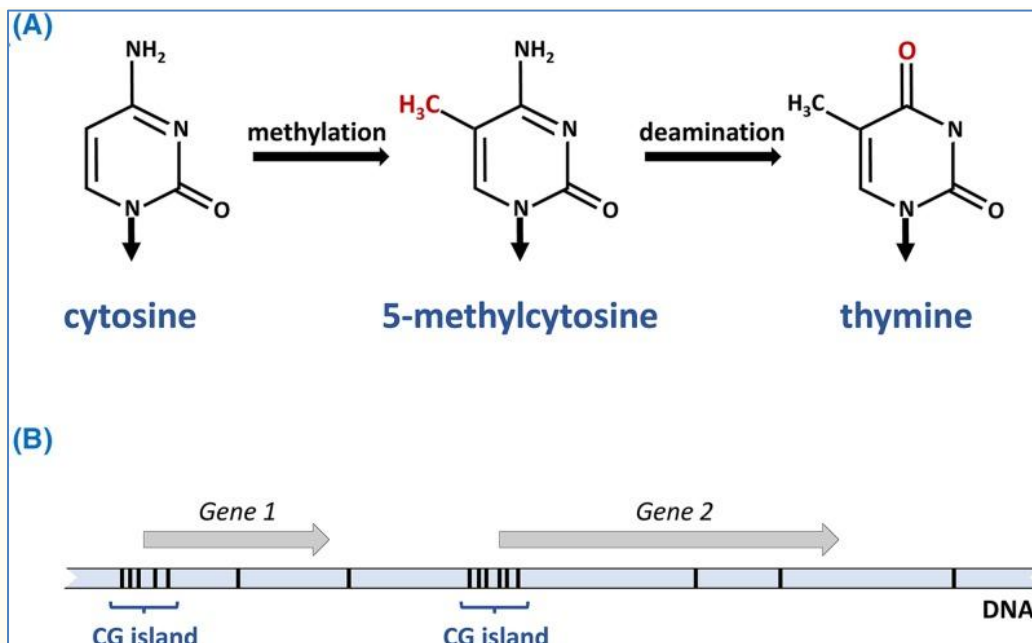
## Epigenética

### Introducción

La secuencia de nucleótidos del genoma humano contiene en su interior una gran cantidad de información compleja que se requiere para un humano sano, y los cambios en la secuencia de ADN pueden conducir a estados de enfermedad como se describe en las secciones anteriores. Sin embargo, hay otra capa de información que se superpone a la información de la secuencia de nucleótidos, y el estudio de esta información adicional se conoce como "epigenética", un término derivado del griego y que significa literalmente "por encima de la genética". Esta información epigenética toma la forma de grupos químicos (por ejemplo, grupos metilo) unidos al ADN o unidos a las proteínas de la histona alrededor de las cuales se envuelve el ADN en cromatina. Un concepto clave es que la información epigenética puede heredarse entre generaciones celulares.

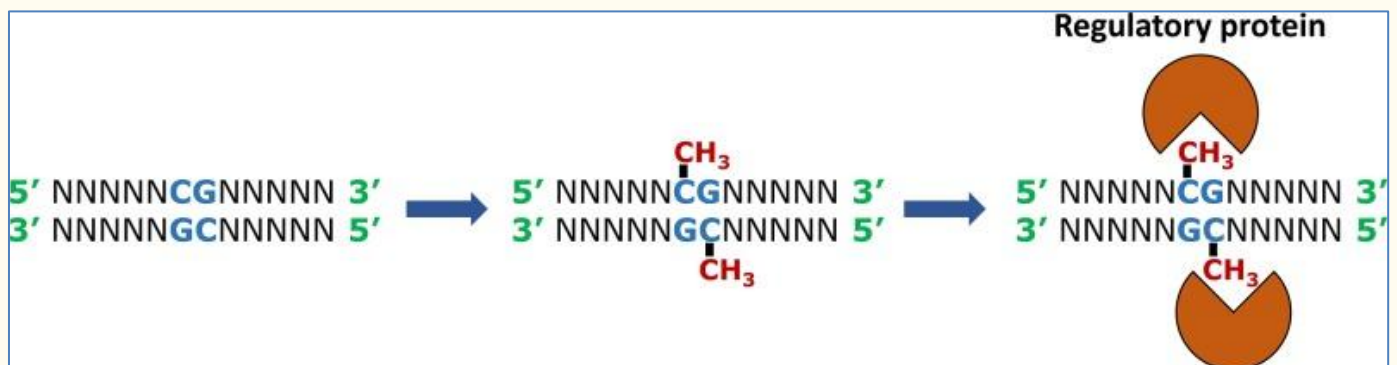
### Metilación del ADN

En humanos (así como en otros mamíferos), las citosinas dentro de la secuencia de dinucleótidos CG pueden metilarse ( [Figura 21](#) ). Observe la distinción entre un par de bases C – G (donde C y G están en cadenas de ADN opuestas) y un dinucleótido CG, que es una secuencia de CG a lo largo de una cadena del ADN que se lee en la dirección 5 'a 3' (en consecuencia, esto a menudo se conoce como CpG, para indicar el enlace de fosfato en la columna vertebral del ADN). Sin embargo, debido a la complementariedad del ADN, también habrá una secuencia CG en la dirección 5 'a 3' en la otra cadena de ADN ( [Figura 22](#) ). Las citosinas metiladas son reconocidas por proteínas específicas, que se unen al ADN en estas ubicaciones, y a menudo conducen al reclutamiento de proteínas adicionales; estos complejos de proteínas pueden conducir a alteraciones en la estructura de la cromatina y, por lo tanto, en la actividad de los genes, típicamente al afectar la modificación de las histonas.



**Figura 21 Metilación de la citosina y consecuencias de la desaminación de metil-C**

(A) La citosina se puede metilar para generar 5-metilcitosina; esto puede sufrir una desaminación espontánea para generar timina. La flecha indica la posición de unión al anillo de desoxirribosa. (B) Los dinucleótidos CG (indicados por líneas verticales) son relativamente raros en el genoma en general en comparación con la frecuencia esperada. Se cree que esto es una consecuencia evolutiva de la desaminación de la metilcitosina que conduce a la conversión de muchos pares de bases C – G dentro de los dinucleótidos CG en T – A. Sin embargo, debido a la importancia de la metilación del ADN en la regulación de la transcripción (ver Figura 25), los dinucleótidos CG están presentes con mayor frecuencia alrededor de las regiones promotoras (sitios de inicio de la transcripción) de los genes, generando las llamadas "islas CG" (también conocidas como islas CpG).



**Figura 22. La metilación ocurre en la C de la secuencia CG y facilita la unión de proteínas reguladoras específicas al ADN**

Tenga en cuenta que la secuencia CG es palindrómica, en el sentido de que la misma secuencia se produce en la dirección 5' a 3' en ambas cadenas del ADN. Abreviatura: N, cualquier nucleótido.

La célula tiene varias enzimas diferentes que son responsables de la metilación del ADN, las metiltransferasas del ADN (DNMT). Dos de estos, DNMT3A y DNMT3B, parecen especializarse en la metilación *de novo*, mientras que el papel principal de DNMT1 parece estar en la metilación de mantenimiento (Figura 23). La importancia de la metilación de mantenimiento es evidente cuando se considera la replicación del ADN (Figura 24). Cuando el ADN metilado se replica por la acción de la ADN polimerasa, la nueva cadena se generará mediante la incorporación de trifosfatos de nucleótidos estándar, y por lo tanto no habrá grupos metilo presentes. Si este ADN se replica nuevamente, el ADN recién sintetizado no tendrá metilación. Sin embargo, el ADN hemimetilado es reconocido por DNMT1, que metilará la citosina en la cadena complementaria. Esto asegura que los patrones de metilación del ADN sean hereditarios entre las generaciones celulares.

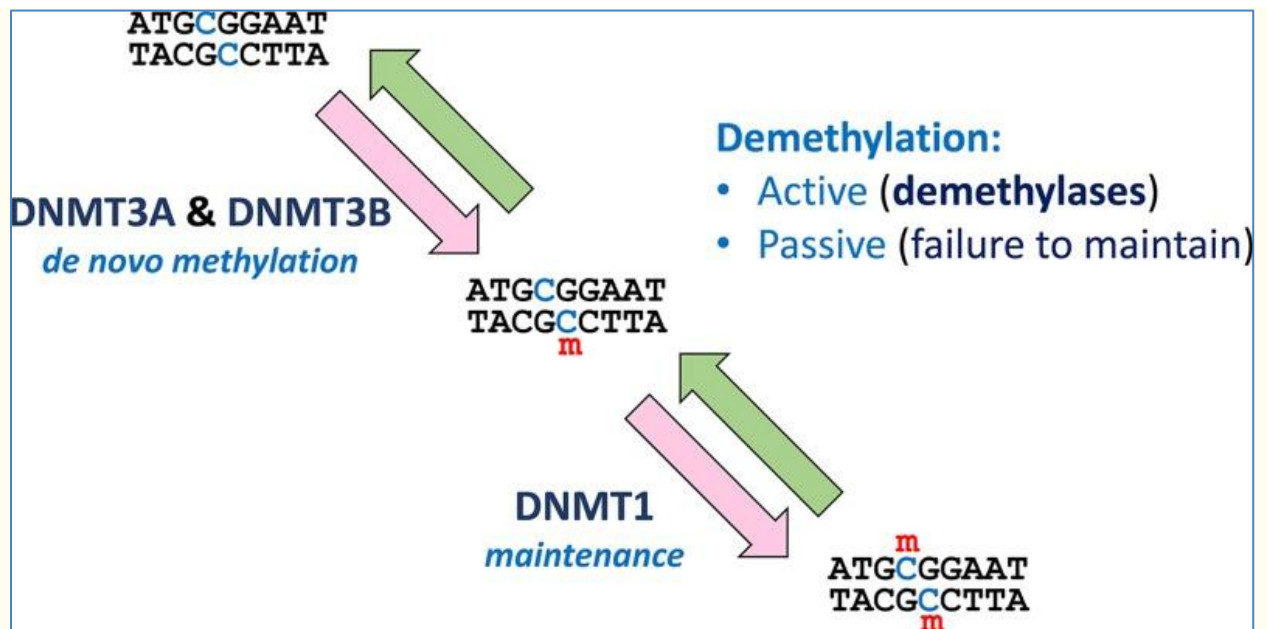
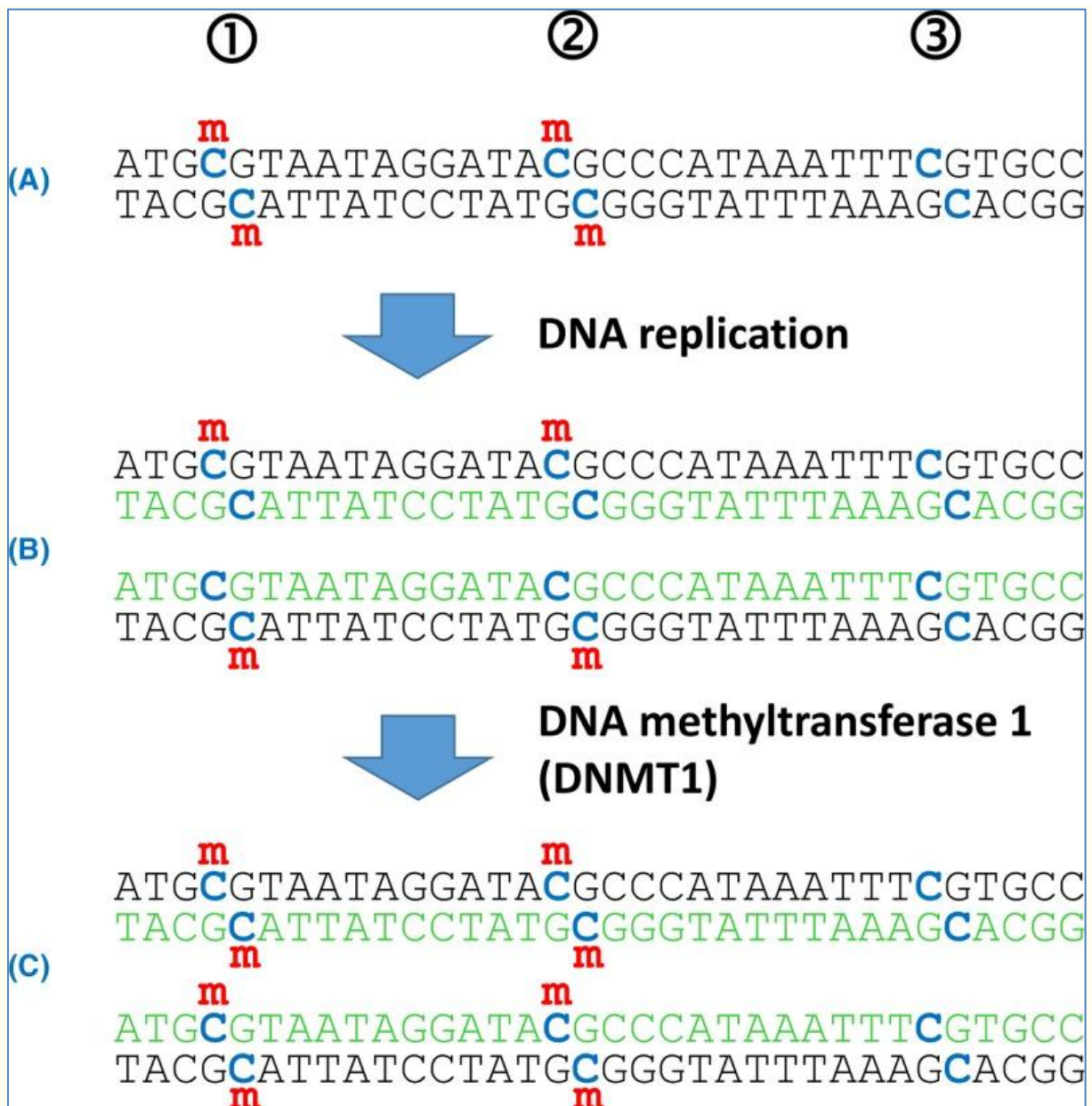


Figura 23. **Metilación y desmetilación**

El proceso de metilación se inicia mediante la adición de un grupo metilo a una cadena del ADN mediante DNMT3A o DNMT3B. El ADN hemimetilado resultante se metila completamente por la acción de DNMT1. La eliminación de los grupos metilo del ADN puede ser activa (que involucra las desmetilasas del ADN) o pasiva (en ausencia de mantenimiento, ver también la [Figura 24](#)). Abreviatura: m, grupo metilo (CH<sub>3</sub>).



**Figura 24. El estado de metilación del ADN es hereditario pero requiere mantenimiento.**

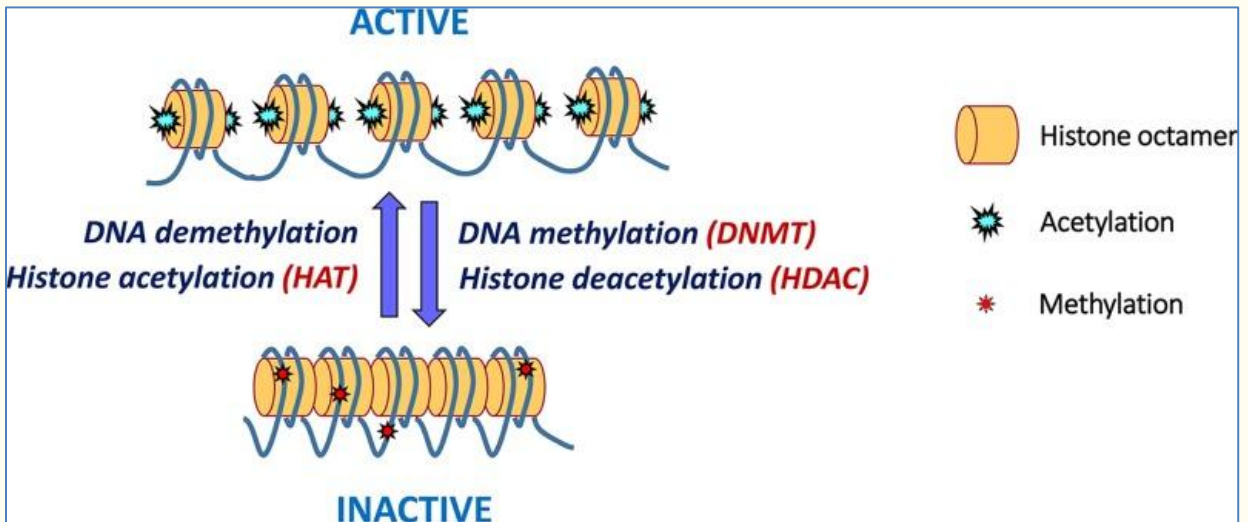
( A ) Los Cs dentro de los dinucleótidos CG (azul) representan sitios potenciales de metilación. En este fragmento de ADN, los sitios 1 y 2 están completamente metilados (es decir, en ambas cadenas del ADN), pero el sitio 3 no está metilado. ( B ) Tras la replicación, las nuevas cadenas de ADN (verde) no están metiladas; Rondas adicionales de replicación de este ADN hemimetilado conducirían a un poco de ADN no metilado. Sin embargo, el ADN hemimetilado es un sustrato para la metilasa de mantenimiento, DNMT1. ( C ) Las moléculas de ADN hijas ahora están totalmente metiladas en las posiciones originalmente metiladas (1 y 2), pero permanecen sin metilar en la posición 3, que no estaba metilada en la plantilla de ADN original. Abreviatura: m, grupo metilo ( $\text{CH}_3$ ).

Los patrones de metilación en el ADN son dinámicos y pueden alterarse en respuesta a estímulos o en etapas particulares de desarrollo. Para lograr esto, es necesario tener enzimas que puedan eliminar grupos metilo del ADN: las ADN desmetilasas.

#### Modificaciones de histonas

Para el empaquetamiento en cromatina en eucariotas, el ADN se envuelve alrededor de octámeros de histonas; cada octámero incluye dos moléculas cada una de H2A, H2B, H3 y H4. El octámero de histonas forma una forma de disco, con las colas N-terminales de cada una de las histonas individuales que sobresalen de este disco. Las proteínas histonas están sujetas a una variedad de modificaciones postraduccionales, que incluyen acetilación, metilación, fosforilación y ubiquitinación. Al igual que la metilación del ADN, estas modificaciones pueden alterarse en respuesta a las circunstancias cambiantes e influir en la compactación de la cromatina y su accesibilidad mediante factores de transcripción y otras proteínas ( Figura 25). Las modificaciones de histonas mejor entendidas son aquellas que ocurren en las colas N-terminales. Por ejemplo, la acetilación de residuos de lisina en las colas N-terminales hace que la cromatina sea menos compacta y por lo tanto facilita la transcripción. Los grupos acetil pueden ser agregados por el grupo de enzimas histona acetil transferasa (HAT) y eliminados por histona

desacetilasas (HDAC); por lo tanto, la actividad de los HAT facilitará la transcripción, mientras que la actividad de los HDAC tenderá a inhibir la transcripción.



**Figura 25. El estado de la cromatina está influenciado por la metilación del ADN y la acetilación de histonas**

En la cromatina activa, las colas N-terminales de las proteínas histonas están acetiladas (por HAT); las cargas positivas adicionales fomentan un empaquetamiento más suelto de los nucleosomas que hace que el ADN sea más accesible para otras proteínas y, por lo tanto, facilita la transcripción. La adición de grupos metilo a los dinucleótidos CG (por DNMT) y la eliminación de los grupos acetilo de las histonas (por HDAC) provoca una estructura de cromatina más compacta, que no es fácilmente accesible por factores de transcripción, generando cromatina inactiva. La reactivación de la cromatina inactiva es facilitada por las desmetilasas de ADN (que eliminan los grupos metilo) y los HAT.

El estado de metilación del ADN puede influir en la modificación de las histonas y viceversa. Por ejemplo, las proteínas de unión a metil-C pueden reclutar HDAC a sitios de metilación de ADN, y la metilación de histonas puede facilitar o inhibir la metilación de ADN, dependiendo de qué aminoácido se haya metilado dentro de las histonas. Una consecuencia de toda esta modificación es que, aunque todas nuestras células pueden contener el mismo genoma y, por lo tanto, los mismos genes, el patrón de qué genes pueden o no estar activos en una célula o tipo de tejido determinado depende de las modificaciones presentes en el ADN y sobre las proteínas de la histona: la epigenética.

### Impronta cromosómica

Varias regiones del genoma humano, que involucran aproximadamente 100 genes, se vuelven inactivas por mecanismos epigenéticos dependiendo del padre de origen. Para algunos genes, solo el alelo paterno está activo, mientras que la copia materna está silenciada epigenéticamente a lo largo de la vida del individuo. Para otros genes, es la copia materna que está activa y la copia paterna que se silencia epigenéticamente. El proceso de silenciamiento epigenético en una forma específica de origen de origen se denomina "impresión cromosómica" e implica metilación del ADN, modificación de histonas y factores adicionales de proteínas y ARN. Durante la gametogénesis, todas las huellas anteriores se eliminan del ADN y se establecen nuevas huellas: huellas femeninas durante la ovogénesis y huellas masculinas durante la espermatogénesis ( Figura 26), por lo tanto, cada embrión debe recibir cromosomas con un conjunto complementario de impresiones y, por lo tanto, una copia activa de cada gen impreso.

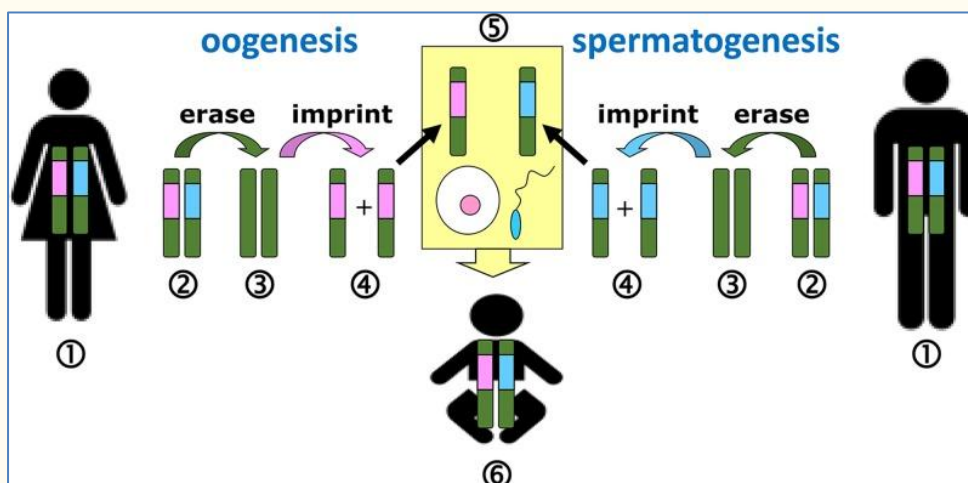


Figura 26. Las impresiones se borran y se restablecen durante la gametogénesis.

Para cada región cromosómica impresa, los humanos adultos sanos ( 1 ) tendrán, en sus células somáticas, una huella materna y otra paterna. Durante la gametogénesis, las impresiones presentes ( 2 ) primero deben borrarse ( 3 ), y luego las impresiones se restablecen ( 4 ) de acuerdo con el sexo del padre. Por lo tanto, durante la ovogénesis, todas las regiones relevantes reciben una huella femenina, y durante la espermatogénesis todas las regiones relevantes reciben una huella masculina. Así, en la fertilización ( 5 ), la unión de óvulos y espermatozoides genera un bebé ( 6 ) con una huella materna y otra paterna para cada región impresa. Los cromosomas se muestran en verde, con marcas masculinas y femeninas indicadas con azul y rosa respectivamente.

¿Cuál es el propósito de la impresión? En general, las huellas paternas conducen a patrones de expresión génica asociados con un mayor crecimiento, y las huellas maternas conducen a patrones de expresión génica asociados con un crecimiento disminuido. Algunas teorías sobre el origen de la impronta se relacionan con la coevolución adaptativa. Otras teorías se basan en el conflicto relacionado con las estrategias para el éxito reproductivo: la madre debe invertir más energía en el niño que el padre, y una mayor inversión materna en un niño puede ser perjudicial para su capacidad para reproducirse nuevamente; sin embargo, el éxito reproductivo del padre puede ser facilitado por bebés más grandes que están mejor equipados para sobrevivir. También existe un conflicto potencial entre las necesidades del feto en desarrollo y la salud continua de la madre. La impronta se observa en todos los mamíferos y en algunas otras especies; hay mucho debate sobre sus orígenes, pero la impresión correcta es fundamental para el desarrollo normal.

Para los genes impresos, con una copia silenciada epigenéticamente durante toda la vida del individuo, es claramente vital que una copia funcional de ese gen sea heredada del otro padre. Cuando este no sea el caso, por ejemplo, debido a mutaciones genéticas o errores que afectan el restablecimiento de las impresiones durante la gametogénesis, se verán trastornos de impresión.

#### Trastornos de la impronta y disomía uniparental.

Existen varias afecciones genéticas relacionadas con la impronta, como el síndrome de Beckwith-Wiedemann, el síndrome de Silver-Russell, el síndrome de Angelman (AS) y el síndrome de Prader-Willi (PWS). Una de las regiones impresas mejor caracterizadas está ubicada cerca del centrómero en el brazo largo del cromosoma 15 (15q11.2). Los genes en esta región incluyen *SNRPN*, dos grupos de genes para los pequeños ARN nucleolar (snoRNA) y *UBE3A*. Los productos de los genes *SNRPN* y snoRNA parecen jugar un papel en el procesamiento del ARN dentro del núcleo, mientras que la proteína *UBE3A* funciona en las proteínas dirigidas a la degradación por el proteasoma. Por lo tanto, los productos de los genes en esta región tienen claramente efectos amplios dentro de la célula. *SNRPN* y los dos grupos de snoRNA están activos solo en el cromosoma paterno 15, mientras que *UBE3A* está activo en la copia materna ( Figura 27 ). La ausencia de los genes expresados paternalmente conduce a PWS ( Tabla 8 ). En contraste, si no hay una copia materna de 15q11.2 y, por lo tanto, no hay un gen *UBE3A* activo, entonces el AS se verá afectado. Si bien la mayoría de los casos de PWS y AS son una consecuencia de las microdeleciones, existen otros mecanismos ( Tabla 8 ), incluida la disomía uniparental (UPD).

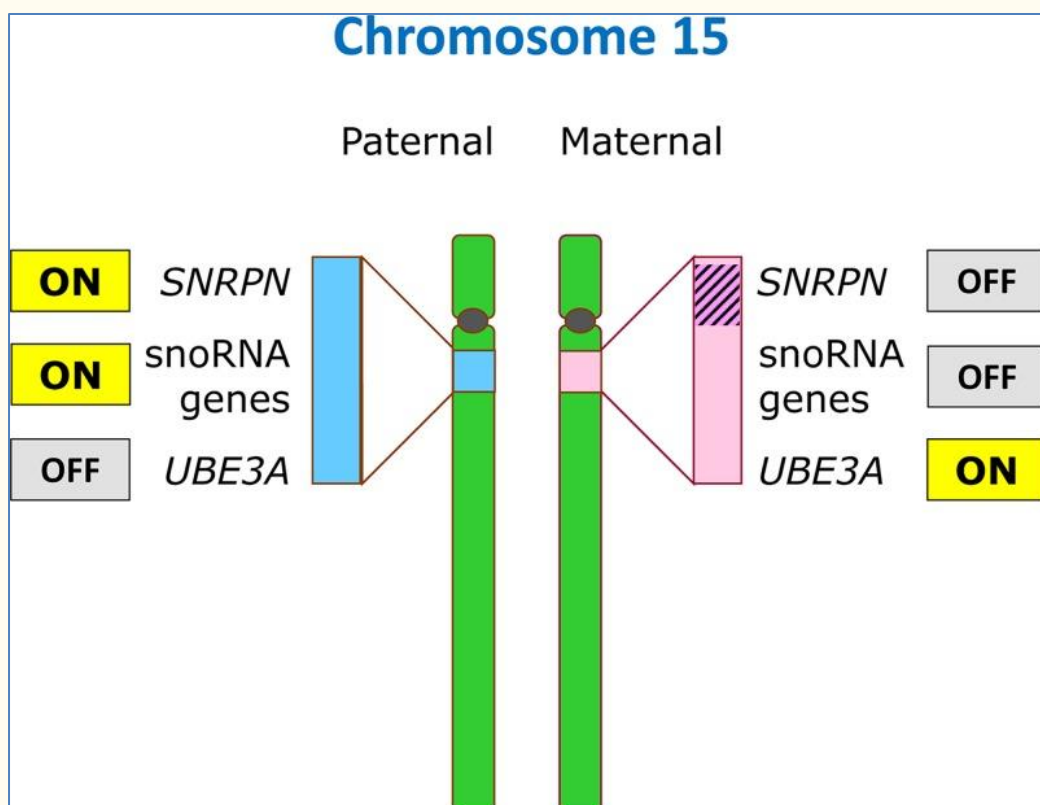


Figura 27. Impronta en el cromosoma 15

Un grupo de genes cerca del centrómero del cromosoma 15 (en la banda 15q11.2) está sujeto a la impronta de una manera específica del progenitor de origen (indicada por sombreado azul y rosa): varios genes, incluidos *SNRPN* y muchos genes de snoRNA, se expresan exclusivamente desde el cromosoma paterno 15 y se silencian en el materno 15. A la inversa, el gen *UBE3A* se silencia en la copia paterna y se activa en la copia materna. Por lo tanto, la pérdida de la función de estos genes tiene diferentes consecuencias según el origen de los padres: la pérdida de *UBE3A* en la madre 15 conduce al síndrome de Angelman (Tabla 8) mientras que la pérdida de *UBE3A* en el paterno 15 no tiene consecuencias, ya que el gen está inactivo de todos modos en la copia paterna. El mecanismo implica la metilación del ADN (indicada por eclosión) de la región *SNRPN* del cromosoma materno 15.

**Tabla 8 Resumen de dos trastornos de impronta, síndrome de Angelman y síndrome de Prader-Willi**

	<b>Síndrome de Angelman</b>	<b>Síndrome de Prader-Willi</b>
Características clave	Discapacidad intelectual moderada a severa (IQ generalmente en el rango de 25 a 54). Movimientos como títeres Disposición feliz y sociable Convulsiones	Discapacidad intelectual leve a moderada (IQ generalmente en el rango 60-70) Apetito insaciable que conduce a la obesidad mórbida Problemas de comportamiento
Frecuencia en la población.	Aproximadamente 1 por 20000	Aproximadamente 1 por 15000
Anormalidad genética subyacente (tenga en cuenta que en algunos casos, la causa subyacente no se ha determinado)	Deleción materna 15q11.2 (aproximadamente 70%) UPD paterna (aproximadamente 4%) Defecto de impronta (aproximadamente 8%) Variante patógena en <i>UBE3A</i> (A6%)	Eliminación paterna 15q11.2 (aproximadamente el 70%) UPD materna (aproximadamente el 20%) Defecto de impresión (aproximadamente el 5%)
Genes clave	<i>UBE3A</i> que codifica una ubiquitina ligasa	SNORD116 grupo de genes que codifica los snoRNAs (otros genes en la región impresa también pueden influir en el fenotipo)

La UPD es un fenómeno raro en el que ambos homólogos de un par de cromosomas se derivan del mismo padre. Si ambos cromosomas 15 son de origen materno, el niño se verá afectado por el SPW, y si ambos 15 son de origen paterno, el niño se verá afectado por la EA. Básicamente, existen tres mecanismos que pueden conducir a la UPD, cada uno de los cuales requiere dos errores que afectan la meiosis / mitosis. El rescate de monosomía es un evento raro y esporádico que puede permitir que un cigoto monosómico sobreviva mediante la duplicación del cromosoma monosómico; el mecanismo que lo permite no está del todo claro, pero siempre resultará en UPD. El rescate por trisomía es, igualmente, un evento raro y esporádico, en el que las células trisómicas pierden un cromosoma, por ejemplo, por retraso de la anafase, en el que un cromosoma no se incorpora a un núcleo hijo durante la mitosis. Dependiendo de cuál de los tres cromosomas se pierda, el rescate por trisomía lleva a la UPD en un tercio de los casos. Una última posibilidad es que un gameto nulisómico se combine con un gameto disómico (en otras palabras, errores meióticos en ambos padres), que parece estadísticamente improbable. La UPD de algunos cromosomas no tiene consecuencias (por ejemplo, 1, 5, 9, 10, 13, 21, 22), pero para los cromosomas que albergan genes impresos (que incluyen 6, 11, 14, 15, 20), el trastorno de impronta relevante se producirá

La UPD puede ser en forma de heterodisomía (ambos homólogos de uno de los padres están presentes) o isodisomía (dos copias de uno de los homólogos de los padres). En la isodisomía, como los dos cromosomas son idénticos, habrá homocigosidad para todos los alelos y, por lo tanto, en este caso, la UPD también puede desenmascarar un trastorno recesivo.

Aunque la mayoría de los casos de trastornos de impronta ocurren como consecuencia de mutaciones *de novo*, también hay casos en que las mutaciones se han transmitido a través de las familias. Por ejemplo, si una nueva mutación *UBE3A* está presente en un espermatozoide que fertiliza un óvulo, el niño resultante no mostrará ningún fenotipo, ya que la copia paterna de *UBE3A* está silenciada epigenéticamente de todos modos. Si el niño es un hombre, también podría transmitir esta misma mutación a la descendencia sin consecuencias para su salud. Sin embargo, si el niño es una mujer, y ella transmite esta mutación a su descendencia, se verían afectados por la EA.

Curiosamente, la impresión de *UBE3A* parece mantenerse solo en el cerebro; Otros tejidos tienen expresión bialélica. Además, la sobreexpresión de *UBE3A*, por ejemplo, como consecuencia de la duplicación de genes en el cromosoma materno 15, se asocia con el autismo.



## Contribuciones epigenéticas a otros trastornos.

Durante el desarrollo, las modificaciones epigenéticas en muchos loci genéticos cambian como parte del proceso de diferenciación, generando tipos de tejidos con patrones específicos de expresión génica.

Los cambios epigenéticos también pueden ocurrir en respuesta a estímulos ambientales. Las deficiencias que afectan a los componentes de los mecanismos epigenéticos pueden conducir a estados de enfermedad. Un ejemplo bien caracterizado involucra el gen *MECP2* que codifica una proteína de unión a metil-C.

Esta proteína reconoce y se une a las citosinas metiladas en el ADN, actuando para reclutar otros complejos como el HDAC, que puede alterar el estado transcripcional del ADN. Variantes patógenas de pérdida de función en *MECP2* conducen al síndrome de Rett, como se discutió anteriormente. Otro ejemplo es el raro trastorno autosómico recesivo: inmunodeficiencia, inestabilidad centromérica y síndrome de anomalías faciales (ICF).

Aproximadamente la mitad de los casos de ICF son una consecuencia de variantes patógenas bialélicas en el gen *DNMT3B*. De los estudios con ratones, la pérdida completa de la función de DNMT3B parece ser incompatible con la vida, y por lo tanto, las variantes que conducen a la ICF generalmente no tienen sentido, y cada paciente tiene al menos una variante sin sentido que conserva alguna función de DNMT3B. Tenga en cuenta que los cambios epigenéticos también pueden implicar ARN no codificantes, para los cuales la inactivación con X es un buen ejemplo.

Cada vez es más evidente que los cambios en la programación epigenética desempeñan un papel en muchas afecciones, como el cáncer, las enfermedades mentales, las enfermedades autoinmunes, la diabetes y la obesidad.

