
ALGUNOS DATOS INDISPENSABLES SOBRE GENÉTICA

La primera célula de un embrión contiene toda la información genética que le permitirá la elaboración de los elementos que necesitará el organismo a lo largo de toda su vida. Esta célula se multiplicará para producir los miles de células que constituyen al ser humano y que son idénticas desde el punto de vista genético.

Dentro de cada célula, el material que contiene la información genética se presenta en forma de cromosomas, unos filamentos que se pueden observar a través del microscopio.

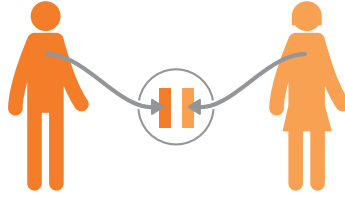
Los cromosomas

LOS DIFERENTES CROMOSOMAS

Todas las células del cuerpo humano, salvo las células reproductoras llamadas gametos (óvulos en las mujeres y espermatozoides en los hombres), contienen en su núcleo la misma cantidad de material genético, 46 cromosomas repartidos en 23 pares. Estos 23 pares de cromosomas difieren entre sí por su tamaño y su estructura.

Existen 22 pares de cromosomas (clasificados del 1 al 22 en orden decreciente en función de su tamaño) llamados autosómicos que son idénticos para los dos sexos. El par 23 está formado por los cromosomas sexuales. Son esenciales para determinar el sexo, siendo diferentes en hombres y mujeres. En las mujeres, el par 23 está formado por dos cromosomas X, uno proveniente de la madre y el otro del padre. En el caso de los hombres, el par 23 está constituido por un cromosoma X proveniente de la madre y un cromosoma Y proveniente del padre.

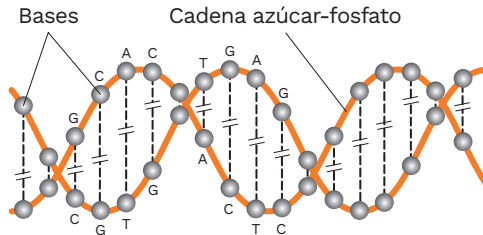
Los núcleos de las células reproductoras son los únicos del cuerpo humano que poseen solo un cromosoma de cada par: contienen solo 23 cromosomas. El óvulo fecundado, resultado de la unión del óvulo y el espermatozoide, contiene el material genético de ambos progenitores, es decir, dos veces 23 cromosomas.



Cada par de cromosomas se formará al azar por una copia de un cromosoma heredado del padre y de una copia de un cromosoma heredado de la madre.

¿CÓMO ES UN CROMOSOMA?

Los cromosomas están constituidos principalmente por ácido desoxirribonucleico, también llamado ADN. El ADN es una molécula muy grande compuesta por diferentes elementos químicos, azúcares y fosfatos, y de elementos nitrogenados llamados bases. La asociación de azúcares, fosfatos y bases constituyen los nucleótidos. Existen cuatro y se diferencian según la naturaleza de la base nitrogenada que los constituye.



El ADN está dispuesto sobre dos hebras enfrentadas y acopladas de forma helicoidal; cada una de las barras de la hélice se compone de asociaciones de pares de bases nitrogenadas.

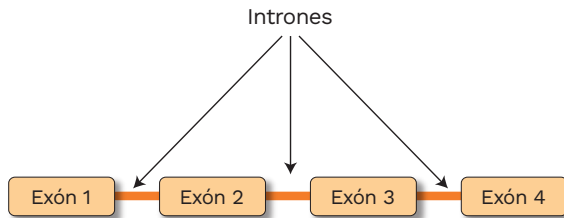
Los genes

¿QUÉ ES UN GEN?

El gen es una porción de ADN que contiene la información para dirigir la fabricación de proteínas. El conjunto de todos los genes determina tanto las características comunes a todos los miembros de una especie como las características propias de cada individuo.

Se ha estimado que cada ser humano posee 20.000 genes diferentes. Cada uno de ellos ocupa un lugar concreto (llamado «locus») en un cromosoma determinado. La molécula de ADN puede entenderse como una secuencia de genes, separada por segmentos de los cuales aún se desconoce la función, pero que podrían jugar un papel en la regulación de su expresión.