Los gemelos idénticos tienen diferentes patrones de metilación del ADN y modificación de histonas que pueden contribuir a la susceptibilidad de la enfermedad entre ellos. Debido a que las marcas epigenéticas como la metilación del ADN pueden copiarse fielmente entre generaciones celulares (en otras palabras, son hereditarias), la epigenética también puede ayudar a explicar cómo el ambiente fetal o infantil puede influir más adelante en la susceptibilidad a la enfermedad. También hay evidencia de que las marcas epigenéticas, incluidas las de los genes impresos, pueden perturbarse durante la FIV, y que esto puede conducir a problemas de salud, por ejemplo, trastornos de la impronta, en algunos niños concebidos por la FIV.

## Trastornos complejos

---

### Introducción

Los claros patrones de herencia asociados con trastornos de un solo gen (monogénicos) han facilitado la identificación de los cambios genéticos causales para estas afecciones. Sin embargo, cada vez se presta más atención a las contribuciones genéticas a los trastornos multifactoriales complejos como la diabetes, la enfermedad cardíaca y la esquizofrenia, donde la enfermedad es el resultado de una interacción compleja de múltiples influencias genéticas y ambientales. El impacto de una variante individual en un gen puede ser muy pequeño, pero cuando se presenta junto con múltiples variantes en otros genes, en el contexto de un entorno particular, puede aumentar el riesgo de enfermedad. Lo mismo es cierto para muchos rasgos (por ejemplo, altura) y comportamientos (por ejemplo, agresión o búsqueda de novedad).

La diabetes tipo 2 (T2D) ejemplifica trastornos complejos y es uno de los que está aumentando en incidencia en todo el mundo. Las principales contribuciones ambientales a la T2D se relacionan con la dieta y el ejercicio: las dietas altas en calorías en el contexto de un estilo de vida menos activo, que a menudo involucran largos períodos de tiempo frente a una computadora o televisor. Este estilo de vida presenta un marcado contraste con el entorno que tenían nuestros antepasados para sobrevivir, y los rasgos que antes podrían haber sido ventajosos (como un metabolismo que ahorra energía) se han convertido en una desventaja. La identificación de los factores genéticos subyacentes a la DM2 es un reto debido a los pequeños efectos de las contribuciones individuales.

Mientras que la diabetes tipo 1 (T1D) se caracteriza por la pérdida de producción de insulina como consecuencia de la destrucción autoinmune de las células de los islotes pancreáticos, la T2D se asocia más comúnmente con la resistencia a la insulina; el cuerpo ya no puede responder adecuadamente a la insulina. La T2D generalmente tiene un inicio tardío (> 35 años) y está asociada con la obesidad, aunque el inicio a edades más tempranas está aumentando.

### Estudios familiares

Las pistas iniciales de que la genética desempeña un papel en trastornos complejos como la T2D tienden a provenir de estudios familiares, en particular, del estudio de los gemelos. Si uno de un par de gemelos monocigóticos (idénticos) se ve afectado por un trastorno monogénico como la FQ, es prácticamente seguro que el otro gemelo también tiene FQ, en otras palabras, es concordante, porque tienen un ADN prácticamente idéntico. Sin embargo, para los gemelos dicigóticos (no idénticos), que comparten, en promedio, el 50% de su ADN, la probabilidad de ser concordantes para la FQ es del 50%. Para un trastorno que es completamente de origen ambiental, se esperaría que hubiera poca diferencia en la concordancia cuando se comparan dicigóticos con pares de gemelos monocigóticos. Para T2D, la concordancia es aproximadamente del 70% para los gemelos

monocigóticos, pero solo aproximadamente el 25% para los gemelos dicigóticos, lo que indica una implicación genética significativa. Además, el riesgo de T2D es mayor para cualquier individuo si un padre también está afectado (aún más alto si ambos están afectados). La contribución relativa de los factores genéticos a un fenotipo de enfermedad se conoce como "heredabilidad", y para las estimaciones T2D de la heredabilidad varía entre 25 y 80%.

#### Identificación de loci genéticos asociados a trastornos complejos.

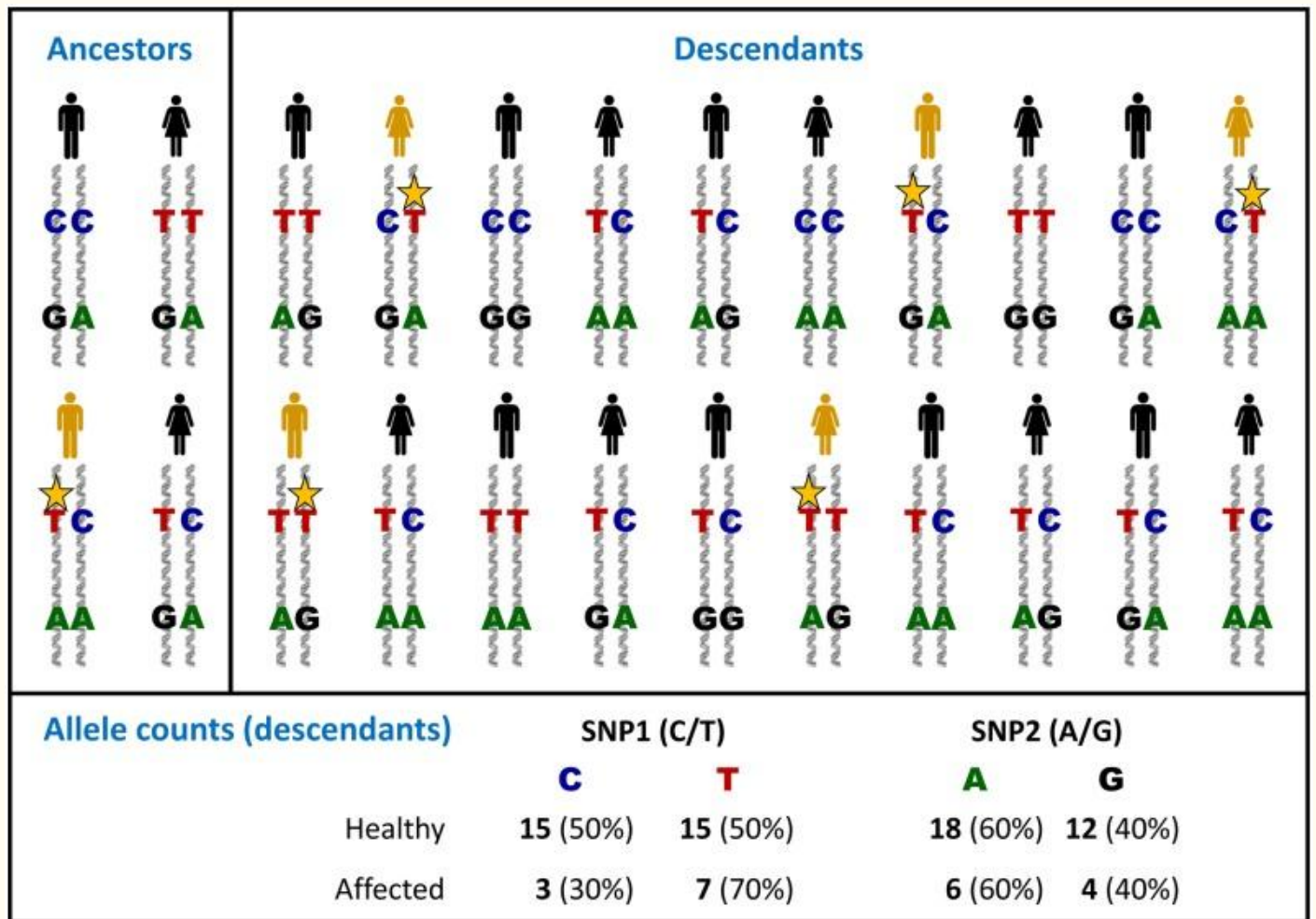
Una forma de identificar los loci involucrados es un enfoque de "gen candidato". Para T2D, los posibles candidatos podrían ser genes implicados en el metabolismo de la glucosa o la respuesta a la insulina, o en predisposición a la obesidad. La investigación del gen *PPARG*, basada en su papel conocido en la diferenciación de los adipocitos y la homeostasis de la glucosa, identificó un polimorfismo común que era protector para la DT2 ( [Tabla 9](#) ). Sin embargo, debido a la complejidad de las redes reguladoras y metabólicas en la célula, el número de genes candidatos potenciales para la T2D es inmenso, y la investigación completa de todos los posibles candidatos requeriría una enorme inversión de tiempo y dinero. Además, al observar solo los genes que se espera que desempeñen un papel basado en la comprensión actual, algunos actores clave podrían perderse.

**Tabla 9 Ejemplos de loci genéticos implicados en el riesgo de T2D por GWAS**

Gene	Función de producto (s) codificado (s)	Comentarios
<b><i>PPARG</i></b>	Receptor- $\gamma$ del proliferador-activador de peroxisoma; Un factor de transcripción de la familia PPAR que cumple funciones en la regulación de la diferenciación celular y el metabolismo de la glucosa y los lípidos.	Este receptor es un objetivo para las tiazolidindionas, que son medicamentos sensibilizadores a la insulina que se usan en el tratamiento con T2D. La variante p.Pro12Ala (que representa el 12% de los alelos del Cáucaso y del Este de Asia) protege el T2D
<b><i>TCF7L2</i></b>	Factor de transcripción, involucrado en la estimulación de la proliferación de células $\beta$ pancreáticas y en la producción de GLP-1, que estimula la secreción de insulina.	El alelo T de SNP rs7903146 no solo es un fuerte factor de riesgo para la T2D, sino que también se asocia con una mejor respuesta a dos medicamentos T2D comunes: la sulfonilurea y la metformina.
<b><i>HNF1A</i></b>	Hepatocito nuclear factor 1 $\alpha$ ; Factor de transcripción requerido para el desarrollo normal y la función del hígado y los islotes pancreáticos.	La variante p.Glu508Lys es extremadamente rara en el mundo (aproximadamente 5 por cada 10000 alelos) y ocurre predominantemente en individuos de ascendencia americana nativa. Este alelo era cinco veces más común en una cohorte mexicana con DM2 que en los controles mexicanos
<b><i>HNF1B</i></b>	Hepatocito nuclear factor 1 $\beta$ ; Factor de transcripción requerido para el desarrollo normal y la función del hígado y los islotes pancreáticos.	Una variante común (rs4430796) que es protectora para T2D se asocia con un mayor riesgo de cáncer de próstata
<b><i>KCNJ11</i></b>	Subunidad de los canales de potasio, requerida en las células $\beta$ pancreáticas para la regulación de la secreción de insulina estimulada por glucosa	These potassium channels are targeted by sulphonylurea, a treatment for T2D. Activating variants are associated with neonatal diabetes, while loss-of-function variants lead to hyperinsulinaemia in infancy
<b><i>KCNQ1</i></b>	Voltage-gated potassium channel, required in pancreatic $\beta$ -cells for regulation of glucose-stimulated insulin secretion	For two SNPs in <i>KCNQ1</i> (which lies within an imprinted region of the genome), increased risk of T2D is only seen when the risk allele is maternally transmitted
<b><i>SLC30A8</i></b>	Zinc transporter; zinc is required as a cofactor by many proteins, and as a signal ion	A common missense variant, p.Trp325Arg, is associated with increased risk for diabetes, while several rare loss-of-function variants are protective
<b><i>CDKN2A/2B</i></b>	<i>CDKN2A</i> encodes two proteins: cyclin-dependent kinase inhibitor p16 <sup>INK4</sup> and the p14 <sup>ARF</sup> protein, both of which function in the p53/RB pathways. <i>CDKN2B</i> generates an antisense, non-coding transcript from the same locus	Variants within this genomic region have shown association with cardiovascular disease, cancer, periodontitis and glaucoma (but note that it is quite feasible that an individual variant might lead to increased risk for one disease while being protective for another!)
<b><i>CDKAL1</i></b>	Methylthiotransferase that modifies tRNA for lysine to increase stability of the codon–anticodon interaction, and thereby increase fidelity of lysine incorporation during translation	Proinsulin contains two lysine residues, one of which is at the cleavage site used to generate insulin. Mistranslation of this lysine codon may generate cleavage-resistant proinsulin
<b><i>FTO</i></b>	Fat mass- and obesity-associated gene; encodes a nucleic acid demethylase	<i>FTO</i> is the most significant locus identified in GWASs designed to identify obesity-related genes

Para facilitar la identificación de loci de susceptibilidad, se han utilizado enfoques basados en vínculos genéticos o "asociaciones" ( [Figura 28](#) ). Dichos enfoques se basan en la observación de que la recombinación genética no se produce de forma aleatoria en todo nuestro genoma, sino que tiende a ocurrir en la propagación de los "puntos calientes" en todos los cromosomas. La

consecuencia es que segmentos particulares del genoma tienden a permanecer juntos a través de muchas generaciones. Esto significa que podemos usar "marcadores genéticos", la mayoría de las veces SNP, como etiquetas para los segmentos del genoma, y luego observar dentro de las poblaciones para evaluar si marcadores específicos se asocian con la enfermedad. Este enfoque está tipificado por el "estudio de asociación de genoma completo" o GWAS ( [Figura 29](#) ).



**Figura 28** Los principios de la asociación genética.

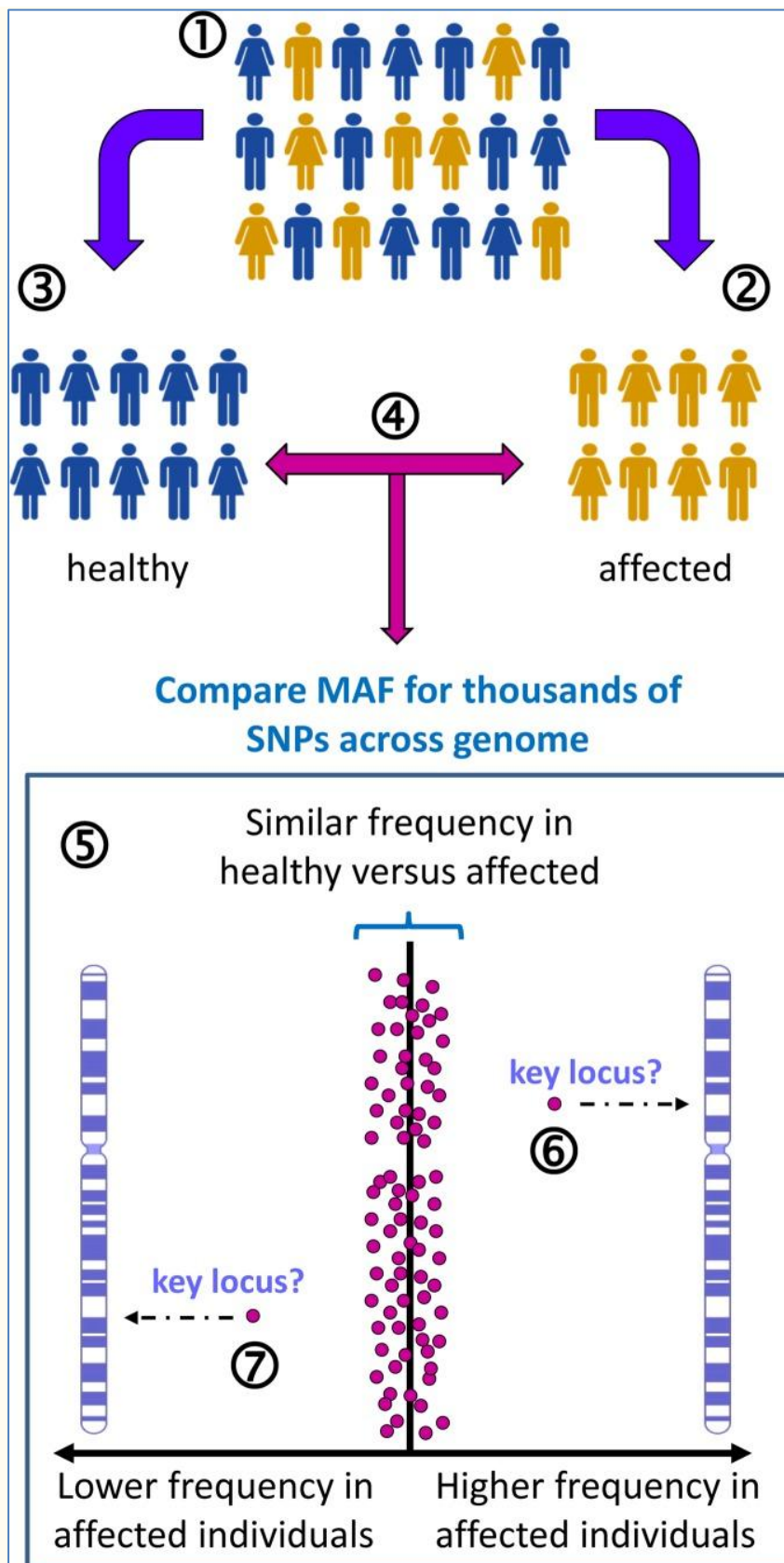
SNP1 (con los alelos C y T) y SNP2 (con los alelos A y G) son dos sitios polimórficos presentes en un cromosoma.

Dentro de uno de los grupos de ancestros, una nueva mutación (estrella amarilla) ocurrió muy cerca de la posición de SNP1; esta es una nueva variante patógena que contribuye a una condición de enfermedad particular (individuo amarillo).

Debido a que SNP1 está tan cerca de la variante patógena, habrá poca o ninguna recombinación entre estos sitios a lo largo de las generaciones, mientras que es probable que ocurra una recombinación entre SNP2 y la variante patógena.

Por lo tanto, cuando los descendientes son genotipados, SNP2 tiene una distribución alélica idéntica en individuos sanos y afectados (sin asociación de SNP2 con la enfermedad).

Sin embargo, para SNP1 hay un exceso del alelo T (y un déficit correspondiente en el alelo C) en la población afectada, en otras palabras, SNP1 muestra asociación con la enfermedad. En realidad, para condiciones complejas donde puede haber muchas variantes predisponentes diferentes en varios genes diferentes, la escala de asociación sería menos extrema, lo que requiere el análisis de miles de individuos.



**Figura 29. Estudio de asociación de genoma amplio para loci relacionados con T2D**

Los grupos de estudio apropiados se seleccionan de la población general ( 1 ). Por ejemplo, un grupo de individuos que tienen T2D ( 2 ) y un grupo de individuos que son saludables para actuar como controles ( 3 ). Estos grupos deben ser emparejados en la medida de lo posible en términos de su constitución para evitar efectos de confusión, por ejemplo, emparejados por género, etnia, tabaquismo, estatus socioeconómico, educación, etc. Para cada individuo, miles de SNP en todo el genoma están genotipados ( 4 ), y luego las frecuencias alélicas generales se comparan entre los dos grupos para SNPs en cada cromosoma ( 5 ). Cada punto en el gráfico representa un SNP en una ubicación conocida en un cromosoma particular. La expectativa es que, para la gran mayoría de los SNP, el MAF será similar entre los dos grupos. Sin embargo, cuando hay una diferencia, ya sea un MAF significativamente mayor ( 6 ) o significativamente menor ( 7 ) en el grupo afectado, esto identifica una ubicación específica del cromosoma que puede desempeñar un papel en la DT2. Tenga en cuenta que las variantes reales que predisponen

a la obesidad o protegen de la T2D pueden estar cerca de los SNP relevantes (es decir, el enlace genético) en lugar de que los propios SNP sean causativos o protectores.

Un problema con los GWAS es que incluso con un alto rigor estadístico, la reproducibilidad no está garantizada y los resultados de diferentes estudios pueden parecer contradictorios, aunque esto puede reflejar que hay demasiadas otras variables entre los grupos de estudio. Los metanálisis grandes intentan reunir los resultados de múltiples GWAS para determinar la importancia a gran escala.

Es importante tener en cuenta que la asociación de un SNP con un rasgo o condición particular no necesariamente indica la causalidad, sino que es bastante probable que el SNP, a través del vínculo estrecho, se haya heredado junto con el cambio que contribuye al rasgo ( [Figura 28](#)). Una vez que GWAS ha identificado un lugar, el siguiente paso es observar la región genómica para ver qué genes de esa región pueden ser relevantes para el fenotipo observado, y ver si la asociación puede ser confirmada por otros estudios, que Es necesario incluir estudios funcionales en células y / o modelos animales. Más de 120 loci genéticos han sido identificados por GWAS para T2D; algunos de estos se muestran en la [Tabla 9](#) .

GWAS puede ser una forma efectiva de vincular variantes comunes con enfermedades asociadas, pero también pueden ser importantes en algunas familias y subpoblaciones, por ejemplo, el alelo p.Glu508Lys de *HNF1A* en nativos americanos ( [Tabla 9](#) ). La identificación de variantes raras adicionales probablemente provenga de enfoques que involucran la secuenciación del genoma. Debe observarse que las variantes pueden aumentar o disminuir el riesgo de enfermedad, dependiendo de su efecto funcional (ver *KCNJ11* y *SLC30A8* en la [Tabla 9](#)).

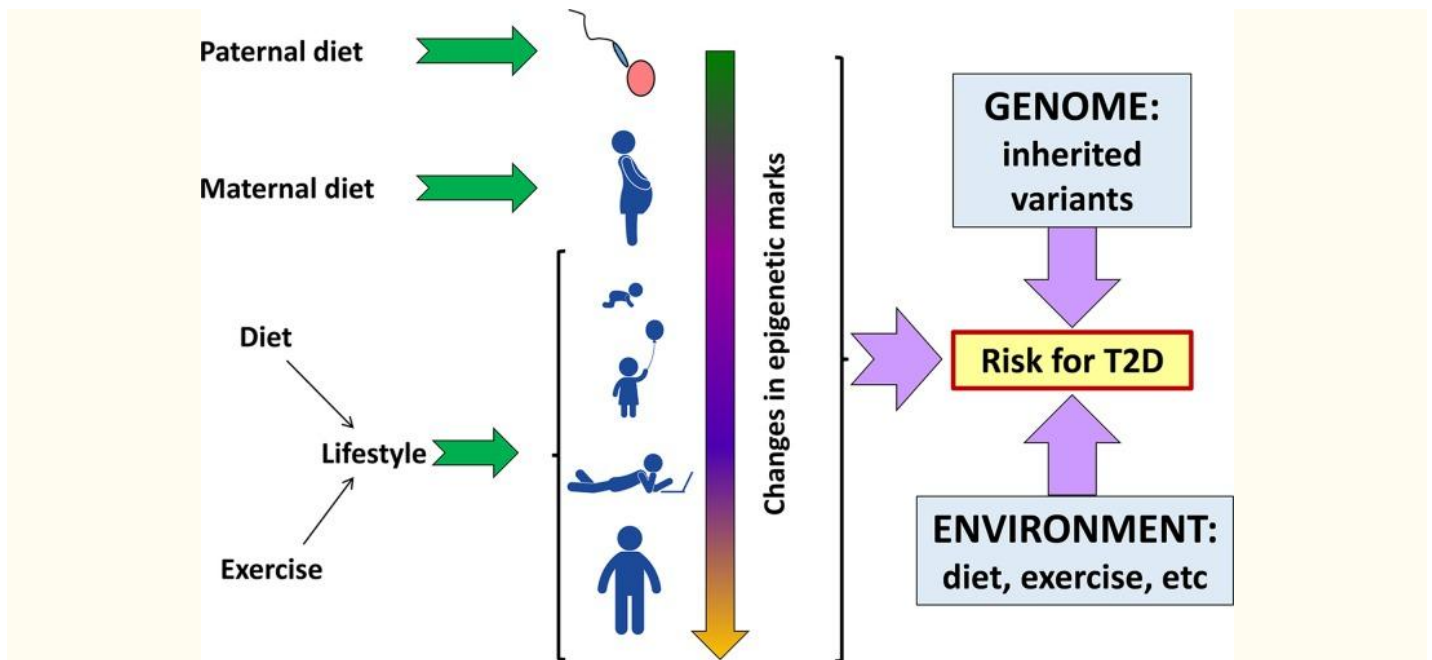
El mecanismo por el cual las variantes pueden contribuir a trastornos complejos a menudo no es obvio; para algunos loci implicados en T2D, existe un vínculo claro con la función pancreática / homeostasis de la glucosa u obesidad, pero la importancia de otros loci identificados por GWAS es menos clara. A primera vista, la función del producto *CDKAL1* (modificación del ARNt) no tiene relación con la diabetes, pero surge un impacto potencial cuando se considera el efecto de la mala traducción de lisina sobre la escisión de proinsulina. Otro locus, *CDKN2A / 2B* , codifica productos involucrados en el ciclo celular / proliferación celular, y es factible que pueda haber un vínculo con el número total de células de los islotes en el páncreas maduro (tener más células de los islotes puede equipararse a una mejor capacidad para sostener producción de insulina).

## Epigenética

A pesar de la gran cantidad de loci asociados con T2D que han sido identificados por GWAS, estos no pueden explicar toda la heredabilidad de T2D. Sin embargo, cada vez está más claro que la epigenética también desempeña un papel importante en enfermedades complejas como la T2D. La impresión puede estar involucrada: el riesgo de que la descendencia de T2D afecte a la descendencia es mayor cuando la madre está afectada que cuando el padre está afectado. Curiosamente, esto es lo contrario de la situación de la T1D, en la cual los riesgos para un niño son mayores si el padre está afectado, que si la madre está afectada. Se ha observado un efecto de origen de origen para algunos alelos de *KCNQ1* que solo aumentan el riesgo de T2D cuando se transmiten por vía materna.

El impacto de la epigenética parece comenzar preconceptionalmente: los experimentos con ratones han demostrado efectos en la salud y también en los patrones de metilación del ADN para las crías después de la exposición paterna a una dieta alta en grasas o baja en nutrición. La vida fetal temprana es también un momento crítico. Las observaciones clave provinieron del estudio de individuos que estuvieron expuestos a un ambiente intrauterino adverso, particularmente durante el primer trimestre, como consecuencia de una hambruna severa durante el "invierno del hambre holandés" de 1944/45. Estas personas tenían peso normal al nacer (ya que la hambruna había terminado en las últimas etapas del embarazo), pero habían aumentado significativamente las tasas de obesidad y T2D como adultos, lo que sugiere que se había producido una forma de programación fetal.

Las opciones de estilo de vida y las exposiciones ambientales también conducen al cambio epigenético. Claramente, los estilos de vida sedentarios combinados con dietas obesógenas altas en calorías contribuyen directamente al riesgo de T2D, pero también hay muchos estudios que demuestran los cambios epigenéticos asociados con diferentes alimentos. Fumar tabaco provoca una disminución de la metilación en varios genes asociados con T2D, incluido el *KCNQ1* , y se ha demostrado que el ejercicio promueve cambios de metilación en los genes asociados con T2D, así como la alteración de la expresión de la histona desacetilasa. Muchas marcas epigenéticas en el genoma pueden cambiar a lo largo de la vida de un individuo como resultado del cambio de estilo de vida ( [Figura 30](#)), y puede proporcionar un objetivo útil para la gestión del riesgo de T2D. Se ha demostrado que las marcas epigenéticas presentes en el ADN de gemelos monocigóticos divergen a medida que envejecen y, al comparar individuos con / sin trastornos complejos particulares, se pueden demostrar marcas epigenéticas diferenciales en genes clave. Los estudios de asociación de todo el epigenoma (EWAS), que operan según principios similares al GWAS, pueden ayudar a dilucidar la base epigenética de las enfermedades complejas.



**Figura 30. Muchos factores, ambientales, genéticos y epigenéticos interactúan juntos en el riesgo general de T2D.**

Los factores epigenéticos pueden alterarse a lo largo de la vida de un individuo y pueden verse afectados por la preconcepción del entorno parental y el entorno materno durante el embarazo. Una multitud de variantes heredadas (algunas de las cuales pueden ser protectoras) se combinan con el estado epigenético para generar un riesgo genético general para la T2D, pero el estado de la enfermedad generalmente solo se manifestará en presencia de desencadenantes ambientales. Aunque las variantes genéticas heredadas son difíciles de cambiar, es evidente que el cambio ambiental (una dieta mejorada y más ejercicio) puede afectar la gravedad de la enfermedad no solo de forma directa, sino también indirectamente por los cambios epigenéticos. Pictogramas de PictArts.

## Resumen

Todavía hay un largo camino por recorrer para comprender las contribuciones genéticas en enfermedades complejas. La T2D solo ha alcanzado proporciones epidémicas en las últimas décadas, pero la mayoría de las variantes genéticas implicadas como factores de riesgo para la T2D han existido durante mucho más tiempo en el acervo genético humano. Por lo tanto, es el contexto ambiental de la ingesta alta de calorías más el estilo de vida sedentario lo que potencia el efecto de las variantes de riesgo genético en la DT2. Además, es importante reconocer que las variantes que parecen ser "malas" como factores de riesgo para una enfermedad pueden, de hecho, ser protectoras contra otra (ver *HNF1B* en la [Tabla 9](#)), lo que subraya el hecho de que no existe tal cosa como un 'perfecto' genoma humano!

## Cáncer: mutación y epigenética.

### Introducción

El cáncer afecta aproximadamente a 1 de cada 4 personas en todo el mundo, con un estimado de 14.1 millones de casos nuevos en 2012 y una predicción de que habrá 23.6 millones de casos nuevos por año para 2030. En el Reino Unido se diagnostican casi 990 casos nuevos todos los días, lo que equivale a Un nuevo diagnóstico aproximadamente cada 2 min. En los Estados Unidos, hay más de 4600 casos nuevos cada día (un caso nuevo cada 19 s). Estas tasas están aumentando, debido tanto al aumento en el tamaño de la población como al aumento de la longevidad. Más de un tercio de los casos de cáncer en el Reino Unido se diagnostican en personas mayores de 75 años.

Hay muchos tipos diferentes de cáncer, y estos tipos reflejan el tipo de tejido y célula a partir del cual se originó el cáncer. Los tipos más comunes en el Reino Unido son el cáncer de mama, próstata, pulmón e intestino, que en conjunto comprenden más del 53% de todos los casos de cáncer. En general, la mitad de las personas diagnosticadas con cáncer sobreviven a su enfermedad durante más de 10 años y esto está mejorando, de solo el 24%, hace 40 años. Sin embargo, cada tipo de cáncer muestra una tasa de mortalidad muy diferente, por ejemplo, el 98% de las personas diagnosticadas con cáncer testicular sobreviven más de 10 años después del diagnóstico, mientras que la cifra es solo del 1% para el cáncer pancreático.

Si bien los diferentes tipos de cáncer muestran diferentes patrones de enfermedad y tasas de supervivencia, lo común de todos los cánceres es que las células han perdido los controles normales sobre el crecimiento y el movimiento. Las células cancerosas proliferan de manera incontrolada y esto puede conducir a la formación de un bulto o tumor. Cuando el crecimiento de las células dentro de la masa es limitado y las células conservan ciertas características normales, no invaden los tejidos adyacentes ni se

diseminan a otras partes del cuerpo, el tumor se llama "benigno". Sin embargo, si el crecimiento se vuelve más incontrolado, de manera que las células se dividen indefinidamente y se diseminan a otras partes del cuerpo, el cáncer se denomina maligno y los tumores que se forman en los sitios secundarios se denominan metástasis y su causa principal es la enfermedad metastásica. de mortalidad por cáncer.

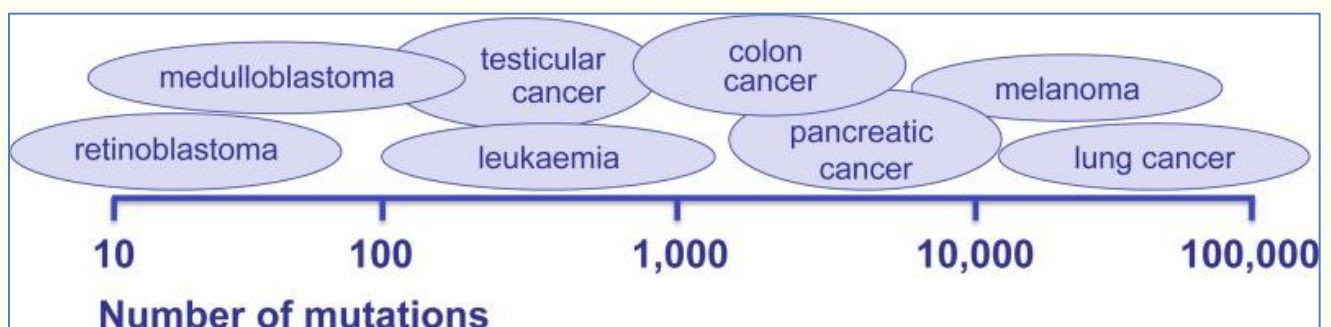
Hay varios factores contribuyentes que permiten que las células cancerosas crezcan de esta manera no controlada, y Hanahan y Weinberg las describieron en una revisión seminal en 2011 como las "características distintivas del cáncer".

Estas características de las células cancerosas se pueden resumir de la siguiente manera:

- (i) tienen una capacidad inherente para dividirse;
- (ii) las células no responden a factores en el cuerpo que podrían inhibir su crecimiento;
- (iii) desarrollan formas de evitar ser destruidos por el sistema inmunológico;
- (iv) superan el reloj incorporado que limita la división celular somática normal;
- (v) las células liberan factores que a su vez promueven las células normales circundantes para liberar otros factores que apoyarán el crecimiento de las células cancerosas; en otras palabras, las células cancerosas pueden promover un ambiente permisivo para su crecimiento;
- (vi) adquieren la capacidad de mover e invadir otros tejidos;
- (vii) promueven el crecimiento de un suministro de sangre a los tumores para proporcionar el oxígeno y los nutrientes que las células cancerosas necesitan para crecer;
- (viii) el genoma de las células cancerosas se vuelve más propenso a la mutación;
- (ix) se vuelven resistentes a los mecanismos normales de la muerte celular y
- (x) las células ajustan sus vías metabólicas para apoyar mejor la rápida proliferación celular.

Todos estos cambios de una célula normal son provocados por diferentes mutaciones somáticas en el genoma de las células cancerosas y / o por modificaciones epigenéticas. Como tal, el cáncer es esencialmente una enfermedad de mutación. (ix) se vuelven resistentes a los mecanismos normales de la muerte celular y (x) las células ajustan sus vías metabólicas para apoyar mejor la rápida proliferación celular. Todos estos cambios de una célula normal son provocados por diferentes mutaciones somáticas en el genoma de las células cancerosas y / o por modificaciones epigenéticas. Como tal, el cáncer es esencialmente una enfermedad de mutación. (ix) se vuelven resistentes a los mecanismos normales de la muerte celular y (x) las células ajustan sus vías metabólicas para apoyar mejor la rápida proliferación celular. Todos estos cambios de una célula normal son provocados por diferentes mutaciones somáticas en el genoma de las células cancerosas y / o por modificaciones epigenéticas. Como tal, el cáncer es esencialmente una enfermedad de mutación.

El genoma de una célula cancerosa está lleno de mutaciones somáticas. De hecho, en algunos cánceres, como el cáncer de pulmón y el melanoma, puede haber cientos de miles de mutaciones ( [Figura 31](#) ). Muchas de estas mutaciones son observables a nivel del cariotipo, incluidas las duplicaciones, deleciones, inversiones y translocaciones de cromosomas completos y parciales. Además, las células cancerosas suelen llevar un gran número de micromutaciones y puntos.



[Figura 31](#). Los diferentes tipos de cáncer suelen mostrar diferentes números de mutaciones en el genoma celular

Estos pueden variar desde menos de cien observados en algunos retinoblastomas a cientos de miles en el cáncer de pulmón.

Muchas de estas mutaciones habrán estado involucradas en el proceso de la enfermedad hasta cierto punto (denominadas mutaciones causales o impulsoras), sin embargo, la célula también acumula mutaciones que no son causales, es decir, mutaciones "pasajeras" (hasta el 99.9% de las mutaciones presentes). ) y un desafío es distinguir entre los dos (consulte la siguiente sección sobre 'Genómica'). Si bien hay una serie de genes conocidos por ser poderosos oncogenes cuando son genes supresores de tumores mutados o críticos, las células cancerosas nunca tienen una sola mutación causante.