En el interior de los genes, se distinguen partes codificantes denominadas «exones» y partes no codificantes, los «intrones». En el núcleo de la célula, un proceso complejo de corta y pega (llamado «splicing») conduce a la eliminación de los intrones y a la agrupación de los exones que son traducidos en proteínas. El conjunto de exones, que denominamos «exoma», ocupa un ámbito de un 2% del espacio en los cromosomas.



En este ejemplo, el gen tiene cuatro exones que controlan la fabricación de la proteína. Pero hay muchos genes que tienen decenas de exones. Los intrones serán eliminados.

¿CÓMO SE TRANSMITEN LOS GENES?

Los genes se transmiten a través de las células reproductoras (óvulos o espermatozoides) de una generación a la siguiente. Los cromosomas van por pares, cada individuo tiene dos copias de cada gen en un par dado de cromosomas: uno se hereda de su madre y el otro de su padre.

Las proteínas, el producto de los genes

¿QUÉ ES UNA PROTEÍNA?

Las proteínas pueden considerarse como las obreras de las células: son indispensables para su estructura, su desarrollo y su funcionamiento. Cada proteína se produce en un momento preciso de la vida del individuo, en una cantidad

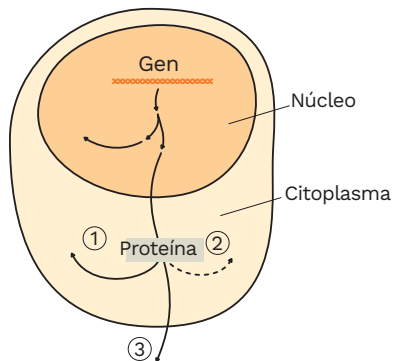
precisa, proporcionando cada una de ellas una función concreta dentro de la célula o en el organismo. Además, las diversas proteínas interactúan entre sí de una forma que evoluciona a lo largo de la vida.

¿CÓMO ESTÁ CONSTITUIDA UNA PROTEÍNA?

Cada proteína está formada por un conjunto de aminoácidos, que siguen un orden preciso, para que la proteína pueda realizar su función normal en el organismo. La cadena así constituida se repliega en el espacio para que la proteína pueda asegurar su relación con otras proteínas.

¿CÓMO SE «FABRICA» UNA PROTEÍNA?

El gen, presente en el núcleo celular, regula la producción de la proteína en la célula. Se trata de un proceso extremadamente complejo, que tendrá lugar en varias etapas y será controlado desde varios niveles.

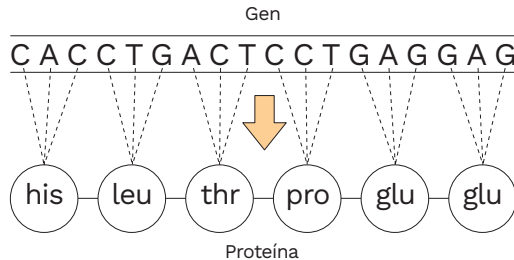


La «fabricación» de la proteína por el gen pasa por varias etapas en el núcleo y, después, en el citoplasma. Tras la eliminación de los intrones en el núcleo, una decodificación permite a la proteína ser traducida en el citoplasma. Según las circunstancias puede entonces ser almacenada (opción 1), degradada (opción 2), o exportada fuera de la célula (opción 3).

¿CÓMO SE EFECTÚA LA TRADUCCIÓN?

Recordemos que la molécula de ADN es una secuencia de cuatro tipos de nucleótidos que se corresponden con los cuatro tipos de bases (Adenina, Timina, Citosina, Guanina). El genoma humano contiene aproximadamente 3 mil mi-

llones de pares de bases. Los genetistas han descubierto el conjunto de reglas de correspondencia que permiten la traducción del mensaje genético: a cada secuencia de tres bases consecutivas en el ADN, corresponde uno de los 20 aminoácidos utilizados para construir las proteínas. Es este «código genético» el que permite la traducción, de los mensajes inscritos en el genoma, en proteínas con funciones muy precisas.



Aquí vemos la correspondencia normal entre tres bases (las iniciales C, A, T y G) consecutivas y sus aminoácidos (las tres letras minúsculas corresponden respectivamente a la Histidina, Leucina, Treonina, Prolina, Ácido Glutámico y Ácido Glutámico).