Esto se debe a que para que la célula cancerosa adquiera todos los cambios (como se describió anteriormente), se necesitan mutaciones en numerosos genes para superar los procesos normales de regulación del crecimiento. Esto también se refleja en la incidencia de cáncer. Las estadísticas muestran que el mayor factor de riesgo para el cáncer es la edad. Cuanto mayor es un individuo, [Figura 32](#)).

La forma misma de la curva de incidencia revela que el cáncer es causado por múltiples cambios en el genoma celular. Las mutaciones ocurren y se acumulan en las células del cuerpo a lo largo de la vida. La gran mayoría de estos serán inofensivos y

pueden no afectar en absoluto al fenotipo de la célula. Sin embargo, con el tiempo, a medida que se acumulan las mutaciones, existe el riesgo, una posibilidad estadística, de que, finalmente, una célula sufra suficientes mutaciones causales que comience a desarrollar propiedades cancerosas y, con el tiempo, esto puede progresar a un estado canceroso. Los agentes que aceleran la tasa de mutación en las células también aumentarán el riesgo de cáncer, por lo que, por ejemplo, la sobreexposición a la luz solar (un componente del cual son los rayos UV mutagénicos), aumentará el riesgo de melanoma, un tipo de cáncer de piel. Similar,

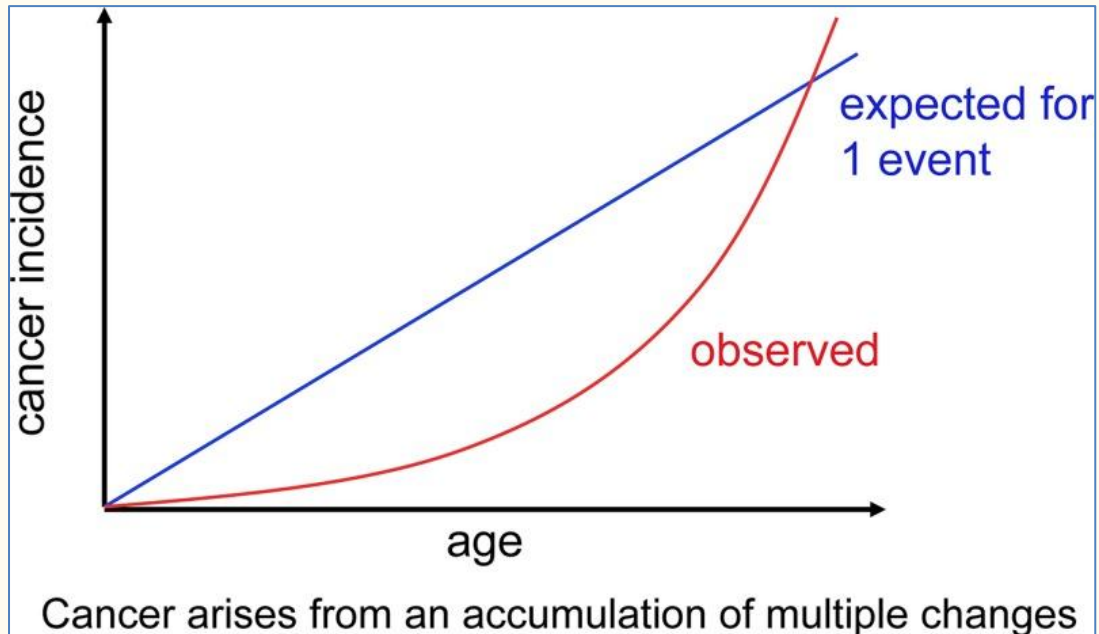


Figura 32. El cáncer aumenta con la edad.

Se muestran curvas de incidencia de cáncer teóricas que reflejan una tasa de mutación establecida. Si solo una mutación pudiera hacer que una célula normal se vuelva cancerosa, la tasa de incidencia de cáncer sería lineal (línea azul). La incidencia real aumenta con la edad (curva roja), lo que refleja la acumulación de cáncer que causa cambios que actúan juntos a lo largo del tiempo.

### Oncogenes

Los oncogenes son genes cuya activación contribuye al desarrollo del cáncer. Los oncogenes son generalmente versiones mutadas o variantes patógenas de los genes celulares normales (los genes no mutados a menudo se llaman protooncogenes por este motivo), y esto refleja que la función normal del gen está involucrada en el control del crecimiento celular de alguna manera. Por lo tanto, los genes que promueven o están involucrados en la división celular (mitosis) o que inhiben la muerte celular programada (apoptosis), la diferenciación, la inactividad o la senescencia son genes que, cuando están mutados, podrían volverse oncogénicos. Además, algunos patógenos portan oncogenes, por ejemplo, un pequeño número de virus puede conducir a un mayor riesgo de cánceres específicos, ya que codifican genes que promueven la proliferación o la supervivencia de las células.

Muchas proteínas expresadas por oncogenes potenciales actúan en un proceso llamado transducción de señales, o son factores de transcripción que se activan por este mecanismo. La transducción de señales es el método mediante el cual una célula convierte una señal, que generalmente se recibe del exterior de la célula, en un cambio en la expresión génica que conducirá a una respuesta ( Figura 33).

Por ejemplo, si un factor de crecimiento actúa sobre una célula, esto desencadena una señal que pasa a través del citoplasma, para inducir la expresión de los genes necesarios para iniciar la división celular. Esto generalmente se logra (pero no exclusivamente) mediante el factor de crecimiento que interactúa con un receptor en la superficie celular. La interacción activa el receptor, lo que conduce a una cascada de cambios en el estado de otros factores que se encuentran en el citoplasma.

Los factores de transcripción a menudo se activan mediante este proceso a través de la fosforilación sobre residuos específicos de serina o treonina, lo que resulta en su translocación al núcleo para regular la expresión génica ( Figura 34). Es importante destacar que, una vez que la señal ha concluido, todos los componentes están desactivados. Las mutaciones en los genes involucrados en este proceso que conducen a la sobreactivación de la proteína, o simplemente demasiado, pueden resultar en un exceso de señalización, indicando a la célula que se divida continuamente.



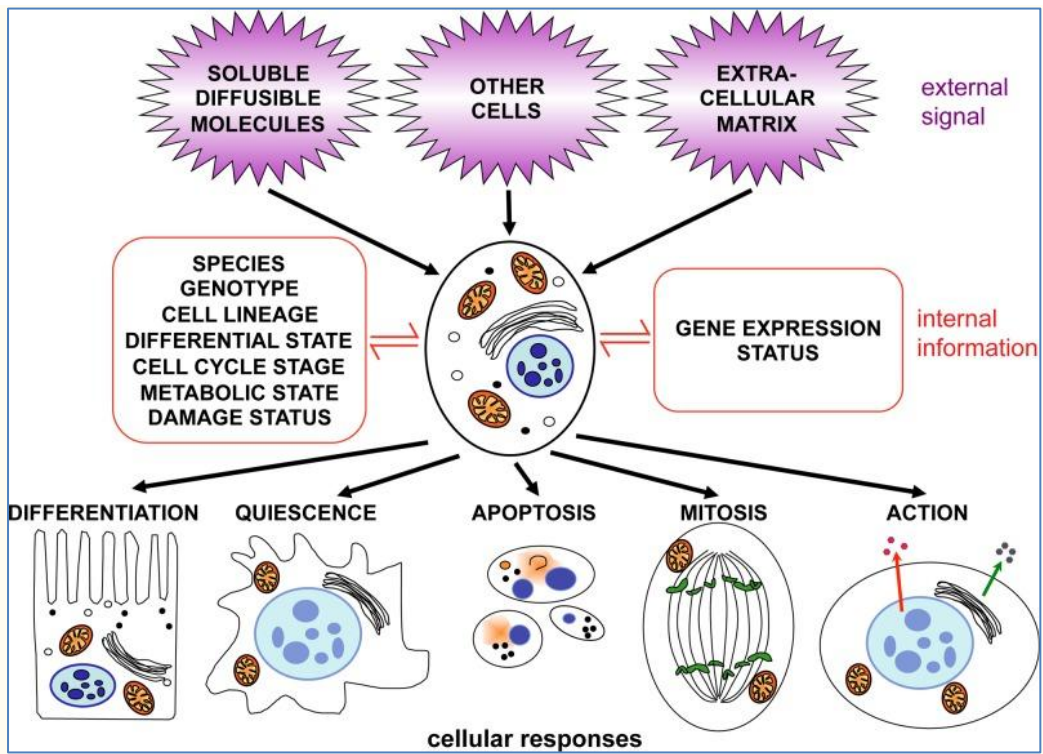


Figura 33 Transducción de señales

La célula recibe señales del contacto con otras células, de la matriz extracelular y de moléculas solubles, incluidas las proteínas secretadas. La información recibida se integra y se transduce al núcleo. Las vías y redes de señalización citoplásmicas que se activan dependerán del estado de la célula y de qué genes se expresan actualmente. La entrada de señalización combinada puede resultar en un programa alterado de expresión génica para lograr una de varias respuestas posibles.

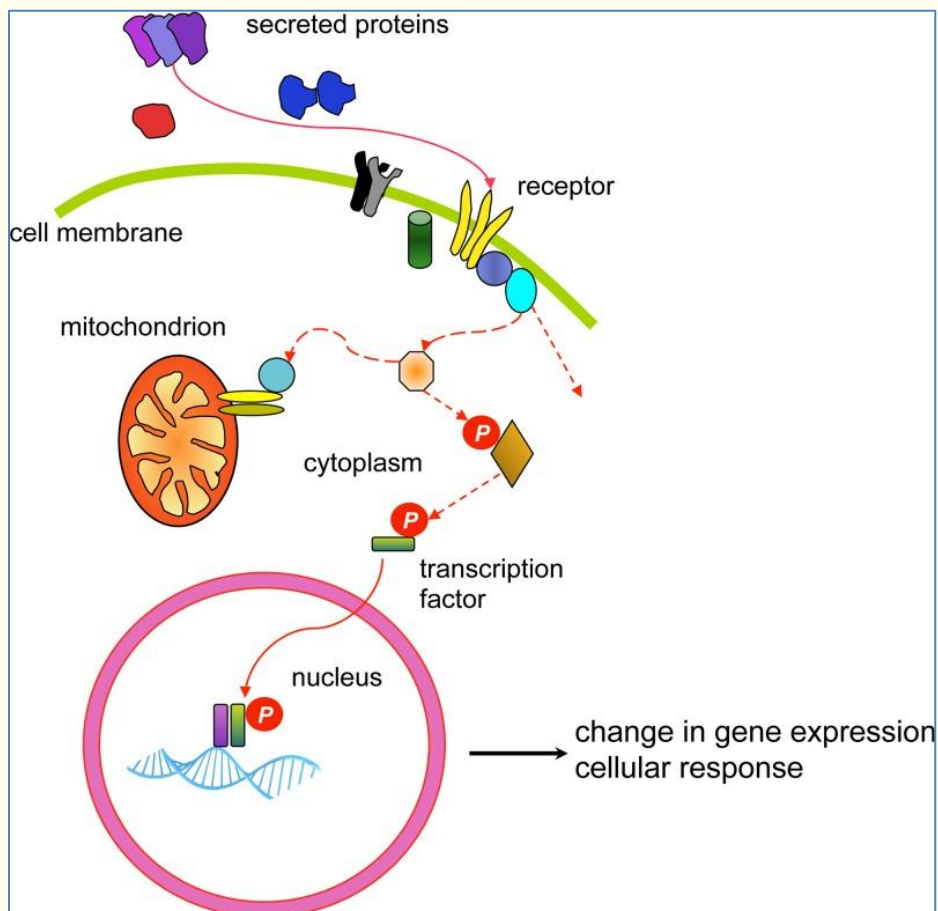


Figura 34. Una vía de transducción de señales típica y simplificada.

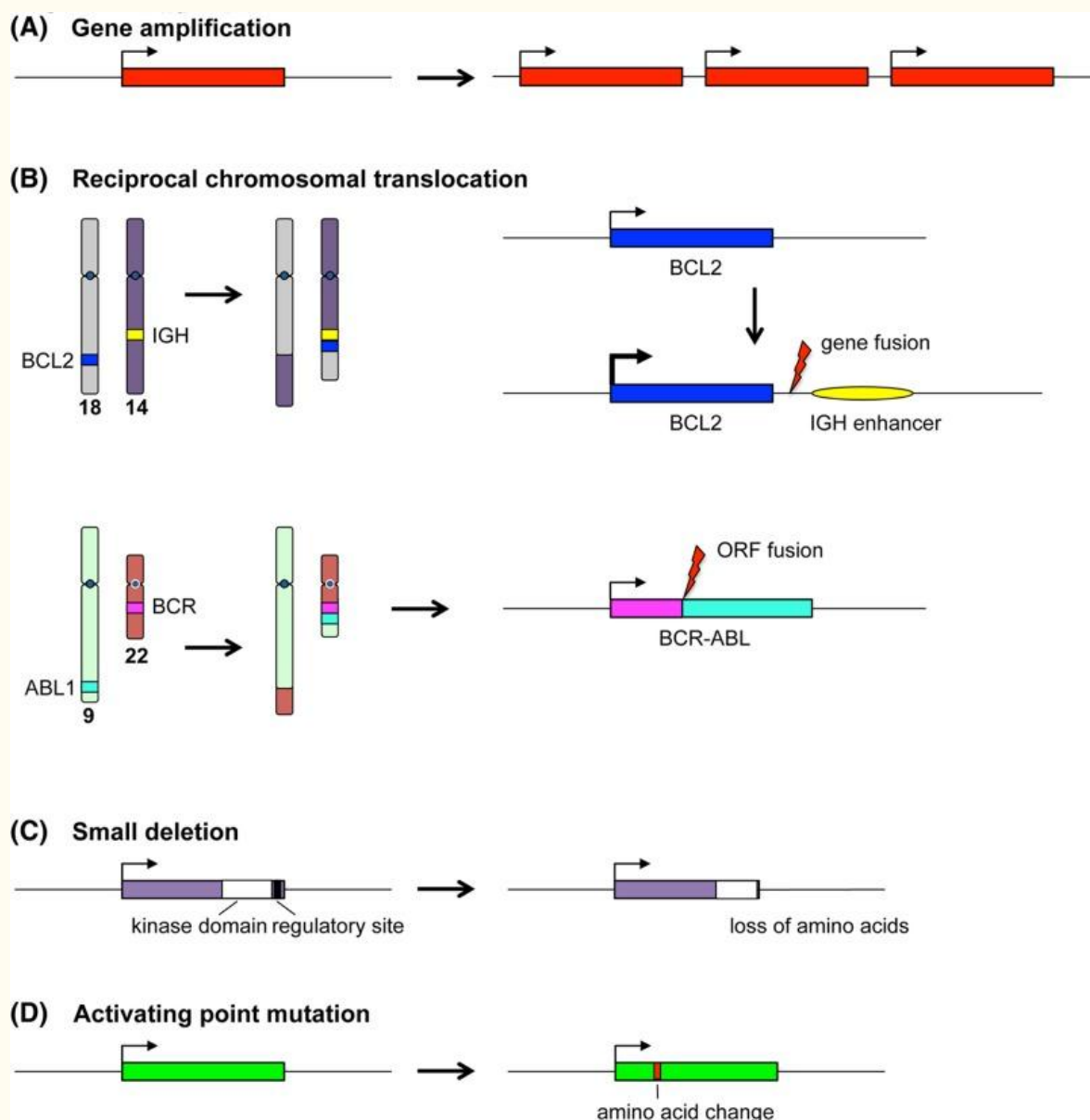
Muchos factores de crecimiento (proteínas secretadas) interactúan con un receptor en la superficie celular y tanto el ligando como el receptor pueden actuar en forma de un monómero o en un complejo. La interacción hace que el receptor se active, y esto conducirá a una cascada de señalización (representada por las líneas rojas discontinuas), que pasa de una molécula a la

siguiente. La señal puede culminar en la activación de un factor de transcripción con un cambio consecuente en la expresión génica, o influir en la integridad de la membrana mitocondrial y la supervivencia celular, o tener un destino alternativo para provocar una respuesta celular. La señal de activación puede transmitirse de varias maneras, el método más común es a través de la acción de las quinasas, enzimas que fosforilan sus sustratos (representados por P), activando así el sustrato para el siguiente paso. Mientras se representa un camino simple,

Esencialmente, se han observado todos los tipos de mutación en la conversión de un protooncogén en un oncogén, incluida la duplicación de genes, la mutación puntual, la eliminación parcial o el reordenamiento y la translocación cromosómica. Las mutaciones oncogénicas tienden a ser de ganancia de función y, por lo tanto, suelen ser dominantes. Dichas mutaciones generalmente conducen a la sobreexpresión del gen o la sobreactivación.

#### Activación oncogénica por sobreexpresión.

Existen tres mecanismos de mutación principales mediante los cuales se logra la sobreexpresión del gen ( [Figura 35](#) ). Estas son: la amplificación del gen, con una mayor expresión debido al aumento en el número de copias, la novedosa yuxtaposición de secuencias que mejoran la expresión (por ejemplo, a través de la translocación cromosómica) y las mutaciones en las secuencias de control de la expresión génica que impiden el silenciamiento de los genes o mejoran directamente la expresión . Además, la modificación epigenética de las secuencias del promotor génico puede actuar para aumentar o suprimir la expresión.



[Abrir en una ventana separada](#)

**Figura 35. Mutaciones oncogénicas**

Se muestran ejemplos de mutaciones activadoras de oncogenes. ( **A** ) Amplificación de genes que conduce a una mayor expresión del producto. ( **B** ) Translocación cromosómica recíproca que conduce a una expresión mejorada de un gen en el punto de ruptura, como se observa en el linfoma folicular y la translocación 18:14 que involucra el gen *BCL2* y el locus *IGH* (arriba); o como se observa en la leucemia mieloide crónica y la translocación 9:22 que conduce a una proteína de fusión BCR-ABL (fusionada en el

marco con respecto al ORF). ( C ) Pérdida de una región reguladora de proteínas por pequeña eliminación. ( D ) Activación del cambio en la secuencia de codificación provocada por una mutación puntual (ejemplificada por RASgenes). En cada caso, la región del gen se representa mediante un recuadro coloreado y la expresión se indica mediante una flecha doblada.

Se observa un ejemplo de mutación que conduce a la sobreexpresión con el gen que codifica la proteína receptora HER2 (también conocida como ERBB2, un miembro de la familia de tirosina quinazas del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)), que con frecuencia muta en el cáncer de mama. Un tipo de mutación *HER2* que se encuentra en las células cancerosas es la amplificación. El gen completo se duplica dando como resultado más de una copia, a veces varias copias. Esto conduce al exceso de producción de la proteína dentro de la célula. Como consecuencia, la célula envía más señales al núcleo para iniciar la mitosis, lo que contribuye al estado canceroso al aumentar la proliferación celular. Este conocimiento llevó al desarrollo de un medicamento llamado Herceptin, que bloquea la acción de HER2 y es un tratamiento conjunto efectivo para aquellos cánceres de mama que sobreexpresan HER2.

Otro ejemplo de mutación que causa la sobreexpresión del gen se ejemplifica por el gen *BCL2* en el linfoma folicular, un tipo de cáncer de células B. La proteína BCL2 se encuentra en la superficie de las mitocondrias e inhibe una forma de muerte celular programada llamada apoptosis. Si una célula está destinada a morir (y hay varios casos en que esto es normal), la sobreexpresión de *BCL2* puede inhibir la muerte celular. Las células de linfoma folicular muestran una translocación cromosómica típica, yuxtaponiendo parte del cromosoma 18, la ubicación del gen *BCL2*, al cromosoma 14, la ubicación de un gen de anticuerpo (el gen de la cadena pesada de inmunoglobulina (*IGH*)) (Figura 35). El resultado es que *BCL2* queda bajo el control de una secuencia potenciadora que normalmente conduciría la expresión del gen *IGH* en las células B, pero en las células mutantes, conduce a la sobreexpresión de *BCL2*. Por lo tanto, las células B son resistentes a la apoptosis y esto contribuye al desarrollo del linfoma de células B.

#### Activación de oncogenes mediante mayor actividad.

There are several mutational mechanisms by which the activity of an encoded protein can be increased or rendered constitutive. These include point (or small) mutations at critical regulatory residues, for example loss of negative regulatory phosphorylation sites, deletion of negative regulatory domains (which can occur by simple deletion or result from larger rearrangements such as chromosomal translocation), or activating mutations in catalytic domains or interaction domains.

Las proteínas que transmiten señales de crecimiento en las células tienen que estar exquisitamente reguladas. Estas proteínas generalmente existen en un estado inactivo, se activan brevemente por transducción de señales y luego regresan a un estado inactivo, controlando así la proliferación celular. Las mutaciones que conducen a un aumento o actividad constitutiva pueden ser oncogénicas. Un ejemplo clásico de esto ocurre con los genes *RAS* (*H-RAS*, *N-RAS* y *K-RAS*). Estos tres genes relacionados codifican proteínas pequeñas que son fundamentales en múltiples vías de señalización celular y en el desarrollo de numerosos cánceres, y por lo tanto *RAS* ha sido referido como un 'interruptor molecular'. Las proteínas *RAS* se unen a GDP o GTP (guanosina di- o tri-fosfato). Cuando se une al PIB, la proteína está inactiva. Como consecuencia de la señalización de los receptores, *RAS* cambia para unirse a GTP y, al hacerlo, cambia la conformación y se activa y, por lo tanto, puede interactuar con la siguiente proteína en la cadena para transmitir la señal de activación (Figura 36). En ausencia de una señal de activación, las proteínas *RAS* se desactivan rápidamente a través de una actividad GTPasa intrínseca (que hidroliza el GTP unido al PIB). En solo unos pocos puntos clave a lo largo del gen, la mutación que cambia un solo aminoácido (típicamente los codones 12, 13 o 61) puede prevenir la hidrólisis de GTP, bloqueando así *RAS* en el estado activo, unido a GTP y conduciendo a la señalización constitutiva.

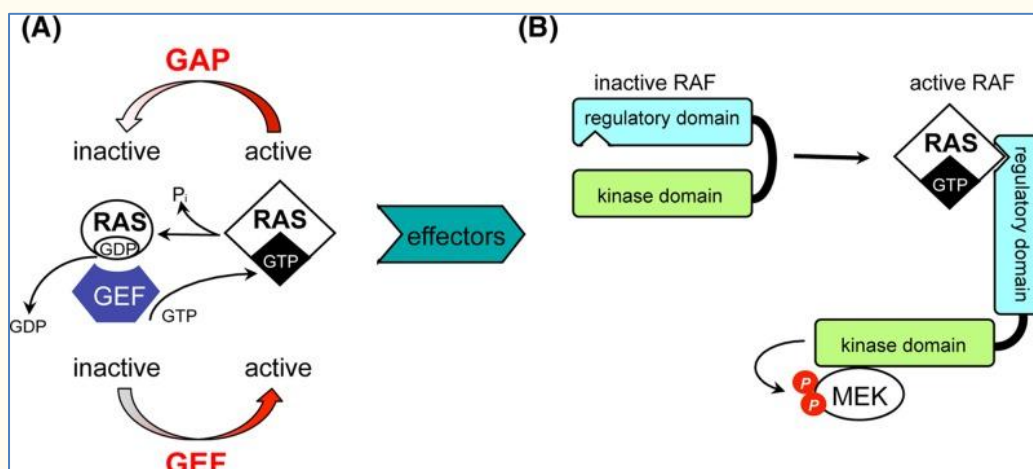


Figura 36. Activación de RAS

( A ) *RAS* está vinculado al PIB en el estado inactivo. La transducción de señales puede conducir a la activación de *RAS*, a través de un GEF (PIB / factor de intercambio GTP), que desplaza el PIB de *RAS*, lo que permite la unión de GTP. Esto provoca un cambio en la conformación de *RAS* que permite la interacción con proteínas efectoras, pasando así la señal de activación en adelante. La desactivación de *RAS* se produce por hidrólisis de GTP a GDP, asistida por proteínas activadoras de GTPasa (GAP). ( B ) Las

proteínas de la familia RAF se encuentran entre varios efectores de RAS. Las proteínas RAF son serina / treonina quinasas. El RAS activado se une a la RAF, lo que lleva a un cambio en la conformación de este último y activa su actividad quinasa. RAF luego fosforila su sustrato MEK (que también es una quinasa) activándolo, y así la señal procede. Esto describe parte de la conocida ruta de transducción de señales, la ruta de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK).

Otro ejemplo de activación de proteínas se observa con el gen *C-SRC*, que codifica una proteína tirosina quinasa. La proteína C-SRC se ubica en la superficie interna de la membrana plasmática y transmite las señales mitogénicas de varios receptores del factor de crecimiento. La actividad quinasa de la proteína está controlada por un sitio regulador en el extremo C-terminal, la ubicación de un residuo crítico de tirosina (Tyr<sup>527</sup>). El estado de fosforilación de Tyr<sup>527</sup> está determinado por otras proteínas tirosina quinasas y fosfatasas y cuando Tyr<sup>527</sup> es fosforilada, esto inhibe la actividad quinasa de C-SRC. Las mutaciones que eliminan este residuo dan como resultado una proteína que es constitutivamente activa y que transmite constantemente señales de crecimiento al núcleo. La mutación puede ser tan pequeña como una mutación puntual, de manera que el residuo de tirosina se pierde o se reemplaza por un aminoácido alternativo. Estas mutaciones se encuentran con frecuencia en el cáncer de colon, pulmón, hígado, mama y páncreas. Otro ejemplo de mutación que conduce a la pérdida de un dominio regulador se ve con una translocación cromosómica que conduce a la expresión de una proteína de fusión (derivada de dos genes), llamada *BCR-ABL* fusión. Esta particular translocación cromosómica (entre los cromosomas 9 y 22), llamada cromosoma Filadelfia, es una característica de la leucemia mieloide crónica y conduce a la pérdida de un dominio regulador del gen *ABL1*, que codifica una tirosina quinasa. La proteína de fusión tiene una actividad quinasa constitutiva que promueve la división celular.

### Genes supresores de tumores

Los genes supresores de tumores (TSG) son genes cuya acción inhibe el crecimiento de las células tumorales, por lo tanto, su inactivación es ventajosa para una célula cancerosa. En consecuencia, la función de varios TSG se pierde de todas las formas de cáncer.

La pérdida de la función se puede lograr mediante una mutación que afecta a una región crítica de la proteína o mediante la pérdida de la expresión; esta última suele producirse mediante mutaciones por delección (eliminando parte o todo el gen) o, alternativamente, mediante modificación epigenética del gen regulador. Secuencias para suprimir la expresión. Varios TSGs funcionan para inhibir la progresión del ciclo celular, cada uno actuando en diferentes puntos del ciclo, o en diferentes tejidos, o bajo diferentes circunstancias.

El ciclo celular está dirigido por un complejo de proteínas, incluidas las ciclinas y sus parejas, las quinasas dependientes de ciclinas (CDK). Los CDKs<sub>1</sub>, a través de la síntesis de ADN (S), la finalización de la síntesis de ADN y el crecimiento continuo (G<sub>2</sub>) y la mitosis (M) ( [Figura 37](#) ).

Uno de los actores centrales en el ciclo celular es un TSG llamado retinoblastoma ( *RB* ) gen. En el estado no fosforilado, la proteína RB inhibe tanto la entrada en la fase S como el progreso del ciclo celular al obstruir factores cruciales de la progresión del ciclo celular.

Cuando una célula recibe señales para sufrir una división, esto activa los complejos de ciclina / CDK y uno de los sustratos es RB. A medida que RB se fosforila, libera los factores de progresión del ciclo celular para permitir que el ciclo celular avance. Si RB se pierde de la célula, este mecanismo inhibitorio crítico se pierde, lo que hace que la célula esté sujeta a una proliferación incontrolada.

Muchas células cancerosas muestran una pérdida completa de la expresión de *RB*. Esto significa que ambos alelos deben verse afectados, ya sea por mutación (delección típica) o supresión epigenética. A nivel del fenotipo celular, pérdida de *RB* es recesivo, con una copia funcional suficiente para controlar el ciclo celular, sin embargo, como se explica más adelante en los cánceres hereditarios, el problema dominante / recesivo es más complejo.

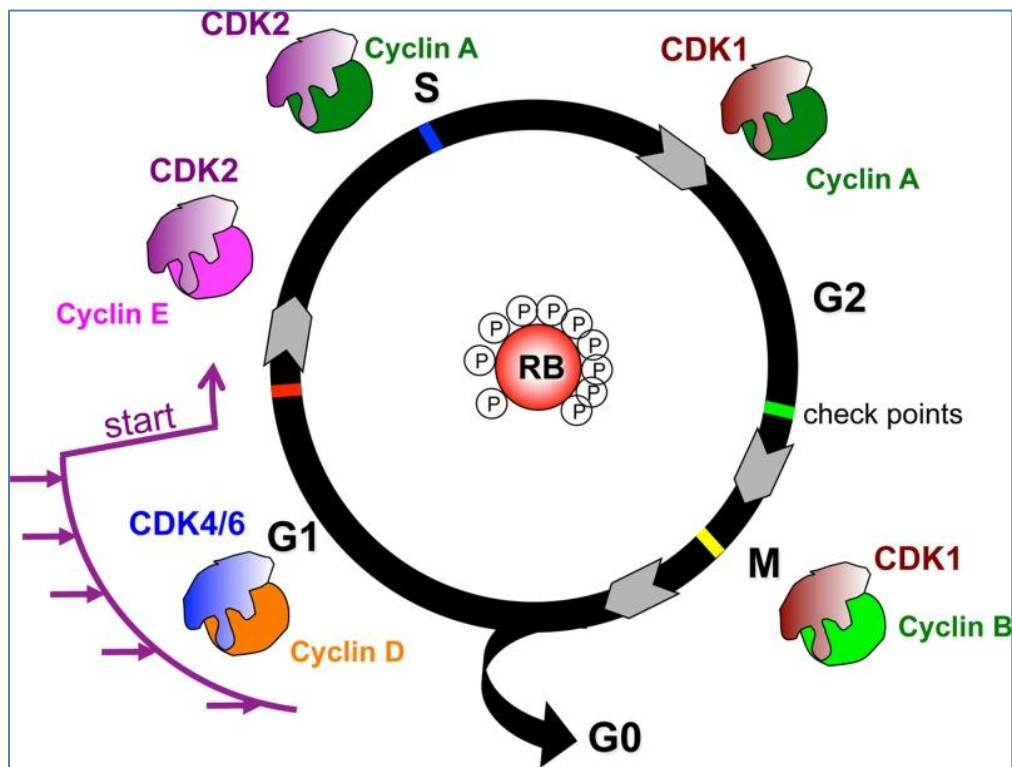


Figura 37. El ciclo celular y la RB.

Se representa el ciclo celular, que muestra las fases (divididas por galones): crecimiento o brecha 1 ( $G_1$ ), síntesis de ADN (S), crecimiento o brecha 2 ( $G_2$ ) y mitosis (M) en un círculo, con salida de Ciclo representado como  $G_0$ . Los puntos de control del ciclo celular se muestran como barras, punto de control  $G_1/S$  (rojo: un control de daños en el ADN), punto de control de la fase S (azul: un control de bifurcación de daños en el ADN y replicación),  $G_2/Punto$  de control M (verde: un daño en el ADN y finalización del control de replicación) y punto de control del huso (amarillo: asegurando la alineación correcta de los cromosomas sobre el huso, listo para la división). Se muestran los complejos de ciclina y CDK relevantes para cada fase. El control central del ciclo celular es el TSG RB. RB se vuelve cada vez más fosforilada por los CDK activados a través de  $G_1$  (como se muestra al aumentar P). A medida que el ciclo avanza, se vuelve hiperfosforilado y esto permite la entrada en la fase S y una mayor progresión. RB no fosforilada bloquea la progresión del ciclo celular. Durante  $G_1$ , el ciclo puede iniciarse mediante señalización mitogénica (flechas moradas). Una vez pasado el 'inicio' la célula se compromete a ciclo.

Varios otros productos de TSG también actúan para inhibir los componentes del ciclo celular para controlar estrictamente la proliferación, de modo que esto se realiza solo cuando se requiere y cuando todas las condiciones son óptimas, actuando directamente para inhibir la actividad de la quinasa de las CDK. Varios de estos (cuando se caracterizaron por primera vez) recibieron el nombre poco imaginativo que simplemente se refiere al tamaño aparente de la proteína (en kiloDaltons), incluyendo p21, p16, p27, etc., con un superíndice para distinguir entre esta y otras proteínas de el mismo tamaño. El TSG codificó la proteína p21<sup>Waf1</sup> (expresada a partir del gen *CDKN1A*), inhibe CDK2 y, por lo tanto, bloquea la entrada en la fase S y la progresión a través de  $G_2$ , mientras que p16<sup>Ink4a</sup> (expresada desde el *CDKN2A*.gen) inactiva el complejo CDK4 o CDK6 unido a la ciclina D y, por lo tanto, desempeña un papel clave en el paso de las células a  $G_0$  (que sale del ciclo celular) y entra en la inactividad (reversible) o senescencia (irreversible).

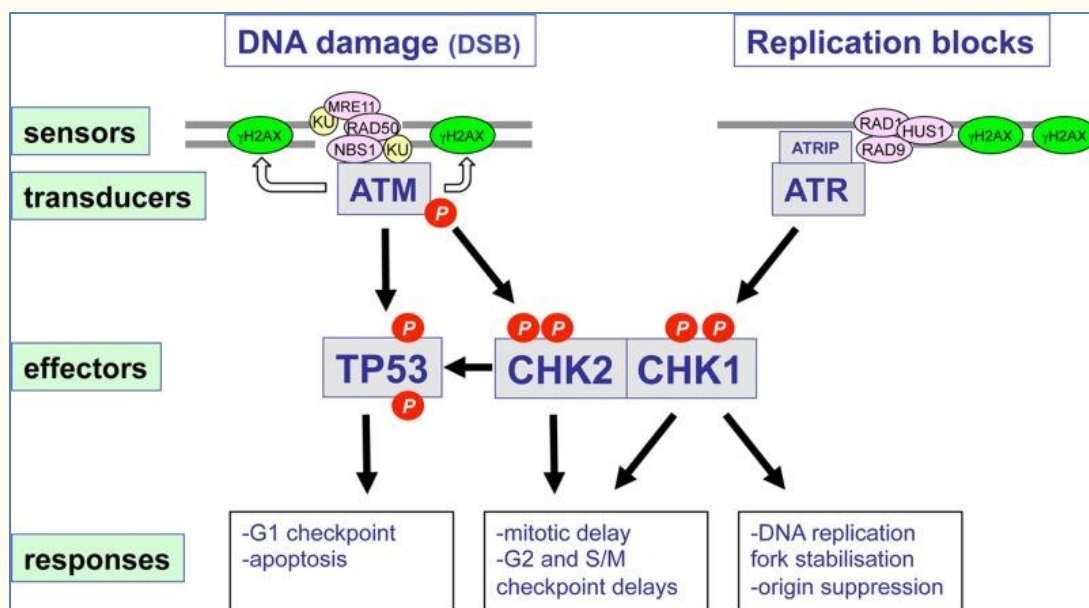
Muchos otros productos de TSG funcionan en procesos que no están directamente relacionados con el ciclo celular, sino que afectan las condiciones de crecimiento del tumor y su entorno. Por ejemplo, si un tumor sólido no adquiere un suministro de sangre para proporcionar suficiente oxígeno y glucosa a las células en división, puede crecer poco más de unos pocos milímetros de diámetro. El TSG denominado von Hippel-Lindau (*VHL*) codifica una enzima requerida en los procesos de degradación de proteínas; Una ubiquitina ligasa, su objetivo principal, HIF (factor inducible por hipoxia), es una proteína clave que controla el crecimiento de los vasos sanguíneos de los vasos existentes (angiogénesis). Normalmente, la angiogénesis ocurre cuando la actividad metabólica es alta y la disponibilidad de oxígeno baja (como en un músculo en crecimiento en respuesta al ejercicio), pero por lo demás se mantiene reprimida. Las mutaciones en *VHL* que resultan en la pérdida de la capacidad de causar la degradación de HIF, permiten la activación persistente de HIF, por lo tanto la angiogénesis no restringida necesaria para el crecimiento del tumor.

#### Integridad del genoma

Como la mutación somática es una fuerza impulsora en el cáncer, la pérdida o la función aberrante de los genes involucrados en los procesos de reparación del ADN dañado pueden ser tumorigénicos. El daño al ADN puede ser causado por agentes mutagénicos exógenos, pero la gran mayoría de las mutaciones que están presentes en una célula cancerosa se han producido como resultado de errores durante la replicación del ADN o han sido causados por procesos bioquímicos endógenos. Como tales, las proteínas de corrección y corrección de replicación trabajan continuamente para mantener la integridad del genoma. No

todos los genes de reparación del ADN son TSG o protooncogenes, muchos son esenciales y, por lo tanto, su mutación o pérdida conducirá a la muerte celular. Sin embargo, si la mutación de dicho gen permite la supervivencia celular, pero aumenta la posibilidad de una reparación incorrecta (es decir, una mutación), aumentará el riesgo de cáncer.

El TSG más comúnmente mutado en el cáncer humano es un gen denominado *TP53*. La proteína codificada TP53 (o simplemente p53) es un factor de transcripción que se une al ADN. Normalmente presente en niveles bajos en la célula, se estabiliza y se activa cuando el genoma celular está en riesgo, particularmente después del daño en el ADN ( [Figura 38](#) ). Cuando un complejo de proteínas detecta el daño en el ADN, la información es transducida por la quinasa ATM o la quinasa ATR para activar los efectores, CHK1, CHK2 y p53 ( [Figura 38](#) ). P53 luego actúa para inducir la expresión de otros genes que detendrán el ciclo celular, incluido p21<sup>Waf1</sup>. Como tal, hay un 'punto de verificación' efectivo en el límite G<sub>1</sub> / S del ciclo celular ( [Figura 37](#) ). Si el ADN está dañado, la p53 activada induce la expresión de p21<sup>Waf1</sup>, CDK2 se inhibe y el ciclo no continúa. P53 también está involucrado en los procesos de reparación del ADN, por lo tanto, después del daño en el ADN, la maquinaria de reparación puede funcionar mientras el ciclo celular se retrasa. Además, p53 puede inducir la expresión de genes que conducirán a la muerte celular (contrarrestando la función de supervivencia de BCL2) si la célula está más allá de la reparación, por lo que la célula puede eliminarse cuidadosamente. Las mutaciones más comunes en *TP53* en el cáncer, las células se producen en la región de unión a ADN de la proteína y evitan que p53 se una al ADN y, por lo tanto, deshabilitan su función como factor de transcripción. Como consecuencia, las células con ADN dañado pueden progresar a través de los puntos de control del ciclo celular con un alto riesgo de mutación. Por esta razón, p53 ha sido referido como 'el guardián del genoma'.



**Figura 38. Detectando y respondiendo al ADN dañado.**

Las proteínas que inician la reparación del ADN después del daño o el bloqueo de la replicación se pueden dividir en sensores, transductores y efectores. Los sensores: un complejo de proteínas reconoce los extremos rotos de las roturas de doble hebra de ADN (DSB) y los complejos de diferente composición reconocen las horquillas de replicación de ADN bloqueadas (burbujas rosadas y amarillas). Estos complejos atraen dos quinasas clave, ATM y ATR, los transductores, que funcionan para fosforilar y, por lo tanto, activan, otras dos quinasas, CHK1 y CHK2. TP53 se estabiliza directamente a través de la fosforilación por ATM y por la fosforilación por CHK1 y CHK2. A continuación, los efectores conducen a una de varias respuestas, como se indica.

*BRCA1* y *BRCA2* (cáncer de mama 1 y 2) también son TSG que participan en la reparación del ADN. Las proteínas codificadas actúan en un complejo para reparar las roturas de doble cadena del ADN (DSB). Las mutaciones que conducen a la pérdida de la función de las proteínas o la pérdida de la expresión dan como resultado una alta probabilidad de reparación incorrecta del ADN DSB y, por lo tanto, aumentan notablemente la tasa de mutación de las células y, por lo tanto, también el riesgo de cáncer.

Algunos productos oncogénicos actúan para regular a la baja la reparación del ADN, ya sea como una de varias funciones, o en algunos casos, su función principal. La proteína mitogénica HER2 (descrita anteriormente), cuando está activada, regula a la baja varios factores de reparación del ADN y esto contribuye a sus propiedades oncogénicas. En las últimas décadas, la importancia de los pequeños ARN no codificantes para controlar la expresión génica se ha hecho evidente. Numerosos RNAs pequeños (llamados miRNAs) son expresados por las células y estos funcionan al regular negativamente la expresión de genes diana específicos. El miRNA-182 (miR-182) regula específicamente a la baja la expresión de *BRCA1* y algunos otros TSG y miR-182 se han encontrado sobreexpresados en varias células cancerosas (incluido el cáncer de mama), a menudo como resultado de la duplicación de genes. Por lo tanto, puede verse como un tipo distinto de oncogén.

Los tipos de cáncer muestran perfiles de mutación característicos.

Se han conocido múltiples oncogenes potentes durante varias décadas e históricamente, muchos se identificaron en virtud de la acción de los retrovirus en los sistemas de modelos de tumores animales.

Muchos de estos están mutados en tipos particulares de cáncer y con diferentes frecuencias, por ejemplo, las mutaciones del gen *RAS* se encuentran en aproximadamente el 60% de los cánceres de páncreas, el 50% de los cánceres de colon, el 20% de los cánceres de pulmón, pero rara vez (1%) en el riñón cáncer. Se descubrieron varios TSG críticos como resultado de la determinación de la variante patógena en los síndromes de cáncer familiar, como el retinoblastoma hereditario.

Además, hace tiempo que se sabe que ciertos tipos de mutaciones son típicas de determinados tipos de cáncer, por ejemplo, las células del linfoma folicular llevan una translocación cromosómica que involucra al *BCL2* el locus y las células de linfoma de Burkitt siempre albergan una translocación que involucra al *C-MYC* gene.

Sin embargo, la gran mayoría de oncogenes y TSG hacen solo una pequeña contribución al desarrollo de la enfermedad y, por lo tanto, son más difíciles de discernir. Afrontar este problema ha sido revolucionado por los enormes avances en las tecnologías de secuenciación del genoma en las últimas décadas. Como se describirá en la siguiente sección sobre "Genómica", los grandes proyectos de secuenciación que comparan el genoma mutado de un tumor con el derivado del tejido normal del mismo individuo han permitido la identificación de mutaciones causales en ese cáncer.

Con este enfoque, no solo se han identificado muchas más mutaciones (y, por lo tanto, genes) que contribuyen al proceso del cáncer, sino que también se ha encontrado que los tipos de cáncer (e incluso los subtipos) muestran perfiles de mutación somática característicos y esto puede informar las opciones de tratamiento. .

### Modificadores epigenéticos

Además de la mutación, la sobreexpresión de oncogenes y la pérdida o expresión reducida de las TSG se encuentran en las células cancerosas a través de la modificación epigenética de las secuencias de control de la expresión. Los genes cuyos productos son modificadores epigenéticos, a menudo se mutan en las células cancerosas.

La mutación de estos genes, (o su expresión anormal como consecuencia de la modificación epigenética de sus secuencias de control) conduce a un modelo de cromatina aberrante y la expresión incorrecta (inferior o superior) de múltiples genes. Se ha encontrado que el silenciamiento epigenético de los TSG juega un papel importante en la génesis del cáncer.

Además, la mutación en los genes modificadores epigenéticos puede tener efectos generalizados y, en algunos casos, se pueden considerar como TSG. Por ejemplo, la mutación de pérdida de función en el ADN metiltransferasa 3A (*DNMT3A*.) El gen se encuentra con frecuencia en los tumores de células sanguíneas (neoplasias linfoides y mieloides). La pérdida de *DNMT3A* parece aumentar la capacidad proliferativa de las células e inhibir la diferenciación.

A la inversa, otros genes modificadores genéticos tienen mutaciones de ganancia de función en células cancerosas. Se ha encontrado que el gen que codifica la histona-metiltransferasa *EZH2* se activa por mutación puntual o se sobreexpresa a través de la amplificación del gen en una variedad de tumores. Sin embargo, este gen no puede clasificarse simplemente como un oncogén, ya que su pérdida se observa en otros tumores indicativos de un papel de TSG en algunos tipos de células. Por lo tanto, la modificación epigenética alterada de los genes está muy extendida en las células cancerosas, sin embargo, su control es altamente complejo.

### Cáncer hereditario y predisposición.

Tres factores determinan esencialmente si una célula se vuelve cancerosa: el ambiente (incluido el estilo de vida), el azar y el genotipo. Como se describió anteriormente, los mutágenos ambientales (como la luz solar y el humo del tabaco) aumentan claramente el riesgo de cáncer y, aunque algunos son muy controvertidos, los factores dietéticos (como el alcohol) también pueden influir en el riesgo. La probabilidad estadística refleja que solo una pequeña proporción de todas las posibles mutaciones somáticas será causante en los procesos de cáncer y esta es la razón por la que se describe que los carcinógenos aumentan el "riesgo" de cáncer. El genotipo es de suma importancia.

Las variantes hereditarias de pérdida de función en algunas TSG aumentan el riesgo de cáncer tan sustancialmente, que estas se presentan como variantes patógenas dominantes, sin embargo, contribuyen a una proporción relativamente pequeña de cánceres en general ( [Tabla 10](#)). Esto se ejemplifica por las variantes hereditarias de pérdida de función en *TP53*, *RB*, *BRCA1* y *BRCA2* .

El cáncer de mama es un cáncer común, y aproximadamente 1 de cada 8 mujeres en el Reino Unido lo desarrollarán durante su vida, mientras que solo el 3% de estos casos son causados por variantes patógenas hereditarias en *BRCA1*, *BRCA2* o *TP53* . Por el contrario, el retinoblastoma es un cáncer infantil muy raro, con aproximadamente 45 niños diagnosticados por año en el Reino Unido.

De estos, aproximadamente el 40% tienen variantes patógenas hereditarias en el gen *RB*. Pérdida de la línea germinal de variantes de función en *TP53* causa el síndrome de Li-Fraumeni (que afecta a aproximadamente 1 a 4 individuos por cada 20000), que se caracteriza por un cáncer de aparición temprana de varios tipos diferentes.

El riesgo de desarrollar cáncer en un individuo de este tipo es de aproximadamente el 50% para la edad de 30 años, y aumenta hasta el 90% para la edad de 70. La aparente paradoja es que la pérdida de la función de estos TSG es recesiva en el fenotipo celular, pero dominante en el individuo, se explica por la 'hipótesis de dos éxitos' de Knudson, se presentó primero para explicar este fenómeno con respecto al gen *RB* y al retinoblastoma familiar (a partir del cual se descubrió el gen). La función de un alelo está inactivada de manera adecuada y el otro se inactiva mediante mutación somática o silenciamiento epigenético, de modo que los tumores que surgen en estos individuos muestran una pérdida de función de ambos. Alelos *RB*. Lo mismo se aplica a otros TSG y tipos de tumores, incluida la pérdida hereditaria de la función *TP53* y el desarrollo de tumores del síndrome de Li-Fraumeni y las variantes hereditarias de la pérdida de función de *BRCA1* y *BRCA2* en el cáncer de mama.

**Tabla 10. Cáncer hereditario y los genes asociados para los que se han identificado variantes de alto riesgo (la lista no es exhaustiva)**

Órgano primario afectado	Síndrome, más información.	Símbolo gen	Frecuencia estimada dentro del tipo de cáncer.
Intestino (cuarto más común en el Reino Unido, 41804 en 2015)	Poliposis adenomatosa familiar	<i>APC</i>	1% de cáncer de intestino
	Poliposis asociada a MYH	<i>MIH</i>	Raro
	Síndrome de Lynch (también mayor riesgo de otros cánceres, ver más abajo)	<i>MLH1, MSH2, MSH6, PMS2</i>	3% de cáncer de intestino
	Síndrome de Peutz Jeghers (también mayor riesgo de otros cánceres)	<i>STK11</i>	Muy raro
	Síndrome de poliposis juvenil	<i>BMPR1A, SMAD4</i>	Desconocido
Mama (cáncer más común en mujeres, aproximadamente 12.5%, 55122 en 2015)		<i>BRCA1, BRCA2, TP53, PTEN, PALB2</i>	El 5-10% de los cánceres de mama están asociados con la herencia de variantes de alto riesgo
Riñón (séptimo más común en el Reino Unido)	Síndrome de VHL	<i>VHL</i>	2-4% de cáncer de riñón
	Esclerosis tuberosa	<i>TSC1, TSC2</i>	
	Síndrome de Birt Hogg Dube	<i>FLCN</i>	
	Cáncer papilar hereditario aislado de células renales.	<i>REUNIO</i>	
	Leiomiomatosis hereditaria y carcinoma renal	<i>FH</i>	
Melanocito / piel (melanoma: aproximadamente 15400 / año)	Melanoma familiar	<i>CDKN2A</i> y desconocido	Aproximadamente el 10% de los melanomas.
Ovario (aproximadamente 2% mujeres)		<i>BRCA1, BRCA2</i>	5-15% de cáncer de ovario
	Síndrome de Lynch	(como anteriormente)	
Páncreas (1,4% personas)		Desconocido o como parte de varios otros síndromes.	Aproximadamente el 10% de cáncer de páncreas
Próstata (aproximadamente 12.5% hombres, 47151 en 2015)		<i>BRCA2 (MLH1, MSH2, MSH6)</i>	
Retina (aproximadamente 45 niños / año)	Retinoblastoma familiar	<i>RB</i>	Aproximadamente el 40% de los retinoblastomas.
Tiroides (aproximadamente 3400 / año)	Cáncer medular de tiroides (3 a 10% de cáncer de tiroides)	Desconocido	Aproximadamente el 25% del cáncer medular de tiroides.
Útero (aproximadamente 2% mujeres)		Desconocido	
	Síndrome de Lynch	(como anteriormente)	
	Síndrome de Cowden	<i>PTEN</i>	



El porcentaje de frecuencia de la población dado bajo órgano afectado, indica la proporción de individuos en el Reino Unido que probablemente desarrollen este cáncer en algún momento de su vida. Los números indican que los nuevos casos diagnosticados en las estadísticas del Reino Unido se derivaron del sitio web Cancer Research UK.

Algunas variantes hereditarias de alelos patógenos aumentan el riesgo de cáncer en un grado pequeño pero significativo, por ejemplo, los pacientes con una variante hiperactivada del gen *PIK3CD* (un protooncogén que funciona en la transducción de señales) padecen el síndrome de PI3Kδ activado por trastorno dominante (APDS), pero También tienen un mayor riesgo de linfoma de células B.

Aparte de las claras variantes de genes heredadas, de alto riesgo y asociadas al cáncer, el perfil genético de un individuo tiene un profundo efecto sobre la predisposición al cáncer. Miles de polimorfismos o variantes de alelos pueden aumentar o disminuir el riesgo de cáncer (entre sí) en un grado mínimo o en circunstancias específicas.

Las combinaciones de muchos de estos alelos de riesgo medio o bajo pueden tener un efecto compuesto sobre el riesgo. Estos alelos de riesgo bajo, medio y específico de la condición se están identificando y explorando mediante enfoques GWAS y esfuerzos de secuenciación masiva como el Proyecto de los 100.000 genomas (consulte la siguiente sección). Como tal, aunque las estadísticas actualmente dan esta impresión, en realidad no hay una distinción clara entre los cánceres "hereditarios" y los "espontáneos", se describe mejor como una escala móvil del riesgo heredado.

La gran proporción de cánceres actualmente no clasificados como hereditarios, sin embargo, surgió en un contexto genómico con cierto valor de riesgo. Los estudios masivos de GWAS y secuenciación actualmente en curso tienen una enorme promesa para el futuro; llegará un momento en que el genotipo de un individuo puede usarse para determinar el riesgo de por vida de ciertas enfermedades, en particular el cáncer, y esto puede usarse para sugerir medidas o tratamientos preventivos para el estilo de vida.

## Genómica

---

### Introducción

Mientras que los estudios genéticos se han centrado tradicionalmente en los efectos de las variantes en genes individuales, hay un cambio hacia la consideración del impacto de todo el genoma en la salud y la medicina. Muchas afecciones con una fuerte base genética, como T2D, epilepsia, cardiomiopatía hipertrófica y discapacidad intelectual están asociadas, no con variantes patógenas en genes individuales, sino con variantes en cualquiera de un número creciente de genes. Hay (en 2018) 84 genes en los cuales se informa que las variantes están asociadas con la epilepsia como un síntoma central, y varios cientos de otros genes en los cuales las variantes conducen a afecciones con epilepsia que aparecen como parte de un espectro más amplio de síntomas. Hay más de 600 genes en los que se ha informado que las variantes patógenas están asociadas con la discapacidad intelectual, y la lista se está expandiendo.

Como se explicó anteriormente, el cáncer resulta de una acumulación de mutaciones somáticas que conducen a la interrupción de las vías que normalmente regulan procesos que incluyen la proliferación celular, la muerte celular y la motilidad celular. Estas vías involucran colectivamente el aporte de los productos de cientos de genes (más del 1% de nuestro genoma), y es un desafío identificar todos los genes en los que la mutación puede contribuir al cáncer (las mutaciones causales). Además de esto, el genoma heredado de todos los individuos influye en el riesgo de desarrollar ciertos tipos de cánceres, sobre los cuales se basa el perfil de mutación somática.

Los grupos colaborativos de científicos y consorcios ahora están utilizando enfoques de genoma completo, tanto GWAS como la secuenciación completa para investigar la predisposición genética a la enfermedad y la contribución de la mutación somática. Para ayudar a solucionar los vacíos en nuestra comprensión de los genes implicados en enfermedades raras y trastornos complejos y genes asociados con el cáncer, así como para mejorar la comprensión de nuestro genoma en su conjunto, Genomics England inició en 2012 el Proyecto Genomas 100.000 en 2012 (propiedad y financiado por el Departamento de Salud del Reino Unido).

### El proyecto 100,000 genomas y la asociación escocesa de genomas

El Proyecto 100,000 Genomas se propuso con dos objetivos. En primer lugar, secuenciar completamente los genomas "normales" y "tumoraes" de aproximadamente 50000 pacientes con cáncer, para poder identificar todas las alteraciones en los genomas del cáncer; y, en segundo lugar, secuenciar completamente los genomas de aproximadamente 17000 pacientes con enfermedades raras junto con dos parientes muy cercanos (idealmente madre y padre) ( [Tabla 11](#) ). El análisis de los tríos padre-hijo facilita la identificación *de* mutaciones *de novo* que pueden contribuir a la enfermedad, así como el reconocimiento de variantes que pueden ser benignas (presentes en un padre sano). La Scottish Genomes Partnership (SGP) planea secuenciar genomas de al menos 3000 individuos, con objetivos similares a los del Proyecto 100,000 Genomas.

Tabla 11. Desglose de los objetivos de genoma del Proyecto 100,000 Genomas

	Casos (pacientes afectados)	Genomas secuenciados por caso	Total de genomas secuenciados
<b>Cáncer</b>	Aproximadamente 25000	Tumor	Aproximadamente 50000
		Sangre	
<b>Enfermedad rara</b>	Aproximadamente 17000	Paciente	Aproximadamente 50000
		Madre *	
		Padre *	
<b>Total</b>	Aproximadamente 42000		Aproximadamente 100000

\* En algunos casos, puede ser otro pariente cercano.

Cada secuenciación del genoma genera aproximadamente 200 GB de datos, lo que representa enormes desafíos para el almacenamiento y análisis de datos, así como la seguridad de los datos. Sin embargo, los beneficios deben incluir no solo un diagnóstico molecular para miles de pacientes con enfermedades raras, sino también una gran cantidad de datos que contribuirán a nuestra comprensión del papel de las variaciones genómicas y mutaciones en la enfermedad, y al desarrollo de mejores enfoques de diagnóstico. y terapias mejoradas que están dirigidas a alteraciones clave.

### Modificadores genéticos

La complejidad y las interacciones entre las vías bioquímicas y los procesos fisiológicos dentro del cuerpo significan que es importante considerar no solo las variantes patógenas en un solo gen, sino también tener en cuenta los efectos potenciales de otras variantes genéticas en otras partes del genoma. Esto se ejemplifica con el síndrome de QT largo (LQTS; llamado así por una alteración observada en trazas de electrocardiogramas del ritmo cardíaco, donde el "intervalo QT" es muy prolongado) que se presenta como un defecto en la actividad eléctrica del corazón que afecta aproximadamente a 1 en 2000. individuos, y puede resultar en muerte súbita. La causa más común de LQTS autosómico dominante es una variante de pérdida de función en una copia del gen *KCNQ1*. Algunas variantes comunes en otro gen, *NOS1AP*, se ha demostrado que tienen un efecto pequeño pero significativo en el intervalo QT, incluso en individuos sanos. Estas variantes en *NOS1AP* pueden causar una mayor prolongación del intervalo QT que se asocia con un mayor riesgo de muerte cardíaca súbita en portadores de una variante patógena de *KCNQ1*.

Se han identificado variantes en varios genes como modificadores potenciales de los fenotipos de la enfermedad pulmonar en la FQ, y es probable que existan múltiples modificadores genéticos para una proporción importante de enfermedades genéticas. La identificación y la comprensión de los modificadores genéticos y los mecanismos por los cuales operan ampliarán el rango de posibles dianas terapéuticas y también permitirán una mejor información de pronóstico y una estratificación del riesgo. Se espera que iniciativas como 100,000 Genomes Project y SGP contribuyan a la identificación de tales modificadores genéticos.

### Investigando la predisposición al cáncer.

Hay muchos ejemplos en los que la variante patógena idéntica conduce a una severidad diferente de la enfermedad en diferentes individuos. Para muchas variantes, la penetrancia (la proporción de individuos con la variante que exhiben el fenotipo) es inferior al 100%, y la expresión (patrón de efectos observado en individuos con la variante) también puede variar. Por ejemplo, las variantes hereditarias de *BRCA1* patógenas están asociadas con la predisposición al cáncer de mama y de ovario. Sin embargo, algunas mujeres heredan una variante de *BRCA1* claramente patógena, pero no se ven afectadas durante su vida. Mujeres que heredaron el mismo patógeno *BRCA1*. La variante puede verse afectada solo por el cáncer de mama (unilateral o bilateral), el cáncer de ovario o tanto el cáncer de mama como el de ovario, y de hecho, otros tipos de cáncer también pueden verse como consecuencia de la variante *BRCA1* heredada. Es probable que las diferencias en la penetración y la expresión dependan en gran medida de una combinación de modificadores ambientales y genéticos. Por lo tanto, mientras estos individuos tienen una variante patógena de alto riesgo, muchos otros genes contribuyen al riesgo general de la enfermedad.

La mayoría de los cánceres surgen en individuos que no tienen una variante patógena de alto riesgo (como las variantes *BRCA1* / 2). Sin embargo, la composición genética del individuo influye en la posibilidad de que ocurra cáncer, brindando protección contra el riesgo o aumentando la predisposición. Al comparar los genotipos de individuos que han padecido un tipo de cáncer con aquellos que no lo han hecho, es posible comenzar a generar información sobre el riesgo relativo que ciertas variantes genéticas podrían tener, también, para relacionar el riesgo con condiciones particulares. Tales estudios típicamente involucran enfoques GWAS (ver Figuras 28 y 29), pero también puede ser revelado por el análisis completo de la secuencia del genoma. Por ejemplo, un SNP específico podría estar relacionado con cierta protección para el individuo de los efectos dañinos del humo del cigarrillo en el pulmón, pero podría tener poco efecto sobre la incidencia del cáncer de pulmón en un no fumador. Del mismo modo, otra variante puede aumentar el riesgo de cáncer, pero solo en un fumador. El riesgo de cáncer de pulmón atribuido a tales variantes, por lo tanto, estaría condicionado al estado de fumar. De manera similar, los alelos de riesgo pueden reflejar una dieta u otros factores ambientales, o pueden mostrar una asociación de enfermedad que no depende de ninguna condición ambiental conocida. En relación con el cáncer, tales estudios son muy prometedores para la prevención del cáncer en el futuro, *BRCA1* y *BRCA2* portadoras de variantes patógenas).

## Identificación de mutaciones causantes o determinantes en el cáncer.

Las células cancerosas albergan cientos, incluso miles de mutaciones somáticas, pero solo una pequeña proporción de ellas son causales en el proceso del cáncer; la gran mayoría son generalmente mutaciones de "pasajeros". Al comparar la secuencia genómica de las células cancerosas con la del genoma no afectado del mismo individuo (de tejido no canceroso, generalmente la sangre), se pueden identificar todas las mutaciones somáticas que han ocurrido en la célula cancerosa. Luego, al comparar los genes que han sido sujetos a mutación, entre los cánceres que surgen en cientos de personas diferentes, es posible establecer qué genes están mutados comúnmente en un tipo de cáncer determinado. Sobre la base de que la mutación se produce principalmente al azar, la probabilidad de que se observe una mutación de un pasajero en un gen determinado en múltiples muestras de cáncer es baja. A la inversa, si se produce una mutación causal, esto le dará a la célula una ventaja de crecimiento y se seleccionará durante la "evolución" del cáncer. Por lo tanto, los genes que se encuentran mutados en múltiples muestras diferentes de cáncer constituyen mutaciones conductoras candidatas. Las propiedades y la función del gen se pueden investigar para evaluar si puede contribuir a los procesos cancerosos.

Comprender la contribución de los alelos de riesgo y el papel de todas las mutaciones asociadas al cáncer es crucial para permitir el diseño y la administración exitosa de terapias novedosas dirigidas a mutaciones particulares presentes en un cáncer determinado. Además, parece probable que los futuros diagnósticos genéticos tengan como objetivo identificar no solo las variantes causales primarias en enfermedades raras y complejas, sino también las variantes modificadoras genéticas que pueden influir en la gravedad y la progresión de la enfermedad: un enfoque genómico en lugar de genético.

## Pruebas genéticas en el laboratorio de diagnóstico.

### Introducción

Los avances en tecnología, particularmente en tecnologías de secuenciación de ADN, han llevado a la identificación de aún más genes para los cuales la pérdida o los cambios en la función pueden conducir a la enfermedad. Esto a su vez aumenta la necesidad de pruebas genéticas, para confirmar diagnósticos potenciales, para proporcionar información sobre el riesgo de recurrencia (por ejemplo, en futuros embarazos) y para facilitar las pruebas en familiares cuando sea apropiado. La variedad de pruebas disponibles en los laboratorios de diagnóstico genético ha cambiado drásticamente en los últimos años, y las pruebas que requieren mucho tiempo, como Southern blot, han sido reemplazadas por enfoques con tiempos de respuesta mucho más rápidos.

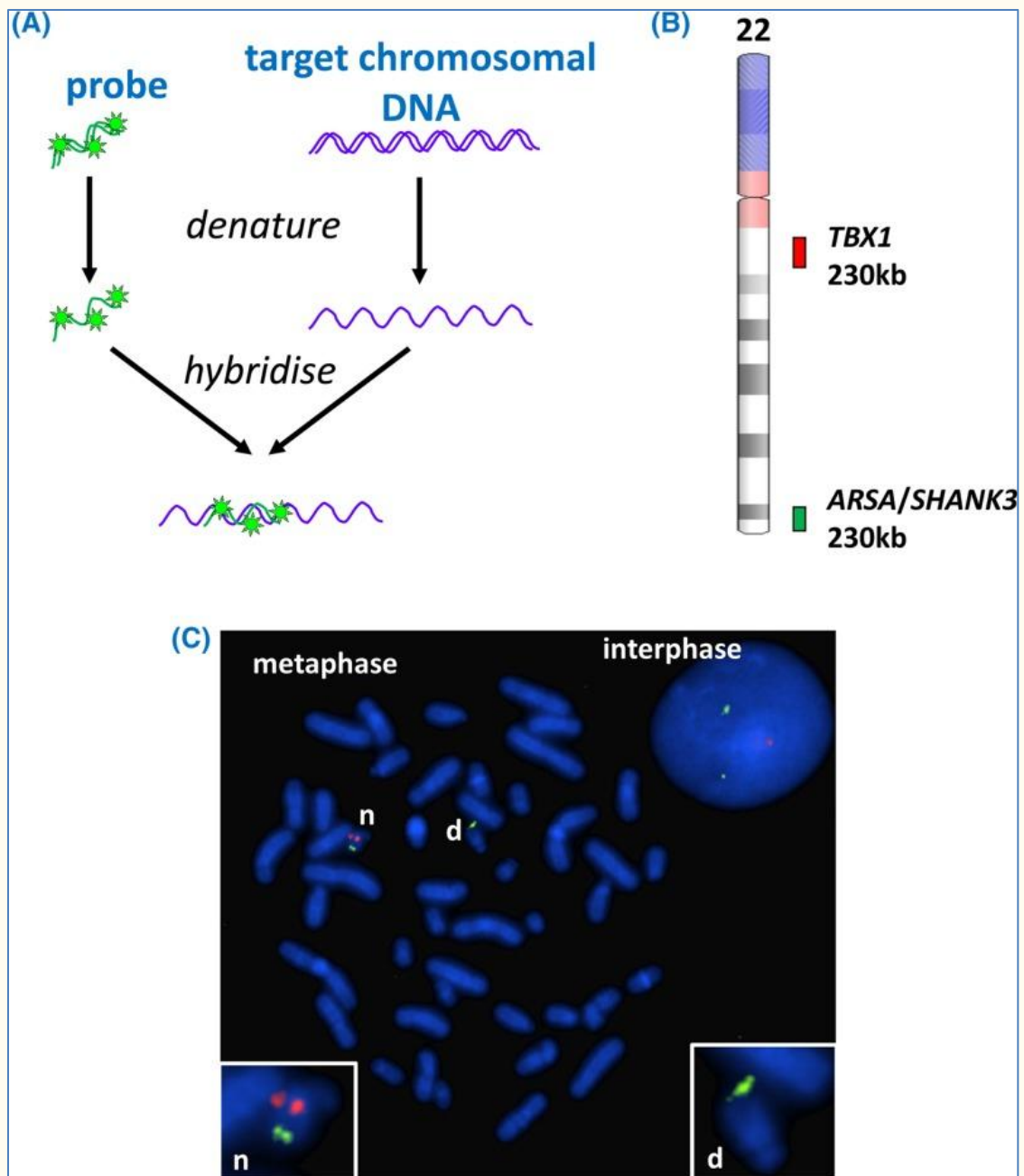
### Cariotipo

Las pruebas genéticas tienen sus raíces en la posibilidad de visualizar cromosomas completos en un proceso conocido como cariotipo (ver [Figura 2](#)). Este proceso generalmente requiere el cultivo de células (puede tomar de 1 a 2 semanas) y detiene a las células en metafase, la etapa del ciclo celular en la que los cromosomas se encuentran en su forma más condensada y, por lo tanto, son más fáciles de visualizar. En los primeros análisis de cariotipos, los cromosomas con imágenes se dispusieron de forma simple, en función del tamaño y la posición del centrómero. Los avances en este procedimiento se produjeron en la década de 1970, cuando se desarrollaron varias técnicas de bandas, incluida la banda G, actualmente la técnica más utilizada en el Reino Unido y los Estados Unidos. Después de la digestión con tripsina, se utiliza el colorante Giemsa para teñir los cromosomas, con un gen rico en AT. -Las regiones pobres se tiñen más fácilmente que las regiones ricas en genes. El patrón resultante permite distinguir los cromosomas y, por lo tanto, permite la presencia de grandes anomalías, como deleciones, duplicaciones, Inversiones y translocaciones a evaluar. Un inconveniente de los cariotipos es la falta de resolución; en general, los cambios de menos de 3 a 4 Mb son prácticamente imposibles de detectar.

### Fluorescencia de hibridación *in situ*.

Un desarrollo posterior, en la década de 1980, fue la hibridación *in situ* por fluorescencia (FISH), que utiliza sondas de ADN marcadas para evaluar la presencia, el número de copias y la ubicación de la secuencia complementaria de ADN en el genoma de un individuo mediante hibridación. La muestra bajo investigación puede comprender células interfásicas o células cultivadas detenidas en metafase, y se inmoviliza en una superficie, generalmente un portaobjetos de vidrio. Después de la incubación con la sonda marcada con fluorescencia, seguido de lavado para eliminar la sonda no unida, se observa la unión de la sonda utilizando un microscopio de fluorescencia ([Figura 39](#)). Un ejemplo de una afección en la que el FISH podría ser útil es el síndrome de DiGeorge (DGS), una afección genética generalmente causada por microdeleciones de 3 kb o menos, incluida la *TBX1*.gen, a las 22q11.2. Los cariotipos convencionales no tienen una resolución suficiente para identificar tales supresiones. Sin embargo, utilizando sondas FISH para el gen *TBX1*, la eliminación se puede identificar fácilmente. Se pueden usar varios tipos de sondas FISH, incluidas las sondas de un solo locus (como la *TBX1*sonda), sondas centroméricas (que reconocen centrómeros de cromosomas específicos), sondas subtelo méricas (que apuntan a secuencias únicas cercanas al telómero) y pinturas cromosómicas (que pueden apuntar al contenido no repetitivo de un cromosoma completo). Las pinturas cromosómicas pueden facilitar la identificación del origen cromosómico de las partes constitutivas de los cromosomas reorganizados. Un inconveniente de FISH es el costo de las sondas (£ 50–100) más el tiempo necesario para el análisis, por lo que hay un límite en el número de loci

que sería económicamente factible probar en un paciente. Por lo tanto, el desarrollo posterior de los microarrays ha reemplazado el uso de FISH, particularmente cuando las características clínicas no limitan la región del genoma que probablemente esté involucrada.



(A) Se requieren una o más sondas marcadas con fluorescencia para los objetivos que se deben detectar. La muestra del paciente que contiene ADN cromosómico (que puede ser células cultivadas para FISH en metafase o células no cultivadas para FISH en interfase) se inmoviliza en un portaobjetos de microscopio. Las sondas y los cromosomas se desnaturalizan y se permite que se hibriden entre sí, localizando así las sondas fluorescentes en las regiones donde está presente el ADN cromosómico complementario. (B) Sondas para la detección del síndrome de DiGeorge. Una sonda (roja) se dirige al locus DiGeorge en 22q11.2 (incluido el gen *TBX1*), y una sonda de control (verde) se dirige a los genes a 22q13 (*ARSA* y *SHANK3*) ayuda a identificar ambas copias del cromosoma 22. Tenga en cuenta que las sondas FISH son muy largas, generalmente cientos de kb, para que el objetivo sea detectable; esto significa que se puede perder una pequeña eliminación. (C) Se utiliza un microscopio de fluorescencia para visualizar los resultados; La imagen aquí incluye un núcleo de interfase, así como una propagación de la metafase. El material cromosómico ha sido contrarrestado de azul por DAPI. El cromosoma normal 22 está indicado por 'n' en la metafase extendida y en el recuadro; las sondas roja y verde se hibridan (la presencia de dos puntos separados para cada sonda se debe a la presencia de cromátidas hermanas que poseen una copia del locus correspondiente). El cromosoma 22 con la eliminación del locus DiGeorge (indicado por 'd' en la metafase y el recuadro) muestra la hibridación solo con la sonda de control. Tenga en cuenta que el núcleo de interfase muestra solo el número de loci presentes (dos loci de control verde y un locus rojo de DiGeorge), no su ubicación entre sí. Tenga en cuenta también que en los núcleos de interfase los cromosomas están muy extendidos, de modo que incluso los loci en el mismo cromosoma se separan ampliamente. Imagen de FISH cortesía de West of Scotland Genetics Service. Ideograma cromosómico de la página de decoración del genoma del NCBI.