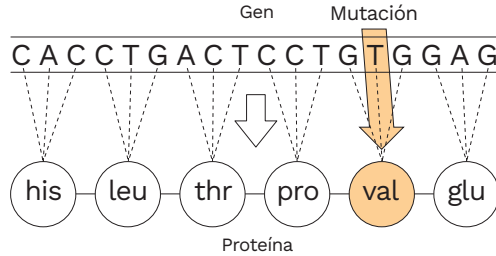
La variabilidad del ADN

VARIANTES GENÉTICAS

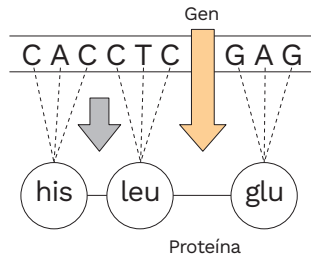
La molécula de ADN no es idéntica de un individuo a otro. Presenta en toda su longitud, ya sea en el gen o entre los genes, un gran número de variaciones de secuencia que se denominan «variantes» genéticas o, incluso, alelos. Las posiciones dentro del genoma en que se encuentran estas variantes son del orden de varios millones. Algunas de estas variantes son muy comunes¹ y otras son más raras.

Estas variaciones son las responsables de la variabilidad genética de los seres humanos. Pueden afectar a una sola base del ADN: se habla entonces de variación de un solo nucleótido (primera figura). O también pueden implicar a varios nucleótidos. También pueden suponer alteraciones de la estructura del ADN comportando, por ejemplo, que los nucleótidos sean «borrados» (segunda figura) o, por el contrario, inseridos.

¹ Mencionemos los tres alelos A, B y O del gen que determina los grupos sanguíneos A, B, O y AB. El número de alelos puede ser mayor, alcanzando varias decenas o incluso centenas. Uno de los genes del sistema HLA tiene más de 500 alelos identificados.



Un ejemplo. Por relación con la figura de la página precedente, el cambio de una sola base (Timina en vez de Adenina) entraña la formación de un aminoácido diferente (Valina en vez de Ácido glutámico) lo que genera entonces dos alelos diferentes, pero sin modificar el tamaño del gen. La proteína está completa, no truncada.



Otro ejemplo. Por relación con la figura de la página precedente, la pérdida (o borrado) de nueve nucleótidos, cambia el tamaño del gen y entraña la fabricación de una proteína reducida de tres aminoácidos. La proteína está incompleta, truncada.

¿CUÁL ES EL IMPACTO DE ESTAS VARIANTES GENÉTICAS?

Su impacto funcional puede ser muy diferente.

- Algunas (llamadas «polimorfismos») pueden no suponer una alteración de la función de la proteína fabricada por el gen, que sigue siendo eficaz.
- Otras variaciones producen ligeras modificaciones cuantitativas o cualitativas de la proteína sin alterar seriamente su función. Tal vez, puedan incrementar ligeramente el riesgo de enfermedad.
- Algunas otras, según sus características y su posición en el gen, pueden suponer una pérdida o alteración de la función de este gen, donde la proteína no se fabrica, o se fabrica en una cantidad mayor o menor a la necesaria, o se produce bajo una forma alterada, truncada, produciendo una actividad nula

o muy reducida, o mal plegada y perdiendo lugares importantes para su actividad enzimática o sus enlaces con otras proteínas. Hablamos entonces de «mutaciones».

MUTACIONES O VARIANTES PATÓGENAS SEGÚN LA TERMINOLOGÍA ACTUAL²

Cuando una mutación toca el ADN de una célula reproductora, se la denomina «germinal». Es trasmisible según las leyes de la herencia; se habla de herencia constitucional. Las mutaciones germinales afectan a todas las células. Son diferentes de las mutaciones adquiridas que aparecen a lo largo del crecimiento o de la vida, que afectan a un órgano o a un tejido, y en las cuales el desorden puede conducir a la aparición de un cáncer, por ejemplo.

Entre las mutaciones germinales es preciso distinguir:

- Aquellas que son útiles, permitiendo, por ejemplo, responder eficazmente a las agresiones de organismos patógenos como los virus. Estas participan en la evolución de las especies.
- Aquellas que son «deletéreas», y que conducen a una disfuncionalidad de una proteína o a la ausencia de la misma. Estas alteraciones provocan perturbaciones de los procesos biológicos responsables de la aparición de una u otra enfermedad hereditaria.

Cuando varios individuos de una misma familia están afectados por una enfermedad hereditaria, habitualmente sucede porque comparten la misma mutación germinal deletérea, es decir, una mutación que tiene las mismas características y la misma posición en el gen que han recibido de un ancestro común. Por el contrario, entre familias diferentes de pacientes, la naturaleza de la mutación y/o su posición en el gen pueden ser diferentes.

² La nomenclatura internacional ha sido modificada con el fin de expresar las variaciones genéticas identificadas según su impacto sobre la función de la proteína. A partir de ahora, en las publicaciones o en las contabilizaciones de los exámenes genéticos, el término «variante patógena» indica que la variante identificada es claramente la causa de la enfermedad, pudiendo sustituir a la palabra mutación. La interpretación es más difícil cuando las variantes identificadas en un paciente son clasificadas como «probablemente patogénicas» o de «significado incierto». Los términos mutación y gen mutado (gen portante de la mutación) aún se utilizan en este libro.

La transmisión de enfermedades en la familia

El modo de transmisión de la enfermedad se obtiene a partir de la determinación de los sujetos afectados y no afectados de esta familia. El árbol genealógico ha de resumir esta información.

Siguiendo las leyes establecidas por Mendel³, los genetistas han identificado cuatro modos principales de transmisión. La transmisión puede ser *autosómica* cuando el gen causante es llevado por un autosoma (cromosoma no determinante del sexo) y *ligada al sexo*⁴ cuando el gen está en el cromosoma X.

LA TRANSMISIÓN AUTOSÓMICA DOMINANTE

Definición

Una enfermedad se transmite según el modelo autosómico dominante cuando:

- El gen causante está en un autosoma (uno de los 22 cromosomas);
- O si la presencia de un solo gen mutado es suficiente para que la enfermedad se manifieste.

El gen normal no puede compensar el efecto del gen mutado, ya que este lo «domina».

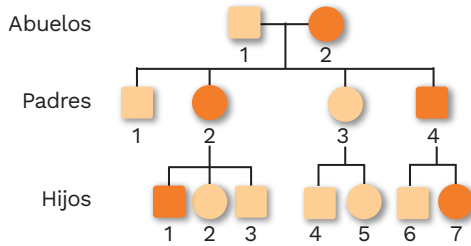
Características generales

- Afecta tanto a las hijas como a los hijos ya que el gen implicado se encuentra en un autosoma y por lo tanto no está ligado al sexo del sujeto.
- Una persona afectada tiene, por lo menos, a uno de sus padres afectado.
- Una persona enferma tiene un 50% de posibilidades de «transmitir» la enfermedad⁵ a cada uno de sus hijos. Que el primer hijo sea sano no significa que el segundo vaya a estar afectado. En cada embarazo el riesgo de que el recién nacido esté afectado es de un 50%, porque cada vez el individuo afectado tiene una posibilidad entre dos de que el gen transmitido sea el mutado, o una suerte entre dos de que el transmitido sea normal (siempre que solo haya un cónyuge afectado).
- La transmisión de las enfermedades autosómicas dominantes ocurre sin salto generacional.
- Una persona que no tiene el gen mutado no puede «transmitir» la enfermedad a sus hijos.

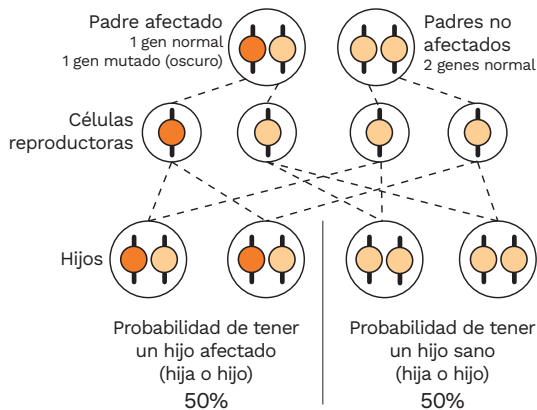
3 Estas leyes básicas de la herencia fueron establecidas por Gregor Mendel en 1865, por lo que a veces se dice transmisión mendeliana.

4 Este tipo de transmisión no se describe en este libro.

5 No se transmite la enfermedad, sino el gen con la mutación responsable de la enfermedad.



En un árbol genealógico, los hombres son representados con cuadrados y las mujeres con círculos. Los sujetos afectados se oscurecen. En esta familia, cuatro personas están afectadas: la abuela, dos de sus hijos (la madre nº 2 y el padre nº 4) y dos de los nietos (nº 1 y nº 7) pertenecientes a diferentes hermanos. Los afectados se encuentran en diferentes generaciones y su reparto aparece en vertical en el árbol genealógico.