Ensayos específicos de mutación

Aunque el cariotipo y el FISH ofrecen una vista a gran escala de los cromosomas, a menudo hay ocasiones en que se requiere una resolución a nivel de nucleótidos. Las condiciones en las que se conoce el cambio genético subyacente permiten el diseño de ensayos específicos que se pueden usar en un contexto clínico. Usando la FQ como ejemplo, se sabe que al probar un conjunto definido de 31 variantes patógenas, es posible detectar casi el 90% de los casos de FQ en una población caucásica. Uno de los enfoques utilizados se conoce como PCR específica de alelo (o sistema de mutación refractaria de amplificación, ARMS).

Esta PCR específica de alelo se basa en el principio de que la complementariedad en el sitio de unión 3' del cebador es crucial para que se produzca la amplificación. Aunque los desajustes de base en otros puntos del cebador pueden ser tolerados, los desajustes en el extremo 3' evitan la amplificación en la fase de extensión de la PCR. Por lo tanto, es posible diseñar dos conjuntos de cebadores, uno que coincida con el alelo "normal" y un conjunto en el que el extremo 3' de un cebador sea complementario del alelo patógeno (Figura 40). Al determinar qué conjunto de cebadores genera un producto de PCR, se puede determinar si están presentes en el individuo los alelos normales, patógenos o ambos. Este proceso se repite para múltiples variantes, a menudo llevadas a cabo simultáneamente en la misma reacción.

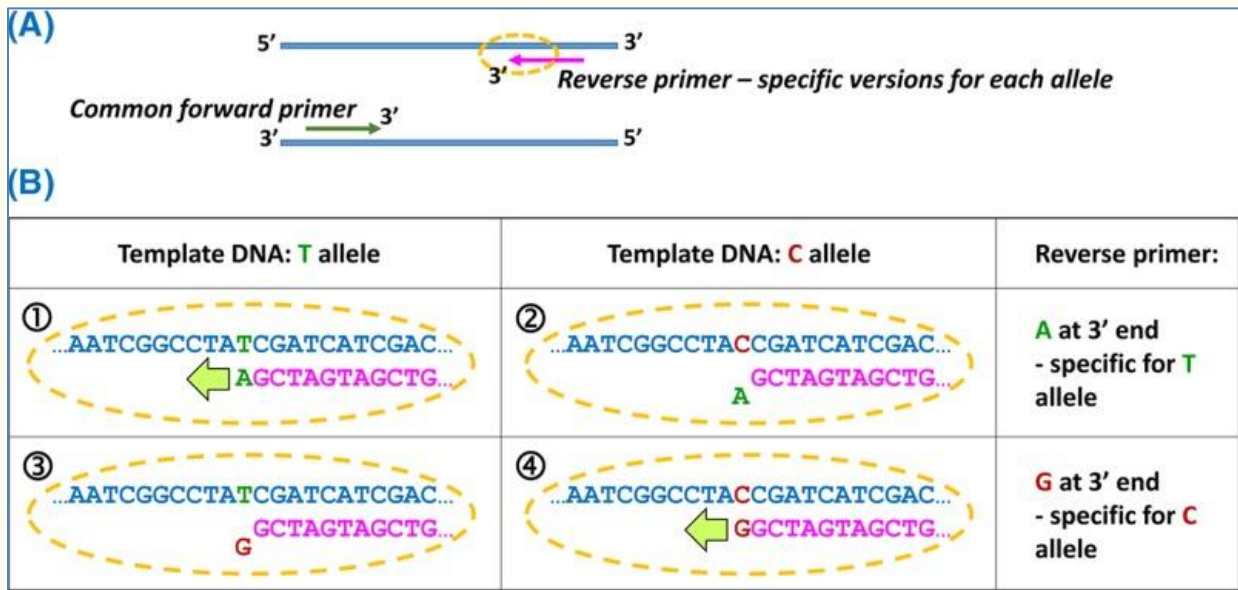


Figura 40. PCR específica del alelo colocando la variante en el extremo 3' de un cebador

( A ) Al igual que con todas las PCR, se requieren cebadores directos e inversos, uno de los cuales será un cebador común (aquí, el cebador directo) y uno de los cuales tendrá versiones específicas para cada alelo (aquí el cebador inverso). La especificidad es generada por la secuencia en el extremo 3' del cebador. Para el ensayo de un SNP con dos alelos, se configuran dos amplificaciones de PCR, ambas contienen el cebador común, pero contienen las versiones alternativas del cebador específico del alelo. ( B ) Un ensayo para un T / C SNP. ( 1 ) Una versión del cebador inverso tiene una A en el extremo 3'; esto coincide con el alelo T, y la extensión puede ocurrir desde el cebador cuando el alelo T está presente, por lo que los productos de PCR se obtienen de homocigotos o heterocigotos para T (TT o TC). ( 2 ) El cebador inverso con A en el extremo 3' no permite la extensión, por lo que la PCR fallaría si solo estuviera presente el alelo C (homocigotos CC). ( 3 ) El cebador inverso que termina en G no permite la amplificación por PCR cuando la plantilla contiene solo el alelo T (homocigotos TT). ( 4 ) El cebador inverso que termina en G permite la extensión si el alelo C está presente (CC o TC).

Varias otras técnicas, incluyendo la transferencia de puntos inversa y el ensayo de ligación de oligonucleótidos son alternativas a considerar cuando se detectan variantes patógenas que afectan a uno o unos pocos nucleótidos. Para las condiciones en las que es más probable que el cambio patológico sea una eliminación o duplicación, por ejemplo, DGS o distrofia muscular de Duchenne (DMD), se puede usar una técnica como la amplificación de sonda dependiente de la ligadura múltiple (MLPA) ( Figura 41 ). Aunque FISH ( Figura 39 ) también puede detectar eliminaciones como las que se encuentran en DGS, MLPA, utilizando múltiples sondas más pequeñas en una región genómica más grande, puede proporcionar una vista de mayor resolución de la extensión de cualquier eliminación. Sin embargo, FISH puede proporcionar información sobre la posición cromosómica de la (s) secuencia (es) de destino, mientras que MLPA solo informa sobre el número de copias.

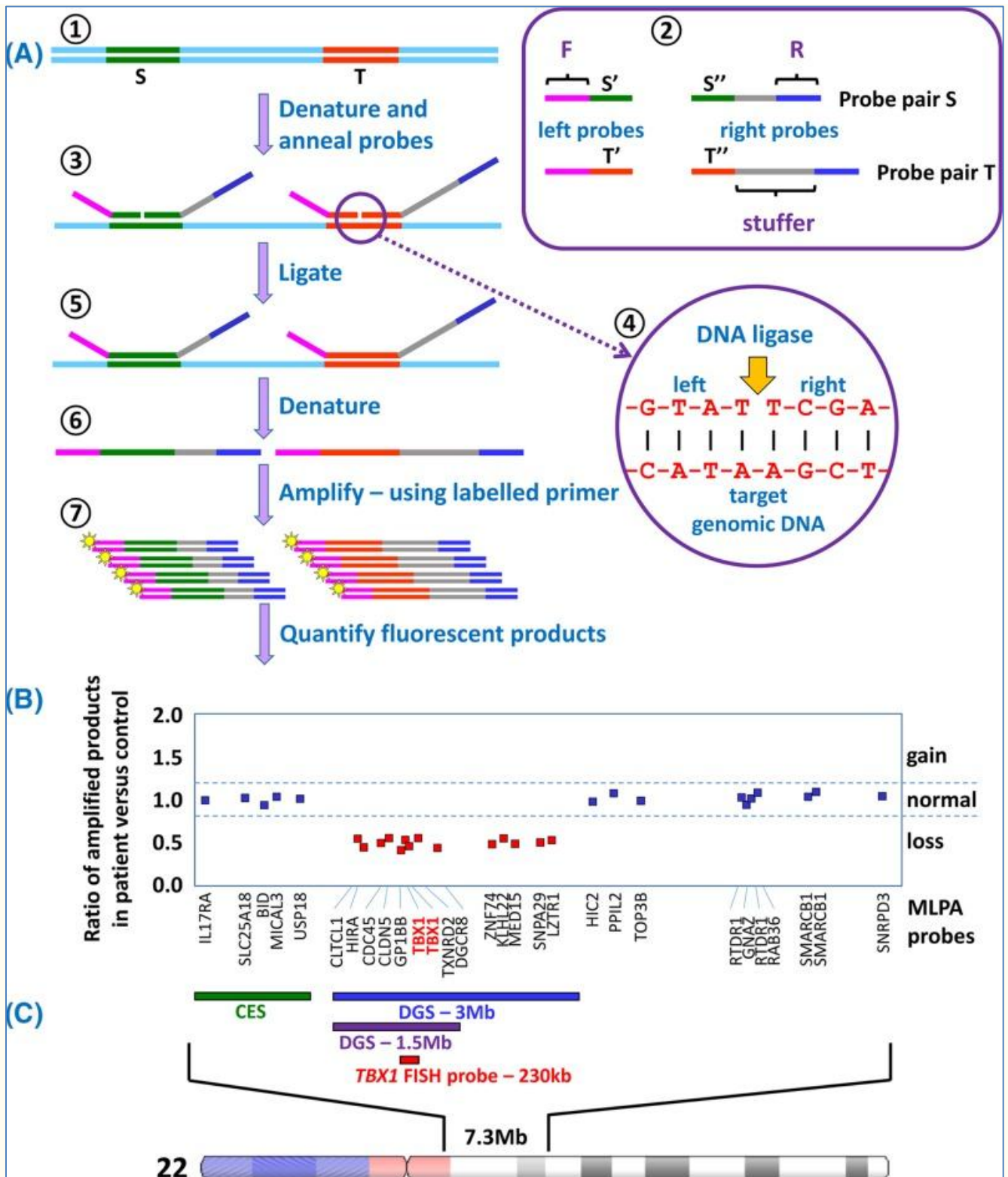


Figura 41. El ensayo MLPA y la aplicación al diagnóstico de DGS.

( A ) Las regiones cortas de ADN, de aproximadamente 50 a 70 pb, se seleccionan como dianas, indicadas por S y T ( 1 ). Los pares de sondas de oligonucleótidos monocatenarios están diseñados para cada objetivo ( 2 ), con la mitad de la secuencia objetivo presente en la sonda "izquierda" y la otra mitad en la sonda "derecha". Cada sonda izquierda contiene una secuencia adicional 'F' y cada sonda derecha contiene una secuencia adicional 'R'. Las sondas correctas también contienen una secuencia 'embudidora' que tiene una longitud diferente para cada objetivo a detectar. El ADN genómico se desnaturaliza y las sondas se permiten recocer ( 3 ). Los pares de sondas recocidas estarán exactamente adyacentes entre sí en el ADN objetivo ( 4 ) permitiendo que la ADN ligasa se una a las sondas izquierda y derecha juntas en una sola molécula ( 5 ). Las sondas ligadas se desnaturalizan lejos del objetivo ( 6 ), y luego se lleva a cabo la amplificación por PCR ( 7 ) utilizando el mismo par de cebadores para todas las sondas ligadas (F marcada con fluorescencia y el complemento de R). La cantidad final de cada producto amplificado depende del número de copias de esa secuencia objetivo dentro del genoma de la muestra.

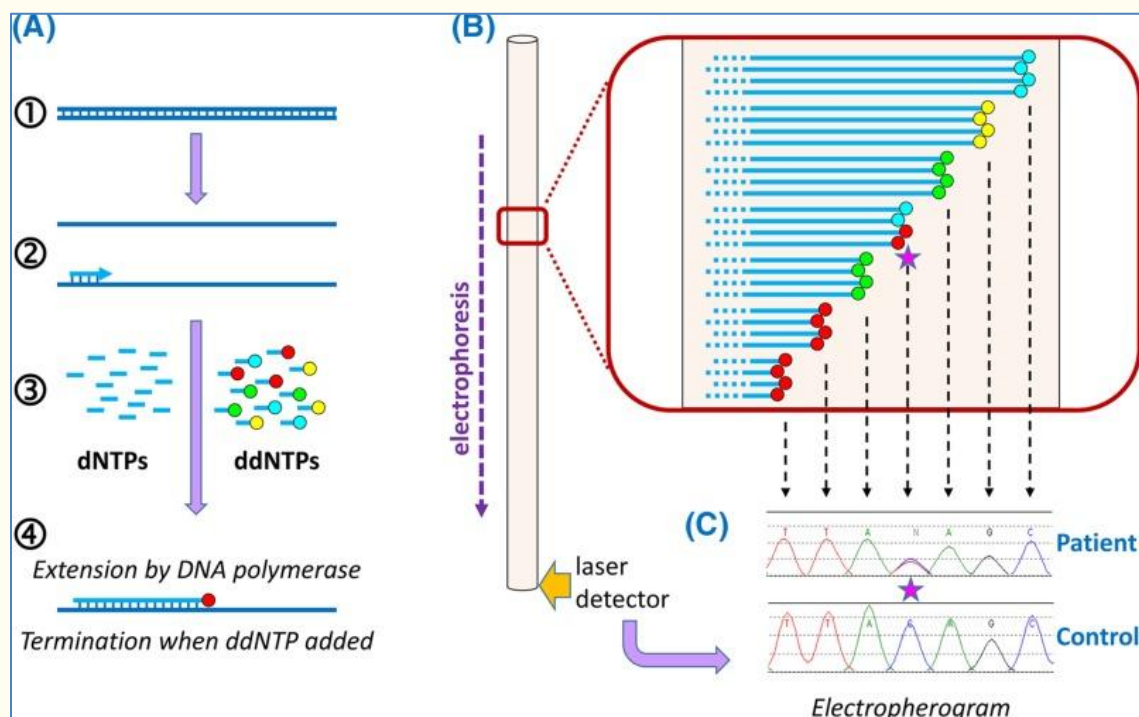
( B ) Para cada objetivo, la cantidad de producto fluorescente de la muestra de prueba se compara con la cantidad de producto de un genoma de control, y se grafica la relación. Esta gráfica representa los resultados típicos de MLPA para 29 secuencias de objetivos en la región 22q11 para un paciente sospechoso de tener DGS. El gen objetivo de cada sonda se indica debajo de la

trama; la distancia a lo largo del eje X indica la distancia a lo largo del cromosoma. Una relación de aproximadamente 1.0 indica un número de copias normal (cuadrados azules). Sin embargo, los resultados para 14 objetivos (incluidos dos para el gen *TBX1*) dan una proporción de solo 0.5, lo que indica una reducción a la mitad del número de copias (una copia en lugar de las dos esperadas de dos copias completas del cromosoma 22). Este resultado confirma un diagnóstico de DGS.

( C ) La región del cromosoma 22 a la que se dirigen las sondas MLPA del kit 'P250-B2 DiGeorge' de MRC-Holanda. El síndrome del ojo de gato (CES) es causado por la duplicación de la región indicada por la barra verde; Las duplicaciones se pueden identificar mediante relaciones de amplificación de 1.5 en comparación con el control. Aproximadamente el 90% de los casos de DGS se deben a una eliminación de 3 Mb, indicada por la barra azul, e incluye aproximadamente 60 genes, mientras que aproximadamente el 8% de los casos tiene una eliminación de 1.5 Mb, indicada por la barra púrpura, que involucra a 28 genes. Un pequeño número de casos tienen eliminaciones atípicas que pueden ser mayores de 3 Mb. Mientras FISH usa el *TBX1* sonda (roja) puede identificar una eliminación en la región, MLPA puede proporcionar una imagen más precisa de la magnitud de cualquier desequilibrio debido al mayor número de sondas utilizadas. El kit DiGeorge P250-B2 también contiene sondas que se dirigen a regiones relevantes en los cromosomas 4q, 8p, 9q, 10p y 17p, en las que el desequilibrio de copia genera fenotipos que se superponen con DGS; por lo tanto, un solo ensayo MLPA puede evaluar múltiples regiones diana. Ideograma cromosómico de la página de decoración del genoma del NCBI.

### Secuenciación de Sanger

Las técnicas descritas anteriormente son útiles para detectar condiciones en las que ya se sabe en qué parte del gen es probable que esté la variante patógena, por ejemplo, se sabe que p.Phe508del representa aproximadamente el 70% de los alelos de FQ en todo el mundo, lo que puede ser Detectado fácilmente usando PCR específica de alelo. Sin embargo, muchas afecciones no tienen un subconjunto de mutaciones comunes, un buen ejemplo es la predisposición hereditaria al cáncer de mama, donde las variantes patógenas se propagan a través de los genes relevantes, que incluyen *BRCA1* y *BRCA2*. Para detectar estos tipos de cambios, a menudo es necesario determinar la secuencia de los genes completos en un paciente y luego comparar esto con un genoma de referencia para identificar cambios en el paciente. Durante muchos años, esto se ha hecho utilizando la secuenciación de Sanger, una técnica que se desarrolló por primera vez en la década de 1970, pero que ha experimentado muchos desarrollos para generar el método automatizado utilizado actualmente ( [Figura 42](#) ).



**Figura 42. Secuenciación automatizada de Sanger**

( A ) Los productos de PCR ( 1 ) se generan a partir de la región que se va a secuenciar, de modo que hay miles de millones de moléculas modelo para la reacción de secuenciación. Un cebador de secuenciación se recuece a los productos de PCR desnaturalizados ( 2 ). Se agrega una mezcla de trifosfatos de desoxinucleótidos (dNTPs) y trifosfatos de didesoxinucleótidos (ddNTPs) ( 3 ), que son utilizados por la ADN polimerasa ( 4.) para sintetizar una nueva cadena. Los cuatro ddNTP están marcados con un colorante fluorescente diferente: ddATP verde, ddCTP azul, ddGTP amarillo y ddTTP rojo. Cuando se agrega un dNTP, la síntesis de ADN puede continuar de la manera normal. Sin embargo, los ddNTP son terminadores de cadena, por lo que una vez que se agrega un ddNTP, la síntesis terminará; el color de la fluorescencia de la cadena terminada indicará qué nucleótido está presente en esa posición (aquí, la fluorescencia roja indica una T). Debido a que hay miles de millones de plantillas, y debido a que los ddNTP se agregan al azar, terminando diferentes cadenas en diferentes posiciones, se generan miles de millones de cadenas terminadas, con muchas cadenas terminadas en cada posición de nucleótido.

( B ) Los productos de la reacción de secuenciación se desnaturalizan lejos de la plantilla y se someten a electroforesis para separarlos por tamaño; Las cadenas más cortas se moverán más rápido. Un detector basado en láser registra los colores de la fluorescencia emitida a medida que cada uno de los productos de secuenciación pasa.

( C ) Los datos del detector se procesan para generar un "electroferograma", en el que los picos sucesivos representan productos que son cada uno un nucleótido más largo que el anterior, lo que permite leer la secuencia utilizando el color fluorescente para identificar el (los) nucleótido (s) en esa posición en el ADN. En este caso, la secuencia de control es TTACAGC, mientras que la muestra del paciente muestra una sustitución heterocigótica de T en la mitad de esta secuencia: dado que hay dos alelos diferentes en el paciente, ambos están representados en la secuencia de rastreo en esta posición, indicada por la estrella rosa .

Ensayo de aneuploidía mediante PCR de fluorescencia cuantitativa.

El cariotipo fue el enfoque tradicional para diagnosticar la aneuploidía, pero el proceso completo tomó aproximadamente 1 a 2 semanas debido al tiempo necesario para el cultivo de las células. Para proporcionar un resultado rápido, por ejemplo para pruebas durante el embarazo, también se ha utilizado la FISH de interfase, pero más recientemente la PCR de fluorescencia cuantitativa (QF-PCR) se ha convertido en la técnica de elección para la prueba inicial de aneuploidía. Esto implica el análisis de microsatélites con alta variabilidad en la población. El número de copias de cada cromosoma analizado se deduce de una combinación del número de diferentes alelos de microsatélite presentes y sus proporciones ( [Figura 43](#) ). Para cada cromosoma que se va a analizar (generalmente 13, 18, 21 y algunas veces incluyendo cromosomas sexuales), se analizan cuatro o cinco loci a lo largo de la longitud del cromosoma. Este enfoque generalmente es eficaz para identificar rápidamente la trisomía (al día siguiente), y un hallazgo positivo puede confirmarse mediante un cariotipo u otra prueba, si se desea. A veces, uno o más de los loci utilizados son homocigotos y, por lo tanto, no informativos, pero los resultados de los otros loci de ese cromosoma son generalmente informativos, lo que permite informar un resultado. Es probable que la consanguinidad conduzca a múltiples microsatélites no informativos, en cuyo caso es posible usar loci adicionales, o si eso también falla, usar FISH / cariotipo.

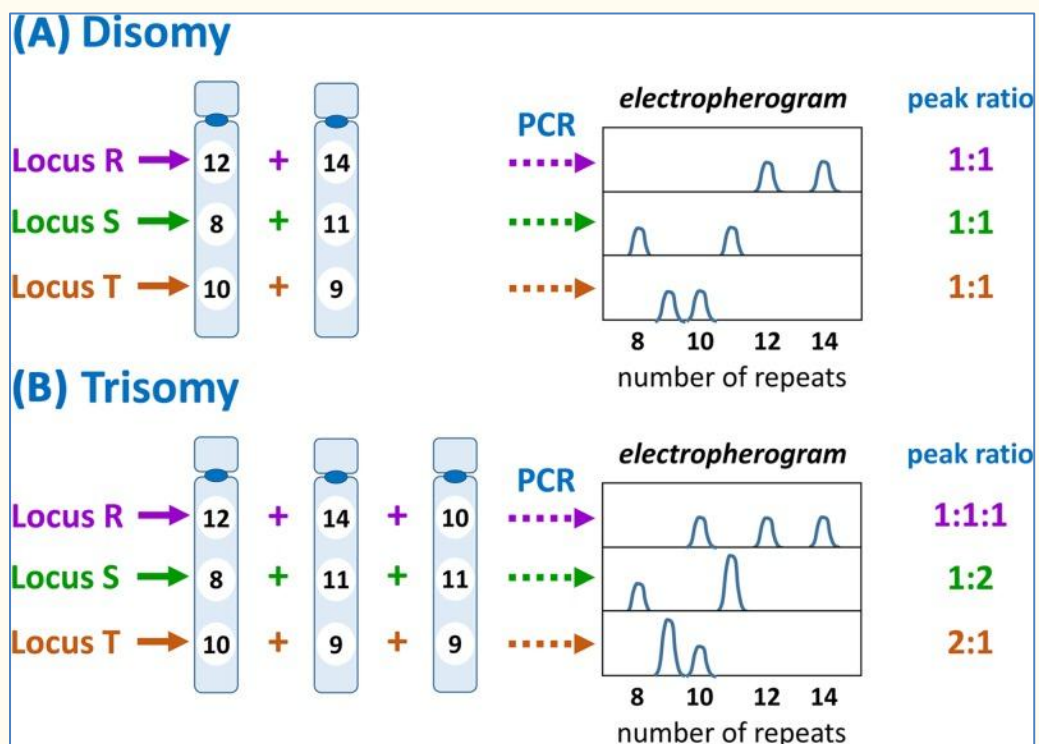


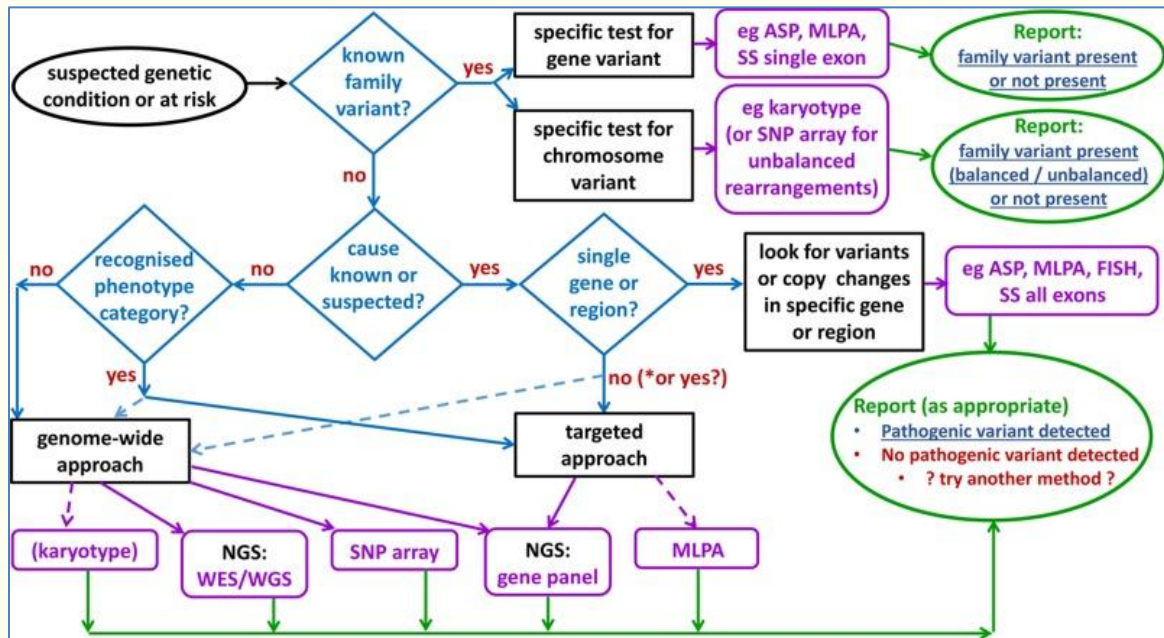
Figura 43. QF-PCR

Varios loci microsatélite (aquí R, S y T) en el (los) cromosoma (s) relevante (s) se analizan mediante PCR utilizando un par apropiado de cebadores flanqueantes, uno de los cuales está marcado con fluorescencia, de modo que todos los productos serán fluorescentes, y la cantidad de producto es medible por cantidad de producto fluorescente generado. Los loci particulares se seleccionan en función de la alta variabilidad (muchos alelos diferentes) en la población. ( A ) Cuando hay dos copias del cromosoma, debe haber dos copias de cada microsatélite, que idealmente tienen diferentes números de repeticiones. Así, en el locus R, un cromosoma tiene 12 repeticiones, mientras que el otro tiene 14 repeticiones. Tras la PCR y el análisis electroforético (ver [Figura 42](#)), se generan dos picos de producto, uno para cada alelo, en una proporción de 1: 1. Se observa el mismo patrón para los loci S y T. ( B ) La trisomía debe dar como resultado tres copias de cada microsatélite. Donde hay tres alelos diferentes presentes (como para el locus R), el análisis generará tres picos, en una proporción de 1: 1: 1. Si dos de los cromosomas comparten el mismo alelo, mientras que el otro es diferente (como para los loci S y T), habrá dos picos con una proporción de 1: 2 o 2: 1. Por lo tanto, la disomía se puede diferenciar de la trisomía por el número de picos generados y las relaciones entre ellos. Tenga en cuenta que si todos los cromosomas presentes comparten el mismo alelo en un locus en particular, entonces solo se genera un pico y, por lo tanto, ese locus no es informativo.



## Nuevos enfoques para el diagnóstico.

Cuando existe una sospecha clara en relación con un gen o grupo de genes en particular, puede ser que los ensayos específicos, como se mencionó anteriormente, sean el enfoque de diagnóstico más rentable ( [Figura 44](#) ). Pero no siempre es posible determinar los genes relevantes o la región genómica de los síntomas del paciente. En tales circunstancias, los enfoques del genoma completo se utilizan con frecuencia como estrategia de primera línea. El retraso en el desarrollo y las dificultades de aprendizaje, por ejemplo, pueden asociarse no solo con aneuploidía completa, sino también con ganancias y / o pérdidas que involucran grandes segmentos de ADN que pueden ser la consecuencia de microdeleciones, microduplicaciones o reordenamientos desajustados de translocaciones / inversiones parentales o gen específico variantes



**Figura 44. Seleccionando una prueba apropiada**

Cuando se conoce la variante patógena en una familia, las pruebas generalmente usarán un ensayo específico para esa variante. Para nuevos diagnósticos, la prueba más apropiada y rentable debe seleccionarse de acuerdo con la tecnología y la experiencia disponibles en el laboratorio, así como las características clínicas del paciente. Los hallazgos definitivos (azul, subrayado) se pueden informar en los casos en que se probó una variante familiar específica, o cuando se detecta una variante claramente patógena causante del fenotipo del paciente. Tenga en cuenta que el uso de algunas técnicas, como el cariotipo, está disminuyendo con la llegada de los enfoques basados en NGS y matrices. \* Es posible que se utilicen paneles de genes NGS en el futuro, incluso cuando se conozca el gen de la enfermedad. Abreviaturas: ASP, PCR específica de alelo; NGS, secuenciación de próxima generación; SS, secuenciación de Sanger; WES, secuenciación completa del exoma; WGS, secuenciación del genoma completo.

## Microarrays

Los microarrays permiten el análisis simultáneo de cientos de miles de objetivos individuales en todo el genoma. Para el análisis del genoma completo, el genotipado de SNP por matriz ha reemplazado en gran medida al enfoque anterior de hibridación genómica comparativa (aCGH), por lo que aquí solo se describirán las matrices de SNP. Hay varios enfoques diferentes (o 'plataformas') para la matriz de SNP, pero todos se basan en 'sondas' de oligonucleótidos para cada una de las dianas a ensayar, que están inmovilizadas sobre una superficie sólida ( [Figura 45](#) ).

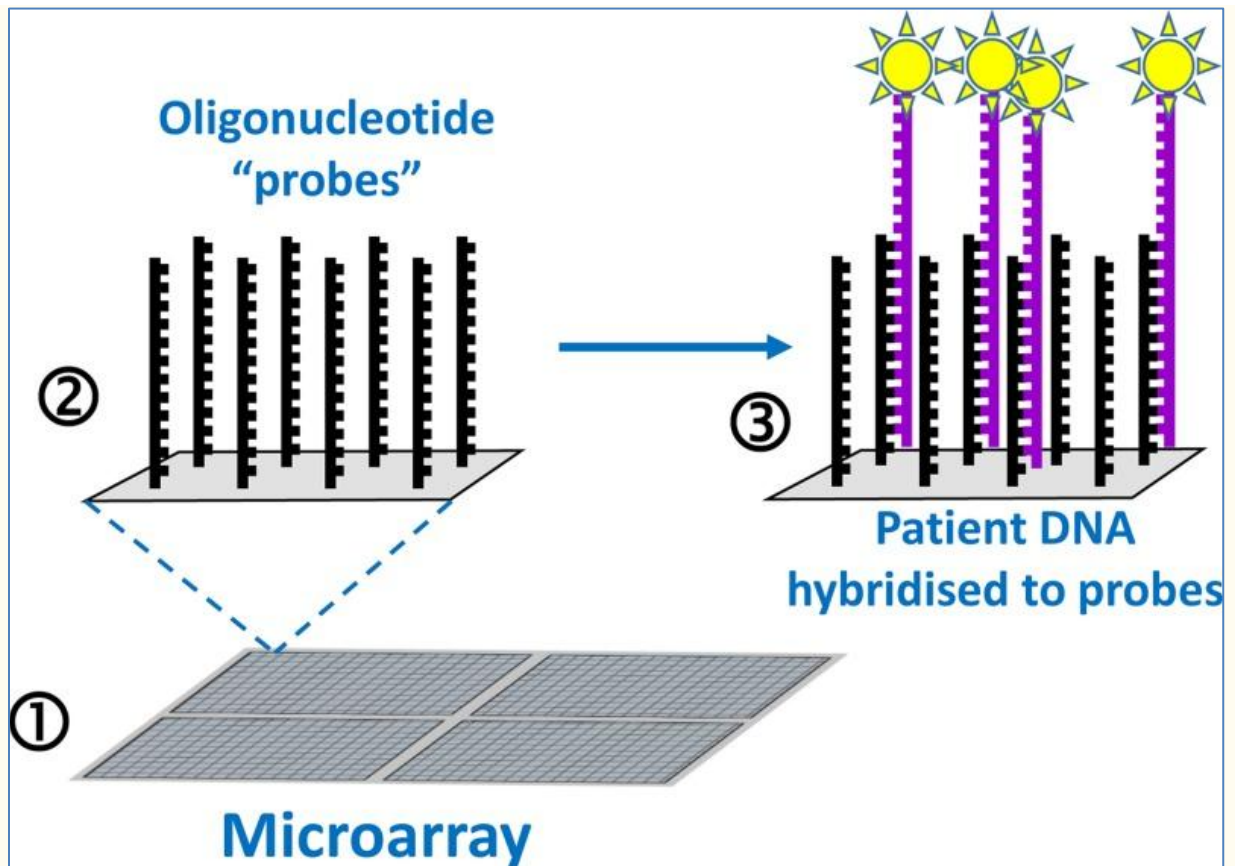


Figura 45 Microarray basico

La micromatriz ( 1 ) es una cuadrícula de cientos de miles de "puntos" microscópicos; cada punto ( 2 ) contiene miles de millones de copias de una 'sonda' de oligonucleótidos que representa un objetivo específico. Estas sondas monocatenarias podrán hibridarse y, por lo tanto, capturar ( 3 ), ssDNA complementario de una muestra desnaturalizada, por ejemplo, ADN de un paciente (hebras de color púrpura). La etiqueta fluorescente (explosiones de estrellas amarillas) se puede unir al ADN del paciente antes de la hibridación para facilitar la detección: la presencia y la cantidad de etiqueta en cada punto de la matriz se determina mediante el escaneo de toda la matriz.

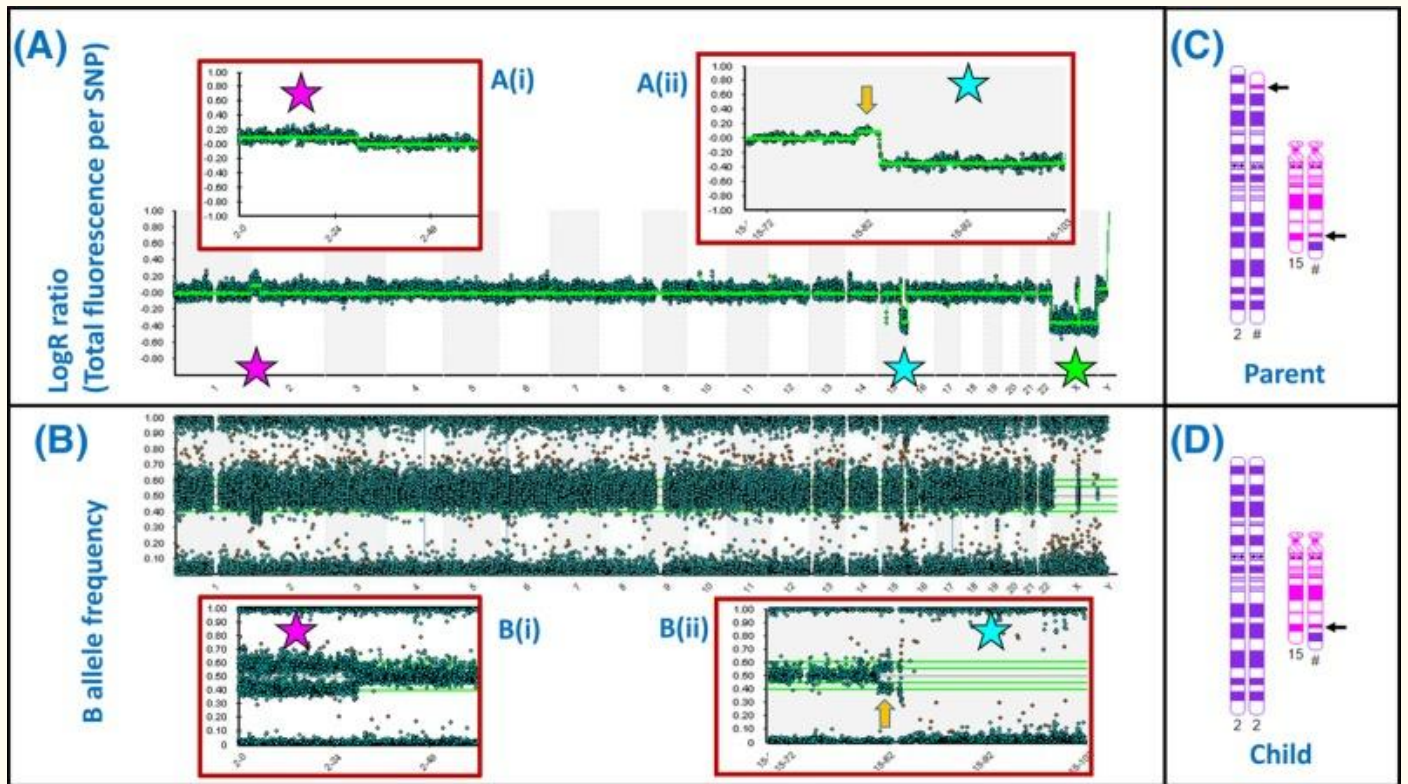
El ADN de las muestras de pacientes se puede fragmentar, desnaturalizar e hibridar con la micromatriz; Cada punto en la micromatriz capturará su secuencia complementaria de la muestra del paciente, siempre que la secuencia particular esté presente en el genoma del paciente. La cantidad de ADN del paciente que se captura en cada punto será proporcional a la cantidad de esa secuencia presente en la muestra. El proceso de hibridación se optimiza de tal manera que solo pueden ocurrir coincidencias perfectamente complementarias. Por lo tanto, la hibridación puede ser sensible a una única diferencia de nucleótidos, permitiendo que el genotipo determine qué alelo de un SNP particular está presente, por ejemplo al tener un punto en la matriz para cada uno de los dos alelos. Se puede usar una matriz SNP típica para genotipificar cientos de miles de SNP de todo el genoma de un paciente, (La Figura 46 ) puede revelar múltiples desequilibrios cromosómicos (Figura 47 ).

Status	Genotypes present	B allele ratio			Total fluorescence per SNP relative to expected "normal"
		0%	50%	100%	
Normal (disomy)	AA, AB, BB				100%
Trisomy	AAA, AAB, ABB, BBB				150%
Monosomy	A-, B-				50%
UPD or consanguinity	AA, BB				100%

Figura 46

Los datos de la matriz SNP pueden revelar el desequilibrio del número de copias y la homocigosidad asociada con la consanguinidad y la UPD

Para facilitar la visualización y la interpretación en las matrices de SNP, los dos alelos de cada SNP se designan convencionalmente como A y B, por lo tanto, para un SNP T / C, T se convertiría en el alelo 'A' y C se convertiría en el alelo 'B'. Cada SNP está genotipado y el resultado se grafica (como un punto verde) de acuerdo con la posición a lo largo del cromosoma en términos de 'relación alélica B', que será 0% para AA, 50% para AB y 100% para BB. La trisomía es revelada por las frecuencias del alelo B del 33 y 66%, y por una ganancia general en la fluorescencia. En la monosomía, solo hay un alelo para cada SNP, por lo que no habrá heterocigosidad y la fluorescencia total será solo la mitad del valor esperado. Las series largas de homocigosidad resultantes de la UPD o la consanguinidad generarán niveles de fluorescencia normales. Otros estados también pueden ser diagnosticados,



**Figura 47. La matriz SNP muestra áreas de pérdida y ganancia en todo el genoma a alta resolución**

( A ) El gráfico 'LogR' para los 22 autosomas y los cromosomas sexuales muestra un número de copias equilibrado para la mayoría de los cromosomas. La estrella rosa indica una duplicación (desplazamiento hacia arriba de LogR) que afecta al término del cromosoma 2p, que se expande en ( i ). La estrella azul indica una eliminación que afecta al término 15q, que se expande en ( ii ). La estrella verde indica una pérdida aparente que afecta al cromosoma X, pero esto refleja la presencia de un solo cromosoma X en un hombre.

( B ) El gráfico de frecuencia del alelo B confirma la duplicación 2p ( i ) y la eliminación 15q ( ii ); cada punto representa el resultado para un solo SNP; hay 843551 SNP representados en esta matriz.

( C ,re) La muestra en este caso provino del hijo de un portador de translocación recíproca equilibrada. Los cromosomas 2 y 15 del padre se representan en (C), con flechas que indican los puntos de interrupción. El resultado de la matriz indica que el niño recibió una disposición desequilibrada de este padre: un cromosoma 2 normal junto con la translocación 15 (D). Tenga en cuenta que el resultado de la matriz (A, B) también demuestra una duplicación del material del cromosoma 15 (flecha amarilla) asociada con el punto de interrupción de la translocación. Esto habría estado por debajo de la resolución de un cariotipo estándar, pero está claro en el resultado de la matriz. Pequeñas ganancias y pérdidas pueden verse en otros cromosomas en una inspección cercana; estos pueden representar CNVs. Imágenes de arreglos cortesía de West of Scotland Genetics Service con Illumina CytoSNP 850K Beadchip; Imágenes de cromosomas generadas utilizando CyDAS ([www.cydias.org](http://www.cydias.org) ).

Los arreglos de SNP son más efectivos que los cariotipos para revelar anomalías cromosómicas, ya que la resolución es más alta: generalmente 50 kb, con una resolución de 10 kb en regiones críticas para arreglos de diagnóstico de SNP, en comparación con aproximadamente 3–4 Mb para el cariotipo.

#### Secuenciación de próxima generación.

Mientras que los microarrays proporcionan una cobertura genómica completa en alta resolución, muchas condiciones genéticas resultan de alteraciones mucho más pequeñas, típicamente SNV o pequeños indels. La secuenciación de Sanger proporciona datos precisos pero, incluso cuando está automatizada, generalmente solo se pueden analizar uno o dos genes a la vez. Una serie de tecnologías más nuevas, denominadas colectivamente como secuenciación de próxima generación (NGS), superan las limitaciones de la secuenciación de Sanger y pueden proporcionar una secuencia completa del genoma humano mediante una

"secuenciación masivamente paralela". El ADN de una muestra de paciente se puede fragmentar y luego los fragmentos se pueden secuenciar como parte de matrices masivas que generan millones o incluso miles de millones de secuencias cortas de "lecturas" por ejecución. La bioinformática se usa para mapear todas estas lecturas al genoma de referencia, que luego se puede ensamblar en una secuencia de genoma completa para ese individuo (Figura 48). Las diferencias de la secuencia de referencia se identifican mediante el software, y aquí es donde las limitaciones de los enfoques de todo el genoma comienzan a ser evidentes. Debido a la gran cantidad de variación presente en cada genoma humano, la tarea de filtrar la información para identificar variantes relevantes es enorme. De hecho, en 2010, Elaine Mardis describió el enfoque del genoma completo como 'el genoma de \$ 1,000, el análisis de \$ 100,000' en reconocimiento del hecho de que, si bien la obtención de la secuencia completa del genoma ahora es relativamente barata, el análisis posterior requiere una gran cantidad de tiempo y esfuerzo. El desarrollo de enfoques mejorados de bioinformática indudablemente disminuirá el costo del análisis, sin embargo, la secuenciación del genoma completo (WGS, por sus siglas en inglés) está actualmente fuera del alcance de los diagnósticos de rutina en un contexto de atención médica.



[Abrir en una ventana separada](#)

Figura 48. Análisis de datos de NGS

Las capturas de pantalla cubren un exón del análisis de una muestra de paciente con un panel de genes de epilepsia que examina las secuencias de exones y las regiones flanqueantes de 104 genes. ( **A** ) La parte superior de la captura de pantalla proporciona un contexto cromosómico (en este caso, 14q32). La ventana de 'profundidad de lectura' proporciona una indicación de la cantidad de veces que se representó cada nucleótido entre todas las lecturas. Las lecturas individuales se muestran como barras azul (lectura de cadena delantera) o verde (lectura de cadena inversa) en el 'stack-up'. Cada lectura tiene una longitud de aproximadamente 100 nucleótidos, y representa la salida de uno de los millones de reacciones de secuenciación masivamente paralelas. Las lecturas se alinean con el segmento coincidente de la secuencia de referencia del genoma, para generar la vista de "acumulación". Cuando la secuencia de una lectura difiere de la secuencia de referencia, ese nucleótido se resalta en un color diferente. Las diferencias observadas en solo una o dos de las lecturas son probablemente errores de secuencia (por ejemplo, los indicados por flechas naranjas), mientras que la flecha rosa indica una posición en la que aproximadamente el 50% de las lecturas difieren de la referencia, lo que indica una variante heterocigótica. En la parte inferior se muestra la estructura del intrón / exón: los datos son para el exón 65 más la secuencia de flanqueo de la *Gen DYNC1N1*. ( **B** ) La vista se amplía a la variante heterocigótica detectada en el primer nucleótido del exón 65 (la segunda base de un codón); esta es una variante caracterizada conocida como rs138428684, presente en 1 por 1000 alelos europeos, cambiando el aminoácido codificado de treonina a arginina en la posición 3981 en la proteína codificada. Los lectores pueden explorar esta variante en bases de datos como el navegador del genoma de Ensembl ( [www.ensembl.org](http://www.ensembl.org) ) insertando el nombre de la variante (rs138428684) en el cuadro de búsqueda. Imágenes cortesía de West of Scotland Genetics Service utilizando el software SeqVar.

Una alternativa a WGS es la secuenciación de todo el exoma (WES), en la que las secuencias de exones se capturan / amplifican específicamente de la muestra para secuenciación, o las herramientas de bioinformática eliminan las secuencias no codificantes del análisis posterior. Un WGS típico generará 3–4 millones de variantes por genoma, mientras que WES generará solo 30000–60000. En los casos en que una variante en particular conduce a la pérdida de la función (por ejemplo, sin sentido, cambio de marco) en un gen que se ha asociado previamente con la condición del paciente, o donde la variante en particular se ha reportado como causante de esa condición, entonces un diagnóstico inequívoco se puede proporcionar. Sin embargo, se identifican grandes cantidades de VUS durante NGS, en particular variantes de sentido erróneo, o variantes que pueden afectar el empalme. Estos pueden ser analizados *en silico*, por ejemplo, basado en las propiedades del nuevo aminoácido en comparación con el original, o la conservación de ese aminoácido entre especies, o el potencial para crear o destruir un sitio de reconocimiento de empalme en el ARN.

La escala y las dificultades asociadas con el análisis de variantes significan que un enfoque preferido para muchas afecciones genéticas es usar un panel de genes que representa el conjunto específico de genes que se sabe que están asociados con la afección en particular, por ejemplo, epilepsia, cardiomiopatía, predisposición al cáncer hereditaria o paneles incluso más amplios, como en el caso de afecciones pediátricas recesivas. Incluso con un objetivo de secuenciación reducido, el problema de VUS sigue siendo importante, y muchos pacientes todavía no recibirán un diagnóstico. A medida que mejore el conocimiento, por ejemplo con estudios funcionales realizados por laboratorios de investigación, algunos VUS se reclasificarán como benignos o patógenos. Sin embargo, la posición actual es que la tecnología NGS supera nuestra capacidad para utilizar con eficacia la información generada en beneficio de los pacientes.

Las variantes que se espera que tengan un efecto severo en una proteína codificada (por ejemplo, sin sentido o cambio de marco) son fáciles de clasificar como patógenas. Sin embargo, las variantes que pueden afectar la cantidad o secuencia del ARNm (por ejemplo, las variantes que afectan la actividad del empalme o del promotor) son más difíciles de interpretar utilizando la secuencia de ADN sola. Aunque *in silico* El análisis puede ayudar, el enfoque óptimo es investigar las transcripciones generadas, aislando el ARN de una muestra del paciente y la conversión en ADN complementario (ADNc) para el análisis. Por supuesto, la transcripción y los patrones de empalme de muchos genes son específicos del tejido, por lo que puede ser necesario utilizar una biopsia de tejido en lugar de una muestra de sangre. El análisis basado en ARN es actualmente poco común en los laboratorios de diagnóstico, con la notable excepción de los diagnósticos de cáncer (ver más abajo). Sin embargo, la tecnología NGS también se puede aplicar al análisis de cDNA, y este enfoque 'RNA-seq', actualmente utilizado ampliamente en la investigación, tiene un enorme potencial en el diagnóstico clínico.

### El papel de la patología molecular en el diagnóstico y manejo del cáncer.

Las células cancerosas acumulan un gran número de mutaciones, muchas de las cuales son pasajeros, pero algunas de ellas son impulsoras del fenotipo del cáncer. La identificación de las mutaciones conductoras presentes en el cáncer de un paciente en particular puede ayudar a dirigir la terapia. Una aplicación relativamente nueva de los diagnósticos genéticos se encuentra en la patología molecular, que se está convirtiendo rápidamente en una disciplina fundamental dentro del manejo del cáncer. La inmunohistoquímica se usa con frecuencia para detectar niveles de proteínas particulares en secciones de tejido de cánceres, por ejemplo, la detección de la sobreexpresión de HER2 para informar las decisiones sobre el uso del medicamento Herceptin. Sin embargo, muchos de los enfoques de diagnóstico genético utilizados para los trastornos hereditarios también pueden aplicarse a la investigación de cánceres. ( [La Figura 35](#) ) se puede identificar mediante el uso de combinaciones específicas de sondas FISH aplicadas a las células de interfase o secciones de tejido.

Del mismo modo, se pueden usar técnicas que incluyen la PCR específica del alelo y la secuenciación de ADN para identificar mutaciones de importancia diagnóstica o terapéutica, y se puede usar MLPA para identificar cambios en el número de copias de genes. La presencia de transcripciones asociadas al cáncer, particularmente transcripciones de fusión como las de *BCR-ABL* fusiones de genes, se pueden evaluar mediante amplificación por PCR de ADNc. Tales enfoques basados en PCR tienen una

sensibilidad mucho mayor que el FISH; por ejemplo, la interfase FISH puede detectar una célula de leucemia por 200 células normales, mientras que la PCR que utiliza el ADNc puede detectar una célula de leucemia por millón de células. Este nivel de sensibilidad es crítico en el seguimiento de la respuesta al tratamiento y en la detección temprana de recaídas (reaparición de transcripciones de fusión en muestras de sangre). De hecho, la sensibilidad de la PCR se está aprovechando en el desarrollo de una "biopsia líquida", que se dirige al ADN del cáncer circulante presente en la sangre y tiene el potencial de reemplazar las biopsias de tejido invasivas.

Al igual que con todos los diagnósticos genéticos, los enfoques basados en NGS están comenzando a desempeñar un papel en la patología molecular, lo que no es sorprendente, dado el gran número de mutaciones en cada cáncer individual. Se pueden aplicar paneles genéticos al análisis de cientos de objetivos dentro del ADN del cáncer para detectar alteraciones que brinden información relevante para el diagnóstico, pronóstico y respuesta a la terapia. Si bien los enfoques basados en la PCR mencionados anteriormente son efectivos para identificar transcripciones de fusión, el número de objetivos que se pueden evaluar en un ensayo es muy limitado y, por lo tanto, se perderán algunas fusiones. RNA-seq representa un enfoque poderoso para detectar cientos de posibles objetivos de fusión en un solo ensayo, y será particularmente útil en la identificación inicial de fusiones de genes relevantes en pacientes individuales. Tras la identificación de la fusión,

## Resumen

Es evidente que los laboratorios de genética de los servicios de salud tienen muchos enfoques diferentes disponibles para la detección de variantes patógenas, ya sea heredadas o en relación con el tejido canceroso. Por lo tanto, una de las funciones clave de un científico clínico es garantizar que se utilice el enfoque más apropiado y más rentable para cada muestra de paciente. Esto también puede requerir que el médico que está refiriendo al paciente para el análisis genético proporcione una visión suficientemente clara y completa de las características clínicas, para guiar el análisis genético apropiado. Sin embargo, el uso cada vez mayor de los enfoques basados en NGS facilitará un análisis genético más completo que mejorará las tasas de éxito diagnóstico.

## Diagnóstico, manejo y terapia de enfermedades genéticas.

---

Al considerar las enfermedades genéticas, siempre es vital recordar el impacto que pueden tener en la vida de un individuo, familia y sociedad. El diagnóstico, el manejo y la terapia son aspectos importantes de la enfermedad genética y estos problemas se tratan brevemente en esta sección. La obtención de un diagnóstico claro a menudo es importante por varias razones, ya que puede dirigir la intervención terapéutica, el manejo o informar las decisiones reproductivas. Un diagnóstico también puede ser útil en términos de obtener acceso a un soporte relevante, ya sea financiero, social o práctico. Además, muchas personas para las que obtener un diagnóstico ha sido problemática, reportan un gran alivio cuando finalmente se hace un diagnóstico. Las pruebas genéticas se pueden llevar a cabo en cualquier momento durante la vida de una persona que presenta síntomas o tiene un alto riesgo. Sin embargo, en algunas situaciones es deseable ser proactivo al evaluar poblaciones enteras para que se produzca una intervención oportuna. Esto está tipificado por los programas de detección genética.

## Cribado neonatal

La detección de recién nacidos para detectar afecciones genéticas se ha utilizado durante varias décadas para detectar y tratar afecciones genéticas y evitar potencialmente resultados graves. El diagnóstico y el tratamiento de la fenilcetonuria (PKU), condición autosómica recesiva (ver [Tabla 6](#)), es uno de esos casos de éxito. En esta situación, ambos padres son portadores y no se ven afectados fenotípicamente, pero tienen una cuarta posibilidad de tener un hijo afectado. Los individuos afectados carecen de la enzima fenilalanina hidroxilasa, que convierte la fenilalanina en tirosina, lo que provoca la acumulación tóxica de fenilalanina en el cuerpo. Esto tiene un efecto devastador en el cerebro en desarrollo en particular, y causa daños irreversibles.

La prueba de detección de recién nacidos para detectar la PKU en el Reino Unido comenzó en 1969 e identifica a los bebés afectados midiendo los niveles de fenilalanina en una mancha de sangre tomada del talón entre 5 y 8 días después del nacimiento. Una vez que se diagnostica la PKU, se implementa una dieta estricta sin fenilalanina que, de manera ideal, se debe continuar durante toda la vida (aunque la adherencia es menos esencial durante la edad adulta con la excepción del embarazo). Si esta dieta se implementa antes del día 23 de vida, el individuo no sufrirá daño cerebral y es probable que lleve una vida normal. Las pruebas para otras condiciones, como la FQ y la enfermedad de células falciformes, ahora también se ofrecen de manera rutinaria y se agregan nuevas condiciones al programa como parte de los procesos de revisión regulares.

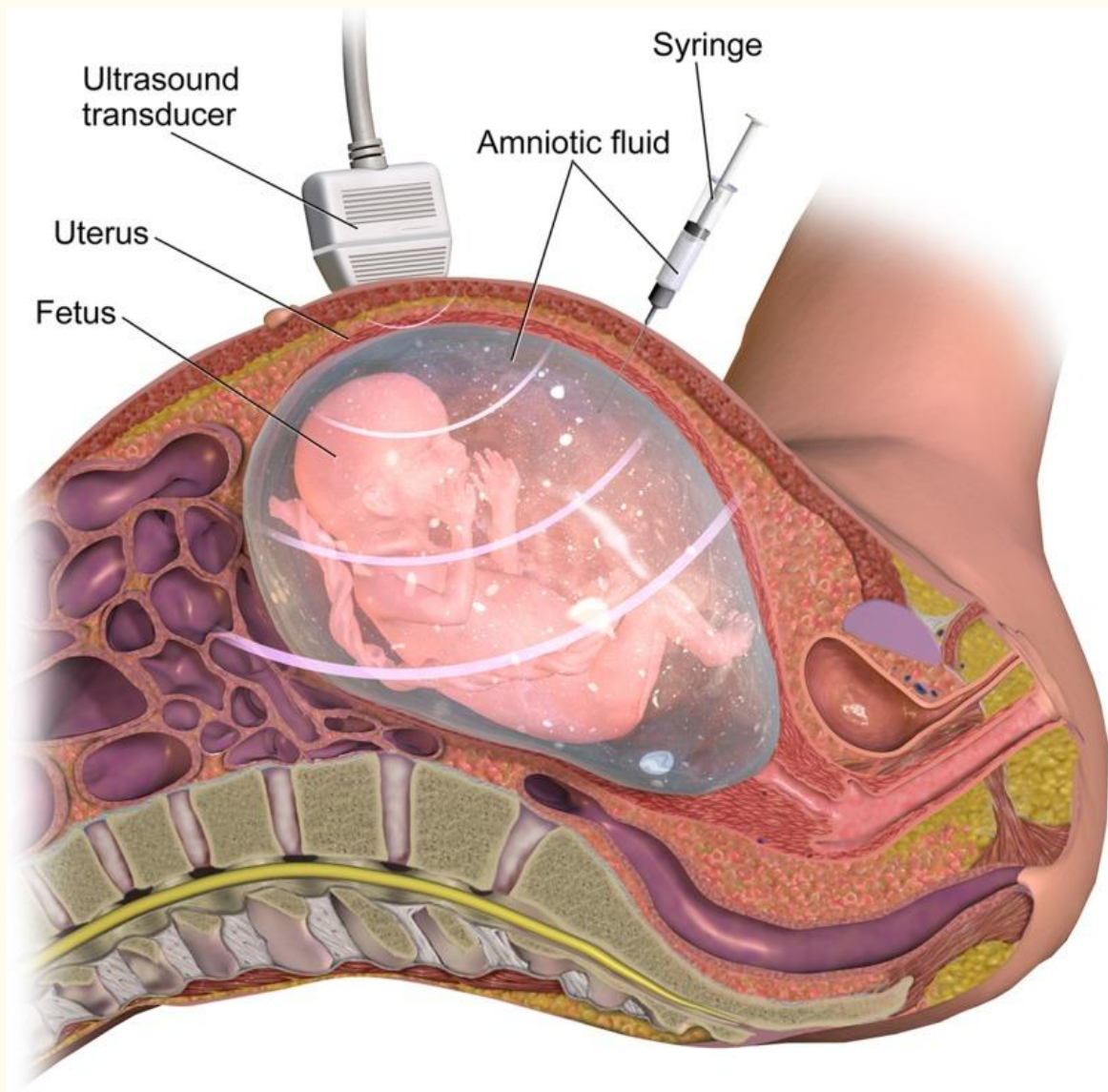
## Pruebas genéticas prematrimoniales para la talasemia

Si bien los exámenes de detección de recién nacidos intentan identificar a los bebés afectados en una etapa temprana de la vida, otras estrategias tienen como objetivo prevenir la concepción de los individuos afectados. Específicamente, las pruebas prematrimoniales o previas a la concepción identifican a las parejas en las que ambos son portadores de la misma condición para que puedan tomar decisiones informadas. Ejemplos de afecciones en las que las pruebas prematrimoniales se han utilizado con éxito son las talasemias y la anemia de células falciformes, así como la enfermedad de Tay-Sachs. El programa de detección prematrimonial ampliamente informado sobre la talasemia en Chipre comenzó en 1973, y se exigió a las parejas que presentaran

un certificado que confirmara que se les había hecho la prueba de la condición de portadora de talasemia antes de que el matrimonio pudiera legalmente celebrarse. En la mayoría de los países donde se practica esto, el matrimonio entre dos individuos portadores no está prohibido, sin embargo, la estructura social en muchas comunidades significa que se desalienta. En otros entornos, los líderes religiosos, por ejemplo en algunas comunidades judías, han usado la información genética (con el consentimiento total de los individuos) como parte de sus consideraciones de arreglo matrimonial. Se consideró que esto era aceptable y, de hecho, bienvenido por la comunidad, que durante muchos años había sufrido los efectos de una alta incidencia de la enfermedad de Tay-Sachs, un error innato fatal del metabolismo.

### Diagnóstico prenatal

Los servicios de genética también ofrecen el diagnóstico prenatal (PND), la prueba de un feto nonato para una afección específica. Un requisito inicial de cualquier PND es que la muestra se obtenga del feto. Esto se puede lograr de varias maneras, principalmente el muestreo de vellosidades coriónicas (CVS) entre las 10 y 14 semanas de gestación, y el muestreo de líquido amniótico, generalmente entre las 14 y 20 semanas de gestación ( [Figura 49](#)). Dado que ambos tienen un riesgo intrínseco de aborto involuntario (1-2% y 0.5-1% respectivamente), tienden a ofrecerse solo cuando existe un riesgo sustancial de enfermedad. Más adelante en el embarazo, también es posible tomar una muestra de sangre del cordón umbilical, con un riesgo similar de aborto involuntario a CVS. La amniocentesis y la cordocentesis tienen la ventaja de que representan el tejido fetal en lugar del placentario. Aunque ambos se derivan del embrión, existe la posibilidad de que haya mosaicismo, lo que hace que la placenta y el feto tengan genotipos diferentes y, por lo tanto, un pequeño riesgo de diagnóstico erróneo. un CVS.



[Figura 49](#). Procedimiento de amniocentesis

Bajo la guía de ultrasonido, se pasa una aguja delgada a través de la pared abdominal hacia el saco amniótico. Luego se extrae una pequeña cantidad de líquido amniótico y se somete a análisis. El líquido amniótico contiene una mezcla de células, una proporción de las cuales será fetal. Por BruceBlaus, CC BY-SA 4.0, de Wikimedia Commons.

Una vez que se ha obtenido una muestra mediante CVS o amniocentesis, se pueden realizar pruebas. La prueba genética utilizada depende de la razón de la PND; QF-PCR ( [Figura 43](#) ) para aneuploidías es actualmente un paso de rutina, y se pueden realizar

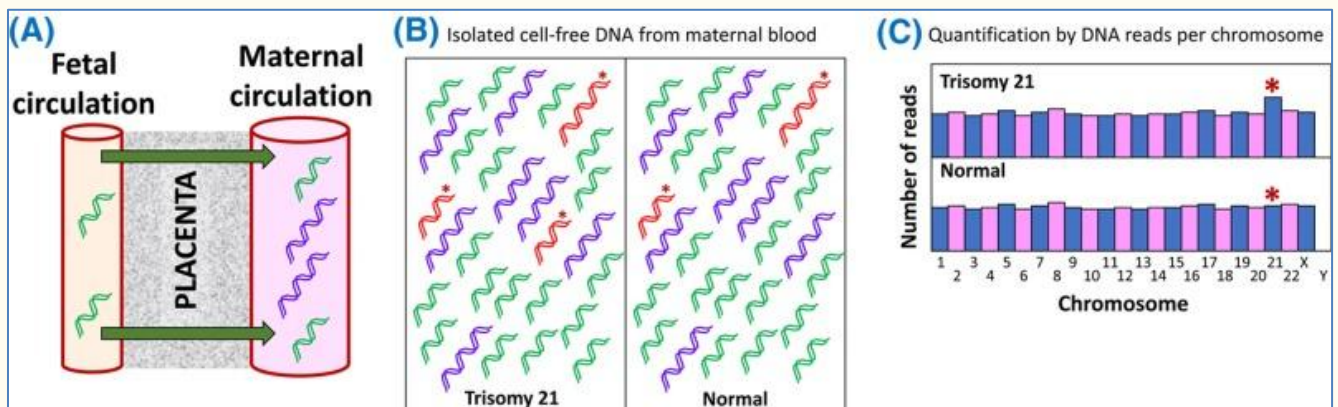
pruebas adicionales (para una condición particular o un desequilibrio cromosómico para el cual el feto está en riesgo) o un enfoque de genoma completo como la matriz SNP ( [Figura 47](#) ), donde se han detectado anomalías de etiología desconocida en la ecografía. Las personas que se someten a estos procedimientos a menudo optan por la interrupción del embarazo si se encuentra un problema genético, mientras que otras utilizan el conocimiento para permitirles prepararse para el nacimiento de un niño afectado.

#### Cribado del embarazo y diagnóstico prenatal no invasivo.

Tradicionalmente, a las mujeres se les ofrecieron pruebas de detección de sangre materna en el embarazo temprano, cuyos resultados las colocan en categorías de alto o bajo riesgo para otras trisomías de DS. En la muestra de sangre materna, se cuantifica el nivel de varias proteínas y estos resultados se combinan con mediciones de ultrasonido y factores como la edad para evaluar el riesgo. A las mujeres en la categoría de alto riesgo luego se les ofrece PND usando CVS o amniocentesis para obtener una muestra.

Sin embargo, la sensibilidad y especificidad relativamente bajas de las pruebas de detección de sangre materna tradicionales dan como resultado falsos positivos (embarazos no afectados colocados en la categoría de alto riesgo y, por lo tanto, sometidos a pruebas de diagnóstico invasivo, con riesgo de aborto involuntario), así como falsos negativos (embarazos afectados donde la madre se tranquiliza falsamente al colocarse en la categoría de bajo riesgo).

Por lo tanto, más recientemente, el diagnóstico prenatal no invasivo (NIPD, por sus siglas en inglés) se ofreció en esquemas piloto en el Reino Unido, en un intento por reducir el número de embarazos saludables perdidos debido a las pruebas de diagnóstico y para ofrecer a las mujeres una mayor opción. En la NIPD, se toma una muestra de sangre materna desde aproximadamente 7 semanas de gestación en adelante y se analiza directamente, utilizando ADN fetal libre de células en la circulación materna ( [Figura 50](#) ). La cantidad de ADN presente se puede cuantificar y el riesgo de aneuploidías puede administrarse con una sensibilidad y especificidad muy altas (aproximadamente el 99% para DS). Este examen puede ser seguido por pruebas de diagnóstico si se obtiene un resultado de alto riesgo. La NIPD también se puede aplicar a algunos trastornos hereditarios, por ejemplo, analizando el sexo fetal mediante la presencia del cromosoma Y (para los trastornos recesivos ligados a X) o buscando variantes patógenas paternas.



**Figura 50. NIPD para la trisomía 21**

( A ) El ADN libre de células fetales (cfDNA) de la circulación fetal atraviesa la placenta hacia la circulación materna, que por lo tanto contiene tanto el cfDNA materno como el fetal.

( B ) cfDNA se obtiene de muestras de sangre materna. El cfDNA materno tiende a ser fragmentos más largos que el cfDNA fetal, de modo que la separación es posible pero no directa. En general, sin embargo, no hay etapa de separación. En los casos en que el feto se ve afectado por la trisomía 21, habrá más fragmentos de ADNcf fetales derivados del cromosoma 21 (de color rojo e indicados por asteriscos) en comparación con un caso en el que el feto no se ve afectado.

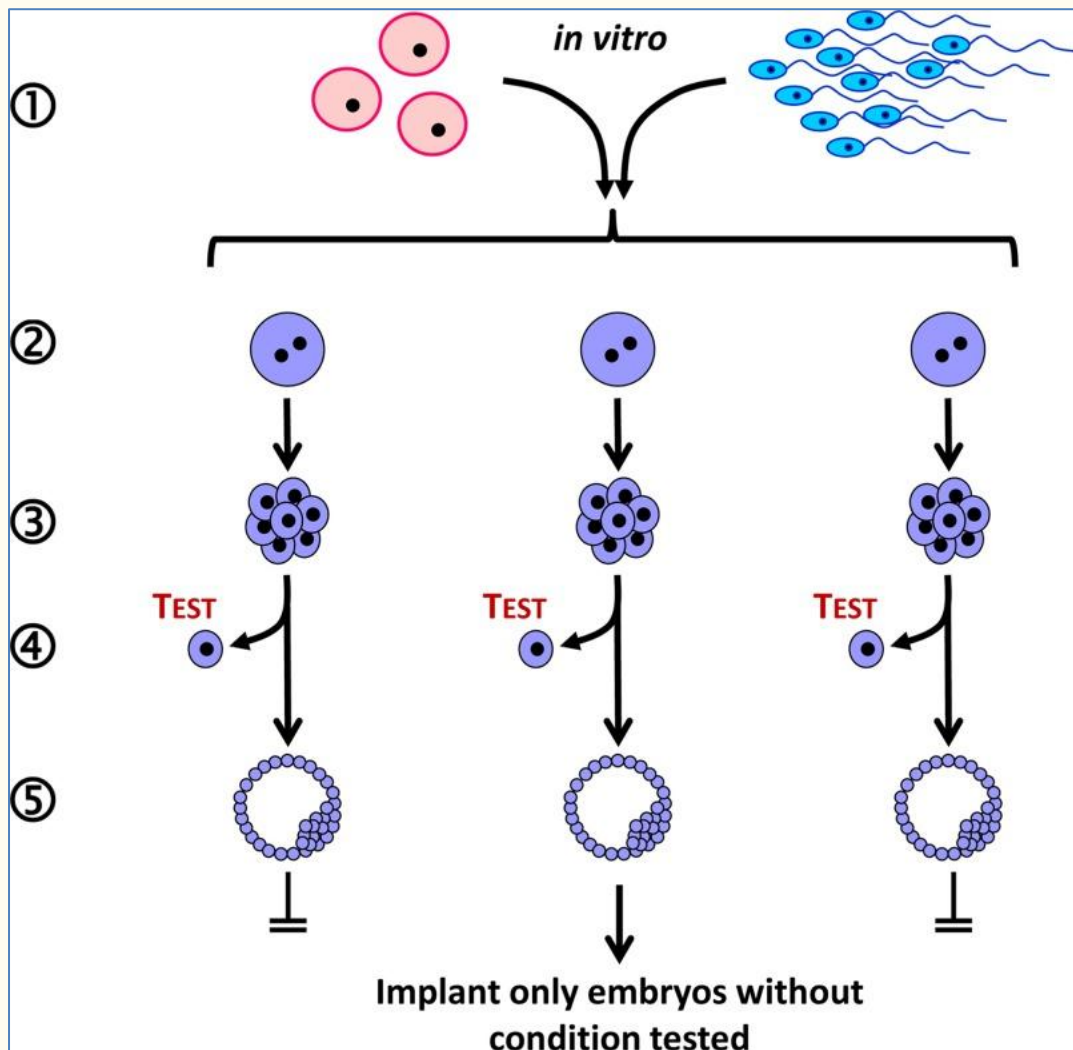
( C ) El cfDNA total se analiza mediante secuenciación de ADN utilizando NGS, lo que permite contar la cantidad de lecturas que se han obtenido de cada cromosoma. Si hubo una representación excesiva de los fragmentos del cromosoma 21 en la muestra de ADNcf, entonces habrá una mayor representación de las lecturas de la secuencia NGS que coinciden con el cromosoma 21 (con un asterisco). El análisis a menudo se cuantifica calculando las proporciones de (por ejemplo) las lecturas del cromosoma 21 a las lecturas del cromosoma 1. Si solo estuviera presente el ADNff fetal, se esperaría que la relación chr 21: chr 1 sea 1: 1 de un feto no afectado y 1.5: 1 de un feto afectado, pero la presencia adicional de cfDNA materno disómico en la muestra significa que la proporción será más baja

#### Diagnóstico genético preimplantacional y tres padres progenitores.

Como alternativa al diagnóstico prenatal y la posible interrupción de un embarazo afectado, algunas parejas prefieren evitar la implantación de un embrión afectado. El diagnóstico genético previo a la implantación (PGD, por sus siglas en inglés) es un



método que combina la FIV y la tecnología genética para garantizar que solo los embriones no afectados por una condición genética específica se implanten en el útero ( [Figura 51](#) ). Después de la FIV, y del crecimiento a aproximadamente el estadio de 8 células, se eliminan 1 o 2 células del blastocisto en desarrollo y, dependiendo de la condición que se esté analizando, se someten a un análisis basado en FISH o PCR, en busca de variantes o desequilibrios específicos. Solo se implantan embriones no afectados. Se recomienda el seguimiento de la PND durante el embarazo, ya que en ocasiones las limitaciones técnicas pueden conducir a resultados falsos en la etapa de análisis genético. El PGD se ha utilizado con éxito para una serie de afecciones, que incluyen trastornos de un solo gen y trastornos cromosómicos.



**Figura 51. Diagnóstico genético preimplantacional mediante biopsia de embriones tempranos.**

Los procedimientos tradicionales de FIV ( 1 ) se utilizan para generar embriones fertilizados ( 2 ), que pueden desarrollarse en la etapa de 8 celdas ( 3 ). Luego, se extraen una o dos células para el análisis genético ( 4 ) y solo los embriones sin la condición probada se implantan en el útero de la madre ( 5 ).