He aquí la unión de una persona no afectada con una persona que sí lo está. Cada niño hereda al azar uno u otro de los cromosomas del padre y uno u otro de los cromosomas de la madre.

De esta unión nacen niños de los que el 50% tienen dos genes normales, no están afectados, y el otro 50% ha heredado el gen mutante y están afectados. Estos porcentajes son estadísticos. En una familia determinada puede haber un porcentaje diferente. El azar puede hacer que en una familia de 3 niños, por ejemplo, uno o dos o los tres niños estén afectados.

Estas normas generales tienen algunas excepciones, particularmente:

1. Cuando la mutación no supone necesariamente la aparición de la enfermedad (se dice que la penetrancia es incompleta).
2. Algunas mutaciones son muy antiguas, la enfermedad se ha transmitido a través de varias generaciones de la familia.

En ocasiones ocurre lo contrario, sucede que una persona afectada ha nacido de padres no afectados. Esta aparente excepción a las normas se debe al hecho de que, en uno de los gametos de uno de los padres, durante la fecundación, el gen normal ha sufrido una alteración produciendo una variante patógena. Este fenómeno se llama mutación *de novo* o «neomutación». En las enfermedades de transmisión autosómica dominante, el diagnóstico de la enfermedad puede llevarse a cabo mientras no haya antecedentes familiares. Pero, en los descendientes de este afectado, nos encontraremos con las características habituales del modo autosómico dominante de transmisión.

LA TRASMISIÓN AUTOSÓMICA RECESIVA

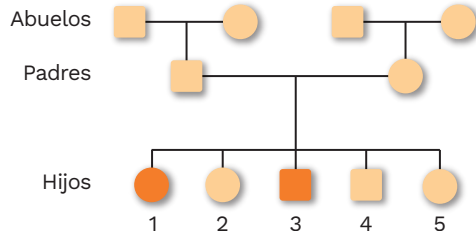
Definición

Una enfermedad se transmite según el modo autosómico recesivo:

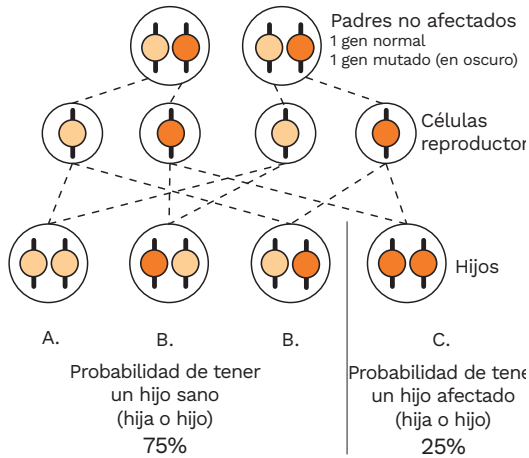
- si el gen causante está en un autosoma (uno de los 22 cromosomas);
- y si la enfermedad se produce cuando los dos genes llevan la misma mutación.

Características generales

- Hay tantas niñas como niños afectados.
- Una persona afectada nace de dos padres sanos, pero ambos portan un gen mutado.
- En cada embarazo, el riesgo de que el niño esté enfermo es del 25%: la persona afectada tiene una posibilidad entre dos de transmitir el gen mutado o una entre dos para transmitir el gen normal.



En esta familia, los abuelos y los padres no están enfermos, pero llevan el gen mutado. La enfermedad ha aparecido en los nietos: una chica (nº 1) y un chico (nº 3). Los demás hermanos no tienen la enfermedad. Los afectados se hallan dentro del mismo grupo de hermanos, lo que da una repartición horizontal en el árbol genealógico.



Esta es la descendencia de una pareja de padres no afectados pero portadores ambos del mismo gen mutado.

Los niños A tienen los dos genes normales, por lo tanto no están afectados. No transmitirán la enfermedad a sus hijos. Los niños B han recibido solo un gen mutado. Tampoco están afectados. La enfermedad surge en los niños C que, independientemente de su sexo, han recibido un gen afectado de su padre y otro gen afectado de su madre.