Además, como se mencionó anteriormente, en una familia con un trastorno mitocondrial, la transmisión a la siguiente generación se puede prevenir utilizando el nuevo enfoque conocido como terapia de reemplazo mitocondrial en la que se combinan un óvulo materno y donante, ya sea antes o después de la fertilización.

### Medicina personalizada

Además de proporcionar información de diagnóstico para enfermedades genéticas, el tratamiento también es un área importante a tratar. Mientras que las terapias generales se han utilizado durante siglos, el concepto de medicina personalizada ha sido visto durante mucho tiempo como el "santo grial" de la genética. Abarcada en la idea de brindar el tratamiento adecuado al paciente adecuado en el momento adecuado, la medicina personalizada se basa en la capacidad de diagnosticar específicamente los aspectos moleculares y genéticos subyacentes de la afección.

Con algunos tipos de cáncer, un enfoque personalizado es, en cierta medida, general. En el tratamiento del cáncer de mama, solo a los pacientes cuyo cáncer expresa receptores hormonales específicos en su superficie celular se les ofrecerán tratamientos hormonales como el tamoxifeno para aquellos cuyos tumores sobreexpresan el receptor de estrógeno. Se han usado enfoques similares en leucemia (usando el medicamento imatinib para atacar a las células cancerosas con translocaciones *BCR-ABL* )

durante varios años y ahora se están empezando a usar en los cánceres de pulmón (usando erlotinib para atacar a las células cancerosas que tienen mutaciones del *EGFR*) y una variedad de otros ( Figuras 52 y 53 ).

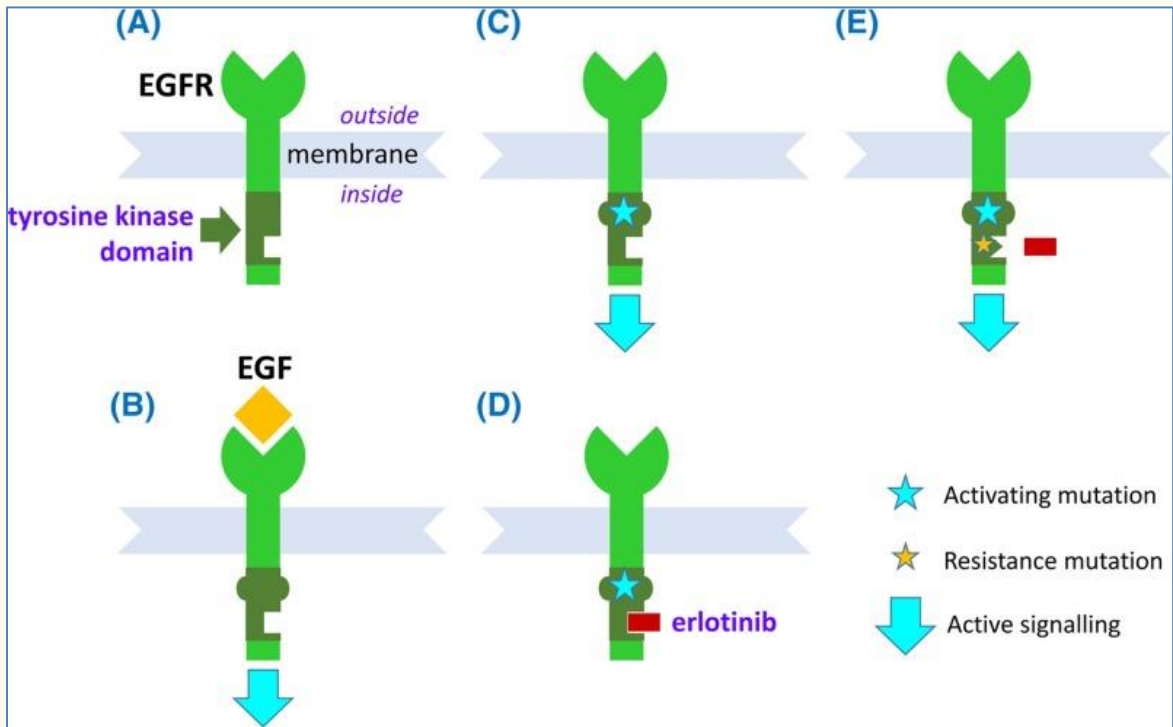


Figura 52. El estado de la mutación del *EGFR* determina el resultado de erlotinib como terapia

( A ) *EGFR* es un receptor transmembrana que tiene un dominio de tirosina quinasa (TK). En ausencia de EGF, el receptor normal está en un estado inactivo. ( B ) Cuando EGF se une, el dominio TK sufre un cambio conformacional y se activa, generando señales para la proliferación celular. ( C ) Las mutaciones asociadas al cáncer en *EGFR* conducen a una hiperactivación de *EGFR* que representa un factor clave de la tumorigénesis. ( D ) El inhibidor de TK erlotinib se une a *EGFR* y evita la señalización en sentido descendente. Por lo tanto, en los casos en que las mutaciones del *EGFR* conducen a la tumorigénesis, erlotinib puede bloquear este proceso. ( E ) La adquisición de una segunda mutación que previene la unión de erlotinib conduce a la resistencia a este inhibidor.

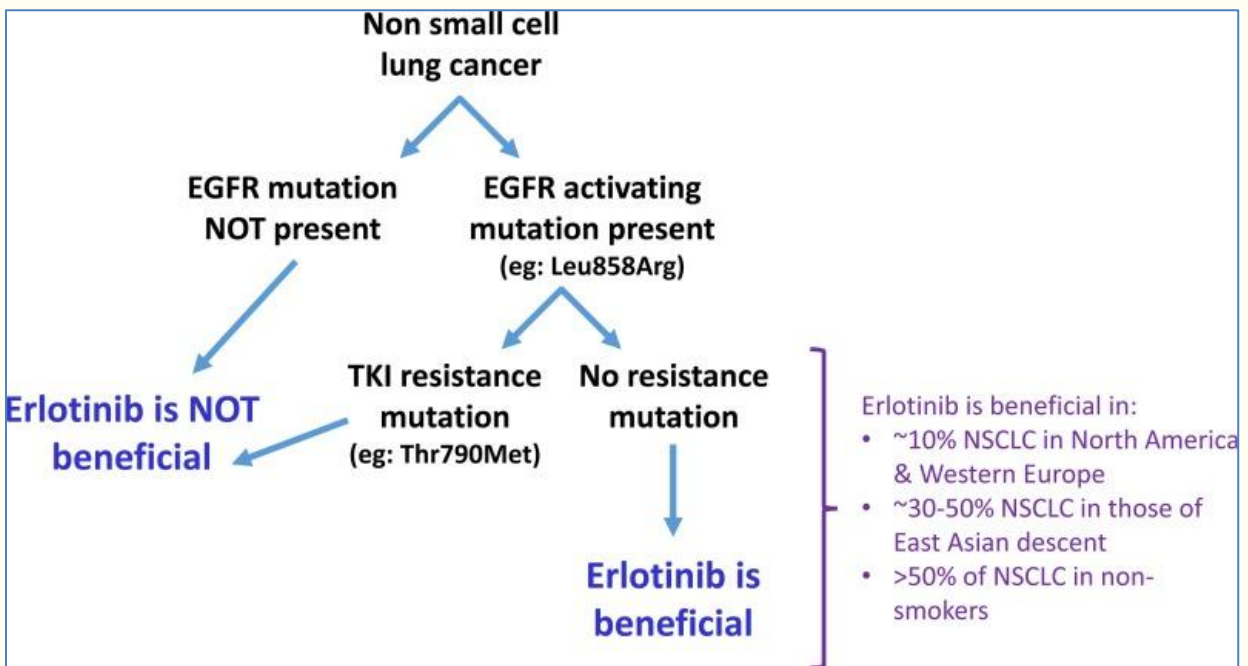


Figura 53. El estado de la mutación de *EGFR* se debe determinar para garantizar que erlotinib solo se use en aquellos casos en los que proporcionará beneficios

Las activaciones de *EGFR* y las mutaciones de resistencia a TKI se agrupan en el dominio de tirosina quinasa (ver Figura 52) entre los aminoácidos 688 y 875 de la proteína *EGFR*, de modo que el análisis de mutación se puede centrar en las secuencias de codificación para esta región. Abreviatura: NSCLC, cáncer de pulmón de células no pequeñas.

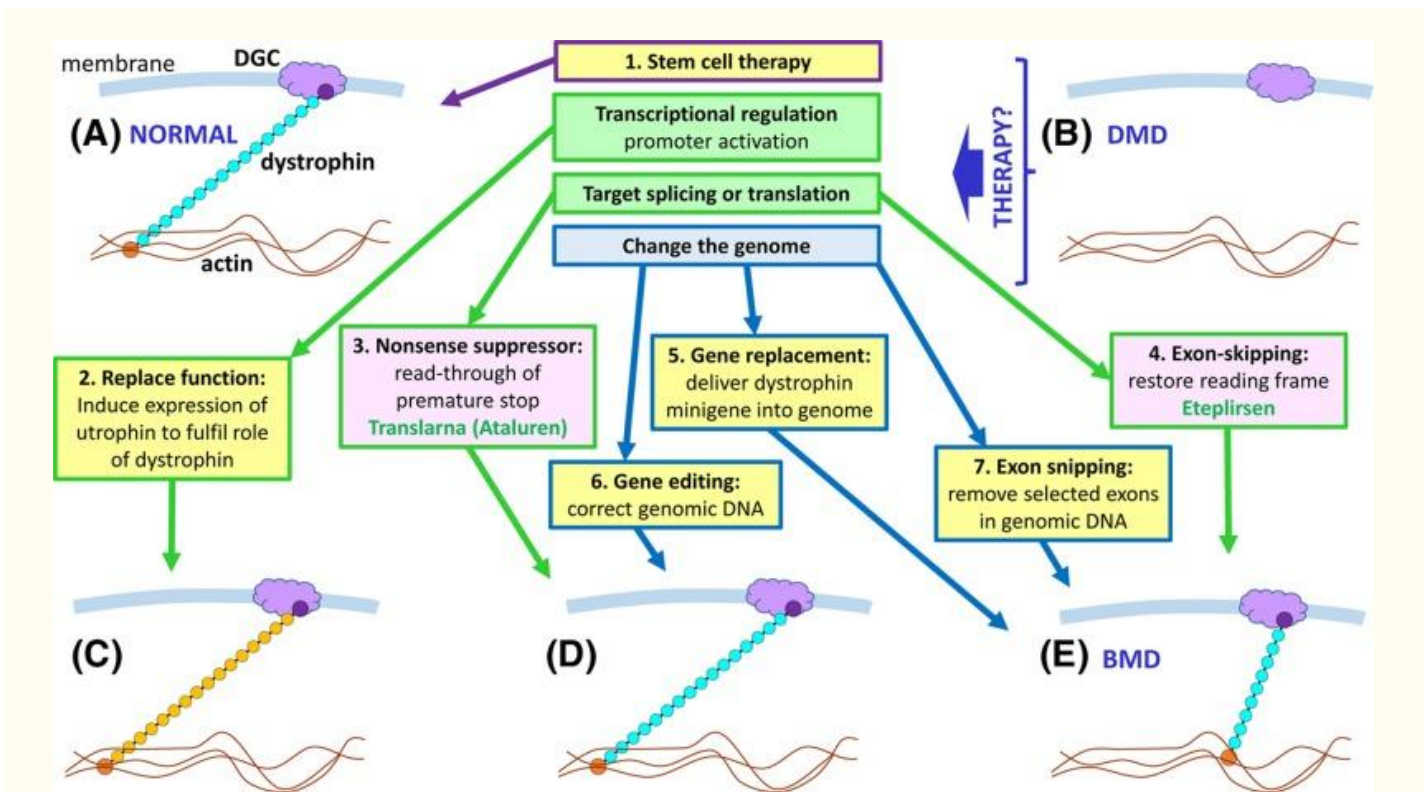
Más recientemente, se están empezando a utilizar enfoques personalizados para los trastornos de un solo gen, por ejemplo, la FQ. Para la FQ, se han desarrollado medicamentos dirigidos a los defectos de proteínas específicos causados por mutaciones particulares, por ejemplo, algunas mutaciones que hacen que la proteína forme canales que no pueden abrirse y cerrarse correctamente. Se puede usar un medicamento llamado KALYDECO (ivacaftor) en estos pacientes para ayudar a que el canal permanezca abierto permitiendo el paso normal de iones a través del canal abierto.

### Terapia génica / edición de genes

Si bien los tratamientos personalizados en el cáncer y en la FQ se dirigen a la proteína afectada, las terapias que abordan los aspectos genéticos subyacentes, para garantizar que se pueda generar una proteína funcional, también tienen un gran atractivo. En términos generales, la terapia génica apunta a reemplazar el gen defectuoso mediante la entrega de una nueva copia de trabajo a la célula, mientras que la edición de genes apunta a corregir el gen defectuoso.

Una condición en la que se han estudiado estos enfoques es la DMD, un trastorno recesivo ligado al X que causa degeneración y debilidad muscular progresiva. La DMD es causada principalmente por grandes deleciones y duplicaciones (y, con menos frecuencia, por mutaciones sin sentido) en el gen de la *distrofina* y los individuos afectados prácticamente no producen distrofina, con el daño resultante de las células musculares. Los varones con la condición comúnmente usan una silla de ruedas a los 12 años y la vida útil promedio de una persona afectada es de aproximadamente 30 años.

En una condición como la DMD, donde se conoce la mutación subyacente, se han probado varios enfoques ( [Figura 54](#) ). Se espera que para inducir la omisión de exón, por lo que la maquinaria de procesamiento de ARN excluye al exón afectado, puede resultar en una forma más leve de la enfermedad, similar a la distrofia muscular de Becker (DMO). También se ha intentado reemplazar el gen de la *distrofina* a través del suministro por partículas de adenovirus, aunque no sin dificultad debido al tamaño del gen y la reacción inmunitaria a las partículas virales.



**Figura 54. Posibles enfoques terapéuticos para la DMD**

( A ) En el músculo sano, la proteína distrofina funciona como un enlace entre las fibras de actina en la célula y el complejo distroglicano (DGC) en la membrana celular, evitando el daño a la célula durante la contracción muscular.

( B ) En ausencia de distrofina, la célula muscular sufre daños durante las contracciones, lo que finalmente lleva a la muerte de la célula muscular. Son posibles varios enfoques terapéuticos (los que se encuentran en cajas rosadas se han probado en pacientes con DMD, y se han reportado algunos éxitos; los nombres de los medicamentos relevantes están en letra verde). ( 1 ) Terapia con células madre, mediante la inyección de células madre musculares compatibles con tejido de un donante, o células madre del paciente que se han aislado, cultivado *in vitro* y luego sometidas a modificación del genoma (ver 6 , 7 ) para corregir el defecto antes de la inyección de nuevo en el paciente. ( 2 ) La proteína utrofina tiene una estructura y función similares a la distrofina, pero normalmente no se expresa en cantidad suficiente para sustituir la distrofina; Al regular la expresión del gen de la utrofina, la función de la distrofina se puede reemplazar

( C ); Este enfoque ha sido eficaz en modelos de ratón. ( 3 ) Una proporción significativa (aproximadamente el 15%) de DMD se debe a mutaciones sin sentido que conducen a la terminación prematura de la traducción y, por lo tanto, generarían fragmentos

de proteínas no funcionales. Mediante el uso de un fármaco supresor sin sentido, que influye en el ribosoma para leer a través de los codones sin sentido mediante la incorporación de un aminoácido y la traducción continua, se puede generar proteína distrofina de longitud completa

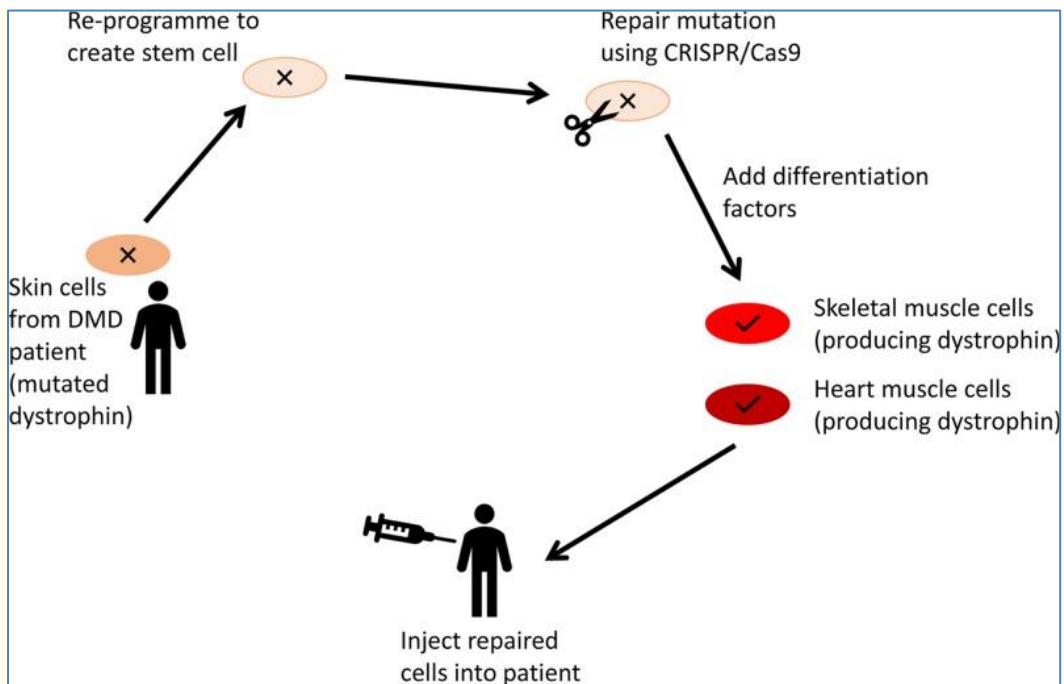
( D ). ( 4 ) Aproximadamente el 70% de DMD se debe a la eliminación o duplicación de exones, lo que lleva a un cambio de marco; una proporción de microlesiones también conduce a cambio de marco. Mediante el uso de moléculas que se dirigen al proceso de empalme y hace que se omitan los exones seleccionados (se eliminan durante el empalme), se puede restaurar el marco de lectura, generando una versión más corta de la proteína distrofina, que, sin embargo, todavía es capaz de formar un enlace. entre la actina y la DGC

( E ). Aunque no es lo mismo que la distrofina normal, estas proteínas de distrofina más cortas están asociadas con síntomas mucho más leves, es decir, distrofia muscular de Becker (DMO). La omisión de exones también podría usarse para omitir exones que albergan mutaciones sin sentido. ( 5 ) La *distrofina* de longitud completa el gen es demasiado grande para ser acomodado en los vectores de terapia génica actuales, pero debido a que las versiones más cortas de distrofina son efectivas para restaurar la función, la terapia génica con minigenes es una posibilidad. (6) Se puede utilizar la edición del genoma utilizando estrategias como CRISPR-Cas para corregir el cambio patogénico dentro del genoma, ya sea mediante la orientación *in vitro* de células madre extraídas del paciente antes de la inyección de nuevo en el paciente, o mediante el suministro del CRISPR-Cas. Sistema directamente a las células musculares. (7) La edición del genoma (corte de exones) para eliminar exones particulares del genoma es un enfoque alternativo para generar un gen en el marco que está libre de variantes patogénicas.

Los ensayos clínicos que utilizan terapia génica han tenido un camino notoriamente difícil, con la muerte de un paciente afectado por deficiencia de ornitina transcarbamoylase (OTC) (Jesse Gelsinger) en un ensayo y desarrollo de leucemia en otros. Incluso en condiciones que parecen naturalmente susceptibles a la terapia génica (por ejemplo, la FQ con su fisiopatología bien conocida y su relativa facilidad de acceso a los tejidos afectados), ha resultado difícil lograr una expresión estable y sostenida de los genes de reemplazo.

El reciente éxito en el tratamiento del trastorno neuromuscular atrofia muscular espinal (SMA, por sus siglas en inglés) utilizando un tratamiento conocido como terapia de oligonucleótidos antisentido ha despertado mucho interés. Con la condición causada por la pérdida de un gen llamado *SMN1*, la investigación se ha centrado en intentar restaurar la función de un homólogo, el gen *SMN2*. En condiciones normales, *SMN2* es en gran parte no funcional debido a una mutación puntual que resulta en el empalme del exón 7. La terapia de oligonucleótidos antisentido emplea un oligonucleótido que se une al *SMN2*.ARNm y cambia cómo se empalma, permitiendo que la proteína *SMN2* sustituya al *SMN1* ausente. Los ensayos han sido hasta ahora muy exitosos, con cada indicación de que este es un avance notable en el tratamiento de esta afección grave y que limita la vida.

La emoción también ha rodeado el advenimiento de la tecnología de edición de genes, en particular el uso del sistema CRISPR Cas9 (repetición palindrómica corta (CRISPR, por su sigla en inglés) agrupada con regularidad entre repeticiones palindrómicas asociadas (CRISPR), una herramienta de edición del genoma que actúa como un par de 'tijeras moleculares' Para cortar una pieza específica de ADN. Hecho de dos componentes y originados como parte de las defensas inmunitarias bacterianas, Cas9 es una nucleasa, guiada a su objetivo por un ARN guía único que se une a su secuencia de ADNc. El complejo Cas9-ARN crea una unión de extremo no homóloga DSB específica o por reparación dirigida por homología si está presente un ADN de donante adecuado. Esto permite una modificación precisa de la secuencia para eliminar el defecto genético y reemplazarlo con una secuencia deseada. Estudios recientes, [La Figura 55](#) ), aunque dificultades como la especificidad y la eficiencia de la reparación aún deben abordarse en su totalidad, al igual que el problema de la inmunogenicidad. Sin embargo, esta es un área emocionante, con una gran promesa para el futuro.



**Figura 55. El uso de CRISPR / Cas9 en DMD**

En células madre del paciente, CRISPR / Cas9 se puede usar para eliminar la sección del gen de la *distrofina* que alberga la mutación. Las células luego repararán el ADN, creando un gen que, cuando se exprese, dará como resultado una forma más corta pero funcional de la proteína. Cuando las células crecen y luego se hacen para diferenciarse en células del músculo del corazón y del esqueleto, que luego pueden trasplantarse al paciente dando como resultado un fenotipo más leve. Esto ya se ha logrado en ratones y el mismo tratamiento podría ser aplicable a los humanos.

### Retos en la entrega de un servicio de genética.

#### Introducción

Como opciones disponibles para los pacientes, los trabajadores de la salud y los científicos continúan expandiéndose, enfrentamos una serie de problemas y dilemas en la genética.

El primer genoma humano completo se secuenció a un costo de \$ 1 mil millones durante un período de 13 años. Hoy en día, se puede secuenciar un genoma completo en 1 h, lo que cuesta aproximadamente \$ 1000 ( [Figura 56](#) ). A medida que entendemos la base genética de un número creciente de afecciones y que la secuenciación completa del genoma está cada vez más disponible, parece inevitable que haya un choque entre la efectividad de los costos y el "derecho a saber" del paciente. Además, aunque es relativamente sencillo secuenciar el genoma humano, la interpretación de estos datos es un tema mucho más complejo, resaltado por los problemas que rodean a VUS.

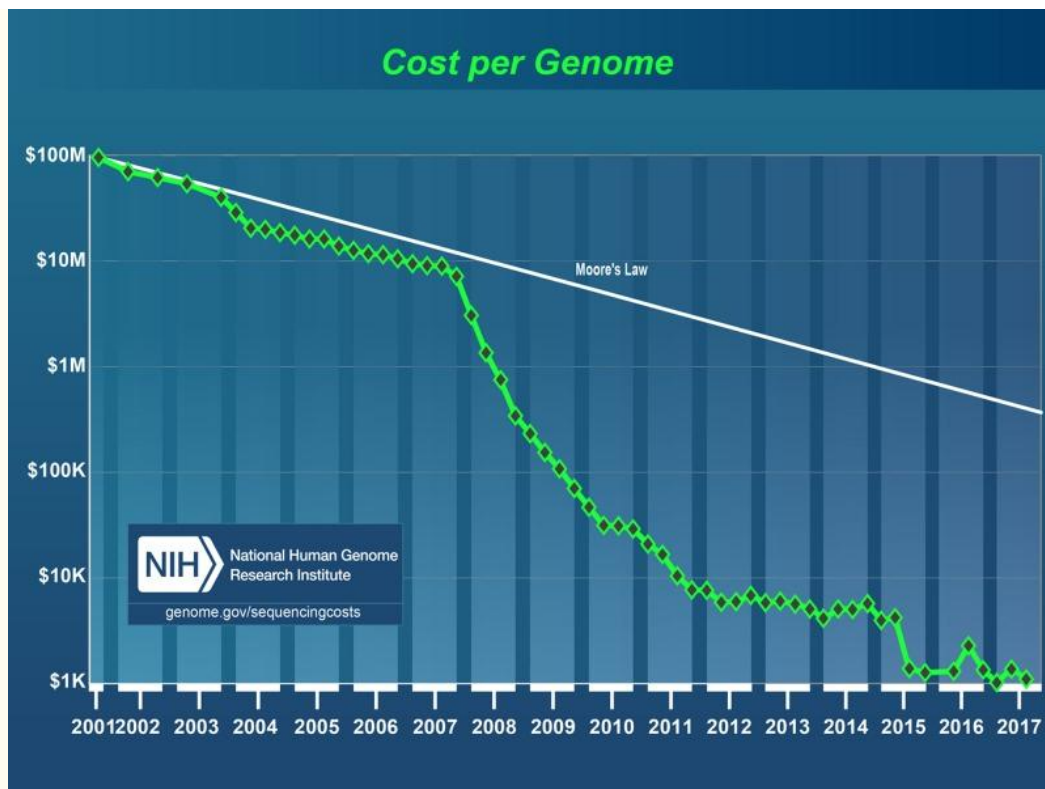


Figura 56. Costo por genoma a lo largo del tiempo.

A modo de comparación, la caída esperada en el costo según lo predice la ley de Moore, un modelo comúnmente utilizado para el seguimiento del desarrollo tecnológico, se superó aproximadamente en 2008. Imagen cortesía del Instituto Nacional de Investigación del Genoma Humano <https://www.genome.gov>

## VUS

Los VUS plantean dilemas cada vez mayores para el sector de la salud porque, si bien existe la capacidad de detectar prácticamente todas las variantes en el genoma humano, la capacidad de comprender esta información aún no se ha puesto al día. En pocas palabras, aunque es posible identificar que ha habido, por ejemplo, un cambio de una sola base en un gen en particular, es mucho más difícil determinar cuál es el efecto resultante de ese cambio a nivel proteico o incluso celular. Las variantes se investigan utilizando una gama de algoritmos informáticos, un proceso largo que examina aspectos como la conservación entre especies, la similitud de aminoácidos, la estructura de dominio de proteínas, etc., pero que no siempre dará un resultado definitivo (ver Tabla 2). Como se explicó anteriormente, cada individuo alberga aproximadamente 3 millones de variaciones en su genoma, la gran mayoría de las cuales son inofensivas. Decidir cuál, si alguna, de todas las variantes encontradas es responsable, o puede predisponer a una condición específica, es un campo minado potencial. Igualmente desafiante es el problema de cuál de estas variantes debe revelarse a los pacientes y con qué explicación. A medida que nuestra capacidad para catalogar y compartir información sobre variantes se expanda, su importancia probablemente se hará más clara. Asegurar que los pacientes se mantengan al tanto de los descubrimientos significativos relacionados con su atención médica probablemente sea un desafío. Finalmente, si la interpretación de VUS en servicios genéticos postnatales, infantiles y adultos es compleja, el desafío es aún mayor en la genética prenatal, donde la falta de información fenotípica aumenta la incertidumbre.

## Pruebas directas al consumidor

Si bien los servicios hospitalarios de genética han visto a los individuos afectados con afecciones genéticas, en la última década la disponibilidad de las pruebas genéticas "Directo al consumidor" (DTC) ha aumentado de manera exponencial. Las pruebas de DTC se "venden" directamente al cliente sin la participación del proveedor de servicios de atención médica y, a través de compañías como "23andMe" y "Living DNA", se puede realizar una prueba a las personas para determinar su ascendencia y su información de salud. Como ejemplo, '23andMe' (en el momento de redactar este documento) ofrece a los clientes evaluar el estado de su portador para 40 enfermedades y su susceptibilidad a otras diez condiciones (incluidas la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad celíaca), así como ofrecer información sobre rasgos tales como el tipo de lóbulo de la oreja, la preferencia de sabor dulce y la limpieza del cabello. Muestras

Las pruebas realizadas por estas compañías generalmente se basan en matrices de SNP y varían desde pruebas para detectar mutaciones establecidas (por ejemplo, pruebas de detección de portadores de FQ para 29 mutaciones en el gen *CFTR*) hasta pruebas de susceptibilidad altamente controvertidas. Por ejemplo, en la prueba utilizada para determinar el riesgo de un individuo de desarrollar la enfermedad de Parkinson, dos SNP en el *LRRK2* y *GBA* los genes se utilizan para proporcionar una estimación del riesgo del individuo de desarrollar la enfermedad. La evidencia que rodea a estos SNP es razonablemente convincente, sin embargo, son solo dos de los varios SNP que se han reportado. La Administración de Drogas y Alimentos de EE.

UU. Retiró la licencia de '23andMe' para proporcionar información de salud en 2013 debido a las preocupaciones sobre las 'razones de orientación médica y la exactitud de los datos recopilados', sin embargo, desde entonces esto se ha restablecido por un número limitado de condiciones. El desacoplamiento de las pruebas genéticas de la asesoría genética profesional ha generado inquietudes y varios estudios han sugerido que muchos consumidores no pueden comprender completamente las implicaciones de los resultados de sus pruebas. Esto a su vez puede llevar a una mayor presión sobre los médicos de cabecera, con quienes es probable que los pacientes consulten para obtener ayuda para interpretar esta información.

### ¿De quién es la información?

A medida que crece la cantidad de información genética generada, la cuestión de la propiedad de los datos se vuelve cada vez más pertinente. Tanto dentro como fuera de las familias individuales, a menudo no está claro quién tiene derecho a conocer cierta información genética. Considere la situación en la que un niño ha sido diagnosticado con SD, y más específicamente con DS que resulta de una translocación presente en uno de los padres (que representa aproximadamente el 4% de los casos). Otros miembros de la familia, (por ejemplo, los hermanos del padre portador) pueden correr el riesgo de tener hijos afectados de manera similar. La cuestión de comunicar los resultados a otros miembros de la familia generalmente se deja a la discreción de la familia, sin embargo, esto puede no ser información que quieran compartir. Emociones como la culpa y la culpa. así como las dinámicas familiares existentes entran en juego cuando se divulga dicha información personal. Así, los familiares en situación de riesgo pueden quedar desinformados. De manera similar, un adulto joven que recibe un resultado de prueba predictiva 'afectado' para una condición como la EH ha descubierto simultáneamente el resultado de un padre porque es casi seguro que heredó este alelo afectado de uno de sus padres. Esto es independiente de si el padre deseaba ser examinado o no. En tales casos, se aconseja a los pacientes durante el asesoramiento previo a la prueba que no desean revelar a los miembros de la familia que están considerando realizar la prueba, con la premisa de que una vez que se conoce el resultado, es muy difícil ocultar la noticia. un adulto joven que recibe un resultado de prueba predictiva 'afectado' para una condición como HD ha descubierto simultáneamente el resultado de un padre porque es casi seguro que heredó este alelo afectado de uno de sus padres. Esto es independiente de si el padre deseaba ser examinado o no. En tales casos, se aconseja a los pacientes durante el asesoramiento previo a la prueba que no desean revelar a los miembros de la familia que están considerando realizar la prueba, con la premisa de que una vez que se conoce el resultado, es muy difícil ocultar la noticia.

Tal vez despertar más debate es la cuestión de quién, si alguien, fuera de una familia tiene derecho a acceder a los resultados de las pruebas genéticas. Claramente, tales resultados pueden ser de gran utilidad para ciertos servicios públicos, por ejemplo, la policía, sin embargo, la ética de la divulgación de información sigue sin estar clara. Los organismos reguladores, como la Agencia de Licencias de Vehículos y Conductores del Reino Unido, también tienen un gran interés en la información de pruebas genéticas, por ejemplo, de pacientes cuya condición genética significa que no es seguro continuar con un permiso de conducir.

El seguro también es un tema importante con la moratoria sobre el uso de los resultados de las pruebas genéticas por parte de las aseguradoras en el Reino Unido hasta 2019. Algunos argumentarían que los cuestionarios de salud actuales necesarios para obtener un seguro ya analizan parte de la información, por ejemplo, antecedentes familiares de EH. , y que al incluir los resultados de las pruebas genéticas, aquellos que no están en riesgo no serían penalizados injustamente. Sin embargo, exigir que los resultados genéticos se divulguen en la aplicación podría evitar que algunos se realicen pruebas genéticas útiles o impedir que otras personas vulnerables obtengan un seguro relevante. Por lo tanto, si bien la comprensión y la interpretación de los datos genéticos son desafíos para la comunidad científica y los proveedores de servicios de salud, los temas abarcadores requieren un considerable debate ético y una legislación de apoyo.

### Observaciones finales

Durante las últimas décadas, el papel de la genética en la medicina ha cambiado drásticamente, comenzando como una especialidad que trata las afecciones que eran relativamente raras en la población y se convirtió en una disciplina que apunta al desarrollo en áreas más amplias de atención al paciente. Una mejor comprensión de las contribuciones de la predisposición genética y los cambios epigenéticos a las enfermedades comunes, y del papel de las alteraciones genéticas en respuesta a la terapia, significa que la genética será relevante para todos en la población. La educación, tanto para los profesionales de la salud como para sus pacientes, desempeñará un papel clave para garantizar que los nuevos desarrollos en genética y genómica continúen traducándose e implementándose con éxito en la práctica clínica. Habrá una creciente necesidad de científicos clínicos, tecnólogos genéticos y bioinformáticos para brindar servicios de laboratorio, así como una creciente necesidad de médicos, asesores genéticos y enfermeras que conozcan las nuevas tecnologías genéticas y genómicas. Además, habrá una gran necesidad de que futuras generaciones de científicos de investigación aborden las enormes lagunas que aún existen en nuestra comprensión y generen enfoques innovadores en la aplicación de nuestro conocimiento para brindar atención médica rentable. ¡Para cualquiera que explore las opciones de carrera, la genética y la genómica deben proporcionar muchas posibilidades interesantes y gratificantes para el futuro! Habrá una gran necesidad de que futuras generaciones de científicos de investigación aborden las enormes lagunas que aún existen en nuestra comprensión y generen enfoques innovadores en la aplicación de nuestro conocimiento a la prestación de atención médica rentable. ¡Para cualquiera que explore las opciones de

carrera, la genética y la genómica deben proporcionar muchas posibilidades interesantes y gratificantes para el futuro! Habrá una gran necesidad de que futuras generaciones de científicos de investigación aborden las enormes lagunas que aún existen en nuestra comprensión y generen enfoques innovadores en la aplicación de nuestro conocimiento a la prestación de atención médica rentable. ¡Para cualquiera que explore las opciones de carrera, la genética y la genómica deben proporcionar muchas posibilidades interesantes y gratificantes para el futuro!

## Expresiones de gratitud

Agradecemos al Servicio de Genética de West of Scotland por proporcionar imágenes de resultados de diagnóstico.

## Abreviaturas

<b>ACH</b>	acondroplasia
<b>COMO</b>	Síndrome de angelman
<b>BMD</b>	Distrofia muscular de Becker.
<b>BRCA</b>	susceptibilidad al cáncer de mama
<b>CDK</b>	quinasa dependiente de ciclina
<b>ADNc</b>	ADN complementario
<b>CF</b>	fibrosis quística
<b>cfDNA</b>	ADN libre de células
<b>CFTR</b>	Regulador de conductancia transmembrana CF
<b>CNP</b>	número de copia polimorfismo
<b>CNV</b>	variante de número de copia
<b>CVS</b>	Muestra de vellosidades coriónicas.
<b>DMD</b>	Distrofia muscular de Duchenne
<b>DNMT</b>	ADN metil transferasa
<b>DS</b>	Síndrome de Down
<b>DSB</b>	rotura de doble hebra
<b>DSD</b>	trastorno del desarrollo sexual
<b>DTC</b>	directo al consumidor (pruebas genéticas)
<b>PEZ</b>	fluorescencia <i>in situ</i> hibridación
<b>GWAS</b>	estudio de asociación del genoma completo
<b>SOMBRERO</b>	histona acetil transferasa
<b>HD</b>	enfermedad de Huntington
<b>HDAC</b>	histona desacetilasa
<b>HIF</b>	factor inducible por hipoxia
<b>ICF</b>	Inmunodeficiencia, inestabilidad centromérica y síndrome de anomalías faciales.
<b>ISCN</b>	Sistema internacional para la nomenclatura citogenética humana
<b>FIV</b>	fertilización <i>in vitro</i>
<b>kb</b>	par de kilobases (1000 pb)
<b>LHON</b>	Neuropatía óptica hereditaria de Leber.
<b>LQTS</b>	síndrome de QT largo
<b>MAF</b>	frecuencia de alelos menores



<b>megabyte</b>	millón de pb
<b>MLPA</b>	amplificación de la sonda dependiente de la ligadura múltiplex
<b>NGS</b>	secuenciación de próxima generación
<b>NIPD</b>	diagnóstico prenatal no invasivo
<b>NI</b>	organizador nucleolar
<b>PAR</b>	región pseudoautosomal
<b>PCD</b>	muerte celular programada
<b>PGD</b>	diagnostico de preimplantación genética
<b>PND</b>	diagnóstico prenatal
<b>PWS</b>	Síndrome de Prader-Willi
<b>QF-PCR</b>	PCR de fluorescencia cuantitativa
<b>ADNr</b>	ADN ribosomal
<b>SGP</b>	Asociación de genomas escoceses
<b>SMA</b>	atrofia muscular en la columna
<b>SNP</b>	Polimorfismo de nucleótido simple
<b>SNV</b>	variante de un solo nucleótido
<b>SRY</b>	región determinante del sexo Y
<b>SS</b>	Secuenciación de Sanger
<b>SSR</b>	repetición de secuencia simple
<b>STR</b>	repetición corta en tándem
<b>T1D</b>	Diabetes tipo 1
<b>T2D</b>	diabetes tipo 2
<b>TDF</b>	factor determinante del testículo
<b>TK</b>	tirosina quinasa
<b>TKI</b>	inhibidor de la tirosina quinasa
<b>TSG</b>	gen supresor de tumores
<b>UPD</b>	disomía uniparental
<b>VNTR</b>	número variable repetición en tándem
<b>VUS</b>	variante de significado desconocido
<b>WES</b>	secuenciación completa del exoma
<b>WGS</b>	secuenciación del genoma completo
<b>Xa</b>	cromosoma X activo
<b>Xi</b>	cromosoma X inactivo
<b>XIC</b>	Centro de inactivación x

#### Apéndice. Glosario de términos

**Acetilación / acetiltransferasa** El proceso de acetilación implica la adición de un grupo acetil ( $O = C - CH_3$ ) a la molécula diana, por ejemplo proteínas, por la acción de las enzimas acetiltransferasa apropiadas.

**Alelo** Una forma particular de un gen dado, generalmente una de varias versiones que difieren en secuencia y pueden diferir en fenotipo. Pueden existir múltiples alelos diferentes (versiones de genes que difieren en la secuencia) dentro de una población (algunos bastante comunes), dando lugar a una variación fenotípica. Las diferencias en la línea germinal de la base de datos de secuencias para el genoma de referencia humano se denominan polimorfismos, o aquellas que son más raras, llamadas

variantes. Polimorfismos y variantes surgieron en la agrupación de genes de la línea germinal por mutación. Por lo tanto, la distinción entre lo que se llama un alelo polimórfico o variante y lo que los genetistas de investigación llaman un alelo mutante puede ser borrosa. En general, la frecuencia del alelo en la población y la medida en que causa o no la enfermedad, determina cómo se llama. Así,

**PCR específica de alelo** Un método basado en PCR en el que se amplifican alelo (s) en particular, lo que facilita el genotipado del locus, generalmente colocando el nucleótido variante en el extremo 3' del cebador de PCR directo o inverso.

**Aneuploidía** Un número anormal de cromosomas en una célula, donde faltan uno o más cromosomas o cromosomas adicionales.

**Angiogénesis** El proceso de "crecer" nuevos vasos sanguíneos a partir de vasos preexistentes.

**Anticipación La** anticipación puede ocurrir en algunas condiciones genéticas a medida que una variante patógena se pasa de una generación a la siguiente. En esos casos, la edad de inicio de los síntomas disminuye de una generación a la siguiente, y con frecuencia también aumenta la gravedad de los síntomas.

**Oligonucleótido antisentido. Desoxinucleótido** corto que es complementario de una secuencia de "sentido" del ADN.

**Apoptosis** Esta es una forma de 'muerte celular programada'. El fenómeno se produce cuando una célula está determinada genéticamente a morir o recibe señales internas y / o externas para autodestruirse. La célula se desmonta en partes componentes que se eliminan o reciclan perfectamente y esto no causa inflamación. Un ejemplo clásico de apoptosis normal ocurre durante la formación de los dedos de manos y pies en desarrollo. Durante la embriogénesis de los mamíferos, como un "retroceso evolutivo", los dígitos se forman, unidos por la red. Las células que forman la red están programadas para morir y, a medida que avanza el desarrollo, mueren por apoptosis, separando los dígitos.

**Asociación** La aparición de un polimorfismo específico junto con un rasgo particular con más frecuencia de lo que se esperaría por el cambio.

**Autosoma** Un cromosoma que no es un cromosoma sexual.

**Crecimiento benigno / tumor** Esto se debe a un nuevo crecimiento limitado de una célula, de manera que un bulto pequeño (ocasionalmente grande) se forma dentro de un tejido, pero no progresa para convertirse en invasivo. Un ejemplo clásico de esto es un lunar o nevo en la piel. Los tumores benignos son en su mayoría inofensivos, pero algunos pueden adquirir mutaciones adicionales para convertirse en cancerosos.

**Variante benigna** Un alelo variante que se cree que no tiene efecto sobre la salud ni en el estado heterocigoto ni en el homocigoto.

**Bialélico** relacionado con ambos alelos de un gen; por ejemplo, expresión bialélica significa que los productos se generan a partir de ambas copias del gen.

**Carcinógeno** Cualquier agente que actúe para aumentar el riesgo de cáncer. No todos los carcinógenos son mutágenos, pero muchos lo son.

**Gen candidato** Se cree que un gen tiene una alta probabilidad de estar involucrado en un fenotipo particular, a menudo debido a las vías en las que se sabe que está involucrado.

**Ciclo celular** El proceso por el cual una célula se divide en dos células. El ciclo generalmente sigue las cuatro etapas: G<sub>1</sub> (brecha o crecimiento 1), S (síntesis de ADN), G<sub>2</sub> (brecha o crecimiento 2), finalmente mitosis (nota en meiosis, el ciclo celular sigue un patrón diferente, como se describe abajo). G<sub>1</sub>, S y G<sub>2</sub> juntos forman 'interfase'.

**ADN libre de células (ADNcf)** ADN que no está contenido dentro de una célula y se encuentra en pequeñas cantidades en la circulación u otros fluidos, por ejemplo, la orina.

**Proliferación celular** El término utilizado cuando las células se dividen por mitosis, lo que resulta en un aumento en el número de células.

**Cromatina** Describe la forma en que el genoma humano está organizado / empaquetado dentro de una célula. Generalmente, el ADN se envuelve alrededor de un núcleo de proteínas histonas, formando nucleosomas.

**Centromere** La constricción similar a la cintura de un cromosoma que separa el corto del brazo largo. Durante la división celular, las fibras del huso se unen en el centrómero para separar las cromátidas replicadas.

**Quimera** Un organismo que consiste en células genéticamente diferentes, que pueden generarse por fusión de embriones tempranos.

**Codón** Tres nucleótidos consecutivos que indican a un ribosoma que incorpore un aminoácido específico en un polipéptido en crecimiento o que detenga la traducción. Tenga en cuenta que, estrictamente, tiene sentido hablar de codones en las secuencias de ARNm, pero también se hace referencia a los codones cuando se describen tripletes de nucleótidos en las secuencias de codificación del ADN genómico.

**ADN complementario ( ADNc )** Esto se genera mediante el uso de la enzima transcriptasa inversa para hacer una copia de ADN (una copia "complementaria") del ARN que se ha aislado de una muestra (por ejemplo, sangre o tejido). Este cDNA se puede utilizar para analizar patrones de empalme y niveles de transcripción relativos.

**Compuesto heterocigoto** Un individuo con (generalmente) variantes patógenas en ambas copias de un gen, donde las variantes son diferentes entre sí, por ejemplo, un paciente con FQ con p.Phe508del en una copia del gen *CFTR* y p.Gly542X que afecta a la otra copia .

**Consanguíneo** Se refiere a las familias donde ambos padres comparten al menos un ancestro común reciente.

**Variante numérica de copia (CNV) / polimorfismo de número de copia (CNP)** Segmentos de nuestro genoma que varían en tamaño desde 1000 a millones de pb, y que, en individuos sanos, pueden variar en el número de copia de cero a varias copias. Cuando la frecuencia de la población alcanza el 1% o más, puede denominarse polimorfismo de número de copias.

**Citogenética** El estudio de los cromosomas.

**De novo** Latin for 'new; desde el principio '. Se utiliza para describir mutaciones surgidas recientemente, a diferencia de las variantes que se han heredado de un padre.

**Dideoxinucleótido** utilizado en la secuenciación del ADN de Sanger, el resto de desoxirribosa de estos nucleótidos carece del grupo hidroxilo 3', de modo que, mientras que los dideoxinucleótidos pueden incorporarse en una cadena de ADN en crecimiento, no permiten la adición de otros nucleótidos, por lo que la cadena termina.

**Diferenciación** El proceso por el cual las células y los tejidos adquieren características especializadas, por ejemplo, durante el desarrollo embrionario.

**Diploide:** tiene dos copias de cada autosoma y dos cromosomas sexuales. Este es el estado normal de la mayoría de las células somáticas humanas.

**Trastornos del desarrollo sexual (DSD)** Un grupo diverso de afecciones que afectan el desarrollo de las gónadas y / o la diferenciación sexual e incluyen la inversión parcial o completa del sexo en relación con el genotipo XX o XY.

**Dominante** Una versión de alelo o gen mutante que conduce a un fenotipo cuando se encuentra en un estado heterocigoto (por ejemplo, el otro alelo es de tipo salvaje) se conoce como dominante, y también se usa a menudo para describir una condición.

**Compensación de la dosis** El mecanismo por el cual un desequilibrio en la dosis del gen (número de copias del gen) es compensado por la expresión génica diferencial. Esto es particularmente importante para los genes que residen en el cromosoma X que no tienen homólogo del cromosoma Y. En los mamíferos, el proceso de inactivación del cromosoma X hace que solo una copia de los dos alelos en las células femeninas estén disponibles para la expresión, equilibrándose con el hecho de que las células masculinas solo tienen un alelo.

**Disgenesia Desarrollo** defectuoso o anormal de un órgano, por ejemplo de las gónadas.

**Electroperograma** Esta es una visualización de los resultados de la separación electroforética de moléculas; En el caso del análisis genético, las moléculas de ADN se pueden separar según el tamaño y se pueden detectar mediante el uso de marcadores fluorescentes previamente adheridos al ADN.

**Potenciador** Una secuencia de ADN específica a menudo adyacente a la región de codificación de un gen, que funciona en la regulación de genes, por ejemplo, mediante la unión de factores de transcripción.

**Modificación epigenética** Esto se refiere a las marcas de modificación que no cambian una secuencia de ADN, pero pueden afectar la expresión génica e incluyen la metilación de las bases de ADN (generalmente citosina en mamíferos), y la metilación, fosforilación y acetilación de las proteínas que el ADN está envuelto alrededor, las histonas .

**Epigenética** : estudio de los cambios en la función de los genes que son hereditarios mitóticamente y / o meóticamente y que no son una consecuencia del cambio en la secuencia del ADN.

**Exoma** La parte del genoma que codifica las proteínas: la colección completa de todos los exones.

Sección del **exón** A de un gen codificador de proteínas que codifica parte de la secuencia de proteínas; dentro del gen, los exones se separan mediante secuencias intermedias (intrones) y para generar un ARNm funcional, los exones relevantes deben empalmarse para generar una secuencia de codificación ininterrumpida.

## Expresión

1. La expresión génica representa los procesos que incluyen la transcripción y la traducción que conducen a la producción de productos (por ejemplo, proteínas) a partir de genes

2. La expresión también se usa para describir rasgos físicos (o fenotipos) generados como consecuencia de variantes; El término expresividad es el grado en que los rasgos observados difieren entre los individuos que tienen el mismo genotipo.

Los ribosomas de **desplazamiento de marco** traducen las moléculas de ARNm un codón triplete a la vez, en un "marco de lectura" continuo. Cualquier mutación que conduzca a la inserción o eliminación de una cantidad de nucleótidos en el ARNm, que no es un múltiplo de tres, lleva a un cambio en este marco de lectura. Esto generalmente conduce a un truncamiento prematuro del polipéptido resultante.

**Gametólogo** Un gen que tiene homólogos en los cromosomas X e Y que no están sujetos a un cruce en la meiosis. Estos no se denominan alelos debido a que no se recombinan y, por lo tanto, evolucionan independientemente en los dos cromosomas.

**Amplificación de genes** La duplicación de un gen, a menudo en el sitio del gen original, lo que lleva a múltiples copias. El gen duplicado puede ser de tipo salvaje o mutante y la duplicación generalmente resulta en su sobreexpresión.

**Genoma** El conjunto completo de información genética (generalmente ADN) de un organismo, incluidos todos los genes más todas las demás secuencias, y en humanos incluye tanto el ADN nuclear como el ADNmt.

**Genómica** En contraste con la genética, que a menudo se enfoca en genes únicos, la genómica representa el estudio de grandes grupos de genes, a menudo el genoma completo de uno o más organismos.

**Genotipo** La composición genética de una célula u organismo, relacionada con la secuencia de los genes y el genoma en su conjunto. A menudo se consideran los genotipos en uno o unos pocos loci. La genotipificación es el proceso de determinar qué alelos están presentes en uno o más loci.

**Células germinales** Células que formarán los gametos, para convertirse en ovocitos haploides o células espermáticas al diferenciarse.

**Mosaico gonadal** Tener células de diferentes genotipos dentro de una o ambas gónadas, a menudo como consecuencia de una mutación somática, con la consecuencia de que una mutación aparentemente *de novo*, no presente en el padre, puede transmitirse a más de un niño.

**Haploide:** tiene una sola copia de cada autosoma y un cromosoma sexual. El estado habitual de los gametos.

**Haploinsuficiencia** Esto ocurre cuando un alelo del par homólogo de genes en un organismo diploide se pierde o no se expresa y esto resulta en un fenotipo anormal. El alelo restante se expresa, pero solo puede proporcionar la mitad del nivel normal de producto génico y esto no es suficiente para llevar a cabo completamente la función requerida. Tales mutaciones de pérdida de función son dominantes, ya que dan lugar a un fenotipo.

**Hemicigótico:** tiene un solo locus / alelo dentro de la célula.

**Heteroplasmia** La presencia de diferentes genomas mitocondriales dentro de una célula.

**Heterozygous** Tener dos alelos diferentes en un locus.

**Histona acetil transferasa (HAT) / histona desacetilasa (HDAC)** Estas enzimas agregan o eliminan grupos acetilo ( $O = C - CH_3$ ) de las proteínas histónicas, lo que produce cambios en la estructura de la cromatina que afectan la función del ADN.

## Homologo

1. Este es un término genético que se refiere a los genes que están relacionados por descendencia evolutiva, es decir, los homólogos han evolucionado a partir del mismo gen en un organismo antiguo. También hay subdivisiones del término homólogo. Parálogo: indica el descenso dentro de una sola especie, por ejemplo, los genes *RAS* humanos (*HRAS*, *NRAS* y *KRAS*) son parálogos entre sí. En el organismo ancestral, el gen *RAS* sufrió duplicaciones y tres de ellas permanecen en los humanos (y en muchos otros mamíferos) hoy en día que han evolucionado para asumir roles ligeramente diferentes. Orthologue: indica el mismo gen en diferentes especies, por ejemplo, *HRAS* humano y *HRas* de ratón son ortólogos.
2. En un organismo diploide, cada autosoma y el cromosoma X en las hembras (y por lo tanto también cada gen en estos cromosomas), tiene un homólogo, que comprende los pares homólogos de cromosomas presentes en el núcleo de la célula diploide.

**Homoplasmia** La presencia de genomas mitocondriales idénticos dentro de una célula.

**Homocigoto** Tener dos alelos idénticos en un locus.

**Ideograma** Una representación gráfica de un cariograma de una célula u organismo.

**Impresión (cromosómica o genómica)** El proceso mediante el cual las marcas epigenéticas se unen a loci particulares de una manera específica del padre de origen, lo que lleva a la expresión diferencial de los genes derivados de la maternidad y la paternidad.

**Indel** Un término que describe cualquier variante que representa la inserción o eliminación (o una combinación de ambos) de nucleótidos en una posición específica, en comparación con un genoma de referencia.

**Inflamación** Esto describe una respuesta inmune, generalmente herida o infección, pero puede ser de causa desconocida. Las células inmunitarias ingresan al tejido dañado o infectado y liberan factores diseñados para reparar la herida y combatir la infección. La inflamación de corta duración, por ejemplo en respuesta a una pequeña herida, se llama inflamación aguda. La inflamación prolongada, a veces de causa desconocida, se llama inflamación crónica y puede dañar los tejidos si continúa sin disminuir.

**In silico** Realizado utilizando un ordenador; por ejemplo, la aplicación de software o algoritmos que utilizan la información existente para predecir el efecto de las variantes de ADN.

**Intron** Un segmento de un gen, entre dos segmentos codificantes (exones), en otras palabras, una secuencia intermedia, que se transcribe en ARN y luego se elimina mediante empalme durante la generación del ARNm final.

**Representación del cariotograma** A (generalmente fotográfica) de los cromosomas de una célula, dispuestos en pares.

**Cariotipo** El número y la apariencia de los cromosomas en el núcleo.

**Quinasa** quinasas son enzimas que añaden un grupo fosfato en sus sustratos. Las proteínas quinasas fosforilan (mediante la transferencia del grupo fosfato al átomo de oxígeno de la cadena lateral del aminoácido) sus sustratos de proteínas sobre residuos de serina, treonina o tirosina.

**Locus** Término genético que se refiere a una ubicación específica en un genoma, que generalmente define la posición de un gen o secuencia de ADN de interés. Plural: loci.

**Metafase** Una de las fases del ciclo de división celular mitótica, durante el cual los cromosomas se condensan y son visibles bajo un microscopio óptico.

**Metástasis (metástasis plural) / enfermedad metastásica** Las células cancerosas que se están dividiendo fuera de control y se han diseminado (desde el sitio del tumor primario) a otros tejidos o sitios de órganos alrededor del cuerpo.

**Meiosis** Las etapas finales de la división de células germinales para producir cuatro gametos haploides, cada uno de los cuales es genéticamente distinto. Una célula germinal experimenta la replicación del ADN y luego, antes de la separación de las 'cromátidas hermanas' replicadas, los cromosomas homólogos se emparejan y se someten a recombinación, de modo que el ADN se intercambia o se "cruza". Luego se producen dos rondas de división celular: Meiosis I y Meiosis II. En Meiosis I, los pares de cromosomas se separan en células hijas, en Meiosis II, las cromátidas hermanas se separan en células hijas. En algunos organismos y en la producción de esperma de mamíferos, los cuatro productos meióticos forman gametos. En los mamíferos femeninos, solo una célula se desarrolla en el óvulo o el ovocito, con una división asimétrica del citoplasma, los otros tres núcleos meióticos se extruyen como cuerpos polares.

**La metilación / metiltransferasa** El proceso de metilación implica la adición de metilo ( $\text{CH}_3$ ) grupos a las moléculas diana, por ejemplo ADN o proteínas, por la acción de las enzimas metiltransferasa apropiados.

**Microarray** Un conjunto de objetivos, la mayoría de las veces sondas de ADN, dispuestas en una cuadrícula para facilitar las pruebas. Las micromatrices de ADN, incluidas las matrices de SNP, suelen contener cientos de miles de sondas con las que se puede hibridar ADN o ARN de muestra.

**Microdelección / microduplicación** Una eliminación / duplicación que generalmente se define como debajo de la resolución de cariotipo y, por lo tanto, menor a 4–5 Mb, pero mayor a 1 kb. Sin embargo, las definiciones precisas pueden variar entre los autores.

**Microsatélite** Un número variable de repetición en tándem en la que la unidad de repetición generalmente tiene una longitud de entre 2 y 6 pb, y en algunas definiciones incluye repeticiones de mononucleótidos.

**Minisatélite** Una repetición en tándem de número variable en la que la unidad de repetición generalmente tiene entre 10 y 100 pb de longitud.

**Frecuencia de alelos menores (MAF)** La frecuencia con la que el segundo alelo más común se presenta en una población.

**Missense** Una alteración (mutación), que a menudo afecta a un solo nucleótido, lo que conduce al cambio de un codón para un aminoácido específico en uno para un aminoácido diferente.

**Mitosis** El proceso de división celular somática, como parte del ciclo celular después de la replicación del ADN, mediante el cual una célula diploide atraviesa las etapas: profase, metafase, anafase y telofase; Separar los cromosomas en dos núcleos. A esto le sigue la citocinesis, que divide el citoplasma y los orgánulos para producir dos células hijas diploides.

**Terapia de reemplazo mitocondrial** Una modificación de la FIV en la cual las mitocondrias del embrión se obtienen de alguien que no sea la madre o el padre del niño.

**Gen modificador** Un gen en el que la variación puede alterar la gravedad o el fenotipo de la enfermedad causada por una variante patógena en otro lugar.

**Patología molecular** El estudio y diagnóstico de enfermedades mediante el análisis de moléculas como los ácidos nucleicos y las proteínas dentro de los tejidos o fluidos corporales.

**Mosaico** Una condición en la que las células de distintos genotipos o cariotipos distintos están presentes en un individuo, a menudo como consecuencia de una mutación somática o no-disyunción mitótica.

**Mutágeno** Cualquier agente que pueda conducir a la mutación del ADN. Por lo tanto, por definición, todos los mutágenos son carcinógenos potenciales.

Ver **mutante** de tipo salvaje.

**Mutación** Cualquier cambio hereditario (a través de la división celular somática o la línea germinal) en la secuencia del ADN. No tiene que dar como resultado un cambio fenotípico o un cambio en una secuencia de proteína codificada (lo que sería una mutación silenciosa). Consulte también la definición de tipo salvaje (y alelos polimórficos, variantes y mutantes).

**Diagnóstico prenatal no invasivo (NIPD, por sus siglas en inglés)** Una forma de PND en la cual el ADN fetal se obtiene de la sangre materna en lugar de una muestra de CVS o líquido amniótico.

**Sin sentido** Una alteración (mutación) que afecta a un solo nucleótido que conduce al cambio de un codón para un aminoácido específico en uno de los tres codones de parada.

**Oncogen** Un gen cuyo producto puede contribuir positivamente al proceso canceroso. A menudo, un oncogén es una forma mutada de un gen celular normal.

**Variante patógena** Una variante que está asociada con la enfermedad.

**Penetrancia** El grado en que una variante patógena conduce a síntomas clínicos observables, es decir, la proporción de individuos con la variante que exhiben el fenotipo de la enfermedad. Una variante con 100% de penetrancia afectaría a todos los portadores, mientras que para una variante con 80% de penetrancia, el fenotipo particular no se vería en el 20% de los portadores.

**Fenotipo** La apariencia, propiedades y comportamiento de una célula u organismo que son consecuencia directa de su genotipo.

**Mutación puntual:** el cambio mutacional de un par de bases, ya sea a cualquiera de las otras tres posibilidades, o la eliminación del par de bases, o la adición de un nuevo par de bases en la secuencia.

**Poligénico** La situación en la que un rasgo o fenotipo está controlado por múltiples genes.

**Polimorfismo** Cualquier alelo variante que esté presente en la población con una frecuencia de al menos el 1% de todos los alelos.

**Poliploidía** Estado de una célula u organismo que contiene más de dos conjuntos completos de todos los cromosomas. Triploidía indica la presencia de tres conjuntos de cromosomas, tetraploidía de cuatro.

**Primer** Una breve secuencia de ADN o ARN que puede actuar como punto de partida para que se sintetice una nueva cadena de ADN.

**Muerte celular programada** ver apoptosis.

**Transferencia pronuclear** Una técnica en la que el óvulo de la madre y el óvulo de un donante se fertilizan con el espermatozoides del padre. Posteriormente, se extrae el núcleo de cada óvulo fertilizado y luego se reemplaza el núcleo del óvulo donante por el de la madre.

**Pseudogen** Un lugar que se parece a un gen codificador de proteínas, y probablemente surgió a través de un antiguo evento de duplicación de genes, pero que, como consecuencia de la mutación, no puede generar la proteína original. Sin embargo, los pseudogenes pueden tener funciones reguladoras en la expresión de otros genes.

**Quiescencia** Describe el estado cuando las células no están en el ciclo celular ( $G_0$  reversible).

**Recesivo** Una versión de un alelo o gen mutante que conduce solo a un fenotipo cuando se encuentra en un estado homocigoto (o heterocigoto con otro alelo patógeno) se conoce como recesiva. También se utiliza para describir una condición.

**Secuencia de referencia** Una **secuencia** genómica que representa una línea de base a partir de la cual comparar secuencias humanas individuales; la secuencia de referencia no pretende ser una "norma", sino solo un punto de referencia para describir la variación humana.

**Senescencia** Describe el estado en el que las células ya no pueden dividirse, están irreversiblemente en G<sub>0</sub>. Todavía pueden ser capaces de funcionar.

**Cromosoma sexual** Cromosomas que determinan el género genético de un organismo. Los cromosomas sexuales humanos son X e Y, las células somáticas masculinas portan uno de cada uno, las células somáticas femeninas portan dos cromosomas X.

**Transducción de señales** El proceso mediante el cual una célula convierte una señal externa en una acción de respuesta. Por ejemplo, cuando un factor de crecimiento se une a su receptor en la superficie celular, esto envía una cascada de señales dentro de la célula, al núcleo (u otro objetivo, como las mitocondrias), lo que puede resultar en un cambio en la expresión génica que resulta en la celda que sigue una nueva acción (como iniciar el ciclo celular).

**Mutación silenciosa** Una mutación que produce un efecto fenotípico no observable.

**Células somáticas** Comprende todas las células del cuerpo, aparte de aquellas que contribuyen a la línea germinal.

**Transferencia del huso** Una técnica en la que se extrae el núcleo de un óvulo de madre no fertilizado y luego se inserta en un óvulo donante al que se le ha extraído el núcleo. La fertilización con el esperma del padre se lleva a cabo.

**Mutación sinónimo** Una mutación en una región de codificación que, a pesar de cambiar la secuencia de ADN, no cambia la secuencia del polipéptido resultante (debido a la redundancia del código genético).

**Tetraploidía:** tiene cuatro juegos completos de cromosomas, es decir, cuatro veces el número haploide.

**Telómero** Secuencias específicas y repetitivas presentes en los extremos de los cromosomas lineales que protegen los extremos de los cromosomas y desempeñan un papel clave en el mantenimiento y la estabilidad de los cromosomas.

**Translocación** Esto describe un gran reordenamiento, a menudo visible por análisis cariotípico, donde una gran parte de un cromosoma se ha movido y se ha unido a otro cromosoma. La translocación recíproca es cuando dos cromosomas han intercambiado efectivamente grandes porciones. En una translocación de Robertson, dos cromosomas acrocéntricos pierden sus brazos cortos y se fusionan en el centrómero.

**Factor de transcripción** Una proteína que, típicamente, se une al ADN (a menudo como parte de un complejo de proteínas) y regula (hacia arriba o hacia abajo) la expresión de un gen que generalmente se encuentra en el sitio de unión, o cerca de él.

**Triploidía** Tener tres conjuntos completos de cromosomas, es decir, tres veces el número haploide.

**Trisomía** Tres copias de un cromosoma específico, por ejemplo, tres copias del cromosoma 21 en el síndrome de Down.

**Gen supresor de tumores (TSG)** Un gen cuyo producto puede inhibir el crecimiento de células tumorales, a menudo a través de la inhibición de la progresión del ciclo celular. Uno o más TSG son frecuentemente silenciados en células cancerosas.

**Ubiquitina** Una pequeña proteína de 76 aminoácidos, que puede ser unida covalentemente a otras proteínas, por ubiquitina ligasas, lo que resulta en una variedad de efectos reguladores potenciales que incluyen la detección de la degradación y cambios en la localización o actividad de la proteína ubiquitinada.

**Disomía uniparental (UPD)** Una situación en la que ambos homólogos de un cromosoma son del mismo padre.

**Variante** Cualquier secuencia de ADN que difiera de la secuencia del genoma de referencia.

**Variante de importancia incierta (VUS)** Una clasificación aplicada a las variantes para las cuales el efecto sobre el fenotipo no está claro, y no hay pruebas suficientes para respaldar una clasificación benigna o patógena.

**Alelo de tipo salvaje** Un término utilizado por los genetistas de investigación para indicar el alelo que se encuentra más comúnmente en la población. Los diferentes alelos que se encuentran comúnmente en la población se conocen como polimorfismos, o alelos más raros, variantes. Los genetistas médicos tienden a no usar el término de tipo salvaje y, en cambio, se refieren al genoma de referencia humano (véase también Alelo). Los alelos mutantes son aquellos que han sufrido un cambio de secuencia como resultado de una mutación somática. Las variantes patógenas constitucionales son a menudo referidas por los genetistas de la investigación como alelos "mutantes" (y este término se encontrará en la literatura científica), pero esta terminología no está a favor de los genetistas médicos.

**Inactivación del cromosoma X** El silenciamiento casi total de la expresión de uno de los dos cromosomas X en cada célula femenina de mamífero, con la excepción de los gametos. El proceso se inicia en el desarrollo embrionario temprano y persiste a lo largo de la vida adulta.

## Conflicto de intereses

---

Los autores declaran que no hay intereses en competencia asociados con el manuscrito.

Las secciones principales de este artículo fueron creadas de la siguiente manera:

- - El genoma humano y la variación *por* Maria Jackson.
- - Estructura de cromosomas y trastornos cromosómicos *por* Gerhard HW May
- - Trastornos de un gen *por* Gerhard HW May
- - Los cromosomas sexuales, X e Y *por* Joanna B. Wilson
- - Trastornos mitocondriales *por* Leah Marks
- - Epigenética *por* Maria Jackson.
- - Trastornos complejos *por* Maria Jackson y Leah Marks
- - Cáncer: mutación y epigenética *por* Joanna B. Wilson
- - Genómica *por* Maria Jackson y Joanna B. Wilson
- - Pruebas genéticas en el laboratorio de diagnóstico *por* Maria Jackson y Leah Marks
- - Diagnóstico, manejo y terapia de enfermedades genéticas *por* Leah Marks.
- - Retos en la entrega de un servicio de genética *por* Leah Marks

## Lectura adicional: El genoma humano y la variación.

---

1. Gonzaga-Jauregui C., Lupski JR y Gibbs RA (2012) Secuenciación del genoma humano en la salud y la enfermedad . Annu. Rev. Med. 63 , 35–61 10.1146 / annurev-med-051010-162644 [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
2. Murphy E. (2018) Tipificación forense de ADN . Annu. Rev. Criminol. 1 , 497–515 10.1146 / annurev-criminol-032317-092127 [ [CrossRef](#) ]
3. Richards S., Aziz N., Bale S., Bick D., Das S., Gastier-Foster J. y otros. (2015) Estándares y pautas para la interpretación de variantes de secuencia: una recomendación de consenso conjunto del Colegio Americano de Genética y Genómica Médica y la Asociación de Patología Molecular . Genet. Med. 17 , 405–424 10.1038 / gim.2015.30 [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
4. Samuels ME y Friedman JM (2015) Mosaicos genéticos y el linaje de la línea germinal . Genes (Basilea) 6 , 216–237 10.3390 / genes6020216 [ [artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]

## Estructura cromosómica y trastornos cromosómicos.

---

1. Para obtener más información sobre la genética general, consulte uno de los muchos libros de texto disponibles. Lo siguiente está disponible gratuitamente en línea.
2. Griffiths AJF, Miller JH, Suzuki DT, Lewontin RC y Gelbart WM (2000) Una introducción al análisis genético , 7th edn, WH Freeman, Nueva York, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21766/>

## Los cromosomas sexuales, X e Y.

---

1. Bonora G. y Disteche CM (2017) Aspectos estructurales del cromosoma X inactivo . Phil Trans. R. Soc. B Biol. Sci. 372 , 20160357, (y otros en este volumen de 12 contribuciones a un tema de reunión de discusión 'Inactivación del cromosoma X: un homenaje a Mary Lyon') 10.1098 / rstb.2016.0357 [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
2. Fiot E., Zenaty D., Boizeau P., Haignere J., Dos Santos S. y Leger J. (2016). Dosificación del gen del cromosoma X como determinante del deterioro pre y postnatal del crecimiento y la talla adulta en el síndrome de Turner . EUR. J. endocrinol. 174 , 281–288 10.1530 / EJE-15-1000 [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
3. Gamble T. y Zarkower D. (2012) Determinación del sexo . Biol actual. 22:, 257–262 10.1016 / j.cub.2012.02.054 [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
4. Gilbert SF (2000) Developmental Biology , 6th edn, Determinación cromosómica del sexo en mamíferos Sinauer Associates
5. Lombardi LM, Baker SA y Zoghbi HY (2015) Trastornos *MECP2* : desde la clínica hasta los ratones y la espalda . J. Clin. Invest. 125 , 2914–2923 10.1172 / JCI78167 [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
6. Pinheiro I. y Heard E. (2017) Inactivación del cromosoma X: nuevos actores en el inicio del silenciamiento génico . F1000 Res. , 6 , 344–354 10.12688 / f1000research.10707.1 [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
7. Stevant I., Papaioannour MD y Nef S. (2018) Una breve historia de la determinación del sexo . Mol. Célula. Endocrinol 10.1016 / j.mce.2018.04.004 [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]



8. Tanaka SS y Nishinakamura R. (2014) Regulación de la determinación del sexo masculino: formación de crestas genitales y activación de Sry en ratones . *Célula. Mol. Vida sci.* 71 , 4781–4802 10.1007 / s00018-014-1703-3[ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]

#### Trastornos de un solo gen

---

1. Chial H. (2008) Genética mendeliana: patrones de herencia y trastornos de un solo gen . *Nat. Educación* 1 , 63
2. Davis PB (2001) Fibrosis quística . *Pediatr. Rev.* 22 , 257–264 10.1542 / pir.22-8-257 [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
3. Martiniano SL, Sagel SD y Zemanick ET (2016) Fibrosis quística: un sistema modelo para la medicina de precisión . *Curr. Opin. Pediatr.* 28:, 312–317 10.1097 / MOP.0000000000000351 [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
4. Nopoulos PC (2016) Enfermedad de Huntington: un trastorno degenerativo de un solo gen del estriado . *Los diálogos de la clínica. Neurosci.* 18 , 91–98[ [artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ]
5. Ornitz DM y Legeai-Mallet L. (2017) Acondroplasia: desarrollo, patogénesis y terapia . *Dev. Dyn.* 246 , 291–309 10.1002 / dvdy.24479 [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]